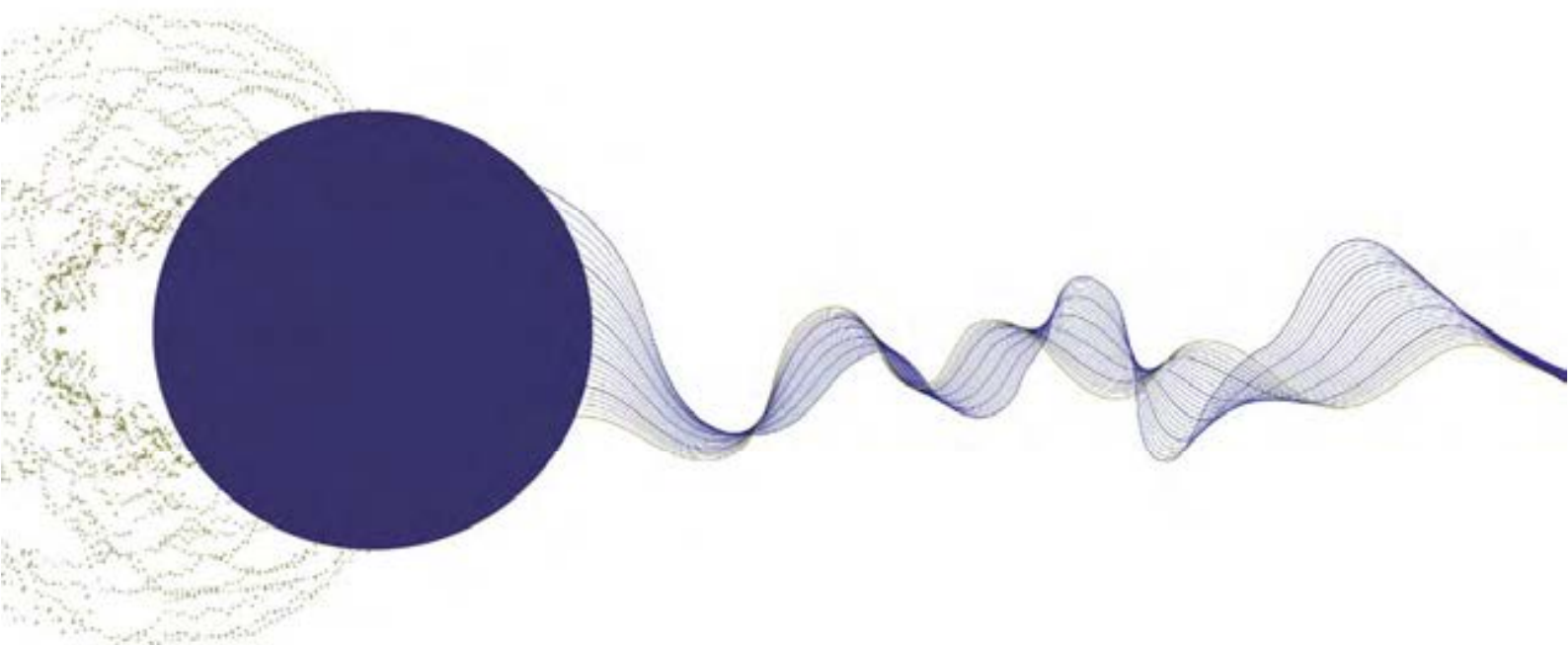




ANALIZA KLINICZNA

PKU GMPPro Delight® stosowany w fenylketonurii u osób powyżej 3. roku życia

WERSJA 2.0

KRAKÓW, CZERWIEC 2026, UZUPEŁNIENIE ANALIZY 10.08.2026



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 1.06.2026

W dniu 10 sierpnia 2026 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OTLI.4130.2.2026 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0)

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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]

Spis treści

Indeks skrótów	6
Najważniejsze informacje	8
Streszczenie	10
1. Wstęp	16
1.1. Cel analizy klinicznej	16
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	16
2. Metodyka analizy klinicznej	18
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	18
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	18
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych	20
2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej	20
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji	21
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	21
2.3.4. Ekstrakcja danych z badań	23
2.3.5. Analiza statystyczna	23
3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	24
3.1. Przeszukanie dla interwencji	24
3.2. Przeszukanie dla komparatorów	27
4. Charakterystyka i ocena homogeniczności włączonych badań	33
4.1. [Redacted]	33
4.2. Charakterystyka badań dla komparatorów	40
4.2.1. Badania dla preparatu PKU Sphere	40
4.2.2. Badanie dla preparatu PKU GMPPro Mix-In	45
4.2.3. Badania dla produktów L-AA	46
4.3. Analiza homogeniczności badań	57
5. Wyniki analizy klinicznej	58
5.1. [Redacted]	58
5.2. Badania dla preparatu PKU Sphere	62
5.2.1. Kontrola stężenia fenyloalaniny we krwi i w osoczu	62
5.2.2. Kontrola stężenia tyrozyny we krwi i w osoczu	65
5.2.3. Stosunek stężenia Phe:Tyr	66
5.2.4. Inne parametry laboratoryjne	67
5.2.5. Spożycie składników odżywczych	67
5.2.6. Parametry antropometryczne	68
5.2.7. Przestrzeganie diety	69
5.2.8. Akceptowalność diety	69
5.2.9. Bezpieczeństwo	71
5.2.10. Jakość życia i ocena neuropsychologiczna	73

5.3.	Badanie dla preparatu PKU GMPPro Mix-In	73
5.3.1.	Kontrola stężenia fenyloalaniny we krwi i osoczu	73
5.3.2.	Kontrola stężenia tyrozyny we krwi i w osoczu	74
5.3.3.	Stosunek stężenia Phe:Tyr	75
5.3.4.	Inne parametry laboratoryjne	75
5.3.5.	Spożycie składników odżywczych	75
5.3.6.	Parametry antropometryczne	75
5.3.7.	Przestrzeganie diety	75
5.3.8.	Akceptowalność diety	76
5.3.9.	Bezpieczeństwo	76
5.3.10.	Jakość życia i ocena neuropsychologiczna	78
5.4.	Badania dla preparatów L-AA	78
5.4.1.	Kontrola stężenia fenyloalaniny we krwi i w osoczu	78
5.4.2.	Kontrola stężenia tyrozyny we krwi i w osoczu	84
5.4.3.	Stosunek stężenia Phe:Tyr	87
5.4.4.	Inne parametry laboratoryjne	89
5.4.5.	Spożycie składników odżywczych	90
5.4.6.	Parametry antropometryczne	91
5.4.7.	Przestrzeganie diety	94
5.4.8.	Akceptowalność diety	95
5.4.9.	Bezpieczeństwo	98
5.4.10.	Jakość życia i ocena neuropsychologiczna	101
6.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	103
7.	Opublikowane przeglądy systematyczne	104
8.	Wnioski	106
9.	Ograniczenia	108
10.	Dyskusja	109
11.	Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	112
	Bibliografia	113
	Spis tabel, wykresów i rysunków	117
Aneks A.	Wyniki wyszukiwania	124
A.1.	Przeszukanie dla interwencji	124
A.1.1.	Strategie wyszukiwania	124
A.1.2.	Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych	127
A.1.3.	Badania wykluczone	128
A.2.	Przeszukanie dla komparatorów	130
A.2.1.	Strategia wyszukiwania	130
A.2.2.	Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych	137
A.2.3.	Badania wykluczone z analizy	138
Aneks B.	Wyniki wyszukiwania w ramach uzupełnienia zgodnie z pismem nr OTLI.4130.2.2026	140
B.1.	Przeszukanie dla interwencji	140
B.2.	Przeszukanie dla komparatorów	143

Aneks C. Charakterystyka badań.....	151
C.1. Delsoglio 2023 (PKU GMPPro Mix-In).....	151
C.2. Badania randomizowane (PKU Sphere, L-AA).....	152
C.2.1. Daly 2019b.....	152
C.2.2. Pinto 2024.....	154
C.2.3. Gokmen-Ozel 2011.....	156
C.2.4. Ahring 2018	157
C.2.5. Ney 2016	159
C.2.6. Tiele 2019.....	160
C.2.7. Daly 2026n.....	162
C.3. Badania nierandomizowane (PKU Sphere, L-AA)	163
C.4. Badania obserwacyjne (PKU Sphere, L-AA)	172
Aneks D. Ocena wiarygodności badań	178
D.1. Delsoglio 2023 (PKU GMPPro Mix-In)	178
D.2. Ocena wiarygodności badań z randomizacją (PKU Sphere, L-AA)	178
D.2.1. Daly 2019b.....	178
D.2.2. Gokmen-Ozel 2011.....	181
D.2.3. Ahring 2018	183
D.2.4. Ney 2016	185
D.2.5. Tiele 2019	188
D.2.6. Pinto 2024.....	190
D.2.7. Daly 2026.....	192
D.3. Ocena wiarygodności badań klinicznych bez randomizacji (PKU Sphere, L-AA)	195
D.4. Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych (PKU Sphere, L-AA).....	196
Aneks E. Analiza dodatkowa dla produktów opartych o glikomakropeptyd.....	198
E.1. Wyniki badań dla preparatów opartych o GMP.....	200
E.1.1. Kontrola stężenia fenyloalaniny we krwi i osoczu	200
E.1.2. Kontrola stężenia tyrozyny we krwi i w osoczu	202
E.1.3. Stosunek stężenia Phe:Tyr.....	203
E.1.4. Inne parametry laboratoryjne	204
E.1.5. Spożycie składników odżywczych	204
E.1.6. Parametry antropometryczne.....	205
E.1.7. Przestrzeganie diety	206
E.1.8. Akceptowalność diety	206
E.1.9. Jakość życia i ocena neuropsychologiczna	216
Aneks F. Formularze stosowane w analizie klinicznej	219
F.1. Formularze oceny wiarygodności badań randomizowanych	219
F.2. Formularz oceny badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE	222
F.3. Formularz oceny jakości badań kliniczno-kontrolnych w skali Newcastle Ottawa (NOS)	222

Indeks skrótów

ACMG	Amerykańskie Kolegium Genetyki Medycznej i Genomiki (<i>American College of Medical and Genomics</i>)
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>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
E.S.PKU	Europejskie Towarzystwo Fenylketonurii i Zaburzeń Pokrewnych Leczonych jak Fenylketonuria (<i>European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GMP	Glikomakropeptyd
ITT	Analiza zgodna z zamiarem leczenia (<i>Intention-to-treat analysis</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (<i>Interquartile range</i>)
L-AA	Dieta bezfenyloalaninowa (<i>Phe free L amino acid</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zamiarem leczenia (<i>modified Intention-to-treat analysis</i>)
MD	Różnica średnich (<i>Mean Difference</i>)
NICE	Narodowy Instytut Doskonałości Zdrowia i Opieki (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NOS	Skala Newcastle–Ottawa (<i>The Newcastle–Ottawa Scale</i>)
nRCT	Badanie kliniczne bez randomizacji (<i>non-randomized controlled trial</i>)
NSPKU	Brytyjskie Towarzystwo na Rzecz Fenylketonurii (<i>The National Society for Phenylketonuria</i>)
OI	Okres interwencji
PE	Ekwiwalent białka (<i>protein equivalent</i>)
Phe	Fenyloalanina (<i>Phenylalanine</i>)

PK	Punkt końcowy
PKU	Fenylketonuria
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RoB2	Ocena ryzyka błędu systematycznego (<i>Risk of Bias version 2</i>)
RTD	Produkty gotowe do wypicia (<i>Ready to drink</i>)
Tyr	Tyrozyna

Najważniejsze informacje

Fenyloketonuria	- Fenyloketonuria (PKU; ang. <i>phenylketonuria</i>) jest rzadką, dziedziczną i nieuleczalną chorobą metaboliczną, która jest spowodowana niedoborem, enzymu hydroksylazy fenyloalaninowej (PHU; ang. <i>phenylalanine hydroxylase</i>), który doprowadza do zwiększenia poziomu fenyloalaniny (Phe; ang. <i>phenylalanine</i>) we krwi, - Zwiększony poziom Phe wpływa na wiele objawów, w tym szczególnie na uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, które mogą być nieodwracalne.
Postępowanie w kontroli choroby	- Kontrola PKU opiera się na wdrożeniu i stosowaniu przez całe życie diety niskofenyloalaninowej ograniczającej podaż Phe w codziennej naturalnej diecie, a więc wykluczeniu produktów bogatych w białko. - Zgodnie z europejskimi wytycznymi u pacjentów z PKU głównym źródłem białka w diecie są preparaty białkozastępcze (preparaty PKU), natomiast źródłem fenyloalaniny przyjmowanej w ściśle, indywidualnie dla każdego pacjenta określonych ilościach - zwyczajowo spożywana żywność o niskiej zawartości białka oraz specjalna żywność niskobiałkowa. - Skuteczność postępowania dietetycznego, będącego podstawą właściwego kontrolowania PKU zależy od jej przestrzegania.
Wyzwania z jakimi zmagają się pacjenci z fenyloketonurią	- Dużym wyzwaniem dla pacjentów z PKU jest przestrzeganie zaleceń dietetycznych (<i>compliance</i>). - Wśród trudności wpływających na brak przestrzegania diety PKU jest przygotowywanie specjalnych białkozastępczych preparatów żywieniowych, jak również ich smak i walory sensoryczne. - Kwestia nieprzestrzegania diety w PKU występuje pomimo obecności na polskim rynku i refundacji szerokiego zakresu niefenyloalaninowych preparatów białkozastępczych (L-AA; ang. <i>Phe free L amino acid</i>). Refundacji w Polsce podlega obecnie wiele preparatów z grupy L-AA w różnych smakach (w tym także preparatów bezsmakowych) i różnej formie (preparaty w postaci proszku oraz preparaty płynne). - Cechą charakterystyczną preparatów L-AA jest bardzo wyrazisty smak i zapach, który często nie jest akceptowany przez pacjentów. Ze względu na te cechy stosowanie preparatów L-AA jest uciążliwe. - Wskazywaną przez wytyczne praktyki klinicznej alternatywą dla L-AA są niskofenyloalaninowe preparaty oparte o glikomakropeptyd (GMP) będący naturalnym składnikiem serwatki pochodzącej z mleka. - Produkty oparte o GMP, który jest naturalnym składnikiem serwatki wyróżniają się spośród stosowanych obecnie preparatów L-AA m.in. biodostępnością, spowolnionym wchłanianiem aminokwasów wpływającym na zmniejszenie dziennych wahań Phe we krwi, właściwościami probiotycznymi, właściwościami smakowymi (większą akceptowalnością smaku) czy wpływem na zmniejszoną łamliwość kości. - Aktualnie w Polsce refundowane są tylko dwa preparaty oparte o GMP – preparat PKU Sphere, który jest dostępny w 5 smakach (wanilia, czekolada, czerwone owoce, cytryna, banan) oraz preparat PKU GMPPro Mix-In (dostępny w opcji bezsmakowej (neutralnej)). - Jak zaznaczają eksperci kluczowe znaczenie w poprawie przestrzegania diety w PKU przez pacjentów ma szeroki zakres i różnorodność preparatów białkozastępczych.
PKU GMPPro Delight®	PKU GMPPro Delight® to nowy preparat białkozastępczy oparty na GMP, który dostępny jest w dwóch smakach tj. smaku owoców tropikalnych (PKU GMPPro Delight® Tropical) i smaku owoców jagodowych (PKU GMPPro Delight® Berry).

PKU GMPPro Delight®
jako istotne
uzupełnienie obecnej
puli preparatów
opartych o
glikomakropeptyd
dostępnych w Polsce

- Preparat PKU GMPPro Delight® pomimo, że podobnie jak PKU Sphere i PKU GMPPro Mix-In® jest oparty o GMP posiada różnice, które sprawiają, że będzie on stanowił istotne uzupełnienie istniejącej oferty produktowej w zakresie produktów niskofenyloalaninowych.
- PKU GMPPro Delight® dostępny jest w 2 wersjach smakowych tj. smaku owoców tropikalnych (PKU GMPPro Delight® Tropical) i smaku owoców jagodowych (PKU GMPPro Delight® Berry). Produkt PKU Sphere dostępny jest w odmiennych niż PKU GMPPro Delight® smakach tj. czekoladowym, waniliowym, smaku czerwonych owoców, bananowym i cytrynowym. Ponadto PKU GMPPro Delight® jest przeznaczony do stosowania w szerszej grupie wiekowej – tzn. pacjentów powyżej 3. roku życia, natomiast PKU Sphere jest przeznaczony do stosowania i refundowany u pacjentów powyżej 4. roku życia. PKU GMPPro Delight® różni się względem ww. preparatu także poziomem zawartości poszczególnych aminokwasów oraz w przeciwieństwie do PKU Sphere zawiera błonnik.
- Drugi dostępny produkt oparty o GMP tzn. PKU GMPPro Mix-In® jest przeznaczony do stosowania w tej samej grupie wiekowej co PKU GMPPro Delight®, ale jest bezsmakowy i przeznaczony do dodawania do gotowych posiłków spożywanych przez pacjentów bez wpływu na walory sensoryczne, z niewielkim wpływem na kaloryczność.
- PKU GMPPro Mix-In® w przeciwieństwie do nieskondensowanych produktów PKU GMPPro Delight® i PKU Sphere zawiera dużą objętość białka w stosunkowo małej dawce i nie zawiera tłuszczów oraz witamin.
- Cechą odróżniającą produkt PKU GMPPro Delight® od dwóch ww. refundowanych obecnie produktów opartych o GMP jest obecność w jego składzie błonnika pokarmowego, który stanowi ważny składnik diety człowieka.

- Różnorodność produktów białkozastępczych stosowanych w PKU, w tym ich smaków, ma kluczowe znaczenie dla poprawy przestrzegania zaleceń dietetycznych przez pacjentów. Potrzebę zwiększania różnorodności tego typu produktów wskazywała Rada Przejrzystości przy AOTMiT oraz sam Prezes AOTMiT w opiniach i rekomendacjach dotyczących 2 syntetycznych preparatów niefenyloalaninowych – PKU Express oraz PKU Cooler. Na duże oczekiwania pacjentów związane z dostępem do różnorodnych produktów białkozastępczych zwrócił uwagę przedstawiciel organizacji pacjentów chorych na PKU („ARS VIVENDI”) w opinii przedstawionej w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu PKU GMPPro Mix-In® opublikowanej w lipcu 2025 roku na BIP AOTMiT.
- Wprowadzenie do refundacji nowego produktu opartego o GMP (PKU GMPPro Delight®), który odróżnia się od dotychczas refundowanych produktów GMP rodzajem dostępnych smaków i zawartością błonnika, zwiększyłoby różnorodność białkozastępczych preparatów stosowanych u pacjentów z PKU. Tym samym pojawienie się nowego refundowanego produktu mogłoby wpłynąć na zwiększenie poziomu przestrzegania restrykcyjnej diety pozostającej wciąż złotym standardem leczenia w PKU.

Zestawienie cech PKU GMPPro Delight i dwóch refundowanych produktów opartych o GMP:

Charakterystyka	PKU GMPPro Delight	PKU Sphere	PKU GMPPro Mix-In
Smak	TAK	TAK	NIE (produkt bezsmakowy)
Smaki	Owoców tropikalnych ^a Owoców jagodowych ^b	Czekoladowy Czerwonych owoców Waniliowy Cytrynowy Bananowy	Nie dotyczy
Typ produktu (skondensowany/ nieskondensowany)	Nieskondensowany	Nieskondensowany	Skondensowany
Tłuszcze	TAK	TAK	NIE
Witaminy	TAK	TAK	NIE
Zawartość błonnika	TAK	NIE	NIE
Wskazanie	Powyżej 3. roku życia	Powyżej 4. roku życia	Powyżej 3. roku życia

PKU GMPPro Delight® Tropical. b) PKU GMPPro Delight® Berry.

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro Delight® stosowanego u osób powyżej 3. roku życia z potwierdzoną fenylketonurią (PKU, ang. *phenylketonuria*), u których dobową tolerancja fenylalaniny pozwala na zastosowanie preparatów glikomakropeptydowych.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL). Przeprowadzono odrębne przeszukiwanie ukierunkowane na identyfikację badań klinicznych z randomizacją, badań klinicznych bez randomizacji (w tym jednoramiennych) i badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu PKU GMPPro Delight® oraz odrębne przeszukiwanie dla komparatorów tj. preparatów opartych o GMP tj. GMPPro Mix-In®, PKU Sphere oraz syntetycznych produktów białkozastępczych, bezfenylalaninowych (L-AA; ang. *Phe free L-amino acid*).

WYNIKI PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie zidentyfikowano opublikowanych badań dla produktu PKU GMPPro Delight®. [REDACTED]

Nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego dotyczącego preparatu PKU GMPPro Delight®. Odnaleziono natomiast jeden przegląd systematyczny Pena 2018, który porównuje ogólnie grupę produktów GMP z produktami L-AA. W związku z faktem, że jest to jedyny przegląd systematyczny dotyczący analizowanych grup produktów zdecydowano o warunkowym włączeniu go do analizy klinicznej.

Ponadto kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 29 badań dla komparatorów:

- 1 badanie dla preparatu PKU GMPPro Mix-In (Delsoglio 2023a),
- 7 badań dla PKU Sphere (2 badania randomizowane, 4 badania nierandomizowane, 1 badanie obserwacyjne),
- 22 badania oceniające produkty L-AA (7 badań randomizowanych, 8 badań nierandomizowanych z grupą kontrolną, 1 badanie jednoramienne, 6 badań obserwacyjnych).

CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie dla PKU GMPPro Mix-In®

Badanie Delsoglio 2023a to wieloośrodkowa seria przypadków typu przed/po (typ IV A wg AOTMiT). Badanie uwzględniało 12 pacjentów z PKU w wieku od 3 do 45 lat. W badaniu uczestniczyli również pacjenci z tyrozynemią – ze względu na przedmiot niniejszej analizy nie opisano tej grupy chorych. Autorzy badania Delsoglio 2023a nie przedstawili informacji o płci pacjentów. W ramach badania pacjenci przyjmowali PKU GMPPro Mix-In® w ilości odpowiadającej zawartości od 1 do 4 saszetek dziennie. Produkt mógł być stosowany jako zamiennik dotychczas stosowanych substytutów białka lub równocześnie z innymi produktami białkozastępczymi. Każda saszetka PKU GMPPro Mix-In® (12,5 g) dostarczała 10 g ekwiwalentu białka i 42 kcal. Okres stosowania interwencji wynosił 28 dni. W badaniu oceniano zmianę stężenia Phe we krwi, spożycie składników odżywczych, objawy ze strony układu pokarmowego, przestrzeganie i akceptowalność diety.

Badania dla PKU Sphere

Zidentyfikowane badania dla preparatu PKU Sphere uwzględniały 2 randomizowane próby kliniczne Daly 2019b i Pinto 2024 w układzie naprzemianległym (*cross-over*), w którym pacjenci otrzymywali naprzemiennie zarówno leczenie eksperymentalne (PKU Sphere), jak i kontrolne (L-AA) w określonej kolejności. Nierandomizowane badania Daly 2020a, Daly 2019a i Daly 2017a były prowadzone w układzie grup równoległych. W badaniu Van Calcar 2022 pacjenci otrzymywali interwencję w sposób sekwencyjny. W jedynym badaniu obserwacyjnym dla PKU Sphere (Harrington 2024) oceniano akceptowalność preparatu PKU Sphere zarówno wśród pacjentów (lub ich opiekunów), jak i dietetyków. Liczba pacjentów w badaniach dla PKU Sphere wynosiła od 12 do 29. Dzienna dawka równoważnika białka z produktów białkozastępczych w Daly 2020a, Daly 2019a i Daly 2019b została wyrażona w postaci mediany i wynosiła 60 g, natomiast w badaniu Daly 2017a dawkę dobierano indywidualnie, a ekwiwalent białka wynosił 20g/35g. Czas stosowania PKU Sphere wynosił od jednego tygodnia do 6 miesięcy. Pierwszorzędnym punktem końcowym w randomizowanym badaniu Daly 2019b była zmiana stężenia Phe w osoczu. W większości pozostałych badań dla PKU Sphere także oceniano stężenie Phe we krwi lub w osoczu. Innymi ocenianymi punktami końcowymi było spożycie składników odżywczych i akceptowalność produktów.

Badania dla L-AA

Jedno z 7 zidentyfikowanych badań randomizowanych dla L-AA tj. badanie Ahring 2018 miało charakter sekwencyjny tj. pacjenci otrzymywali podczas każdej z wizyt w losowej kolejności jeden z 4 produktów. Pozostałe 6 badań było badaniami typu *cross-over*, w których pacjenci otrzymywali naprzemiennie zarówno leczenie eksperymentalne, jak i kontrolne w określonej kolejności. Badania były prowadzone bez zaślepienia, z wyjątkiem badania Ahring 2018, w którym zaślepiony pozostawał lekarz przydzielający w sposób losowy kolejność stosowania

produktów. Spośród 8 badań nierandomizowanych dla L-AA 5 przeprowadzono w układzie grup równoległych. W pozostałych 3 badaniach, pacjenci otrzymywali interwencję i kontrolę w sposób sekwencyjny. Populację wszystkich badań niezależnie od metodyki stanowili pacjenci z potwierdzoną PKU. W badaniu Tiele 2019 uczestniczyli także zdrowi pacjenci (bez PKU), którzy stanowili dodatkową grupę kontrolną (nie podlega ocenie w niniejszej analizie). Liczebność pacjentów w poszczególnych badaniach wynosiła od 8 do 30, a wiek wahał się od 3 do 49 lat. Mężczyźni stanowili od 13% do 86% włączonych pacjentów.

Dawkowanie produktów L-AA było przedstawiane odmiennie przez autorów każdego z badań. Dla przykładu porcja białka z produktów białkozastępczych w badaniu Daly 2019b i Gokmen-Ozel 2011 została wyrażona w postaci mediany i wynosiła około 60 g, natomiast w badaniach nierandomizowanych podano informację o dostarczonym ekwiwalencie białka w przeliczeniu na różną wagę preparatu (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. Okres stosowania ocenianych produktów białkozastępczych wynosił od 8 dni do 36 miesięcy.

W większości badań dla L-AA podawano wyniki dotyczące kontroli stężenia Phe we krwi lub w osoczu. W poszczególnych pracach oceniano także inne parametry laboratoryjne, spożycie składników odżywczych i akceptowalność. W jednym z badań oceniono również jakość życia pacjentów.

WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

Ze względu na duże zróżnicowanie i heterogeniczność pomiędzy danymi dla preparatu PKU GMPPro Delight® i badaniami dla komparatorów w zakresie metodyki i prezentacji danych niemożliwe było porównywanie wyników dla PKU GMPPro Delight® i komparatorów. Przedstawiono i omówiono wyniki odrębnie dla interwencji i dla komparatorów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosowanie preparatu PKU GMPPro Mix-In®

Spośród 9 pacjentów podlegających ocenie u 7 (78%) stężenie Phe pozostawało w określonej przez wytyczne praktyki klinicznej normie (<600 µmol/L). Średnie stężenie Phe na początku badania wynosiło 383 µmol/L a pod koniec badania było niższe i wyniosło 335 µmol/L.

Przestrzeganie diety z zastosowaniem PKU GMPPro Mix-In® (*compliance*) wynosiło 85%. Satysfakcję z bezsmakowej formy PKU GMPPro Mix-In® deklarowało 67% pacjentów. Bezsmakowa forma produktu PKU GMPPro Mix-In® i możliwość jego łatwego łączenia z innymi potrawami była źródłem zadowolenia nie tylko pacjentów, ale także rodziców chorujących dzieci. Rodzice wskazywali satysfakcję z faktu, że preparat może być dyskretnie mieszany z potrawami i jest w tych potrawach niewyczuwalny przez dzieci.

Właściwość PKU GMPPro Mix-In® polegająca na braku wpływu na smak innych potraw sprawiała, że pacjenci łączyli z powodzeniem ten produkt z bardzo różnymi potrawami, najczęściej z koktajlami i sokami, ale także z potrawami o mocnym smaku, owsianką, lemoniadą i lodami, budyniem czy sałatką owocową.

W badaniu Delsoglio 2023a nie raportowano danych dotyczących jakości życia pacjentów.

Stosowanie preparatu PKU Sphere

Mediany stężenia Phe w trakcie stosowania preparatu PKU Sphere mieściły się w normach wyznaczonych przez europejskie wytyczne. Obserwowano zmiany stężenia Phe w ciągu dnia, ale wartości te nie przewyższały norm.

Nie obserwowano znaczących różnic w poziomie Tyr jak również w stosunku Phe: Tyr względem początku obserwacji pacjentów stosujących PKU Sphere.

U pacjentów stosujących PKU Sphere odnotowywano znamiennej statystycznie wzrost wskaźnika BMI i wzrost osób z nadwagą względem początku obserwacji. Wśród pozostałych parametrów antropometrycznych nie obserwowano znamienych statystycznie różnic względem początku obserwacji.

Produkt PKU Sphere był dobrze tolerowany, a poziom akceptowalności w zakresie smaku lub wygody stosowania oceniany był przez pacjentów na odpowiednio 85% i 70%. W badaniach dla PKU Sphere nie raportowano poziomu przestrzegania diety oraz jakości życia pacjentów względem wartości wyjściowych.

Stosowanie produktów L-AA

W badaniach uwzględniających produkty L-AA obserwowano kontrolę stężenia Phe we krwi pacjentów. W żadnym ze zidentyfikowanych badań końcowe wartości median nie przekraczały określonych poprzez wytyczne norm stężenia tego aminokwasu we krwi.

Wyniki badań wykazały, że stosowanie produktów L-AA nie wpływało na zmiany stężenia Tyr we krwi lub powodowało nieznaczny wzrost lub spadek tego aminokwasu co nie zmieniało się lub nieznacznie zwiększało się po posiłku. W większości badań dla L-AA obserwowano redukcję stosunku Phe: Tyr co jest typowe ze względu na brak Phe w tego typu produktach.

Stosowanie różnego rodzaju produktów L-AA nie wpływało na poziom innych niż Phe i Tyr parametrów laboratoryjnych oraz na zmiany w spożywaniu poszczególnych składników spożywczych. W badaniach obserwowano nieznaczne zmiany w wartościach parametrów antropometrycznych.

W badaniach dla produktów L-AA nie przedstawiano danych dotyczących przestrzegania diety. Akceptowalność była na zróżnicowanym poziomie. W jednym z badań (Ney 2016) większość pacjentów pozytywnie oceniała komfort stosowania i przygotowywania posiłków z L-AA, ale uwzględniając ich stosowania poza domem, pozytywnie oceniło mniej niż połowa.

Niejednoznaczna ocena akceptowalności produktów L-AA występowała u pacjentów z badania Tiele 2019, w którym połowa pacjentów odnosiła się do smaku stosowanych preparatów L-AA w sposób pozytywny lub neutralny, a druga połowa oceniała smak tych produktów negatywnie. Z kolei akceptowalność preparatów L-AA w badaniu Lim 2007 oscylowała w granicach oceny obojętnej. W badaniu Proserpio 2018 wykazano relatywnie dobry wynik w tzw. „ocenie pożądalności konsumpcyjnej” preparatów L-AA u pacjentów przestrzegających diety (średnia 4,69

maksymalnie 7 punktów). Gorsze wyniki dotyczące akceptowalności L-AA przedstawiali pacjenci nieprzestrzegający diety (2,55 na maksymalnie 7 punktów).

WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA



Stosowanie preparatu PKU GMPPro Mix-In®

W badaniu Delsoglio 2023 dokonano analizy występowania jelitowo-żołądkowych zdarzeń niepożądanych uwzględniających łącznie pacjentów z PKU i tyrozyნიemią. Pod koniec stosowania preparatu tolerancja ze strony przewodu pokarmowego była stabilna. U 14 pacjentów nie wystąpiły żadne nowe tego typu zdarzenia względem tych raportowanych na początku badania. U 3 pacjentów stosujących PKU GMPPro Mix-In® ustąpiły raportowane na początku badania zdarzenia niepożądane w postaci zaparć (1 pacjent), dyskomfortu w jamie brzusznej (1 pacjent) oraz gazów i odbijania (1 pacjent).

Stosowanie preparatu PKU Sphere

Autorzy badań oceniających PKU Sphere nie raportowali danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego preparatu.

Stosowanie produktów L-AA

Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu Ney 2016 u żadnego pacjenta stosującego L-AA nie wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, jak również ciężkie zdarzenie niepożądane. W pozostałych badaniach nie raportowano punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem produktów z grupy L-AA.

JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW

Nie zidentyfikowano danych dotyczących jakości życia pacjentów w badaniach dla produktów opartych o GMP tj. PKU GMPPro Delight®, PKU GMPPro Mix-In® i PKU Sphere. Z kolei w badaniu Ney 2016 uwzględniającym ocenę produktów L-AA jakość życia pacjentów została oceniona za pomocą 4 narzędzi: Ocena jakości życia związana ze stosowaniem diety L AA została uwzględniona w badaniu randomizowanym Ney 2016. W badaniu uwzględniono:

- kwestionariusz oceny funkcji wykonawczych (BRIEF; ang. *Behavior Rating Inventory of Executive Function*),
- Test Wykonawczy Funkcji Delis-Kaplan,
- Baterie Neuropsychologicznych Komputerowych Testów z Cambridge (ang. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*),
- skalę oceny lęku Becka (BAI).

Wyniki wykazały, że oceniony kwestionariuszem BRIEF stan neuropsychologiczny pacjentów stosujących produkty białkozastępcze L-AA mieścił się w normie wynoszącej <50 punktów. W przypadku testu Wykonawczej Funkcji

Delis-Kaplan wyniki dla wszystkich składowych wskazywały na brak większych odstępstw od przyjętej wartości normy (średnia norma = 10 (SD = 3)). Ocena neuropsychologiczna pacjentów stosujących preparaty L-AA na podstawie Baterii Neuropsychologicznych Komputerowych Testów z Cambridge wykazała wyższą w stosunku do średniej wartości normatywnej (0; SD = 1)) wydajność neuropsychologiczną w niemal wszystkich ocenianych domenach z wyjątkiem myślenia początkowego. Według oceny przeprowadzonej skalą BAI, 75% pacjentów stosujących produkty L-AA zgłaszało minimalny lęk, a 25% łagodny do umiarkowanego.

WNIOSKI

PKU GMPPro Delight® to nowy preparat białkozastępczy, który podobnie jak inne preparaty oparte o GMP zapewnia stabilne poziomy PHE we krwi pacjentów z PKU. Spośród obecnie refundowanych dwóch preparatów zawierających GMP tj. PKU Sphere i PKU GMPPro Mix-In, PKU GMPPro Delight® wyróżnia się zawartością błonnika.

Co więcej, PKU GMPPro Delight® charakteryzuje się niską kalorycznością i niewielką zawartością tłuszczu, a jednocześnie zawiera kwas dokozaheksaenowy (DHA; ang. *docosahexaenoic acid*). Ponadto oceniana interwencja w przeciwieństwie do PKU GMPPro Mix-In ma określone smaki (PKU GMPPro Delight® Tropical i (PKU GMPPro Delight® Berry), które jednocześnie różnią się od dostępnych smaków preparatu PKU Sphere.

Różnice w składzie i w walorach smakowych względem obecnie refundowanych PKU GMPPro Mix-In® i PKU Sphere sprawiają, że PKU GMPPro Delight® jest opcją zwiększającą dostępność i różnorodność produktów białkozastępczych dla chorych z fenyloketonurią.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro Delight® stosowanego u osób powyżej 3. roku życia z potwierdzoną fenylketonurią (PKU, ang. *phenylketonuria*), u których dobową tolerancja feniloalaniny pozwala na zastosowanie preparatów glikomakropeptydowych.

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 (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

Tabela 1.
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Obszar	Opis
Populacja	Pacjenci powyżej 3. roku życia z potwierdzoną fenylketonurią, u których dobową tolerancja feniloalaniny pozwala na zastosowanie preparatów glikomakropeptydowych
Interwencja	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro Delight® (PKU GMPPro Delight® Tropical i PKU GMPPro Delight® Berry)
Komparator*	• Preparaty pochodzenia naturalnego, wyprodukowane na bazie glikomakropeptydu (GMP); objęte refundacją w Polsce w populacji docelowej: ◦ PKU Sphere, ◦ GMPPro Mix-In. • syntetyczne preparaty białkozastępcze: ◦ syntetyczne preparaty białkozastępcze, bezfeniloalaninowe, skondensowane (objęte refundacją w Polsce w populacji docelowej), ◦ syntetyczne preparaty białkozastępcze, bezfeniloalaninowe, nieskondensowane (objęte refundacją w Polsce w populacji docelowej).
Punkty końcowe	• Stężenie Phe we krwi i w osoczu, • stężenie Tyr we krwi i stosunek Phe: Tyr, • inne parametry laboratoryjne, • akceptowalność preparatu, • zadowolenie ze stosowanego preparatu, • spożycie składników odżywczych, • parametry antropometryczne, • profil bezpieczeństwa, • jakość życia i ocena neuropsychologiczna, • przestrzeganie diety i zaleceń terapeutycznych (<i>compliance</i>).

Obszar	Opis
Metodyka	• Badania kliniczne z randomizacją, • badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), w tym opisy przypadków, • przeglądy systematyczne.

a) Lista konkretnych produktów wchodzących w skład wymienionych komparatorów została przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego.

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 tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- ocena 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.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono dwa przeszukania systematyczne. Celem pierwszego przeszukania było odnalezienie doniesień naukowych dla interwencji (Tabela 2). Spodziewając się braku badań porównujących interwencję z komparatorami, co jest charakterystyczne dla doniesień z obszaru fenyloketonurii, w ramach analizy klinicznej przeprowadzono również drugie przeszukania systematyczne, którego celem było odnalezienie doniesień naukowych dla komparatorów (produktów opartych na GMP tj. PKU Sphere®, PKU GMPPro Mix-In® oraz dla syntetycznych produktów białkozastępczych (Tabela 3). Przeszukanie to przeprowadzono w oparciu o aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę HTA Consulting w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie produktu PKU GMPPro Mix-In® opublikowanego na BIP AOTMiT w 2025 roku [2].

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	• Pacjenci chorzy na fenyloketonurię Poszukiwano badań dla populacji odpowiadającej PICOS (pacjenci w wieku powyżej 3. roku życia, z potwierdzoną fenyloketonurią, u których dobową tolerancja fenyloalaniny pozwala na zastosowanie preparatów	Badania uwzględniające wyłącznie pacjentów w wieku <3 lat

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	glikomakropeptydowych), uwzględniano także populację mieszaną odnośnie do wieku pacjenta, ale obejmującą chorych w wieku >3 lat	
Interwencja	• Preparat oparty o GMP: środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro Delight® (PKU GMPPro Delight® Tropical i PKU GMPPro Delight® Berry)	x
Komparator ^a	• Preparaty pochodzenia naturalnego, powstałe na bazie glikomakropeptydu (GMP); objęte refundacją w Polsce w populacji docelowej: ○ PKU Sphere, ○ PKU GMPPro Mix-In. • Syntetyczne preparaty białkozastępcze: ○ syntetyczne preparaty białkozastępcze, bezfenyloalaninowe, skondensowane (objęte refundacją w Polsce w populacji docelowej), ○ syntetyczne preparaty białkozastępcze, bezfenyloalaninowe, nieskondensowane (objęte refundacją w Polsce w populacji docelowej).	x
Punkty końcowe	• stężenie Phe we krwi i w osoczu, • stężenie Tyr we krwi i stosunek Phe: Tyr, • inne parametry laboratoryjne, • akceptowalność preparatu, • zadowolenie ze stosowanego preparatu, • spożycie składników odżywczych, • parametry antropometryczne, • profil bezpieczeństwa, • jakość życia i ocena neuropsychologiczna, • przestrzeganie diety i zaleceń terapeutycznych (compliance).	x
Metodyka	• Badania kliniczne z randomizacją • badania kliniczne bez randomizacji, w tym jednoramienne, • badania obserwacyjne i opisowe (efektywności rzeczywistej), w tym opisy pojedynczych przypadków, • przeglądy systematyczne.	• Opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych, • doniesienia konferencyjne.	x

a) Lista konkretnych produktów wchodzących w skład wymienionych komparatorów została przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego.

Tabela 3.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatorów

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	• Pacjenci chorzy na fenylketonurię Poszukiwano badań dla populacji odpowiadającej PICOS (pacjenci w wieku powyżej 3. roku życia, z potwierdzoną fenylketonurią, u których dobową tolerancja fenylalaniny pozwala na zastosowanie preparatów glikomakropeptydowych), uwzględniano także populację mieszaną odnośnie do wieku pacjenta, ale obejmującą chorych w wieku >3 lat	Badania uwzględniające wyłącznie pacjentów w wieku <3 lat
Interwencja	• Preparaty pochodzenia naturalnego, powstałe na bazie glikomakropeptydu (GMP); objęte refundacją w Polsce w populacji docelowej: ○ PKU Sphere, ○ PKU GMPPro Mix-In. • Syntetyczne preparaty białkozastępcze: ○ syntetyczne preparaty białkozastępcze, bezfenyloalaninowe, skondensowane (objęte refundacją w Polsce w populacji docelowej), ○ syntetyczne preparaty białkozastępcze, bezfenyloalaninowe, nieskondensowane (objęte refundacją w Polsce w populacji docelowej). • Poszukiwano badań z uwzględnieniem konkretnych nazw preparatów L-AA, ale zdecydowano także o włączeniu badań dla L-AA, w których nie podano konkretnej nazwy stosowanego preparatu.	x
Komparator ^a	Dowolny lub brak komparatora	x
Punkty końcowe	• stężenie Phe we krwi i w osoczu, • stężenie Tyr we krwi i stosunek Phe: Tyr, • inne parametry laboratoryjne,	x

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• akceptowalność preparatu, • zadowolenie ze stosowanego preparatu, • 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 i opisowe (efektywności rzeczywistej).	• Opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych, • doniesienia konferencyjne.	x

a) Lista konkretnych produktów wchodzących w skład wymienionych komparatorów została przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego.

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

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.

W ramach przeszukania dla interwencji przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji oraz populacji, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania dla interwencji 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 ostatecznej 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 (■■■■■).

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3]. 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,
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Aneks, A.1).
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA).

Przeszukania źródeł informacji medycznej dla interwencji przeprowadzono w marcu 2026 roku, a dla komparatorów w listopadzie 2025 roku z aktualizacją w marcu 2026 roku. W sierpniu 2026 roku w odpowiedzi na pismo nr OTLI.4130.2.2026 dokonano uzupełnienia analizy klinicznej i przeprowadzono aktualizację przeszukań zarówno dla interwencji, jak i komparatorów.

2.3.2. 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%.

2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Przeprowadzono ocenę wiarygodności dla opublikowanych doniesień 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. 6.5) 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.

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 wieloośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekutywną 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).

Przeglądy systematyczne oceniano przy użyciu skali AMSTAR II [5].

2.3.4. Ekstrakcja danych z badań

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

2.3.5. Analiza statystyczna

Analiza miała charakter opisowy. Nie było możliwe prezentowanie parametrów względnych lub bezwzględnych porównujących poszczególne produkty.

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci mediany i zakresu lub średniej i odchylenia standardowego/przedziału ufności (SD / 95%CI).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Przeszukanie dla interwencji

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 881 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 733 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 11 pozycji bibliograficznych. Nie zidentyfikowano opublikowanych badań dla produktu PKU GMPPro Delight®.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

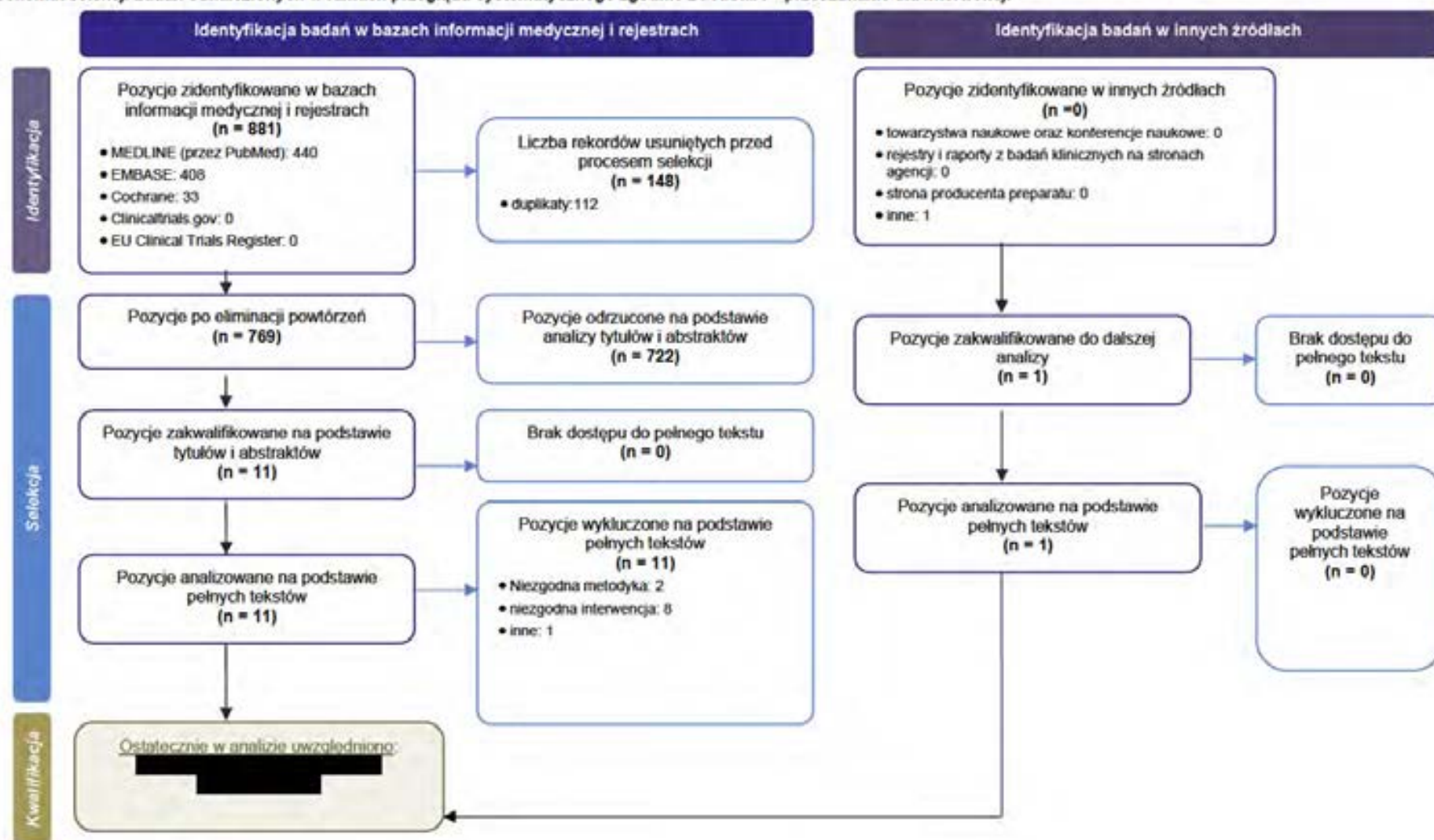
[REDACTED] (Tabela 4, Rysunek 1).

W toku przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego uwzględniającego preparat PKU GMPPro Delight®. Zidentyfikowano natomiast jeden przegląd systematyczny Pena 2018 [7] porównujący skuteczność preparatów z grupy GMP i L-AA. Przegląd Pena 2018 nie spełniał kryteriów włączenia do analizy klinicznej, niemniej w związku z faktem, że jest to jedyny przegląd systematyczny dotyczący analizowanych grup produktów (GMP, L-AA) zdecydowano o warunkowym włączeniu go do analizy klinicznej i opisaniu w Rozdz. 7.

W wyniku aktualizacji przeszukania przeprowadzonej 3 sierpnia 2026 roku w odpowiedzi na pismo z dnia 24 lipca 2026 roku, znak pisma OTLI.4130.2.2026 odnaleziono łącznie 35 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 31 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty nie zakwalifikowano żadnej publikacji, zatem nie zidentyfikowano opublikowanych między 18 marca a 3 czerwca 2026 roku badań dla produktu PKU GMPPro Delight® (Rysunek 2).

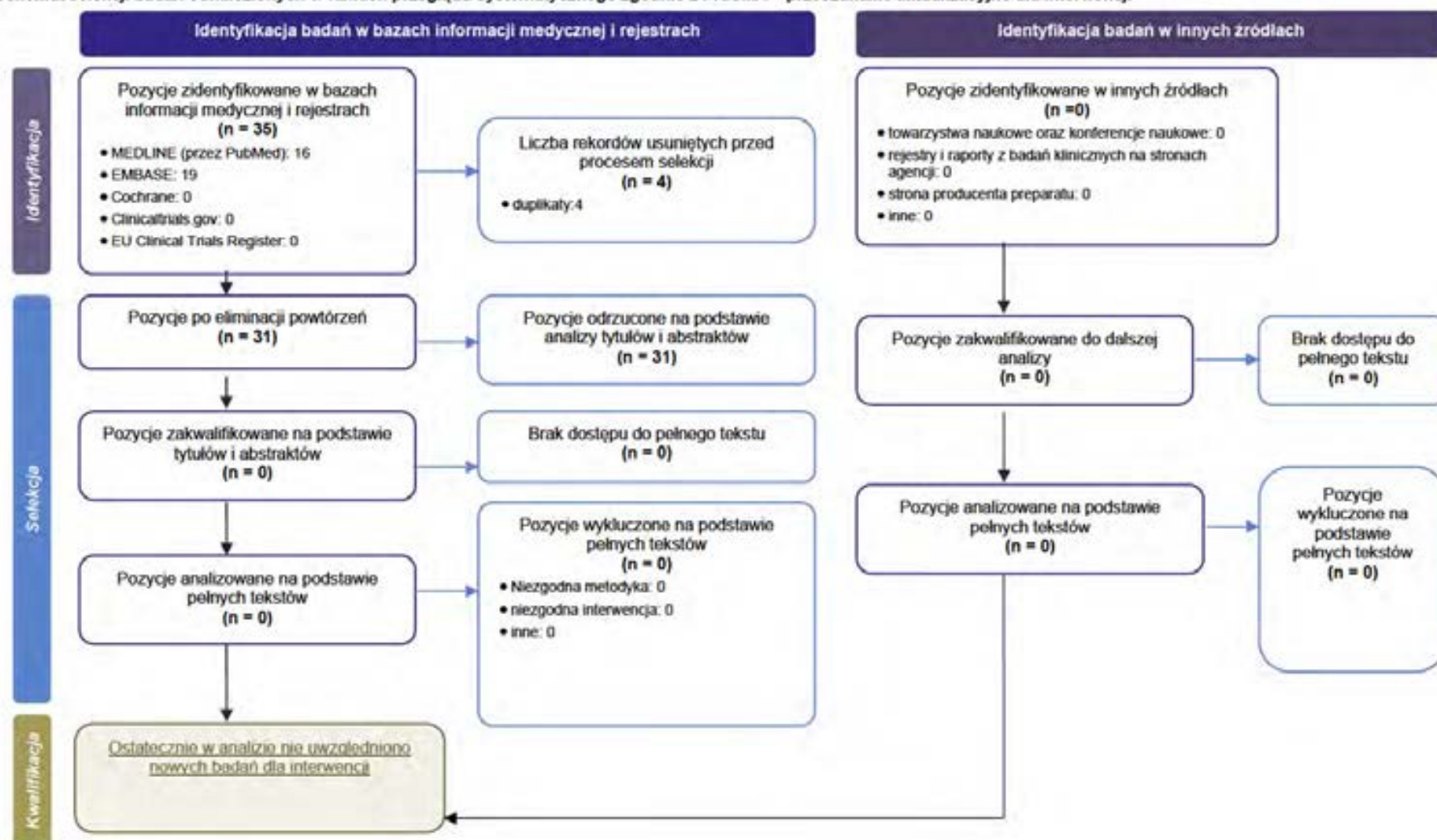
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla interwencji



Rysunek 2.

Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukiwanie aktualizacyjne dla interwencji



3.2. Przeszukanie dla komparatorów

W wyniku przeprowadzonej w listopadzie 2025 roku aktualizacji przeszukania oryginalnie ujętego w analizie klinicznej do wniosku o finansowanie produktu PKU GMPPro Mix-In® [2] odnaleziono łącznie 116 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 92 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 4 pozycje bibliograficzne. Odnaleziono i zakwalifikowano natomiast jedno nowe badanie dla produktu L-AA (Rohde 2025, Tabela 5, Rysunek 3).

W marcu 2026 roku przeprowadzono drugą aktualizację ww. przeszukania. Odnaleziono łącznie 238 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 220 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 1 pozycję bibliograficzną. Odnaleziono jedno nowe badanie oceniające produkt L-AA (Tosi 2025) (Rysunek 4).

W wyniku trzeciej aktualizacji przeszukania przeprowadzonej 3 sierpnia 2026 roku w odpowiedzi na pismo z dnia 24 lipca 2026 roku, znak pisma OTLI.4130.2.2026 odnaleziono łącznie 213 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 198 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 1 pozycję bibliograficzną, włączając do analizy 1 nowe badanie dla produktu L-AA (Daly 2026, Tabela 5, Rysunek 5).

Kryteria włączenia badań dla komparatorów klinicznej spełniło ostatecznie 29 badań, w tym:

- 1 badanie dla produktu PKU GMPPro Mix-In (Delsoglio 2023a),
- 7 badań dla produktu PKU Sphere, w tym:
 - 2 badania randomizowane (Daly 2019b, Pinto 2024),
 - 4 badania bez randomizacji z grupą kontrolną (Van Calcar 2022, Daly 2020a, Daly 2019a, Daly 2017),
 - 1 badanie obserwacyjne (Harrington 2024).
- 21 badań dla preparatów L-AA, w tym:
 - 7 badań randomizowanych (Daly 2019b, Ahring 2018, Gokmen-Ozel 2011, Tiele 2019, Ney 2016, Pinto 2024, Daly 2026),
 - 8 badań bez randomizacji z grupą kontrolną (Daly 2020a, Daly 2017, Daly 2019a, Daly 2019c, MacLeod 2010, Zaki 2016, van Calcar 2009, Daly 2021),
 - 1 badanie bez randomizacji i bez grupy kontrolnej (badanie jednoramienne, Rohde 2025),
 - 6 badań obserwacyjnych (Lim 2007, Gokmen-Ozel 2009, Proserpio 2018, Pena 2021, Pinto 2017, Tosi 2025; Tabela 5).

Tabela 5.
Badania włączone do analizy klinicznej

L.p.	Uwzględniony preparat	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Delsoglio 2023a				
2.	PKU GMP Pro Mix-In®	Delsoglio 2023a	Publikacja pełnotekstowa	[8]
Harrington 2024				
3.	PKU Sphere	Harrington 2024	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[9]
Van Calcar 2022				
1.	PKU Sphere	Van Calcar 2022	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[10]
Daly 2017a				
2.	PKU Sphere, L-AA	Daly 2017a	Publikacja pełnotekstowa	[11]
3.		Daly 2016a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[12]
4.		Daly 2015	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[13]
Daly 2019a (long term study)				
5.	PKU Sphere, L-AA	Daly 2019a	Publikacja pełnotekstowa	[14]
6.		Daly 2020b	Publikacja pełnotekstowa	[15]
7.		Daly 2018a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[16]
8.		Daly 2017b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[17]
Daly 2019b (24h study)				
9.	PKU Sphere, L-AA	Daly 2019b	Publikacja pełnotekstowa	[18]
10.		Daly 2018b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[19]
Pinto 2024				
11.	PKU Sphere, L-AA	Pinto 2024	Publikacja pełnotekstowa	[20]
Daly 2020a				
12.	PKU Sphere	Daly 2020a	Publikacja pełnotekstowa	[21]
Delsoglio 2023b				
13.	GMP Mix-In	Delsoglio 2023b	Publikacja pełnotekstowa	[22]
Daly 2021				
14.	L-AA	Daly 2021	Publikacja pełnotekstowa	[23]
Pena 2021				
15.	L-AA	Pena 2021	Publikacja pełnotekstowa	[24]
Pinto 2017				
16.	L-AA	Pinto 2017	Publikacja pełnotekstowa	[25]
17.		Pinto 2016	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[26]
Ney 2016				
18.	L-AA	Ney 2016a	Publikacja pełnotekstowa	[27]
19.		Ney 2016b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[28]
20.		Ney 2017	Publikacja pełnotekstowa	[29]
21.		Ney 2018	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[30]
22.		Stroup 2017a	Publikacja pełnotekstowa	[31]
23.		Stroup 2017b	Publikacja pełnotekstowa	[32]
24.		Stroup 2018a	Publikacja pełnotekstowa	[33]
25.		Stroup 2018b	Publikacja pełnotekstowa	[34]
26.		Stroup 2017c	Publikacja pełnotekstowa	[35]

L.p.	Uwzględniony preparat	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
27.		Stroup 2017d	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[36]
28.		Stroup 2016	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[37]
29.		NCT01428258	Raport z clinicaltrials.gov	[38]
Tiele 2019				
30.	L-AA	Tiele 2019	Publikacja pełnotekstowa	[39]
31.		Daly 2019d	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[40]
Proserpio 2018				
32.	L-AA	Proserpio 2018a	Publikacja pełnotekstowa	[41]
33.		Proserpio 2018b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[42]
Daly 2019c				
34.	L-AA	Daly 2019c	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[43]
Ahring 2018				
35.		Ahring 2018	Publikacja pełnotekstowa	[44]
36.	L-AA	Ahring 2017	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[45]
37.		Ahring 2016	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[46]
Gokmen-Ozel 2011				
38.	L-AA	Gokmen-Ozel 2011	Publikacja pełnotekstowa	[47]
39.		MacDonald 2008	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[48]
Zaki 2016				
40.	L-AA	Zaki 2016	Publikacja pełnotekstowa	[49]
Daly 2016b				
41.	L-AA	Daly 2016b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[50]
MacLeod 2010				
42.	L-AA	MacLeod 2010	Publikacja pełnotekstowa	[51]
Van Calcar 2009				
43.	L-AA	Van Calcar 2009a	Publikacja pełnotekstowa	[52]
44.		Van Calcar 2009b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[53]
Gokmen-Ozel 2009				
45.	L-AA	Gokmen-Ozel 2011	Publikacja pełnotekstowa	[54]
Lim 2007				
46.	L-AA	Lim 2007	Publikacja pełnotekstowa	[55]
Rohde 2025 ^a				
47.	L-AA	Rohde 2025	Publikacja pełnotekstowa	[56]
Tosi 2025 ^b				
48.	L-AA	Tosi 2025	Publikacja pełnotekstowa	[57]
Daly 2026 ^c				
49.	L-AA	Daly 2026	Publikacja pełnotekstowa	[58]

Wszystkie badania – oprócz Rohde 2025 i Tosi 2025 zostały odnalezione w ramach przeglądu systematycznego opisanego i opublikowanego na BIP AOTMIT [2].

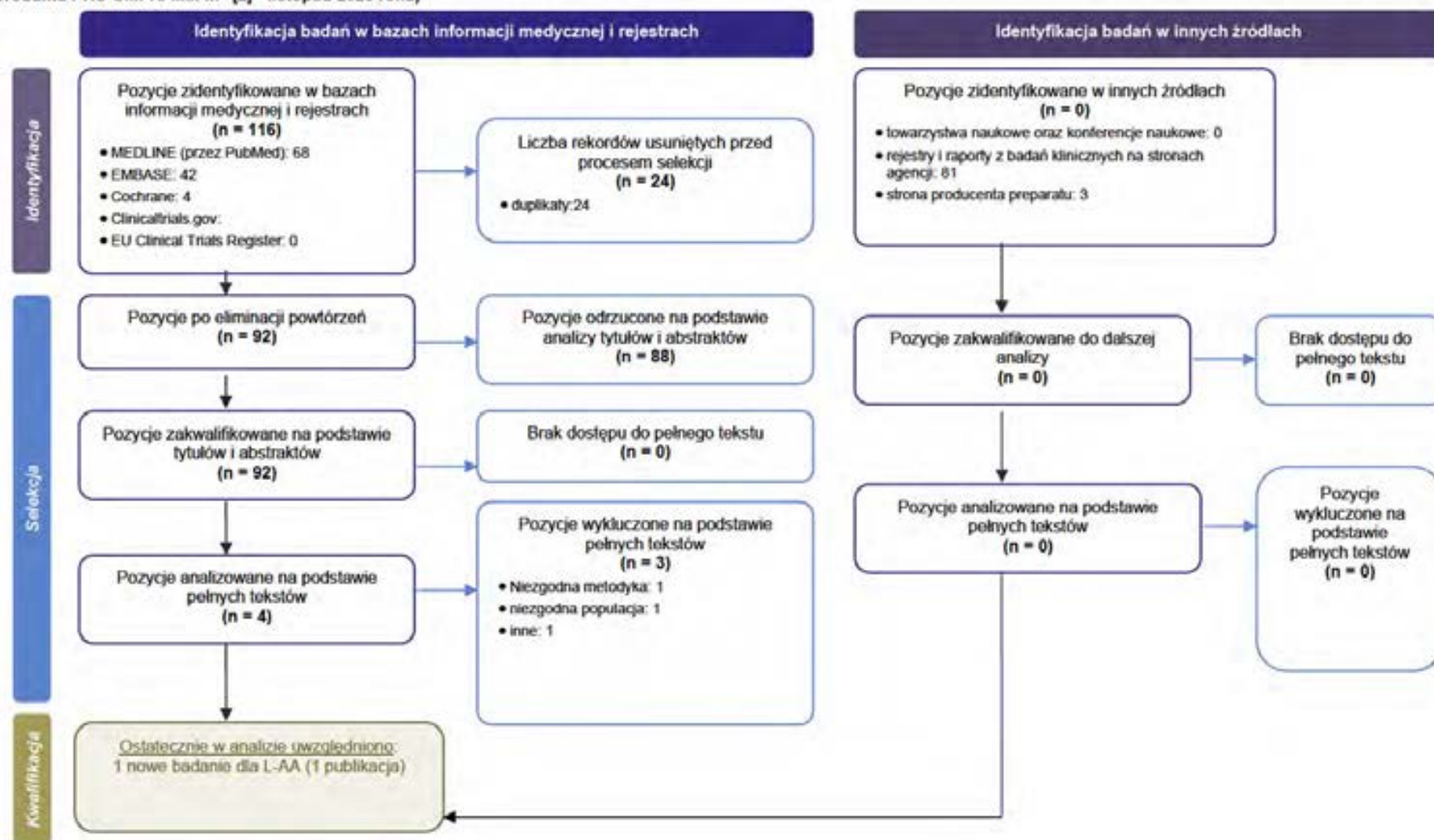
a) Badanie zidentyfikowane w toku aktualizacji przeszukania wykonanego w ramach niniejszej analizy.

b) Badanie zidentyfikowane w toku drugiej aktualizacji przeszukania wykonanego w ramach niniejszej analizy.

c) Badanie zidentyfikowano w toku trzeciej aktualizacji przeszukania wykonanego w ramach niniejszej analizy.

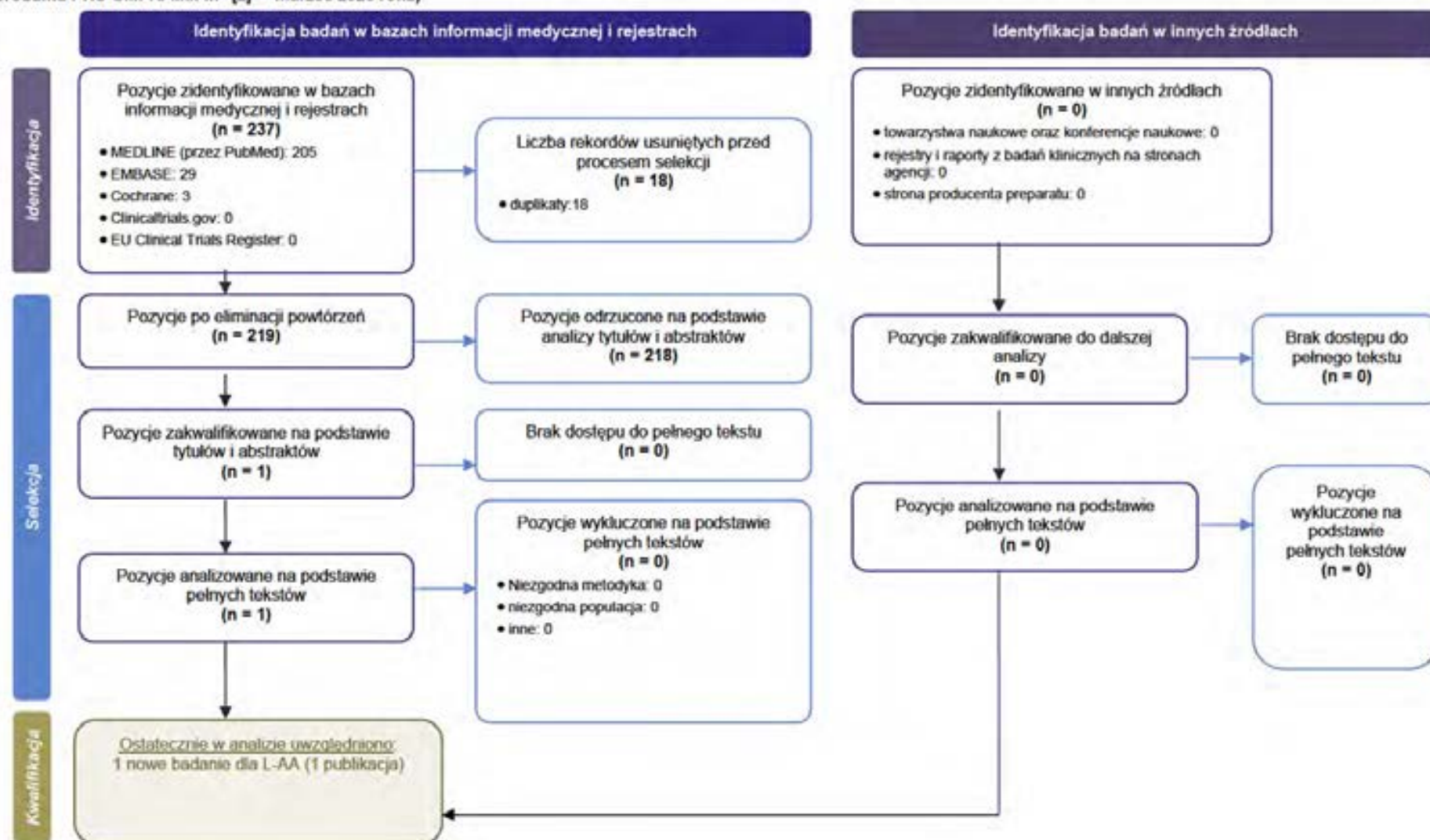
Rysunek 3.

Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (pierwsza aktualizacja przeszukania z analizy klinicznej do wniosku o finansowanie produktu PKU GMPPro Mix-In® [2] - listopad 2025 roku)



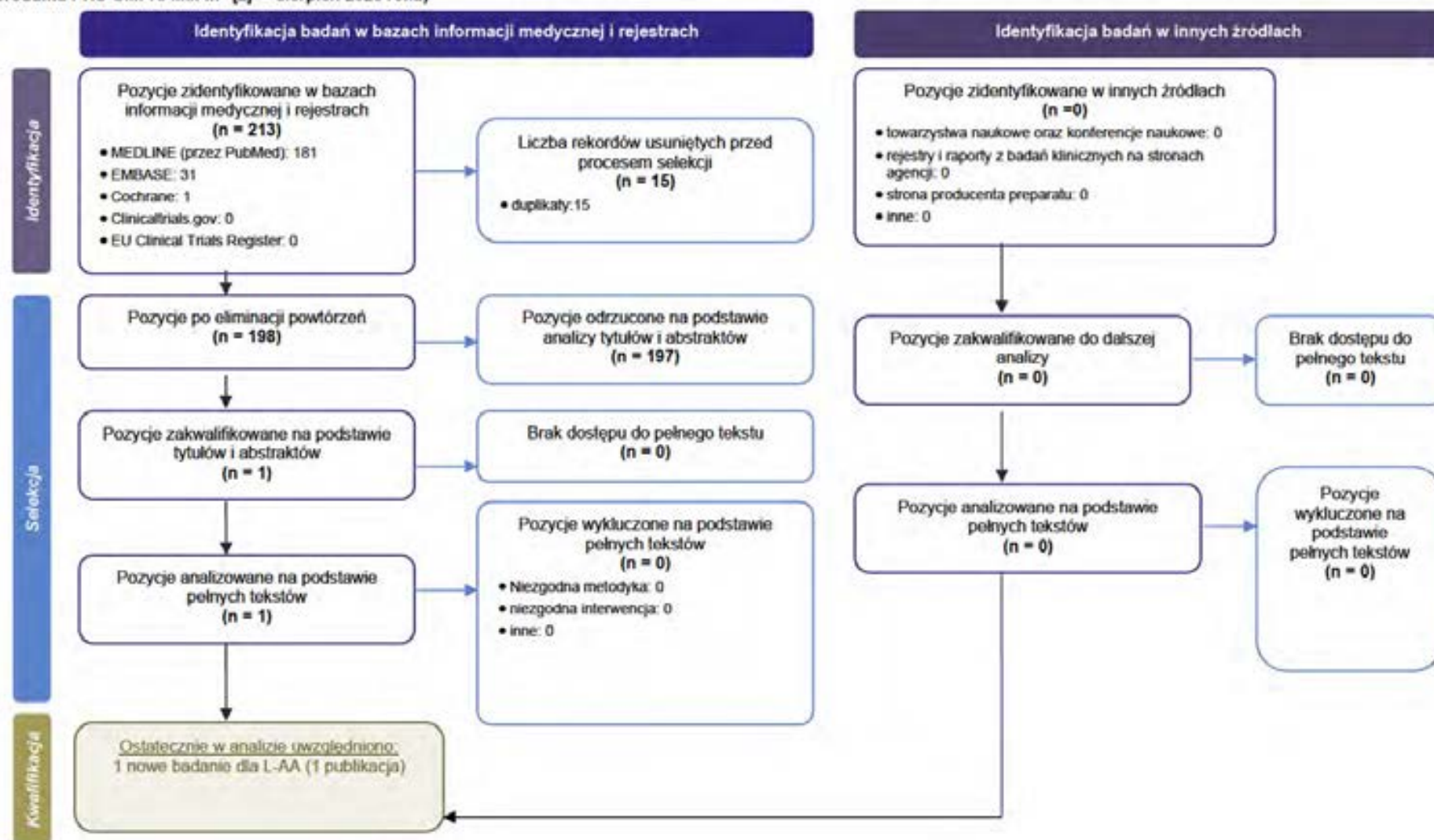
Rysunek 4.

Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (druga aktualizacja) przeszukania z analizy klinicznej do wniosku o finansowanie produktu PKU GMPPro Mix-In® [2] – marzec 2026 roku)



Rysunek 5.

Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (trzecia aktualizacja przeszukania z analizy klinicznej do wniosku o finansowanie produktu PKU GMPPro Mix-In® [2] – sierpień 2026 roku)



4. Charakterystyka i ocena homogeniczności włączonych badań

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2. Charakterystyka badań dla komparatorów

4.2.1. Badania dla preparatu PKU Sphere

Odnaleziono 7 badań oceniających preparat PKU Sphere, w tym:

- 2 badania RCT (Daly 2019b, Pinto 2024),
- 4 badania nRCT (Van Calcar 2022, Daly 2020a, Daly 2019a, Daly 2017a), oraz
- 1 badanie obserwacyjne (Harrington 2024).

W randomizowanych próbach klinicznych Daly 2019b i Pinto 2024 zastosowano układ naprzemianległy (cross-over), w którym pacjenci otrzymywali naprzemiennie zarówno leczenie eksperymentalne (PKU Sphere), jak i kontrolne w określonej kolejności. W obu badaniach ocenę przeprowadzono w 2 ośrodkach. Nierandomizowane badania Daly 2020a, Daly 2019a i Daly 2017a były prowadzone w układzie grup równoległych, natomiast w publikacji Van Calcar 2022 pacjenci otrzymywali interwencję w sposób sekwencyjny. W obserwacyjnym badaniu Harrington 2024 oceniano akceptowalność preparatu PKU Sphere zarówno wśród pacjentów (lub ich opiekunów), jak i dietetyków.

Populację wszystkich badań stanowili pacjenci z potwierdzoną PKU, w tym w pracy Harrington 2024 preferencje pacjentów określano również u dietetyków pracujących z pacjentami chorymi na PKU. Liczebność pacjentów w badaniach wahała się od 12 do 29. W badaniach Daly 2019b, Daly 2017a oraz Daly 2020a uczestniczyli pacjenci w wieku od 6 do 16 lat. Dzienna dawka równoważnika białka z produktów białkozastępczych w Daly 2020a, Daly 2019a i Daly 2019b została wyrażona w postaci mediany i wynosiła 60 g, natomiast w badaniu Daly 2017a dawkę dobierano indywidualnie, a ekwiwalent białka wynosił 20g/35g. W badaniu Pinto 2024 przypisany w danym momencie rodzaj produktu (L-AA lub GMP) miał być jedynym źródłem produktu białkozastępczego.

Badanie Van Calcar 2022 oceniało akceptowalność preparatu oraz stężenia Phe, Tyr i innych aminokwasów. Interwencję oceniano pod kątem zapachu, smaku, konsystencji oraz tolerancji ze strony układu pokarmowego.

W badaniu obserwacyjnym Harrington 2024 oceniano akceptowalność PKU Sphere w porównaniu z wcześniej stosowanymi substytutami białka. Ocenie poddano smak i objętość PKU Sphere, jak również wygodę w stosowaniu. W badaniu nie prowadzono pomiarów Phe.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w publikacji Daly 2019b była zmiana stężenia Phe w osoczu. Autorzy nie podali początkowego stężenia Phe. Wyniki analizy skuteczności opracowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając tylko pacjentów, którzy ukończyli stosowanie interwencji.

W badaniach Daly 2017a, Daly 2019a, Pinto 2024 punktami końcowymi były zmiany stężenia Phe i Tyr we krwi, parametry antropometryczne oraz spożycie składników odżywczych. Autorzy pracy Daly 2017a i Pinto 2024 ocenie poddali również akceptowalność interwencji. W badaniu Pinto 2024 przedstawiano także wyniki związane z występowaniem zdarzeń żołądkowo-jelitowych. Mediany początkowych stężeń Phe w badaniu Daly 2019a wynosiły 270 $\mu\text{mol/L}$, a w aktualizacji – 290 $\mu\text{mol/L}$. W badaniu Daly 2017a mediana stężenia Phe na początku badania wynosiła 275 $\mu\text{mol/L}$.

Autorzy badania Daly 2020a podali ogólną medianę stężenia Phe dla wszystkich chorych, niezależnie od zastosowanego preparatu – w momencie rozpoczęcia eksperymentu mediana stężenia Phe wynosiła 288 $\mu\text{mol/L}$.

Wiarygodność badań nRCT z grupą kontrolną oceniono na 9/9 za pomocą skali NOS (Tabela 131). Oceny badań Van Calcar 2022 i Harrington 2024 dokonano z wykorzystaniem skali NICE, badania uzyskały odpowiednio 4/8 i 3/8 punktów. W obu badaniach odjęto punkty za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów, brak przeprowadzenia analizy w warstwach, braku jasno określonych kryteriów wykluczenia oraz za lokalizację badania wyłącznie w jednym ośrodku (Tabela 137). Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Daly 2019b i Pinto 2024 oceniono jako posiadające pewne zastrzeżenia. Dotyczą one braku protokołu do badania oraz braku zaślepienia (Tabela 128).

Najważniejsze elementy charakterystyki badań dla PKU Sphere przedstawiono poniżej (Tabela 14). Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badań dla PKU Sphere przedstawiono w Aneksie (Aneks, Aneks B).

Tabela 14.
Skrócone charakterystyki badań dla preparatu PKU Sphere

Badanie	Typ badania	Okres stosowania interwencji	Liczebność	Wiek w latach (SD)	Interwencja	Komparator	Dawkowanie	PK	Analiza wyników	Ocena wiarygodności
Van Calcar 2022	nRCT w układzie sekwencyjnym (I etap: stosowanie PKU Sphere w ilości odpowiadającej ok. 30% zapotrzebowania na białko, II etap: stosowanie PKU Sphere jako jedyne preparatu białkozastępczego, u części pacjentów)	1 tydzień (pierwsza grupa) 4 tygodnie (druga grupa)	Pierwsza grupa: 22, Druga grupa: 9*	bd (24)	PKU Sphere	brak	bd	• Akceptowalność, • Stężenie Phe, Tyr i innych aminokwasów	ITT/mITT	NICE: 4/8
Harrington 2024	Obserwacyjne - badanie preferencji pacjentów i dietetyków	bd	27 pacjentów/opiekunów pacjentów z PKU 17 dietetyków	bd	PKU Sphere	brak	bd	• Akceptowalność preparatu (smak, objętość, posmak, zapach, wygoda stosowania)	bd	NICE: 3/8
Daly 2017a	nRCT z grupą kontrolną (układ równoległy)	26 tygodni	12 (GMP +L-AA)	6–16	GMP (PKU Sphere)	L-AA	Dawka GMP była dostosowywana indywidualnie dla każdego pacjenta. Ekwiwalent białka wynosił 20 g/35 g preparatu 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	• akceptowalność diety • zmiana stężenia Phe we krwi • zmiana stężenia Tyr we krwi • zmiana stosunku stężenia Phe/Tyr • spożycie składników odżywczych • parametry antropometryczne	ITT	NOS: 9/9

Badanie	Typ badania	Okres stosowania interwencji	Liczebność	Wiek w latach (SD)	Interwencja	Komparator	Dawkowanie	PK	Analiza wyników	Ocena wiarygodności
Daly 2019a i aktualizacja (Daly 2020b)	nRCT z grupą kontrolną (układ równoległy)	Badanie podstawowe: 12 miesięcy Aktualizacja: 36 miesięcy	GMP: • Badanie podstawowe: 29 • Aktualizacja: 13	Ogółem: 9,2 (5-16)	GMP (PKU Sphere)	L-AA	Mediana dziennego ekwiwalentu białka (PE): 60 g (zakres: 40-60 g). W przypadku przekroczenia zalecanej dawki Phe przez kolejne 3 dni, dawka GMP redukowana o 20 g PE/dzień i zastępowana takim PE pochodzącym z L-AA	- zmiana stężenia Phe we krwi - zmiana w stosunku stężenia Phe/Tyr, - inne parametry laboratoryjne, - parametry antropometryczne - spożycie składników odżywczych (tylko w ramach aktualizacji)	mITT	NOS: 9/9
Daly 2019b	RCT (cross-over)	6 tygodni	19	10 (6-16)	GMP (PKU Sphere)	L-AA	Mediana dziennej dawki równoważnika białka z produktów białkozastępczych wynosiła 60 g (40-80 g) w 3 równych dawkach	- Zmiana stężenia Phe w osoczu (w ciągu 24 h), - farmakokinetyka (zmiany w ciągu 24 h)	mITT	RoB: pewne zastrzeżenia
Daly 2020a	nRCT z grupą kontrolną w układzie grup równoległych	6 miesięcy	11 (GMP-AA1)	6-16	GMP-AA1 (PKU Sphere) GMP-AA2 (modyfikacja GMP-AA1)	L-AA (PKU Cooler)	We wszystkich grupach mediana dziennej dawki PE wynosiła 60g/dzień (40-80g)	stężenie poszczególnych aminokwasów w osoczu (na czczo i popołudniowo)	ITT	NOS: 9/9
Pinto 2024	RCT (cross-over)	12 tygodni	12	4-9	GMP-AA1 (PKU Sphere)	L-AA (PKU Cooler, PKU Gel, PKU Lophlex, PKU Air)	W obu grupach dana interwencja (GMP lub L-AA) miała być jedynym źródłem białka pochodzącego z produktów białkozastępczych	- ocena stanu odżywiania, stresu oksydacyjnego, markerów jelitowych, stanu zapalnego - sytość, - ocena objawów żołądkowo-jelitowych,	ITT	RoB: pewne zastrzeżenia

Badanie	Typ badania	Okres stosowania interwencji	Liczebność	Wiek w latach (SD)	Interwencja	Komparator	Dawkowanie	PK	Analiza wyników	Ocena wiarygodności
								• akceptowalność diety, • parametry antropometryczne, • historia medyczna pacjenta		

*Pacjenci po zakończeniu przyjmowania interwencji w pierwszej części badania mogli przystąpić do części drugiej.

4.2.2. Badanie dla preparatu PKU GMPPro Mix-In

Badanie Delsoglio 2023 to wieloośrodkowa seria przypadków typu przed/po (typ V A wg AOTMiT). W badaniu uczestniczyło 12 pacjentów z potwierdzoną klasyczną PKU.

Średnia wieku pacjentów wynosiła 22 lata, a zakres od 3 do 45 lat. W badaniu nie podano informacji o płci pacjentów. Wyjściowe średnie stężenie Phe we krwi mieściło się w normie u 58% pacjentów, a u 17% powyżej normy. U 3 pacjentów, stanowiących 25% populacji nie przedstawiono danych dotyczących wyjściowego stężenia Phe we krwi.

Pacjenci przyjmowali PKU GMPPro Mix-In® w ilości odpowiadającej zawartości od 1 do 4 saszetek dziennie w zależności od indywidualnych zaleceń, jako zamiennik dotychczas stosowanych substytutów białka lub równocześnie z innymi produktami białkozastępczymi. Każda saszетка PKU GMPPro Mix-In® (12,5 g) dostarczała 10 g ekwiwalentu białka i 42 kcal. Okres stosowania interwencji wynosił 28 dni.

Autorzy badania nie sprecyzowali pierwszorzędowego punktu końcowego. Ocenie podlegały zmiana stężenia Phe we krwi, spożycie składników odżywczych, objawy ze strony układu pokarmowego, przestrzeganie i akceptowalność diety.

Ocena badania w skali NICE wyniosła 6/8 punktów. Punkty odjęto za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów oraz brak przeprowadzenia analizy w warstwach. Sponsorem badania była Nutricia Ltd.

Najważniejsze elementy charakterystyki badania przedstawia Tabela 15. Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

Tabela 15.
Skrócona charakterystyka badania Delsoglio 2023a

Delsoglio 2023a	
Typ badania	Wieloośrodkowa, prospektywna seria przypadków
Okres leczenia	28 dni
Liczba uczestników	12
Wiek w latach; średnia (SD) [zakres]	22 (15) [3–45]
Interwencja	GMPPro Mix-In
Dawkowanie	1–4 saszetki
PK	• zmiana stężenia Phe we krwi • spożycie składników odżywczych • objawy ze strony układu pokarmowego, • przestrzeganie diety, • akceptowalność diety
Ocena wiarygodności	NICE: 6/8

4.2.3. Badania dla produktów L-AA

Odnaleziono 22 badania oceniające produkty zawierające L-AA, w tym:

- 7 badań RCT (Daly 2019b, Ahring 2018, Gokmen-Ozel 2011, Tiele 2019, Ney 2016, Pinto 2024, Daly 2026),
- 9 badań nRCT (Daly 2020a, Daly 2017, Daly 2019a, Daly 2019c, MacLeod 2010, Zaki 2016, van Calcar 2009, Daly 2021, Rohde 2025),
- 6 badań obserwacyjnych (Gokmen-Ozel 2009, Lim 2007, Proserpio 2018, Pena 2021, Pinto 2017, Tosi 2025).

Badanie Ahring 2018 miało charakter sekwencyjny tj. pacjenci otrzymywali podczas każdej z wizyt w losowej kolejności jeden z 4 produktów. Pozostałe 6 badań były badaniami typu cross-over, w których pacjenci otrzymywali naprzemiennie zarówno leczenie eksperymentalne, jak i kontrolne w określonej kolejności. Badania były prowadzone bez zaślepienia, z wyjątkiem pracy Ahring 2018, w którym zaślepiony pozostawał lekarz przydzielający w sposób losowy kolejność stosowania produktów. Badania Ahring 2018 i Daly 2026 przeprowadzone były w jednym ośrodku, natomiast pozostałe badania były dwuośrodkowe (Ney 2016 i Daly 2019b, Gokmen-Ozel 2011, Pinto 2024) lub wieloośrodkowe (Tiele 2019). W badaniu Daly 2026 porównywano produkt aminokwasowy o przedłużonym uwalnianiu ze standardowym L-AA. Ze względu na brak dostępności i refundacji produktów o przedłużonym uwalnianiu w Polsce komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest wyłącznie standardowy produkt L-AA.

Badania Daly 2017a, Daly 2020a, Daly 2019a, Daly 2019c i Daly 2021 przeprowadzone zostały w układzie grup równoległych. W pozostałych badaniach, MacLeod 2010, Zaki 2016 i van Calcar 2009, pacjenci otrzymywali interwencję i kontrolę w sposób sekwencyjny. Z kolei badanie Rohde 2025 było próbą jednoramienną.

Spośród odnalezionych badań obserwacyjnych dwa, Gokmen-Ozel 2009 i Pinto 2017, były retrospektywne, a pozostałe 4 miały charakter przekrojowy.

Populację wszystkich badań RCT stanowili pacjenci z potwierdzoną PKU. W badaniu Tiele 2019 uczestniczyli także zdrowi pacjenci (bez PKU), którzy stanowili dodatkową grupę kontrolną (nie podlega ocenie w niniejszej analizie). Liczebność pacjentów w poszczególnych badaniach wahała się od 8 do 30. W badaniach z randomizacją uczestniczyli pacjenci w wieku od 3 do 49 lat. Mężczyźni stanowili od 13% do 86% włączonych pacjentów. Wyjściowe średnie stężenie Phe we krwi zostało przedstawione jedynie w badaniach Ney 2016 i Daly 2026 i wynosiło 691 $\mu\text{mol/l}$ w grupie rozpoczynającej leczenie od grupy GMP i 763 $\mu\text{mol/l}$ w grupie kontrolnej (Ney 2016) oraz 357,5 $\mu\text{mol/l}$ (SD 155,6) w grupie rozpoczynającej leczenie od PR-AA i 346,8 $\mu\text{mol/l}$ (SD 143,7) w grupie L-AA (Daly 2026).

W badaniach nRCT brało udział od 9 do 28 pacjentów, których wiek wahał się od 4 do 49 lat. Mężczyźni stanowili od 46% do 64% populacji. Mediana stężenia Phe w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu

była raportowana w 3 badaniach i wynosiła od 315 do 325 $\mu\text{mol/l}$ w grupie spożywającej LAA. W jednym z 4 badań raportujących mediany stężeń Phe podano ogólne dane dla wszystkich chorych (niezależnie od stosowanego preparatu GMP lub LAA) – w momencie rozpoczęcia badania mediana stężenia Phe wyniosła 288 $\mu\text{mol/l}$ (Daly 2020).

Badania obserwacyjne obejmowały pacjentów w wieku od 8 do 55 lat, odsetek mężczyzn wahał się między 27% a 54%. W badaniu Proserpio 2018 wyjściowa mediana stężenia Phe we krwi u pacjentów w wieku 8–12 lat wynosiła 272,6 $\mu\text{mol/l}$ a u pacjentów w wieku ≥ 13 lat 471,9 $\mu\text{mol/l}$. Autorzy badania Pena 2021 podali wartość początkową stężenia Phe na poziomie 562 $\mu\text{mol/l}$ (289 $\mu\text{mol/l}$). W badaniu Tosi 2025 średnie wyjściowe stężenie Phe w osoczu wyniosło 368 $\mu\text{mol/l}$ (174 $\mu\text{mol/l}$). Pozostałe publikacje nie zawierały danych o wartościach początkowych Phe.

Dawkowanie produktów białkozastępczych było przedstawiane odmiennie przez autorów każdego z badań. W badaniu Ahring 2018 każdy preparat białkozastępczy był w formie napoju (DM; ang. *drink mixture*) i dostarczał 25% zalecanej dziennej podaży białka (średnia dawka spożywanych produktów wyniosła 151,8 g). Dawka LAA w badaniu Ney 2016 została ustalona na podstawie dziennego spożycia ekwiwalentu białka (PE) z produktów białkozastępczych. Średnia przepisana dawka PE wynosiła 0,85 g/kg m.c. / dzień. Dzienna dawka równoważnika białka z produktów białkozastępczych w badaniu Daly 2019b i Gokmen-Ozel 2011 została wyrażona w postaci mediany i wynosiła około 60 g. Autorzy badania Tiele 2019 nie przedstawili informacji dotyczących dawkowania produktów białkozastępczych. W badaniu Pinto 2024 przypisany w danym momencie rodzaj produktu (L-AA lub GMP) miał być jedynym źródłem produktu białkozastępczego. W publikacji Daly 2026 dawkowanie zdefiniowano dla produktu PR-AA, jako 15–20g PE, nie przedstawiono natomiast podaży białka z preparatów L-AA.

We wszystkich badaniach nRCT pacjenci stosowali L-AA w połączeniu z naturalną dietą eliminacyjną w PKU. W badaniach stosowano różne produkty L-AA (różne formy spożywcze i smakowe), które dostarczały różny ekwiwalent białka w przeliczeniu na różną wagę preparatu (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. Okres stosowania ocenianych produktów białkozastępczych wynosił od 8 dni do 36 miesięcy.

W badaniach obserwacyjnych pacjenci przyjmowali L-AA w formie krakersów i napojów, dostarczających zróżnicowany PE (Lim 2007), preparatów o zróżnicowanym smaku: neutralnym, czekoladowym, truskawkowym, i o smaku z aromatem pomidorowym i bazylii, które dostarczały 5g PE na 100g preparatu (Proserpio 2018), proszku do rozpuszczenia w wodzie, dostarczającego PE w ilości 0,75 g/kg m.c (Pinto 2017) oraz płynów, proszków i batonów, które dostarczały 0,86 (0,24) g/kg substytutu białka dziennie (Pena 2021). W badaniu Tosi 2025 pacjenci stosowali L-AA w formie preparatu o spowolnionym uwalnianiu aminokwasów, który dostarczał 70,7 g PE w 100 g produktu.

Okres leczenia w badaniach RCT wynosił od jednego do 12 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 stężenia Phe w osoczu, a w badaniu Daly 2026 – poziom Phe we krwi na czczo. Autorzy badania Tiele 2019 i Pinto 2024 nie sprecyzowali jednoznacznie pierwszorzędowego punktu końcowego. W badaniu Ahring 2018, Ney 2016, Tiele 2019 i Pinto 2024 poza wynikami związanymi z parametrami laboratoryjnymi analizowano także dane dotyczące akceptowalności preparatu, a w badaniu Daly 2026 raportowano informacje na temat przestrzegania diety. W badaniach Pinto 2024 i Daly 2026 przedstawiano także wyniki związane z występowaniem zdarzeń żołądkowo-jelitowych. Autorzy badania Gokmen-Ozel 2011 przedstawili wyniki dla komfortu przyjmowania preparatu, w tym wzrostu niezależności w stosowaniu u dzieci, stężenia Phe we krwi oraz zmiany masy ciała.

Autorzy większości badań nRCT 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 Rohde 2025 wskazano na spożycie składników odżywczych i akceptowalność diety. W większości badań oceniano parametry laboratoryjne oraz akceptowalność preparatu, przy czym akceptowalność była oceniana z zastosowaniem różnego typu skal i narzędzi.

Okres leczenia w badaniach obserwacyjnych został podany przez autorów 3 publikacji: 4 miesiące w badaniu Tosi 2025, 20 miesięcy dla Pinto 2017 oraz średnio 35 miesięcy (zakres 12-60) dla Pena 2021.

W badaniu Lim 2007 oceniano poziom akceptowalności oraz parametry sensoryczne związane ze stosowaniem produktów białkozastępczych z wykorzystaniem kwestionariusza. Głównym celem badania Proserpio 2018 była ocena przydatności narzędzia kwestionariuszowego CATA do analizy preferencji konsumenckich dotyczących produktów białkozastępczych w PKU, ale w jego ramach oceniano także tzw. pożądalność konsumencką (ang. *liking score*) produktów GMP i L-AA. W publikacjach Pinto 2017 i Pena 2021 przedstawiono wyniki dla parametrów laboratoryjnych: zmiany stężenia Phe i Tyr, oraz dla spożycia składników odżywczych i parametrów antropometrycznych. W badaniu Tosi 2025 oceniano stężenie Phe i Tyr oraz glukozy w osoczu, jak również poziom insuliny na czczo, oceniano też parametry antropometryczne i spożycie składników odżywczych oraz skład mikrobioty jelitowej.

W 4 badaniach RCT (Gokmen-Ozel 2011, Ney 2016, Tiele 2019, Pinto 2024) analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT). W badaniu Daly 2026 populację ITT stanowili pacjenci, którzy ukończyli badanie. 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.

W większości badań nRCT analiza wyników skuteczności przeprowadzona była zgodnie z intencją leczenia (ITT). Jedynie w badaniach Daly 2019a, Daly 2021, van Calcar 2009 i Rohde 2025 analizie poddano pacjentów, którzy ukończyli badanie.

Ryzyko błędu systematycznego w 6 badaniach (Ahrling 2018, Gokmen-Ozel 2011, Ney 2016, Daly 2019b, Pinto 2024 i Daly 2026) 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 domenie 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.

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 badaniu z układem sekwencyjnym, Zaki 2016, zastosowano skalę NICE, a ocena wyniosła 5/8. Punkty odjęto za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów, brak przeprowadzenia analizy w warstwach oraz za jednoośrodkowy charakter badań. Jednoramienne badanie Rohde 2025 oceniono na 6/8 punktów w skali NICE. Informację o sponsorze podano tylko w przypadku badania Daly 2017, Daly 2020 i Daly 2021 (we wszystkich VitaFlo International), MacLeod 2010 (National Institutes of Health) oraz Rohde 2025 (Danone Research & Innovation).

Większość uwzględnionych w analizie badań obserwacyjnych zostało ocenione na 4 w 8-punktowej skali NICE. Punkty odjęto za brak wieloośrodkowego charakteru badania, brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia do badania lub retrospektywny kierunek badania, brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania oraz za brak przedstawienia wyników w warstwach. Badanie Tosi 2025 oceniono na 6/8 punktów, a 2 punkty odjęto za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania oraz za brak przedstawienia wyników w warstwach.

Najważniejsze elementy charakterystyki badań dla L-AA przedstawiono poniżej (Tabela 16, Tabela 17, Tabela 18). Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badań dla produktów L-AA przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

Tabela 16.
Skrócone charakterystyki badań RCT dla preparatów L-AA

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	N	Wiek w latach	Interwencja	Komparator	Dawkowanie	PK	Analiza wyników	Ocena wiarygodności
Ahring 2018	RCT (układ sekwencyjny)	bd (informacja o 4 wizytach)	8	15–48	GMP (Lacprodan)	L-AA	Każdy rodzaj posiłku (DM) dostarczał 25% dziennej podaży białka tj. 1 g białka / kg/ dzień (średnia dawka spożywanych DM: 151,8 g (zakres 97,9–195,8)	Pierwszorzędowy: stężenie przyswajanych aminokwasów Inne: • farmakokinetyka, • akceptowalność	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 preparatu)	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
Ney 2016	RCT (cross-over)	11 tygodni (3 tygodnie stosowania L-AA)	30	15–49	GMP (większość pacjentów stosowało Glytactin)	L-AA (15 różnych produktów)	Średnia przepisana dawka PE: 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	RCT (cross-over)	6 tygodni	19	10 (6–16)	GMP (PKU Sphere)	L-AA	Mediana dziennej dawki PE z produktów białkozastępczych wynosiła 60 g (40–80 g) w 3 równych dawkach	• Zmiana stężenia Phe w osoczu (w ciągu 24 h), • farmakokinetyka (zmiany w ciągu 24 h)	mITT	Ryzyko błędu systematycznego: pewne zastrzeżenia
Gokmen-Ozel 2011	RCT (cross-over))	5 tygodni (3 części badania, stosowanie produktów białkozastępczych przez 2 tygodnie oraz faza wstępna trwająca 1 tydzień)	14	Mediana (zakres): 6 (3–9)	L-AA w postaci płynu gotowego do spożycia (PKU Cooler 10))	L-AA w postaci proszku	bd	• ocena współczynnika węglowodanów do równoważnika białka • stężenie fenylalaniny we krwi • parametry antropometryczne, • zachowania żywieniowe, • zachowania związane ze spożywaniem preparatu białkozastępczego.	ITT	Ryzyko błędu systematycznego: pewne zastrzeżenia

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	N	Wiek w latach	Interwencja	Komparator	Dawkowanie	PK	Analiza wyników	Ocena wiarygodności
Pinto 2024	RCT (cross-over)	12 tygodni	12	4–9	GMP-AA1 (PKU Sphere)	L-AA (PKU Cooler, PKU Gel, PKU Lophlex, PKU Air)	W obu grupach dana interwencja (GMP lub L-AA) miała być jedynym źródłem białka pochodzącego z produktów białkozastępczych	- ocena stanu odżywiania, stresu oksydacyjnego, markerów jelitowych, stanu zapalnego - sytość, - ocena objawów żołądkowo-jelitowych, - akceptowalność diety, - parametry antropometryczne, - historia medyczna pacjenta	ITT	Ryzyko błędu systematycznego: pewne zastrzeżenia
Daly 2026	RCT (cross-over)	4 tygodnie: 2 fazy po 7 dni każda, przedzielone 2-tygodniowym okresem washout	13	7–16	Produkt białkozastępczy o przedłużonym uwalnianiu (PR-AA)	L-AA	PR-AA: Pojedyncza dawka wieczorna odpowiadająca 15–20 g ekwiwalentu białka, przyjmowana między godziną 19:00 a 21:00, wraz z kontynuacją codziennego stosowania L-AA L-AA: standardowe stosowanie we wszystkich dawkach w ciągu dnia	Pierwszorzędowy: - poziom Phe we krwi mierzony rano, przed śniadaniem (o godzinie 5:00, 6:00 i 7:00) po tygodniu stosowania przypisanych interwencji, Drugorzędowy: - poziom Tyr we krwi mierzony j.w., - stosunek Phe:Tyr, - poziom BCAA, - poziom mocznika i kreatyniny w moczu, - przestrzeganie diety, - bezpieczeństwo	ITT (analiza skuteczności), per-protocol (uzupełnienie wyników z analizy ITT)	Ryzyko błędu systematycznego: pewne zastrzeżenia

*W tym 20 osób z PKU

Tabela 17.
Skrócone charakterystyki badań nRCT dla preparatów L-AA

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	N	Wiek w latach	Interwencja	Komparator	Dawkowanie	PK	Analiza wyników	Ocena wiarygodności
Van Calcar 2009	nRCT z grupą kontrolną w układzie sekwencyjnym (I etap stosowanie preparatu x -> II etap stosowanie	2 okresy: po 4 dni każdy	11	11–31	GMP (Bio Pure w różnych smakach)	L-AA (Phenex 2, różne smaki)	U 3 pacjentów zastosowano GMP, PE: 86 g/100 g GMP U 9 pacjentów zastosowano dawkę	Pierwszorzędowy: średnie stężenie Phe we krwi Inne:	mITT	NICE: 4/8

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	N	Wiek w latach	Interwencja	Komparator	Dawkowanie	PK	Analiza wyników	Ocena wiarygodności
	preparatu y i porównanie tych etapów)						GMP, w której PE: 75 g/100 g GMP. Brak informacji o ekwiwalencie białka w L-AA	- farmakokinetyka, - akceptowalność		
Daly 2019c	nRCT z grupą kontrolną w układzie grup równoległych	36 miesięcy	10	5,9 (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
Mac Leod 2010	nRCT z grupą kontrolną w układzie sekwencyjnym (stosowanie I etap stosowanie preparatu x -> II etap stosowanie preparatu y i porównanie tych etapów)	2 okresy: po 4 dni każdy	11	11–14	GMP (brak nazwy preparatu)	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
Zaki 2016	nRCT z grupą kontrolną w układzie sekwencyjnym I etap stosowanie preparatu x -> II etap stosowanie preparatu y i porównanie tych etapów)	2 okresy: po 9 tygodni każdy	10	Mediana 6, 73 (4–16)	GMP (brak nazwy preparatu)	L-AA	Brak opisu dawkowania	Pierwszorzędowy: nie określono - farmakokinetyka, - akceptowalność	ITT	NICE: 5/8
Daly 2017a	nRCT z grupą kontrolną (układ równoległy)	26 tygodni	9 (L-AA)	6–14	GMP (PKU Sphere)	L-AA (LQ Lophlex, PKU Cooler, PKU Gel)	Dawka GMP była dostosowywana indywidualnie dla każdego pacjenta. Ekwiwalent białka wynosił 20 g/35 g preparatu GMP. W przypadku przekroczenia zalecanej dawki Phe przez kolejne 3 dni, dawka GMP była zredukowana o 20 g ekwiwalentu białka/dzień i	- akceptowalność diety - zmiana stężenia Phe we krwi - zmiana stężenia Tyr we krwi - zmiana stosunku stężenia Phe/Tyr - spożycie składników odżywczych - parametry antropometryczne	ITT	NOS: 9/9

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	N	Wiek w latach	Interwencja	Komparator	Dawkowanie	PK	Analiza wyników	Ocena wiarygodności
							zastępowana takim samym ekwiwalentem białka pochodzącym z L-AA			
Daly 2019a i aktualizacja (Daly 2020b)	nRCT z grupą kontrolną (układ równoległy)	Badanie podstawowe: 12 miesięcy Aktualizacja: 36 miesięcy	GMP: • Badanie podstawowe: 19 Aktualizacja: 19	Ogółem: 9,2 (5-16) Aktualizacja (mediana): 7,3	GMP (PKU Sphere)	L-AA	Mediana dziennego ekwiwalentu białka (PE): 60 g (zakres: 40-60 g). W przypadku przekroczenia zalecanej dawki Phe przez kolejne 3 dni, dawka GMP redukowana o 20 g PE/dzień i zastępowana takim PE pochodzącym z L-AA	• zmiana stężenia Phe we krwi • zmiana w stosunku stężenia Phe/Tyr, • inne parametry laboratoryjne, • parametry antropometryczne spożycie składników odżywczych (tylko w ramach aktualizacji)	mITT	NOS: 9/9
Daly 2020a	nRCT z grupą kontrolną w układzie grup równoległych	6 miesięcy	14 (L-AA)	Mediana (zakres): 12,9 (5-15)	GMP-AA1 (PKU Sphere) GMP-AA2 (modyfikacja GMP-AA1)	L-AA (PKU Cooler)	We wszystkich grupach mediana dziennej dawki PE wynosiła 60g/dzień (40-80g)	stężenie poszczególnych aminokwasów w osoczu (na czczo i poposiłkowe)	ITT	NOS: 9/9
Daly 2021	nRCT z grupą kontrolną (układ równoległy)	36 miesięcy	L-AA: 19	Mediana: 11,1 (5-15)	GMP (brak nazwy preparatu, proszek)	L-AA (brak nazwy produktów, proszek lub płyn)	Mediana dziennej dawki PE z preparatu białkozastępczego: 60 g/dzień (40-80 g); mediana przepisanej ilości naturalnego białka: 5,5 g białka/dzień (3-30 g) lub 275 mg/dzień Phe (150-1500 mg) we wszystkich grupach.	Pierwszorzędowe: stężenie Phe we krwi Inne: • skład ciała (% tkanki tłuszczowej, masa tkanki tłuszczowej, masa beztłuszczowa), • zmiana wzrostu	mITT	NOS:
Rohde 2025	nRCT jednoramienne	24 tygodnie	13	Mediana [IQR]: 19 [15, 35]	L-AA (PKU Synergy)	Brak	Chorzy zastępowali aktualnie stosowany preparat białkozastępczy (jeśli stosowany) jedną	Pierwszorzędowe: • spożycie składników odżywczych, • akceptowalność diety	bd	NICE: 6/8

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	N	Wiek w latach	Interwencja	Komparator	Dawkowanie	PK	Analiza wyników	Ocena wiarygodności
							porcją/dobę preparatu L-AA (20 g/dobę)	Inne: • przestrzeganie diety, • stężenie Phe we krwi, • stężenie innych aminokwasów we krwi, • stężenie lipidów we krwi, • stężenie witamin i minerałów we krwi, • parametry antropometryczne: BMI, waga, wzrost		

Tabela 18.
Skrócone charakterystyki badań obserwacyjnych dla preparatów L-AA

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)	Podano informację o ekwiwalencie białkowym • 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

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	N	Interwencja	Wiek w latach	Komparator	Dawkowanie	PK	Ocena wiarygodności
Proserpio 2018	Obserwacyjne, badanie przekrojowe	bd	86	GMP: Glytactin RTD	8–55	L-AA (różne produkty)	Stosowanie GMP lub różnych L-AA w połączeniu z naturalną dietą. Ekwiwalent białkowy: • GMP: 0,85 g/kg m.c./dzień • L-AA: 0,75 g/kg m.c./dzień	ocena pożądanłości konsumenckiej	NICE: 4/8
Pinto 2017*	Obserwacyjne, retrospektywne (stosowanie I etap stosowanie preparatu x -> II etap stosowanie preparatu y i porównanie tych etapów)	20 mies.	11	GMP: Glytactin BetterMilk i Glytactin RTD	13–42	L-AA (różne produkty)	Stosowanie GMP lub różnych L-AA w połączeniu z naturalną dietą. Ekwiwalent białkowy: • GMP: 0,85 g/kg m.c./dzień • L-AA: 0,75 g/kg m.c./dzień	farmakokinetyka	NICE: 4/8
Pena 2021	Obserwacyjne, badanie przekrojowe	Średnia (zakres) 35 mies. (12-60)	11	GMP (Glytactin BetterMilk®, Glytactin RTD®)	średnia (zakres): 28 (16–43)	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®)	PE: 0,86 (0,24) g/kg/dzień	• zmiana stężenia Phe we krwi, • zmiana stężenia Tyr we krwi, • spożycie składników odżywczych, • inne parametry laboratoryjne, • parametry antropometryczne	NICE: 4/8
Gokmen-Ozel 2009	Obserwacyjne, jednoosrodkowe, retrospektywne	Mediana (zakres) 2,4 roku (6 mies.–4,1 roku)	34	PKU Cooler	Mediana 14,9 (zakres 7,2–53,8)	brak	PE 60g/dzień (45–75)	• stężenie Phe we krwi, • parametry antropometryczne, • stężenie markerów odżywczych, w tym seleniu, cynku,	NICE: 4/8

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	N	Interwencja	Wiek w latach	Komparator	Dawkowanie	PK	Ocena wiarygodności
Tosi 2025	Badanie obserwacyjne typu przed/po	4 miesiące	13	Afenil Micro 3H	Mediana (IQR): 17 (14–21)	brak	bd, pacjenci zastępowali produktem $\geq 50\%$ zwykłego spożycia białka	wapnia, wit. B12, albumin we krwi, • stężenie ferrytyny i hemoglobiny, wartość hematokrytu, średnia objętość krwinek • Punkty końcowe dotyczące składu mikrobiomu jelitowego oceniono metodą chromatografii gazowej połączonej ze spektrometrią mas.	NICE: 6/8

4.3. Analiza homogeniczności badań

Możliwość porównania skuteczności i bezpieczeństwa preparatu PKU GMPPro Delight®, PKU GMPPro Mix-In® i PKU Sphere oraz preparatów z grupy L-AA poprzedzono analizą homogeniczności odnalezionych badań.

Zgodnie z danymi opisanymi w rozdziałach powyżej, zidentyfikowane dane dla interwencji i komparatorów były znacznie zróżnicowane pod względem sposobu raportowania, metodyki i okresu obserwacji. Co istotne, w doniesieniach stosowano różny sposób prezentacji danych dla tych samych lub zbliżonych punktów końcowych. W przypadku oceny kontroli metabolicznej wyniki dotyczące stężenia Phe we krwi podawano w formie średnich lub median. Ponadto zmiany w stężeniu Phe we krwi przedstawiane były względem różnych okresów obserwacji. Niejednokrotnie wyniki związane z takim punktem końcowym jak akceptowalność produktów były przedstawione w sposób opisowy.

Wobec tak wysokiej heterogeniczności pomiędzy analizowanymi doniesieniami niemożliwe było zaprezentowanie porównań i zestawień tabelarycznych dotyczących wyników dla interwencji i zdefiniowanych komparatorów. Zdecydowano o przedstawieniu wyników dla interwencji i komparatorów w sposób opisowy w odrębnych rozdziałach, jako najlepszej dostępnej formy analizy danych i metodyki analizy klinicznej.

HTA Consulting 2026 (www.hta.pl)
Strona **58**

11/11/2016

[illegible]

11/11/2019

10/10/2014

[illegible]

11/11/2016

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 28.

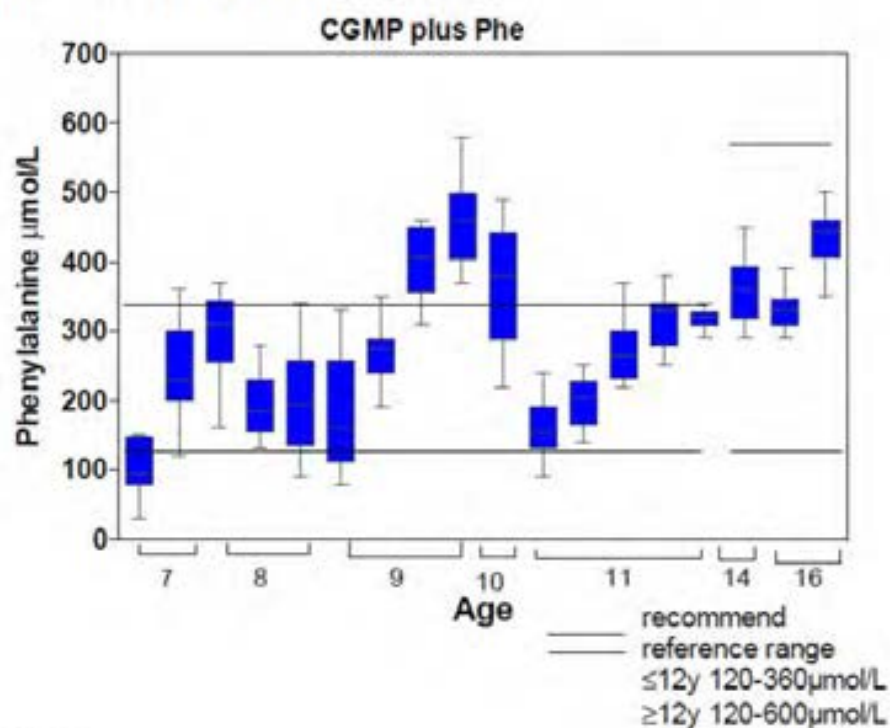
Mediana stężenia Phe we krwi w różnych porach dnia u pacjentów stosujących preparat PKU Sphere w badaniu RCT Daly 2019b

Czas pomiaru	N	Mediana (zakres)
8.00	18	310 (150–490)
		230 (115–560)*
290 (80–450)		
220 (40–600)*		
280 (80–500)		
225 (70–670)*		
300 (80–580)		
210 (50–570)*		
275 (30–500)		
185 (10–490)*		
275 (50–550)		
210 (70–610)*		

a) PKU Sphere (-Phe w codziennej diecie).

Wykres 1.

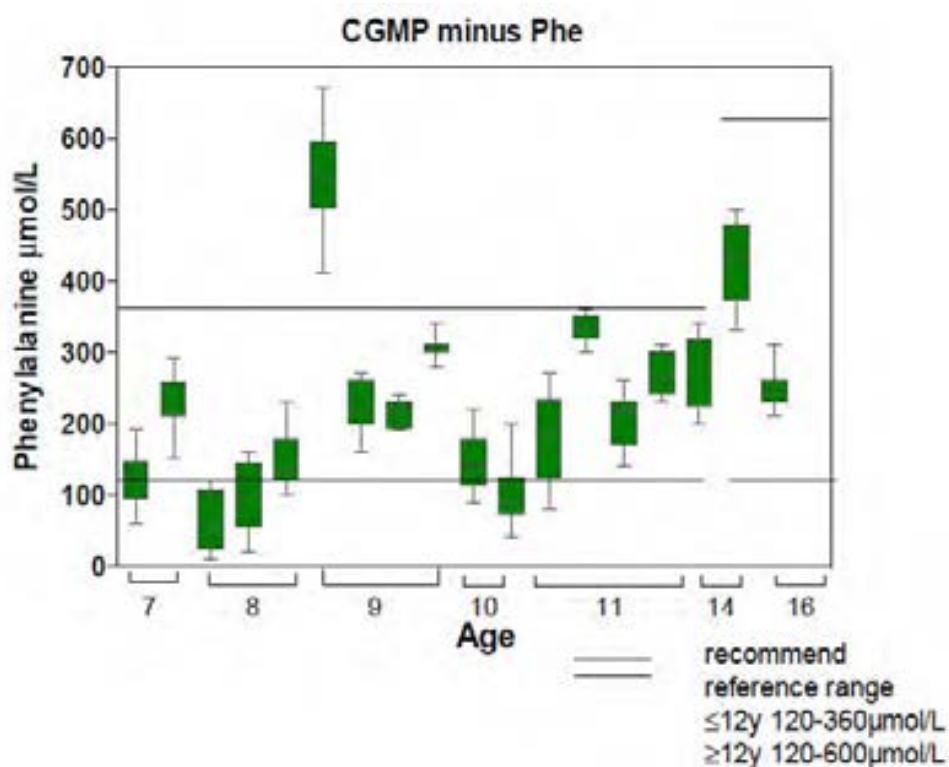
Mediany stężenia Phe we krwi u chorych stosujących GMP (z normalną ilością Phe w diecie) z uwzględnieniem norm stężenia Phe dla grup wiekowych (badanie RCT Daly 2019b) [18]



Źródło grafiki: Daly 2019b [18]

Wykres 2.

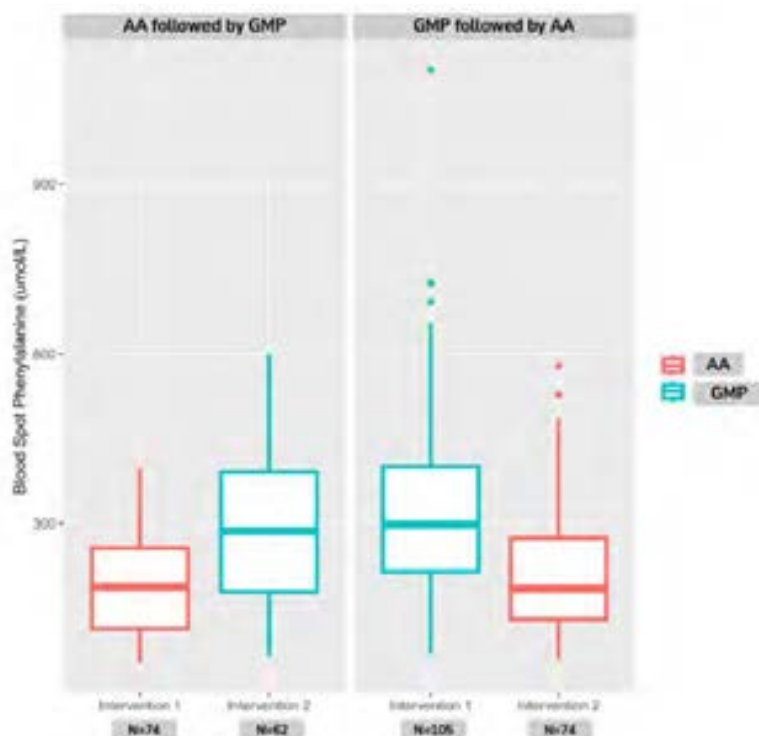
Mediany stężenia Phe we krwi u chorych stosujących GMP (z obniżoną ilością Phe w diecie) z uwzględnieniem norm stężenia Phe dla grup wiekowych (badanie RCT Daly 2019b) [18]



Źródło grafiki: Daly 2019b [18]

Wykres 3.

Mediany stężenia Phe we krwi u chorych stosujących GMP (badanie RCT Pinto 2024)



Źródło grafiki: publikacja Pinto 2024 [20]

Tabela 29.

Mediany stężenia Phe we krwi u pacjentów stosujących PKU Sphere w badaniach Daly 2017a, Daly 2019a

Badanie	OI	N	Mediana (zakres)
Wartości początkowe (WP)			
Daly 2017a	6 miesięcy	12	275 (60–1120)
Daly 2019a	12 miesięcy	29	270 (170–430)
Daly 2020b***	36 miesięcy	13	290 (200–710)
Wartości końcowe			
Daly 2017a	6 miesięcy	12	317 (50–990)*
Daly 2019a	12 miesięcy	29	300 (200–490)**
Daly 2020b***	36 miesięcy	13	320 (250–895)

*W grupie GMP wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła 0,02.

**W grupie GMP wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła p<0,001.

***Daly 2020b stanowiło aktualizację badania Daly 2019a

5.2.2. Kontrola stężenia tyrozyny we krwi i w osoczu

W badaniach Daly 2017a i Daly 2019a nie zaobserwowano znaczących różnic w poziomie Tyr na początku i na końcu okresu obserwacji (Tabela 30). Nie obserwowano także różnic w dobowych wahaniami poziomu Tyr raportowanych w badaniu Daly 2019b (Tabela 31, Tabela 32). Poziomy Tyr wzrastały po spożyciu posiłku z produktem białkozastępczym (w tym z produktem PKU Sphere). Jak zaznaczyli autorzy badania Daly 2020 poposiłkowy wzrost Tyr odzwierciedlał skład stosowanego preparatu (Tabela 33).

Tabela 30.

Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących PKU Sphere w badaniu Daly 2017a i Daly 2019a

Badanie	OI	N	Mediana (zakres)
Wartości początkowe (WP)			
Daly 2017a	6 miesięcy	12	50 (20–290)
Daly 2019a	12 miesięcy	29	50 (30–180)
Wartości końcowe			
Daly 2017a	6 miesięcy	12	40 (20–190)*
Daly 2019a	12 miesięcy	29	50 (30–170)**

*W grupie GMP wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła 0,03.

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

Tabela 31.

Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących PKU Sphere w badaniu Daly 2019b

OI	N	Mediana (zakres)	p*
24 godziny	18	70 (20–240)	0,96
		70 (20–229)*	

*Wartość p raportowana przez autorów badania

a) GMP–Phe w codziennej diecie.

Tabela 32.

Mediana stężenia Tyr we krwi w różnych porach dnia u pacjentów stosujących preparat PKU Sphere w badaniu Daly 2019b

Czas pomiaru	N	Mediana (zakres)
8.00	18	40 (30–120)
		50 (30–120)
12.00		90 (40–150)
		90 (20–170)
16.00		90 (30–240)
		90 (30–220)
20.00		80 (20–190)
		75 (20–150)
24.00		70 (30–150)
		85 (30–180)
4.00		60 (30–110)
		60 (30–280)

Tabela 33.

Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących PKU Sphere w badaniu Daly 2020a

Badanie	OI	N	Mediana (zakres)
Wartości na czczo			
Daly 2020a	6 miesięcy	18	49 (36–84)
Wartości po posiłku			
Daly 2020a	6 miesięcy	18	181 (126–327)*

5.2.3. Stosunek stężenia Phe:Tyr

Dane dotyczące stosunku aminokwasów Phe: Tyr w surowicy u pacjentów stosujących PKU Sphere raportowano w publikacjach Daly 2017a i Daly 2019a. Istotną statystycznie zmianę wartości końcowych stosunku Phe: Tyr względem wartości początkowych wykazano w badaniu Daly 2019a (Tabela 34).

Tabela 34.

Mediana stosunku Phe: Tyr w surowicy dla u pacjentów stosujących PKU Sphere w badaniach Daly 2017a i Daly 2019a

Badanie	N	Mediana (zakres)
Wartości początkowe (WP)		
Daly 2017a	12	1,5,5 (1,3–1,11)
Daly 2019a	29	5,7 (1,5–11)
Wartości końcowe		
Daly 2017a	12	1,8 (1,4–1,15)*
Daly 2019a	29	7,2 (3,1–15)**

*Przedstawiono stosunek Phe do Tyr. Nie określono szczegółów tego parametru. W grupie L-AA wartość p względem WP podana przez autorów badania wskazywała na brak istotnych statystycznie różnic (ns). Okres interwencji wyniósł 6 miesięcy. Wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła 0,02.

**Przedstawiono wskaźnik poziomu Phe/Tyr. Wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła 0,246. Okres interwencji wyniósł 52 tygodnie. Wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła <0,01

5.2.4. Inne parametry laboratoryjne

W badaniach uwzględniających preparat PKU Sphere nie raportowano danych dotyczących innych parametrów laboratoryjnych.

5.2.5. Spożycie składników odżywczych

Spożycie składników odżywczych w grupach pacjentów stosujących PKU Sphere przedstawiono w postaci median w aktualizacji badania Daly 2019a i w badaniu Van Calcar 2022. Wartości z początku badania Daly 2019a nie różnią się istotnie statystycznie od wartości końcowych (Tabela 35). W badaniu Daly 2019a odsetek białka spożywanego z produktu PKU Sphere wynosił 85%, ale założeniem badania było stopniowe zwiększanie udziału GMP w diecie – pod warunkiem zachowywania właściwych poziomów Phe. Zgodnie z danymi z badania Daly 2017a wartości ekwiwalentu białka pochodzącego GMP wyniosła 50%. Badanie van Calcar 2022 dotyczące tolerancji produktu PKU Sphere podzielone było na 2 fazy i odgórnie zakładało określony udział tego produktu w diecie pacjenta (odpowiednio 30% i 100%; Tabela 36).

Tabela 35.

Mediany spożycia składników odżywczych u pacjentów stosujących PKU Sphere w aktualizacji badania Daly 2019a (publikacja Daly 2020a)

Punkt końcowy	OI	N	Mediana (zakres)
Wartości początkowe (WP)			
Dzienna wartość energetyczna (kcal)	36 miesięcy	13	1831 (1612–2591)
Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z białka			15 (11–26)
Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z węglowodanów			57 (45–69)
Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z tłuszczu			28 (17–33)
Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z naturalnej diety (g)			12 (5–36)
Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z MF (%)			84% (68–91)*
Wartości końcowe			
Dzienna wartość energetyczna (kcal)	36 miesięcy	13	2064 (1672–3144)
Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z białka			16 (12–23)
Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z węglowodanów			58 (48–67)
Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z tłuszczu			27 (18–35)
Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z naturalnej diety (g)			13 (6–36)
Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z MF (%)			85% (59–93)*

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

a) W badaniu zakładano stopniowe zwiększanie udziału GMP w diecie – pod warunkiem zachowywania właściwych poziomów Phe. W ciągu 1. roku wartość końcowa wynosiła 75%.

Tabela 36.

Mediany spożycia składników odżywczych u pacjentów stosujących PKU Sphere w badaniu Daly 2017a

Punkt końcowy	OI	N	Mediana (zakres)
Wartości początkowe (WP)			
Dzienna wartość energetyczna (kcal)	6 miesięcy	12	1689 (bd)

Punkt końcowy	OI	N	Mediana (zakres)
Dzienna wartość spożytego białka (g)			10,8 (bd)
Dzienna wartość spożytego tłuszczu (g)			52 (bd)
Dzienna wartość spożytych węglowodanów (g)			300 (bd)
Ekwiwalent białka (%) pochodzący z MF			100 (30–100)
Ekwiwalent białka pochodzący z MF (g)			bd
Wartości końcowe			
Dzienna wartość energetyczna (kcal)			1690 (bd)
Dzienna wartość spożytego białka (g)			9,8* (bd)
Dzienna wartość spożytego tłuszczu (g)	6 miesięcy	12	59 (bd)
Dzienna wartość spożytych węglowodanów (g)			300 (bd)
Ekwiwalent białka (%) pochodzący z MF			50% (30–100)*
Ekwiwalent białka pochodzący z MF (g)			45 (20–80)

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

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

a) Ekwiwalent pochodzący z produktu GMP, druga połowa (50%) ekwiwalentu pochodziła z L-AA.

Tabela 37.
Mediana spożycia białka PKU Sphere w badaniu Van Calcar 2022^a

	OI	N	Mediana (zakres) (%)
Faza 1	1 tydzień	22	100%
Faza 2	4 tygodnie	9	30%

a) Badanie dotyczące tolerancji produktu (PKU Sphere) wszyscy pacjenci mieli przejść fazę 1. (w której spożywali około 30% białka z PKU Sphere) i fazę 2. (w której spożywali 100% białka z PKU Sphere). Pozostałą część białka spożywali ze źródeł innych niż produkt białkozastępczy

5.2.6. Parametry antropometryczne

Analiza parametrów antropometrycznych przedstawiona w badaniu Daly 2019a wskazuje na występowanie znamienych statystycznie różnic w medianie wzrostu i medianie BMI między wartością początkową, a wartością końcową. Wartości z-score dotyczące wzrostu i BMI uległy znamiennej statystycznie zwiększeniu względem wartości wyjściowych (Tabela 38). W aktualizacji badania Daly 2019a (Daly 2020b) przedstawiono dane dotyczące zmiany w odsetku pacjentów z nadwagą oraz pacjentów otyłych. W badaniu Daly 2019a początkowo nadwagę miały 2 osoby (15% pacjentów), a na zakończenie badania 6 osób (45% pacjentów; Tabela 39).

Tabela 38.
Mediany parametrów antropometrycznych w badaniach Daly 2017a i Daly 2019a

Badanie	Punkt końcowy	OI	N	Mediana (zakres)
Wartości początkowe (WP)				
Daly 2017a		6 miesięcy	12	0,680 (-0,610–1,130)
Daly 2019a	Masa ciała (z-score)	12 miesięcy	29	0,55 (-1,93–2,34)
Daly 2020b*		36 miesięcy	13	0,02*
Daly 2017a		6 miesięcy	12	0,170 (-0,61–1,130)
Daly 2019a	Wysokość ciała (z-score)	12 miesięcy	29	bd
Daly 2020b*		36 miesięcy	13	bd
Daly 2017a	BMI (z-score)	6 miesięcy	12	bd

Badanie	Punkt końcowy	OI	N	Mediana (zakres)
Daly 2019a		12 miesięcy	29	0,58 (-0,88–2,83)
Daly 2020b*		36 miesięcy	13	-0,11 ^b
Wartości końcowe				
Daly 2017a		6 miesięcy	12	0,910 (-1,0–2,460)
Daly 2019a	Masa ciała (z-score)	12 miesięcy	29	0,77 (-1,75–2,60)*
Daly 2020b		36 miesięcy	13	0,97 ^b
Daly 2017a		6 miesięcy	12	0,145 (-0,670–1,3)
Daly 2019a	Wysokość ciała (z-score)	12 miesięcy	29	bd
Daly 2020b*		36 miesięcy	13	bd
Daly 2017a		6 miesięcy	12	bd
Daly 2019a	BMI (z-score)	12 miesięcy	29	0,92 (-0,67–2,98)*
Daly 2020b*		36 miesięcy	13	0,95 ^b

*Aktualizacja Daly 2019a

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

b) Wartość wskaźnika.

Tabela 39.

Odsetek pacjentów z otyłością i nadwagą u pacjentów stosujących PKU Sphere w aktualizacji badania Daly 2019a (publikacja Daly 2020b)

OI	Punkt końcowy	n/N (%)
Wartości początkowe (WP)		
36 miesięcy	Otyłość	0/13 (0%)
	Nadwaga	2/13 (15%)
Wartości końcowe		
36 miesięcy	Otyłość	0/13 (0%)
	Nadwaga	6/13 (45%)*

a) Zgodnie z obliczeniami 6/13 stanowi 46%, natomiast autorzy badania podali wartość 45%.

5.2.7. Przestrzeganie diety

W badaniach uwzględniających preparat PKU Sphere nie raportowano informacji dotyczących przestrzegania diety.

5.2.8. Akceptowalność diety

W badaniu Van Calcar 2022 przedstawiono opisowo informację, że pacjenci wskazują na dobrą tolerancję PKU Sphere, zarówno pod kątem akceptowalności smaku, zapachu i konsystencji preparatu, jak i braku dolegliwości żołądkowo-jelitowych.

PKU Sphere został oceniony przez wszystkich pacjentów z nierandomizowanej próby klinicznej Daly 2017a jako akceptowalny. Zgodnie z wynikami badania Harrington 2024, 85% pacjentów/opiekunów oraz 94% dietetyków wskazało na lepszy smak, a 74% i 88% na lepszy posmak preparatu w porównaniu z wcześniej stosowanymi produktami białkozastępczymi. Na wyższą wygodę

stosowania PKU Sphere w porównaniu z poprzednimi produktami wskazało 70% uczestników badania (Tabela 40).

W randomizowanej próbie klinicznej Pinto 2024 większość pacjentów pozytywnie oceniało zapach, smak, teksturę oraz opakowanie PKU Sphere – od 56 do 67% pacjentów określało te parametry w kategorii „Bardzo mi się podobał” lub „Podobał mi się”. Jedynie posmak pozostający w ustach po spożyciu preparatu PKU Sphere był oceniony przez większość osób (58%) obojętnie (Tabela 41).

Autorzy badania Pinto 2024 przeprowadzili także analizę odczuwanego poziomu sytości pacjentów spożywających preparat PKU Sphere. Ocenę przeprowadzano w równych (15-minutowych) przedziałach czasowych obejmujących okres 2 godzin po zjedzeniu śniadania zawierającego PKU Sphere. Stopień sytości w każdym przedziale czasowym był określany za pomocą 5-stopniowej skali Likerta. Niemal wszyscy pacjenci odczuwali sytość już po 15 min po spożyciu śniadania zawierającego PKU Sphere. U połowy pacjentów wysoki stopień sytości utrzymywał się przez 1,5 godziny (Tabela 42).

Tabela 40.

Ocena akceptowalności preparatu PKU Sphere w porównaniu z wcześniej stosowanymi produktami białkozastępczymi w badaniu obserwacyjnym Harrington 2024

Parametr	Pacjenci/opiekunowie	Dietetycy
	n/N (%)	n/N (%)
Smak	23/27 (85%)	16/17 (94%)
Posmak	20/27 (74%)	15/17 (88%)
Objętość preparatu	21/27 (78%)	bd
Wygoda stosowania	19/27 (70%)	12/17 (71%)
Zapach	bd	12/17 (71%)

Tabela 41.

Ocena akceptowalności preparatu PKU Sphere w badaniu RCT Pinto 2024^a

Ocena parametru	Parametr, n/N (%)				
	Zapach	Smak	Posmak w ustach	Tekstura	Opakowanie
Bardzo mi się podobał	3/12 (25%)	3/12 (25%)	0/12 (0%)	1/12 (8%)	3/12 (25%)
Podobało mi się	5/12 (42%)	5/12 (42%)	3/12 (25%)	7/12 (58%)	5/12 (42%)
Obojętna ("I neither liked nor disliked it")	1/12 (8%)	2/12 (17%)	7/12 (58%)	3/12 (25%)	3/12 (25%)
Nie lubiłem	3/12 (25%)	2/12 (17%)	1/12 (8%)	1/12 (8%)	1/12 (8%)
Naprawdę nie lubiłem	0/12 (0%)	0/12 (0%)	1/12 (8%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)

a) Wyniki odczytane z wykresu

Tabela 42.

Ocena sytości po spożyciu preparatu PKU Sphere w badaniu RCT Pinto 2024*

Czas od spożycia PKU Sphere	Pacjenci udzielający określonych odpowiedzi (n/N (%))				
	Jestem bardzo głodny (odczuwam burczenie brzucha)	Jestem głodny i czuję pustkę w brzuchu	Czuję się w sam raz, nie jestem zbyt głodny i nie jestem zbyt najedzony	Jestem dość pełny, ale w moim brzuchu jest jeszcze trochę miejsca	W ogóle nie jestem głodny! Czuję się bardzo pełny w brzuchu i nie mogę jeść więcej jedzenia!
0 min.	11/12 (92%)	1/12 (8%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)
15 min	0/12 (0%)	0/12 (0%)	1/12 (8%)	4/12 (33%)	7/12 (58%)
30 min	0/12 (0%)	0/12 (0%)	3/12 (25%)	5/12 (42%)	4/12 (33%)
45 min.	1/12 (8%)	1/12 (8%)	3/12 (25%)	3/12 (25%)	4/12 (33%)
60 min.	0/12 (0%)	1/12 (8%)	4/12 (33%)	4/12 (33%)	3/12 (25%)
75 min.	1/12 (8%)	1/12 (8%)	4/12 (33%)	3/12 (25%)	3/12 (25%)
90 min.	2/12 (17%)	0/12 (0%)	4/12 (33%)	4/12 (33%)	2/12 (17%)
105 min.	4/12 (33%)	2/12 (17%)	2/12 (17%)	2/12 (17%)	2/12 (17%)
120 min.	6/12 (50%)	2/12 (17%)	3/12 (25%)	1/12 (8%)	0/12 (0%)

a) Wyniki odczytane z wykresu

5.2.9. Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa PKU Sphere była przedmiotem badania Pinto 2024. Analizie podlegały dolegliwości ze strony układu pokarmowego (żołądkowo-jelitowe), które oceniano 5-stopniową skalą Likerta. Wyniki były przedstawiane wg punktacji 0 do 100, gdzie 0 oznaczało (w odniesieniu do objawu) „prawie zawsze stanowił problem”, a 100 „nigdy nie stanowił problemu”. Uzyskane wyniki wskazały na brak występowania dolegliwości żołądkowych u pacjentów spożywających preparat PKU Sphere. Mediana odpowiedzi w zakresie wszystkich analizowanych objawów wyniosła 100 (Tabela 43).

Pacjenci spożywający preparat PKU Sphere nie zgłaszali problemów związanych ze specyficznymi objawami żołądkowo-jelitowymi takimi jak dyskomfort podczas jedzenia, problemy z połykaniem, nudności i wymioty oraz krew w stolcu. Ocenę nieznacznie niższą względem ww. objawów preparat PKU Sphere otrzymał w zakresie występowania wzdęć i gazów (mediana punktów: 70), zgagi i refluksu (mediana punktów 94), zaparć (mediana punktów 86) oraz biegunki (mediana punktów: 96; Tabela 61).

Tabela 43.

Ocena dolegliwości żołądkowych występujących u pacjentów stosujących preparat PKU Sphere w badaniu Pinto 2024

Objaw	Mediana (IQR)
Silny ból żołądka	100 [75-100]
Ból żołądka	100 [69-100]
Dolegliwości żołądka	100 [94-100]
Nocne przebudzenie z bólem żołądka	100 [100-100]
Nieprzyjemne uczucie w żołądku	100 [75-100]
Niestrawność	100 [69-100]
Ogólny wynik dotyczący bólów żołądka	100 [80-100]

Tabela 44.

Ocena różnych specyficznych dolegliwości żołądkowo-jelitowych występujących u pacjentów stosujących preparat PKU Sphere- w badaniu Pinto 2024

Objaw	Mediana (IQR)
Dyskomfort podczas jedzenia	
Niekomfortowe uczucie w żołądku podczas jedzenia	100 [94–100]
Złe odczucia żołądkowe podczas jedzenia	100 [100–100]
Ból żołądka podczas jedzenia	100 [100–100]
Uczucie „ciężkiego” żołądka podczas jedzenia	100 [50–100]
Uczucie pełnego żołądka natychmiast po rozpoczęciu jedzenia	100 [100–100]
Ogólna ocena dyskomfortu podczas jedzenia	100 [90–100]
Problemy z polykaniem pożywienia	
Trudność w polykaniu pożywienia	100 [100–100]
Ból w trakcie polykania pożywienia	100 [100–100]
Utknięcie jedzenia podczas polykania	100 [100–100]
Ogólna ocena problemów z polykaniem pożywienia	100 [100–100]
Zgaga i refluks	
Pieczenie w gardle	100 [100–100]
Ból w klatce piersiowej	100 [100–100]
Nadmierne odbijanie	75 [44–100]
Zwracanie pokarmu z powrotem do ust	100 [100–100]
Ogólny wynik dotyczący zgagi i refluksu	94 [81–100]
Nudności i wymioty	
Nudności	100 [69–100]
Nudności w trakcie jedzenia	100 [100–100]
Nudności po jedzeniu	100 [69–100]
Wymioty	100 [100–100]
Ogólny wynik dotyczący nudności i wymiotów	100 [84–100]
Zaparcia	
Poczucie pełności po wypróżnieniu	100 [100–100]
Poczucie niepełnego wypróżnienia	100 [50–100]
Brak możliwości całkowitego wypróżnienia	75 [50–100]
Ból podczas wypróżniania	100 [88–100]
Trudności z wypróżnianiem	63 [50–100]
Grudkowate wypróżnienia	75 [50–100]
Konieczność dużego parcia przy wypróżnianiu	75 [50–100]
Utknięcie stolca podczas wypróżniania	100 [50–100]
Ból brzucha po wypróżnieniu	100 [94–100]
Długi czas wypróżniania	100 [88–100]
Duży wysiłek podczas wypróżniania	100 [50–100]
Niechęć do wypróżniania się spowodowana odczuwaniem bólu	100 [100–100]
Spędzanie dużo czasu w toalecie spowodowane zaparciem	100 [100–100]
Ból żołądka podczas wypróżniania	100 [94–100]
Ogólny wynik dotyczący zaparcia	86 [80–93]
Krew w stolcu	
Krew widoczna na papierze toaletowym	100 [100–100]

Objaw	Mediana (IQR)
Krew w stolcu	100 [100–100]
Ogólny wynik dotyczący krwi w stolcu	100 [100–100]
Biegunka	
Częsta konieczność bycia w pobliżu toalety	100 [50–100]
Konieczność szybkiego udawania się do toalety	100 [50–100]
Poczucie ciągłego bycia w toalecie	100 [100–100]
Nocne wybudzanie w celu wypróżnienia	100 [100–100]
Wypróżnianie wodniste	100 [100–100]
Przypadek zabrudzenia bielizny	100 [100–100]
Konieczność częstego wypróżniania	100 [100–100]
Ogólny wynik dotyczący biegunki	96 [85–95]
Wzdęcia i gazy	
Uczucie wypełnienia żołądka gazami	63 [44–100]
Uczucie pełnego żołądka	88 [50–100]
Uczucie wzdętego żołądka	100 [94–100]
Gazy	63 [0–100]
Częste gazy	50 [19–81]
Uczucie nadchodzących gazów	75 [50–100]
Wydawanie dźwięków w żołądku	63 [50–100]
Ogólny wynik dotyczący wzdęć i gazów	70 [41–97]

5.2.10. Jakość życia i ocena neuropsychologiczna

W badaniach uwzględniających preparat PKU Sphere nie raportowano danych dotyczących jakości życia pacjentów oraz oceny neuropsychologicznej.

5.3. Badanie dla preparatu PKU GMPPro Mix-In

5.3.1. Kontrola stężenia fenyloalaniny we krwi i osoczu

Przy ocenie różnic w stężeniach Phe we krwi lub osoczu pacjenta przyjmujących produkty oparte na GMP należy mieć na uwadze obecność reszkowej ilości Phe w składzie tego typu produktów, co jest wynikiem procesu technologicznego.

Spośród 9 pacjentów podlegających ocenie u 7 (78%) stężenie Phe we krwi było w normie odpowiadającej $<600 \mu\text{mol/L}$. U jednego spośród 7 pacjentów zachowujących kontrolę stężenia Phe we krwi, poziom tego aminokwasu spadł, a u innego poziom wzrósł mieszcząc się w zakresie normy,

aczkolwiek trzeba zaznaczyć, że pacjentem tym było dziecko będące na wakacjach, w czasie których obniżył się jego poziom przestrzegania diety (Tabela 45; Wykres 4)

Średnia wyjściowego poziomu Phe we krwi u 9 pacjentów z PKU podlegających ocenie wyniosła 383, a po zakończeniu stosowania preparatu PKU GMPPro Mix-In® była niższa i wynosiła 335 $\mu\text{mol/L}$ (Tabela 46).

Tabela 45.
Kontrola stężenia Phe we krwi u pacjentów stosujących preparat PKU GMPPro Mix-In® w badaniu Delsoglio 2023a

Stężenie Phe we krwi	n/N (%)
Początek badania	
W normie	7/9 (78%)
Powyżej normy	2/9 (22%)
Koniec stosowania interwencji	
W normie	7/9 (78%)
Powyżej normy	2/9 (22%)

Do analizy włączono pacjentów, którzy przyjmowali PKU GMPPro Mix-In przez minimum 7 dni. Czas trwania badania wynosi 28 dni.

Tabela 46.
Średnie stężenie Phe we krwi u pacjentów stosujących preparat PKU GMPPro Mix-In® w badaniu Delsoglio 2023a

Punkt końcowy	OI [dni]	N	Moment pomiaru	Średnia (SD)
Stężenie Phe we krwi [$\mu\text{mol/L}$]	7–28*	9	Wartość początkowa	383 $\mu\text{mol/L}$ (171)
			Wartość końcowa	335 $\mu\text{mol/L}$ (184)

Do analizy włączono pacjentów, którzy przyjmowali PKU GMPPro Mix-In przez minimum 7 dni. Czas trwania badania wynosi 28 dni.

Wykres 4.
Stężenie Phe we krwi u pacjentów stosujących preparat PKU GMPPro Mix-In® w badaniu Delsoglio 2023a

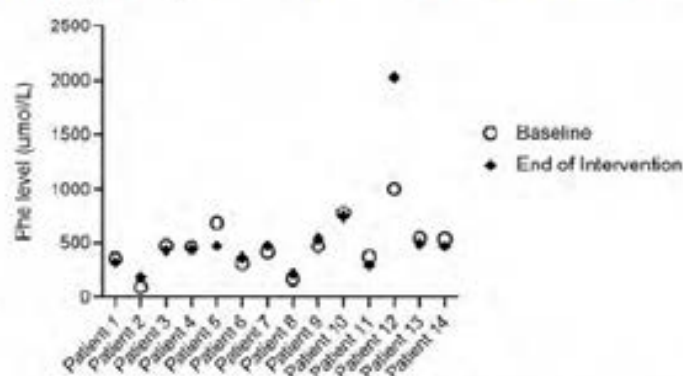


Figure 2. Individual Phe levels in patients with PKU at baseline and end of intervention (n = 9).

Źródło grafiki: Delsoglio 2023 [8]. Autorzy badania opisali wyniki 9 pacjentów z PKU. Na powyższym wykresie przedstawiono dane dla 14 pacjentów z PKU.

5.3.2. Kontrola stężenia tyrozyny we krwi i w osoczu

W badaniu Delsoglio 2023a nie raportowano wartości Tyr we krwi pacjentów.

5.3.3. Stosunek stężenia Phe:Tyr

W badaniu Delsoglio 2023a nie raportowano wyników dotyczących zmiany stosunku stężenia Phe: Tyr.

5.3.4. Inne parametry laboratoryjne

W badaniu Delsoglio 2023a nie przedstawiono innych niż stężenia Phe wyników laboratoryjnych.

5.3.5. Spożycie składników odżywczych

Wśród pacjentów z PKU stosujących preparat GMPPro Mix-In® średnie zapotrzebowanie na białko wynosiło 71 g na dzień. Niemal całość średniego zapotrzebowania na białko pacjentów pochodziło z produktów białkozastępczych (ponad 64 g). Spożycie preparatu PKU GMPPro Mix-In® pokrywało 23% średniego zapotrzebowania pacjentów na białko. W tym miejscu należy zaznaczyć, że pacjenci w trakcie badania mogli stosować inne produkty białkozastępcze i niskofenyloalaninowe produkty pochodzące z naturalnej diety. Nie jest możliwe pokrycie całkowitego zapotrzebowania białka tylko z produktu opartego na GMP ze względu na śladową obecność Phe w produkcie wynikającą z procesu technologicznego (Tabela 47).

Tabela 47.
Zapotrzebowanie i pochodzenia białka w diecie pacjentów stosujących preparat PKU Mix-In w badaniu Delsoglio 2023a

Parametr	N	Średnia (SD)	Pokrycie dziennego zapotrzebowania na białko (%) ^a
Zapotrzebowanie na białko (g/dzień)		71,0 (18,8)	Nie dotyczy
Białko z produktów białkozastępczych (g/dzień)	12	65,4 (16,7)	92%
Białko pochodzące z preparatu GMPPro Mix-In (g/dzień)		16,67 (7,67)	23%

Do analizy włączono pacjentów, którzy przyjmowali PKU GMPPro Mix-In przez minimum 7 dni. Czas trwania badania wynosi 28 dni.

a) Obliczenia własne.

5.3.6. Parametry antropometryczne

W badaniu Delsoglio 2023a nie raportowano wyników dotyczących zmiany parametrów antropometrycznych pacjentów z PKU.

5.3.7. Przestrzeganie diety

W przypadku pacjentów stosujących preparat PKU GMPPro Mix-In® w badaniu Delsoglio 2023a przestrzeganie diety określono na wysokim poziomie – średnia dla 9 pacjentów uwzględnionych w ocenie tego punktu końcowego wyniosła 85% (Tabela 48).

Tabela 48.

Przestrzeganie diety u pacjentów stosujących preparat PKU Mix-In w badaniu Delsoglio 2023a

Parametr	N	Średnia (SD)
Przestrzeganie diety (%)	9	85% (27)

5.3.8. Akceptowalność diety

W badaniu Delsoglio 2023a 67% pacjentów z PKU oceniło odczucia smakowe PKU GMPPro Mix-In[®] jako satysfakcjonujące (Tabela 49), ponadto dwoje rodziców pacjentów spośród wszystkich uczestników badania (także pacjentów z tyrozyნიemią) zgłaszało zadowolenie z bezsmakowego charakteru preparatu, który umożliwił dyskretne i niewyczuwalne dodawanie go do potraw dla dzieci. Pacjenci z powodzeniem stosowali preparat PKU GMPPro Mix-In w połączeniu z różnymi innymi produktami spożywczymi lub innymi potrawami (Tabela 49; Tabela 50).

Tabela 49.

Akceptowalność smaku preparatu PKU GMPPro Mix-In[®] w badaniu Delsoglio 2023a

Parametr	n/N (%)
Satysfakcja ze smaku preparatu	8/12 (67%)

Tabela 50.

Rodzaj produktów spożywczych lub potraw, z którymi stosowano preparat PKU GMPPro Mix-In – badanie Delsoglio 2023a

Produkt spożywczy lub potrawy	Liczba pacjentów, u których stosowano połączenie preparatu spożywczego z produktem GMPPro Mix-In; n/N (%)
Koktajle, soki owocowe	7/18 (39%)
Potrawy o mocnym smaku	2/18 (11%)
Lemoniada i lody	1/18 (6%)
Owsianka	1/18 (6%)
Koktajl mleczny	1/18 (6%)
Salatka owocowa	1/18 (6%)
Budyń	1/18 (6%)
Roślinny zamiennik mleka	1/18 (6%)
Mleko białkowe	1/18 (6%)

Dane dotyczące bezpieczeństwa były prezentowane przez autorów badania zbiorczo dla populacji pacjentów z PKU oraz z tyrozyნიemią.

5.3.9. Bezpieczeństwo

Po zastosowaniu preparatu PKU GMPPro Mix-In[®] u 14 pacjentów z fenyloketonurią lub tyrozyნიemią¹ nie wystąpiły żadne nowe żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (AE; ang. *Adverse event(s)*) względem tych raportowanych na początku badania. U 3 pacjentów w trakcie badania ustąpiły

¹ Dane dotyczące bezpieczeństwa były prezentowane przez autorów badania zbiorczo dla populacji pacjentów z fenyloketonurią lub tyrozyნიemią.

raportowane na początku badania AE w postaci zaparć (1 pacjent), dyskomfortu w jamie brzusznej (1 pacjent) oraz gazów i odbijania (1 pacjent). U jednego pacjenta po zakończeniu badania raportowano niezwiązane ze stosowaniem preparatu PKU GMPPro Mix-In® pojawienie się gazów (Tabela 51; Wykres 5).

Tabela 51

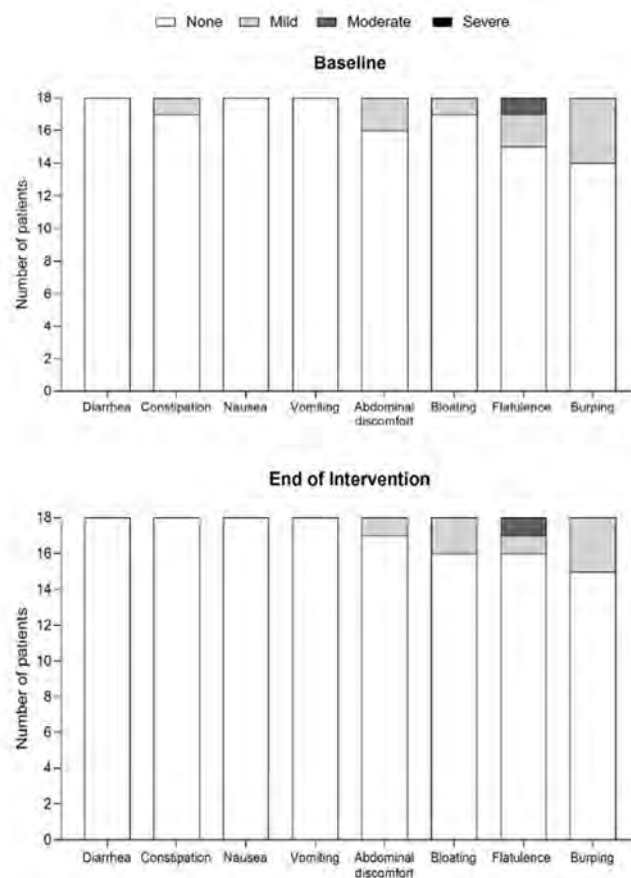
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (AE) raportowane u pacjentów stosujących preparat GMPPro Mix-In® w badaniu Delsoglio 2023a

AE żołądkowo-jelitowe	n/N (%)
Początek badania	
Zaparcia	1/18 (6%)
Dyskomfort w jamie brzusznej	2/18 (11%)
Wzdęcia	1/18 (6%)
Gazy	3/18 (17%)
Odbijanie	4/18 (22%)
Koniec badania	
Zaparcia	0/18 (0%)
Dyskomfort w jamie brzusznej	1/18 (6%)
Wzdęcia	2/18 (11%)
Gazy	2/18 (11%)
Odbijanie	3/18 (17%)

Dane dotyczące bezpieczeństwa były prezentowane przez autorów badania zbiorczo dla populacji pacjentów z PKU oraz z tyrozynemią. Stosowanie GMPPro Mix-In obejmowało 28 dni

Wykres 5.

Objawy żołądkowo-jelitowe odnotowane na początku i na końcu interwencji u pacjentów stosujących PKU GMPPro Mix-In®



Źródło grafiki: Delsoglio 2023a [8].

5.3.10. Jakość życia i ocena neuropsychologiczna

W badaniu Delsoglio 2023a nie przedstawiono danych dotyczących jakości życia oraz oceny neuropsychologicznej pacjentów stosujących PKU GMPPro Mix-In.

5.4. Badania dla preparatów L-AA

5.4.1. Kontrola stężenia fenyloalaniny we krwi i w osoczu

Autorzy publikacji Daly 2021 podali informację, że mediana stężeń Phe we krwi pacjentów pozostawała w zalecanych zakresach referencyjnych dla poszczególnych grup wiekowych pacjentów.

W publikacji Rohde 2025 przedstawiono informację, że przez cały 24-tygodniowy okres leczenia stężenia Phe pozostawały na stabilnym poziomie u wszystkich pacjentów (N = 11) z wyjątkiem jednego, u którego stężenie Phe gwałtownie wzrosło ok. 12 tygodnia, prawdopodobnie z powodu biegunki. U

5 chorych stężenie Phe utrzymywało się na poziomie $<600 \mu\text{mol/L}$ przez cały okres badania (Wykres 9).

Dane ze zidentyfikowanych badań wskazują, że produkty z grupy L-AA przyczyniają się do zmniejszenia średniego stężenia Phe we krwi (Tabela 52, Tabela 53, Tabela 56). W badaniu Tosi 2025 poziom Phe w osoczu nieznacznie wzrósł (Tabela 52).

W badaniach dotyczących stosowania produktów L-AA obserwowano kontrolę stężenia Phe we krwi. W żadnym z badań końcowe wartości median nie przekraczały określonych poprzez wytyczne norm stężenia tego aminokwasu we krwi (Tabela 58, Tabela 59, Tabela 60, Tabela 61, Tabela 62, Tabela 63, Wykres 6, Wykres 7, Wykres 8).

Wśród pacjentów w badaniu Daly 2026 stosowanie produktów L-AA wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem Phe we krwi (Tabela 54, Tabela 55, Wykres 10).

Tabela 52.

Średnie stężenie Phe w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów przyjmujących L-AA w badaniach Ahring 2018, Ney 2016 i Tosi 2025

Badanie	OI	N	Średnia (SD)
Wartości początkowe (WP)			
Ahring 2018	Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku)	6	747 (334)
Ney 2016	3 tygodnie	30	763 (64)
Tosi 2025	4 miesiące	13	368 (174)
Wartości końcowe			
Ahring 2018	Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku)	6	688 (326)
Ney 2016	3 tygodnie	30	655 (59) ^a
Tosi 2025	4 miesiące	13	384 (172)

a) SE.

Tabela 53

Średni spadek stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w RCT badaniu Ney 2016

Badanie	OI	N	Średnia (SE)
Ney 2016	3 tygodnie	30	-85 (40)

Tabela 54.

Stężenie Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) mierzone u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2026

OI	N	Średnia (SD)	Mediana (zakres)
Wartości początkowe			
7 dni	13	346,8 (143,7)	357,0 (62–602)
Wartości końcowe^a			
7 dni	13	442,4 (177,6)	428,0 (167–930)

a) Zmierzone po 7 dniach stosowania L-AA.

Tabela 55.

Stężenie Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) mierzone u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2026 z podziałem na czas pobrania próbki krwi

Czas pomiaru	N	Średnia (SD)	Mediana (zakres)
Wartości początkowe			
5:00	13	323,1 (141,86)	348 (62–558)
6:00		359,5 (145,17)	410 (78–574)
7:00		357,9 (152,60)	359 (87–602)
Wartości końcowe*			
5:00	13	436,5 (193,54)	434 (167–930)
6:00		435,8 (178,13)	413 (197–858)
7:00		454,8 (174,43)	428 (215–852)

a) Zmierzone po 7 dniach stosowania L-AA.

Tabela 56.

Odsetek pacjentów stosujących L-AA ze wzrostem lub spadkiem stężenia Phe w surowicy ($\mu\text{mol/L}$) w badaniu Ney 2016

OI	n/N (%)
Wzrost stężenia Phe w surowicy	
3 tygodnie	13/30 (43%)
Spadek stężenia Phe w surowicy	
3 tygodnie	17/30 (57%)

Tabela 57.

Mediana stężenia Phe we krwi (mg/dL) u pacjentów stosujących L-AA w badaniu obserwacyjnym Pinto 2017

OI [mies.] Średnia (SD)	N	Mediana (IQR)
13 (5)	11	8,6 (5,6–12,3)

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

Tabela 58.

Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących różne produkty L-AA w badaniach Gokmen-Ozel 2011 i Gokmen-Ozel 2009

Badanie	Typ preparatu L-AA	OI	N	Mediana (zakres)	
Wartości początkowe					
Gokmen-Ozel 2011	Nie dotyczy	2 tygodnie	14	240 (150–420)	
Gokmen-Ozel 2009	≤18 lat	Nie dotyczy	bd	21	300 (120–765)
	>18 lat			13	750 (350–1340)
Wartości końcowe					
Gokmen-Ozel 2011	Gotowy do spożycia	2 tygodnie	14	275 (150–590)	
	Proszek			230 (41–790)	
Gokmen-Ozel 2009	≤18 lat	Nie dotyczy	bd	21	320 (130–735)
	>18 lat			13	500 (205–1180)

Tabela 59.

Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniu obserwacyjnym Pena 2021

OI	N	Mediana (SD)
60 miesięcy	11	562 (289)

Tabela 60.

Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2019b i Pinto 2024

Badanie	OI	L-AA	
		N	Mediana (zakres)
Daly 2019b	24 godziny	18	165 (10-640)
Pinto 2024	1 tydzień	12	188 (bd)

Tabela 61.

Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) w różnych porach dnia u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2019b

Czas pomiaru	N	Mediana (zakres)
8.00	18	220 (80-440)
12.00		185 (30-480)
16.00		190 (20-640)
20.00		170 (20-480)
24.00		125 (10-440)
4.00		150 (40-440)

Tabela 62.

Średnie stężenie Phe w osoczu surowicy ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniach MacLeod 2010 i van Calcar 2009

Badanie	OI	N	Średnia (SEM)
MacLeod 2010	4 dni	11	619 (82)
van Calcar 2009	4 dni	6	Po obiedzie 462 (100)
			Na czczo 508 (95)

Tabela 63.

Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniach Daly 2017, Daly 2019a, Daly 2019b, i Zaki 2016

Badanie	OI	N	Mediana (zakres)
Wartości początkowe (WP)			
Daly 2017	6 miesięcy	9	325 (70-880)
Daly 2019a	12 miesięcy	19	315 (140-600)
Daly 2020b	36 miesięcy	13	315 (140-600)
Zaki 2016	9 tygodni	10	bd ^a
Wartości końcowe			
Daly 2017	6 miesięcy	9	280 (60-1080)*
Daly 2019a	12 miesięcy	19	340 (190-600)**
Daly 2020b	36 miesięcy	13	360 (210-830)
Zaki 2016	9 tygodni	10	490 (289-597)

*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).

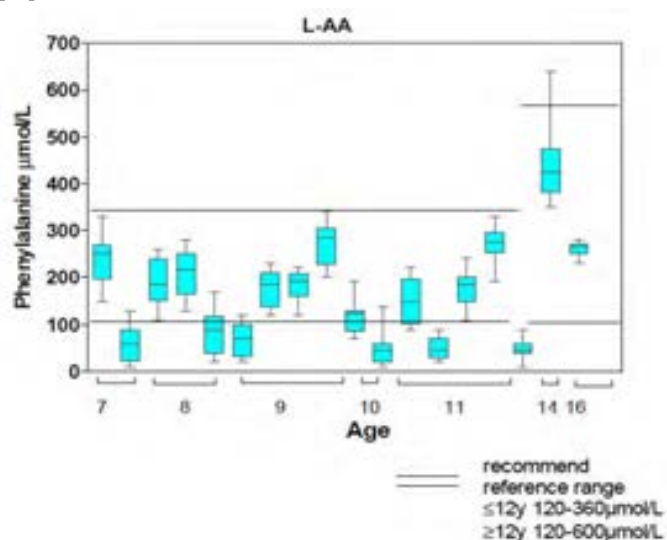
**W grupie GMP wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła $p < 0,0011$. W grupie L-AA wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła 0,236.

a) Daly 2020b stanowiło aktualizację badania Daly 2019a

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).

Wykres 6.

Mediany stężenia Phe we krwi u chorych stosujących L-AA z uwzględnieniem norm stężenia Phe dla grup wiekowych (badanie RCT Daly 2019b) [18]



Źródło grafiki: Daly 2019b [18]

Wykres 7.

Mediana stężenia Phe we krwi (µmol/L) u pacjentów w badaniu Pena 2021

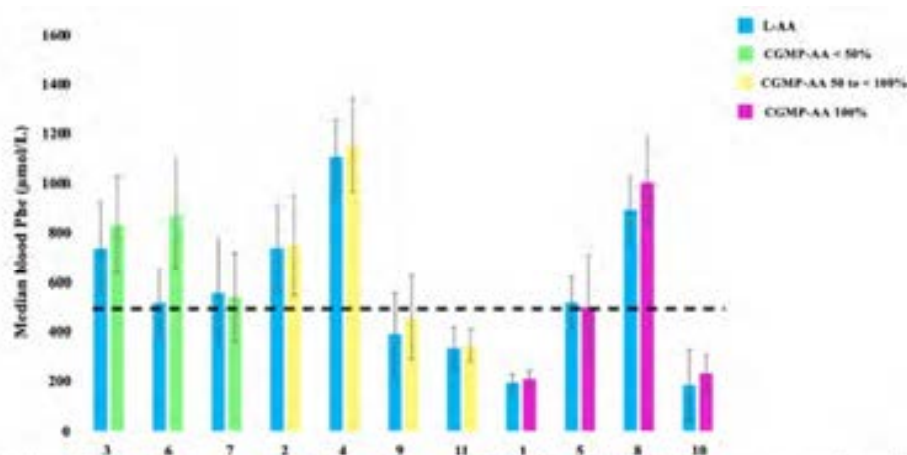
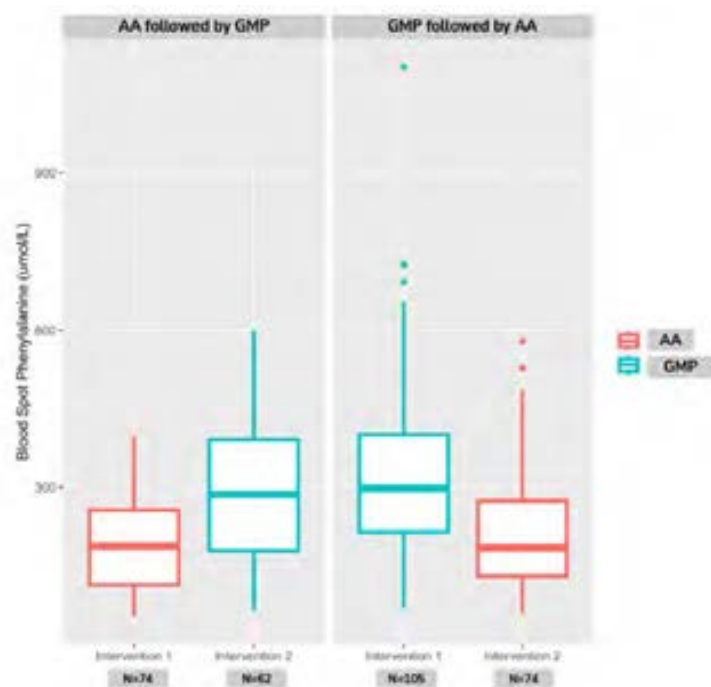
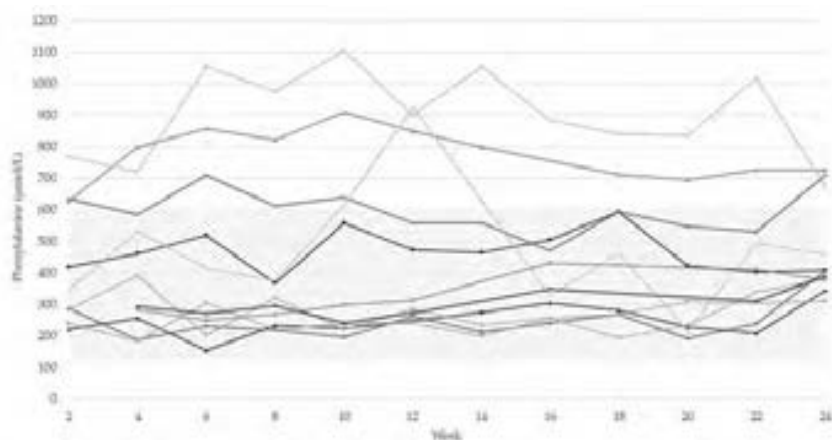


Fig. 2 Median blood Phe levels of 11 patients with PKU taking L-AA versus CGMP-AA (last ANSO) with different percentages of contribution to the total protein substitute. CGMP-AA, casein glycomacropeptide supplements; L-AA, phenylalanine-free L-amino acid supplements; Phe, phenylalanine. Dashed line: target level of 480 µmol/L, >12 years. The number below each pair of bars represents Patient ID

Źródło grafiki: Pena 2021 [24]

Wykres 8.**Mediany stężenia Phe we krwi u chorych stosujących GMP (badanie RCT Pinto 2024)**

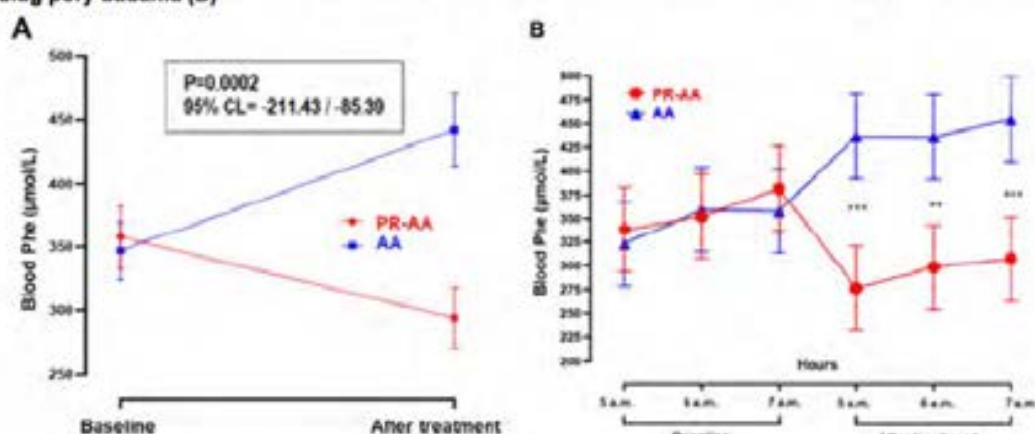
Źródło grafiki: publikacja Pinto 2024 [20]

Wykres 9.**Stężenia Phe w osoczu poszczególnych pacjentów w badaniu Rohde 2025**

Źródło wykresu: publikacja Rohde 2025 [56].

Wykres 10.

Stężenie Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) mierzone u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2026 według dnia badania (A) oraz według pory badania (B)



Źródło wykresu: Daly 2026 [58].

5.4.2. Kontrola stężenia tyrozyny we krwi i w osoczu

W większości badań dla L-AA stężenie Tyr we krwi nie zmieniało się lub nieznacznie zwiększało się po posiłku (1–2 $\mu\text{mol/L}$). Jedynie w badaniu Ahring 2018 obserwowano nieco wyższy wzrost Tyr we krwi po posiłku (16 $\mu\text{mol/L}$; Tabela 64, Tabela 65, Tabela 70, Tabela 72). Zwiększone stężenie Tyr we krwi obserwowano również w badaniu Daly 2020a i van Calcar 2009, aczkolwiek w obu badaniach pomiar przeprowadzano na czczo i zaraz po posiłku, kiedy to zazwyczaj poziom Tyr we krwi wzrasta (Tabela 72, Tabela 73). Również w badaniu Tosi 2025, w którym mierzono poziom Tyr w osoczu zaobserwowano niewielki wzrost stężenia aminokwasu w stosunku do wartości początkowych (Tabela 66). W badaniu Daly 2026 porównywano wartości początkowe z 7-dniowego okresu stosowania L-AA z wartościami końcowymi. Zaobserwowano niewielki wzrost średniego stężenia Tyr (2 $\mu\text{mol/L}$) i nieznaczny spadek mediany stężenia Tyr (51 vs 44 μmol). W odniesieniu do pomiarów wykonywanych w poszczególnych godzinach wyniki stężenia Tyr pozostawały podobne (Tabela 65, Tabela 67, Tabela 68, Wykres 12).

Tabela 64.

Średnie stężenie Tyr w surowicy ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniach Ahring 2018 i Ney 2016

Badanie	OI	N	Średnia (SD)
Wartości początkowe (WP)			
Ahring 2018	Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku)	6	47 (12)
Ney 2016	3 tygodnie	30	34 (2) ^a
Wartości końcowe			
Ahring 2018	Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku)	6	63 (19)
Ney 2016	3 tygodnie	30	36 (2) ^a

a) SE.

Tabela 65.

Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniach Daly 2017a, Daly 2019a i Daly 2026

Badanie	OI	N	Mediana (zakres)
Wartości początkowe (WP)			
Daly 2017	6 miesięcy	9	40 (30–270)
Daly 2019a	12 miesięcy	19	40 (40–100)
Daly 2026	7 dni	13	51 (30–88)
Wartości końcowe			
Daly 2017	6 miesięcy	9	40 (20–140)*
Daly 2019a	12 miesięcy	19	40 (30–80)**
Daly 2026 ^a	7 dni	13	44 (27–133)

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

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

a) Zmierzone po 7 dniach stosowania L-AA.

Tabela 66.

Średnie stężenia Tyr w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Tosi 2025

OI	N	Średnia (SD)
Wartości początkowe (WP)		
4 miesiące	13	40 (8,6)
Wartości końcowe		
4 miesiące	13	45 (15)

Tabela 67.

Średnie stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) mierzone u pacjentów przyjmujących L-AA w badaniu Daly 2026

OI	N	Średnia (SD)
Wartości początkowe (WP)		
7 dni	13	49,55 (11,93)
Wartości końcowe*		
7 dni	13	51,66 (22,02)

a) Zmierzone po 7 dniach stosowania L-AA.

Tabela 68.

Stężenie Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) mierzone u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2026 z podziałem na czas pobrania próbki krwi

Czas pomiaru	N	Średnia (SD)	Mediana (zakres)
Wartości początkowe			
5:00	13	51,5 (14,6)	51 (32–88)
6:00		50,8 (10,6)	53 (30–70)
7:00		46,2 (10,4)	41 (32–62)
Wartości końcowe*			
5:00	13	56,7 (27,2)	47 (34–133)
6:00		49,7 (22,4)	45 (27–109)
7:00		48,4 (16,0)	43 (31–81)

a) Zmierzone po 7 dniach stosowania L-AA.

Tabela 69.

Mediana stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2019b

OI	N	Mediana (zakres)
24 godziny	18	60 (10–200)

Tabela 70.

Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) w różnych porach dnia u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2019b

Czas pomiaru	N	Mediana (zakres)
8.00	18	40 (20–200)
12.00		80 (20–200)
16.00		70 (30–160)
20.00		80 (10–180)
24.00		60 (30–190)
4.00		50 (30–100)

Tabela 71.

Mediana stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniu obserwacyjnym Pinto 2017

OI [mies.]	N	Mediana (SD)
13 (5)*	11	52,0 (19,2)

*Średnia (SD)

Tabela 72.

Mediana stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Pena 2021

OI	N	Mediana (SD)
60 miesięcy	11	52,0 (19,2)

Tabela 73.

Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2020a

Pora pomiaru	OI	N	Mediana (zakres)
Na czczo	6 miesięcy	14	47 (31–73)
Po posiłku (śniadaniu)			136 (52–206)

Tabela 74.

Średnie stężenie Tyr w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniach MacLeod 2010 i van Calcar 2009

Badanie	OI	N	Średnia (SEM)
MacLeod 2010	4 dni	11	82 (7)
van Calcar 2009	4 dni	6	Po obiedzie 81 (8)
			Na czczo 38 (3)

Wykres 11.

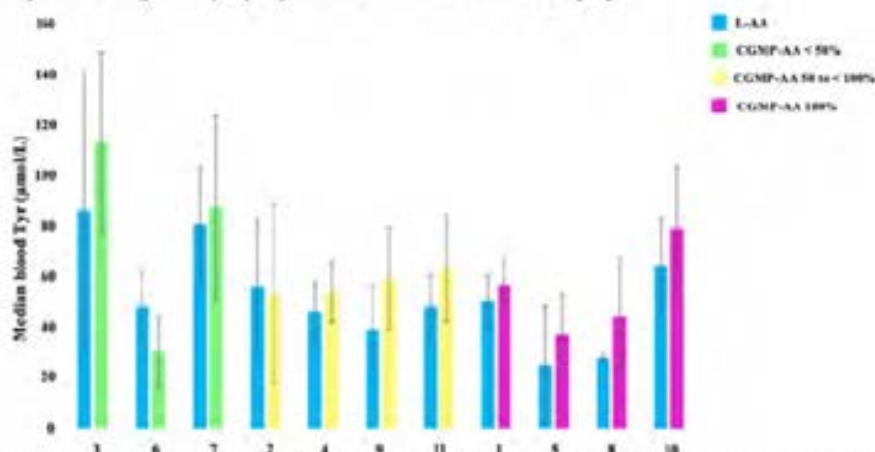
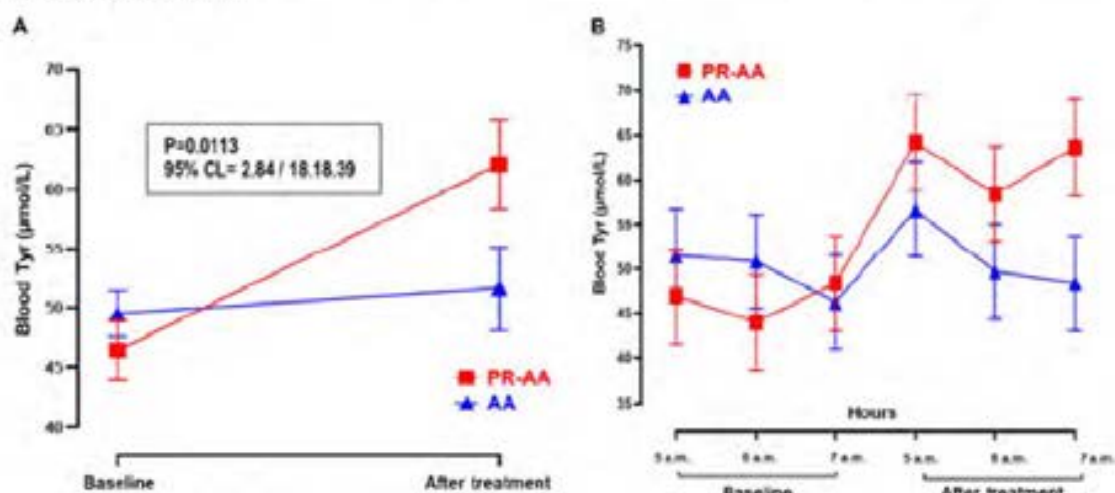
Mediana stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów w badaniu Pena 2021 [24]

Fig. 3 Median blood Tyr levels of 11 patients with PKU taking L-AA versus CGMP-AA (best ANSE) with different percentages of contribution to the total protein substitute. CGMP-AA, casein glycomacropeptide supplements; L-AA, phenylalanine-free L-amino acid supplements; Tyr, tyrosine. The number below each pair of bars represents Patient ID.

Wykres 12.

Stężenie Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) mierzone u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2026 według dnia badania (A) oraz według pory badania (B)

Źródło wykresu: Daly 2026 [58].

5.4.3. Stosunek stężenia Phe:Tyr

W większości badań dla L-AA obserwowano redukcję stosunku Phe: Tyr co jest konsekwencją braku Phe w składzie tego typu produktów (Tabela 75, Tabela 76, Tabela 77, Tabela 78, Tabela 79). Niemniej jednak w badaniu Daly 2026 zaobserwowano wzrost stosunku Phe:Tyr (Tabela 80, Wykres 13).

Tabela 75.

Mediana stosunku stężenia Phe: Tyr we krwi u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Pena 2021

OI	N	Mediana (SD)
60 miesięcy	11	52,0 (19,2)

Tabela 76.

Procentowa zmiana stosunku stężenia Phe: Tyr w surowicy u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Ahring 2018

OI	N	Zmiana (%)
Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku)	6	-30%

Tabela 77.

Średnia zmiana stosunku stężenia Phe: Tyr w osoczu u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Ney 2016

Badanie	OI	N	Średnia (SE)
Ney 2016	3 tygodnie	30	-3,65 (1,37)

Tabela 78.

Mediana stosunku stężenia Phe: Tyr w surowicy u pacjentów stosujących L-AA w badaniach Daly 2017a i Daly 2019a

Badanie	N	Mediana
Wartości początkowe (WP)		
Daly 2017a	9	1,6 (1,4–1,11)*
Daly 2019a	19	7,2 (3,1–15)**
Wartości końcowe		
Daly 2017a	9	1,7 (1,4–1,11)
Daly 2019a	19	7,4 (4–15,1)**

* Przedstawiono stosunek Phe do Tyr. Nie określono szczegółów tego parametru. W grupie L-AA wartość p względem WP podana przez autorów badania wskazywała na brak istotnych statystycznie różnic (ns). Okres stosowania interwencji wyniósł 6 miesięcy.

** Przedstawiono wskaźnik Phe/Tyr. Wartość p względem WP podana przez autorów badania wyniosła 0,246. Okres stosowania interwencji wyniósł 52 tygodnie.

Tabela 79.

Średni stosunek stężenia Phe: Tyr w osoczu u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Tosi 2025

OI	N	Średnia (SD)
Wartości początkowe (WP)		
4 miesiące	13	9,5 (4,7)
Wartości końcowe		
4 miesiące	13	9,3 (4,7)

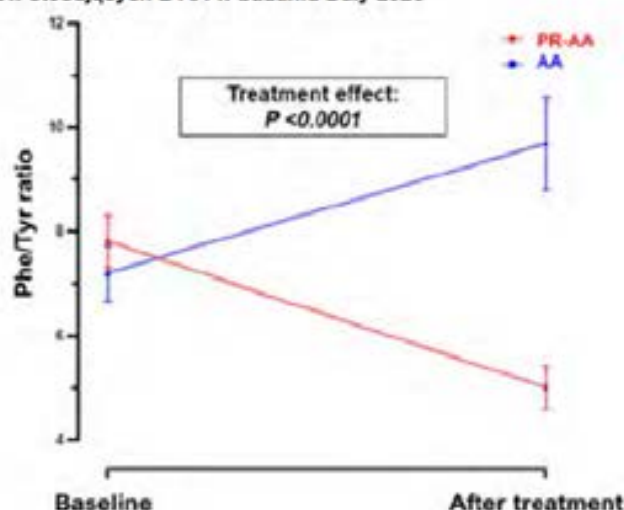
Tabela 80.

Stosunek Phe:Tyr u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2026

OI	N	Średnia (SD)	Mediana (zakres)
Wartości początkowe (WP)			
7 dni	13	7,2 (3,23)	7,7 (1,6–13,9)
Wartości końcowe*			
7 dni	13	9,7 (5,57)	8,2 (3,2–26,8)

a) Zmierzone po 7 dniach stosowania L-AA.

Wykres 13.
Stosunek Phe:Tyr u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2026



Źródło wykresu: Daly 2026 [58].

5.4.4. Inne parametry laboratoryjne

Przedstawione w badaniu Gokmen-Ozel 2009 dane pokazują, że stosowanie różnego rodzaju produktów L-AA nie wpływa na poziom innych niż Phe i Tyr parametrów laboratoryjnych (Tabela 81).

Tabela 81.
Mediana (zakres) innych parametrów laboratoryjnych u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Gokmen-Ozel 2009

Parametr laboratoryjny	Populacja	OI	N	Mediana (zakres)
Wartości początkowe (WP)				
Ferrytyna (µg/L)	Pacjenci ≤18 r.ż.	bd	18	25,75 (6–71)
	Pacjenci >18 r.ż.		11	43,0 (14–101,5)
Witamina B12 (ng/L)	Pacjenci ≤18 r.ż.		18	916 (476–1500)
	Pacjenci >18 r.ż.		11	412 (133–760)
Selen (µg/L)	Pacjenci ≤18 r.ż.		21	80,0 (48,5–102)
	Pacjenci >18 r.ż.		10	69,5 (39,5–101)
Cynk ((µmol/L)	Pacjenci ≤18 r.ż.		21	12,20 (8,8–15,6)
	Pacjenci >18 r.ż.		11	11,8 (10,2–15,6)
Wapń (mmol/L)	Pacjenci ≤18 r.ż.		21	2,38 (2,20–2,51)
	Pacjenci >18 r.ż.		9	2,27 (2,21–2,41)
Albumina (g/L)	Pacjenci ≤18 r.ż.		21	43 (35–48)
	Pacjenci >18 r.ż.		9	43,5 (38,5–48)
Hemoglobina (g/L)	Pacjenci ≤18 r.ż.		21	12,6 (11,5–14,3)
	Pacjenci >18 r.ż.		11	14,1 (12,6–17,9)
Hematokryt	Pacjenci ≤18 r.ż.		21	0,362 (0,340–0,414)
	Pacjenci >18 r.ż.		10	0,419 (0,379–0,485)
Wartości końcowe				
Ferrytyna (µg/L)	Pacjenci ≤18 r.ż.	bd	17	28,50 (10–53)
	Pacjenci >18 r.ż.		11	40,5 (18–103)

Parametr laboratoryjny	Populacja	OI	N	Mediana (zakres)
Witamina B12 (ng/L)	Pacjenci ≤18 r.ż.		20	939 (479–1240)
	Pacjenci >18 r.ż.		11	540 (286–1047)
Selen (µg/L)	Pacjenci ≤18 r.ż.		20	71,5 (53–83)
	Pacjenci >18 r.ż.		11	64 (54–88)
Cynk (µmol/L)	Pacjenci ≤18 r.ż.		20	12,65 (10,2–14,5)
	Pacjenci >18 r.ż.		11	12,9 (11,3–17,4)
Wapń (mmol/L)	Pacjenci ≤18 r.ż.		20	2,45 (2,27–2,57)
	Pacjenci >18 r.ż.		11	2,43 (2,22–2,53)
Albumina (g/L)	Pacjenci ≤18 r.ż.		20	45 (42–49)
	Pacjenci >18 r.ż.		11	47 (41–49)
Hemoglobina (g/L)	Pacjenci ≤18 r.ż.		20	13,2 (11,9–12,6)
	Pacjenci >18 r.ż.		10	13,9 (12,8–17,8)
Hematokryt	Pacjenci ≤18 r.ż.		20	0,381 (0,338–0,434)
	Pacjenci >18 r.ż.		11	0,4112 (0,380–0,483)

5.4.5. Spożycie składników odżywczych

Nie obserwowano dużych zmian w spożywaniu poszczególnych składników spożywczych, w tym w dziennej wartości energetycznej dostarczanej do organizmu pacjentów przed i po rozpoczęciu stosowania analizowanych L-AA (Tabela 82, Tabela 83, Tabela 84).

Tabela 82.
Mediany spożycia składników odżywczych u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2017a

Punkt końcowy	OI	N	Mediana (zakres)
Wartości początkowe (WP)			
Dzienna wartość energetyczna (kcal)	6 miesięcy	12	1624 (bd)
Dzienna wartość spożytego białka (g)	6 miesięcy	12	9 (bd)
Dzienna wartość spożytego tłuszczu (g)	6 miesięcy	12	53 (bd)
Dzienna wartość spożytych węglowodanów (g)	6 miesięcy	12	292 (bd)
Ekwiwalent białka (%) pochodzący z MF	6 miesięcy	12	bd
Ekwiwalent białka pochodzący z MF (g)	6 miesięcy	12	bd
Wartości końcowe			
Dzienna wartość energetyczna (kcal)	6 miesięcy	12	1630 (bd)
Dzienna wartość spożytego białka (g)	6 miesięcy	12	10 (bd)
Dzienna wartość spożytego tłuszczu (g)	6 miesięcy	12	45 (bd)
Dzienna wartość spożytych węglowodanów (g)	6 miesięcy	12	300 (bd)
Ekwiwalent białka (%) pochodzący z MF	6 miesięcy	12	bd
Ekwiwalent białka pochodzący z MF (g)	6 miesięcy	12	50%

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

Tabela 83.
Mediany spożycia składników odżywczych w grupie pacjentów stosujących L-AA w aktualizacji badania Daly 2019a (publikacja Daly 2020b)

Punkt końcowy	OI	N	Mediana (zakres)
Wartości początkowe (WP)			
Dzienna wartość energetyczna (kcal)			1950 (1138–2999)
Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z białka			15 (10–30)
Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z węglowodanów	36 miesięcy	19	57 (45–69)
Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z tłuszczu			26 (15–40)
Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z naturalnej diety (g)			11,5 (5–32)
Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z MF (%)			85 (68–92)
Wartości końcowe			
Dzienna wartość energetyczna (kcal)			2120 (1111–3387)
Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z białka			15 (9–27)
Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z węglowodanów	36 miesięcy	19	58 (42–70)
Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z tłuszczu			27 (16–39)
Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z naturalnej diety (g)			12 (6–46)
Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z MF (%)			84 (68–90)

MF – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia.

Tabela 84.
Średnie spożycie składników odżywczych u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Tosi 2025

Punkt końcowy	OI	N	Średnia (SD)
Wartości początkowe (WP)			
Dzienna wartość energetyczna (kcal)			1739,79 (351,61)
Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z białka			14,26 (5,64)
Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z węglowodanów	4 miesiące	13	47,00 (10,50)
Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z tłuszczu			38,06 (9,86)
Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z naturalnej diety (g/kg)			0,38 (0,25)
Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z MF (g/kg)			0,78 (0,33)
Dzienna podaż Phe (mg)			872,48 (658,66)
Wartości końcowe			
Dzienna wartość energetyczna (kcal)			1694,58 (334,06)
Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z białka			15,02 (3,65)
Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z węglowodanów	4 miesiące	13	47,74 (11,37)
Dzienny % wartości energetycznej pochodzący z tłuszczu			36,45 (10,26)
Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z naturalnej diety (g/kg)			0,38 (0,23)
Dzienna wartość spożytego białka pochodząca z MF (g/kg)			0,89 (0,27)
Dzienna podaż Phe (mg)			808,00 (511,31)

MF – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia.

5.4.6. Parametry antropometryczne

Dane umożliwiające ocenę zmian w parametrach antropometrycznych pacjentów spożywających preparaty L-AA pochodziły w większości z badań obejmujących wyłącznie pacjentów pediatrycznych, a więc będących wciąż w fazie rozwoju, w tym zwiększania wzrostu i masy ciała. Raportowano

nieznaczne zmiany parametrów takich jak masa ciała, wzrost czy wskaźnik BMI względem wartości standardowych określanych wskaźnikiem z-score. W badaniu Gokmen-Ozel 2011, które obejmowało zarówno pacjentów dorosłych i dzieci nie obserwowano w ciągu 5 tygodniowego czasu obserwacji zmian w masie ciała względem wartości wyjściowych. W badaniu Tosi 2025, które obejmowało pacjentów w wieku 14–21 lat średnie wartości parametrów antropometrycznych w czasie 4-miesięcznego okresu obserwacji pozostawały na stabilnym poziomie (Tabela 85, Tabela 86, Tabela 87, Tabela 88, Tabela 89, Tabela 90, Wykres 14).

Tabela 85.

Zmiana masy ciała (kg) u pacjentów stosujących produkty L-AA w badaniu Gokmen-Ozel 2011

Typ preparatu L-AA	OI	N	Mediana (zakres)
Gotowy do spożycia	5 tygodni	14	0 (-1–0,7)
Proszek			0 (-0,6–1)

Tabela 86.

Mediana wysokości ciała (z-score) w grupie pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2021

Punkt końcowy	Czas pomiaru	N	Mediana (zakres)
Wysokość ciała (z-score)	Włączenie do badania	19	0,2 (-0,2–0,8)
	12 miesięcy		0,2 (-0,2–0,6)
	24 miesiące		0,2 (-0,1–0,5)
	36 miesięcy		0,2 (0,0–0,5)

Wykres 14.

Zmiana wysokości ciała (z-score) u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2021 [23]

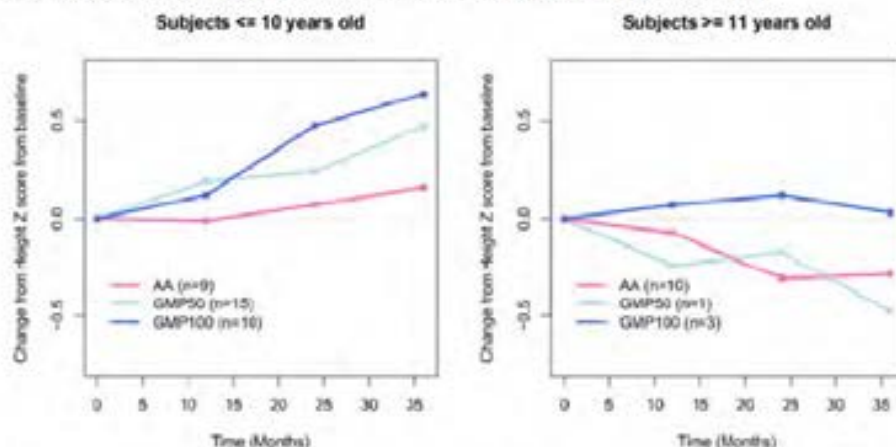


Figure 1. Change in median height z score from baseline to 36 months in the amino acids (AA), CGMP100 and CGMP 50 groups. Legend: AA, amino acid; CGMP, glycomacropeptide; CGMP50, protein substitutes based on combined CGMP and AA; CGMP100, protein substitute based on CGMP only.

Tabela 87.

Mediany parametrów antropometrycznych w grupie pacjentów stosujących L-AA w badaniach Daly 2017a i Daly 2019a

Badanie	Punkt końcowy	OI	N	Mediana (zakres)
Wartości początkowe (WP)				
Daly 2017a	Masa ciała (z-score)	6 miesięcy	9	0,752 (-1,082–2,09)
Daly 2019a		12 miesięcy	19	0,92 (-1,09–3,18)*

Badanie	Punkt końcowy	OI	N	Mediana (zakres)
Daly 2020b**		36 miesięcy		-0,25*
Gokmen-Ozel 2009	Pacjenci ≤18 r.ż.	bd	18	0,75 (-1,48–2,43)
	Pacjenci >18 r.ż.		3	-0,42 (-1,26–0,36)
Daly 2017a	Wysokość ciała (z-score)	6 miesięcy	9	0,465 (-1,164–1,842)
Daly 2019a		12 miesięcy	19	bd
Daly 2020b**		36 miesięcy		bd
Gokmen-Ozel 2009		Pacjenci ≤18 r.ż.	18	0,12 (-1,44–1,75)
		Pacjenci >18 r.ż.	3	-1,48 (-1,60– (-0,17))
Daly 2017a	BMI (z-score)	6 miesięcy	9	bd
Daly 2019a		12 miesięcy	19	1,21 (-2,47–2,43)
Daly 2020b**		36 miesięcy		-0,15*
Gokmen-Ozel 2009		Pacjenci ≤18 r.ż.	18	0,56 (-1,99–2,61)
		Pacjenci >18 r.ż.	3	0,70 (-1,56– (-0,17))
Wartości końcowe				
Daly 2017a	Masa ciała (z-score)	6 miesięcy	9	0,869 (-1,164–1,842)
Daly 2019a		12 miesięcy	19	0,92 (-1,20–3,18)*
Daly 2020b**		36 miesięcy		0,74*
Gokmen-Ozel 2009		Pacjenci ≤18 r.ż.	18	0,72 (-1,64–1,75)
		Pacjenci >18 r.ż.	8	1,43 (-1,48–2,71)
Daly 2017a	Wysokość ciała (z-score)	6 miesięcy	9	0,429 (-1,184–1,902)
Daly 2019a		12 miesięcy	19	bd
Daly 2020b**		36 miesięcy		bd
Gokmen-Ozel 2009		Pacjenci ≤18 r.ż.	18	-0,04 (-1,83–1,77)
		Pacjenci >18 r.ż.	8	-0,32 (-2,06–1,38)
Daly 2017a	BMI (z-score)	6 miesięcy	9	bd
Daly 2019a		12 miesięcy	19	1,27 (-2,40–2,68)*
Daly 2020b**		36 miesięcy		0,63*
Gokmen-Ozel 2009		Pacjenci ≤18 r.ż.	18	0,68 (-1,81–2,21)
		Pacjenci >18 r.ż.	7	1,33 (-0,44–2,92)

*Wartości odczytane z wykresu.

**Aktualizacja badania Daly 2019a.

a) Wartość wskaźnika.

Tabela 88.

Mediana (zakres) parametrów antropometrycznych u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2021

Punkt końcowy	OI	N	Mediana (zakres)
Wartości początkowe (WP)			
Beztłuszczowa masa ciała (g)			26 702 (16 920–34 209)
Masa tłuszczu (g)	36 miesięcy	19	9528 (6961–15 018)
% tłuszczu			29 (23–36)
Wartości końcowe			
Beztłuszczowa masa ciała (g)			32 560 (25 893–40 511)
Masa tłuszczu (g)	36 miesięcy	19	17 216 (10 930–20 687)
% tłuszczu			35 (25–39)

Tabela 89.

Odsetek pacjentów z otyłością i nadwagą w grupie stosującej L-AA w aktualizacji badania Daly 2019a (publikacja Daly 2020b)

OI	Punkt końcowy	n/N (%)
Wartości początkowe (WP)		
36 miesięcy	Otyłość	5/19 (26%)
	Nadwaga	7/19 (37%)
Wartości końcowe		
36 miesięcy	Otyłość	5/19 (26%)
	Nadwaga	5/19 (26%)

Tabela 90.

Średnie wartości parametrów antropometrycznych u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Tosi 2025

OI	Punkt końcowy	Średnia (SD)
Wartości początkowe (WP)		
4 miesiące	Masa ciała (kg)	56,35 (bd)
	BMI (kg/m ²)	22,2 (bd)
	% tłuszczu	21,6 (8,4)
	Beztłuszczowa masa ciała (%)	78,6 (8,6)
Wartości końcowe		
4 miesiące	Masa ciała (kg)	56,75 (bd)
	BMI (kg/m ²)	22,1 (bd)
	% tłuszczu	20,2 (10,1)
	Beztłuszczowa masa ciała (%)	79,7 (10,0)

5.4.7. Przestrzeganie diety

W badaniu Rohde 2025 przedstawiono, że przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania badanego preparatu L-AA wynosiło od 90% do 100%. Dane oparto o liczbę przyjmowanych tygodniowo saszetek preparatu podczas 24-tygodniowej interwencji.

W randomizowanej próbie Daly 2026 wszyscy pacjenci objęci analizą (N = 13) przestrzegali zaleconego dawkowania produktów stosowanych w badaniu.

W pozostałych badaniach dotyczących preparatów L-AA nie przedstawiono wyników dotyczących przestrzegania diety.

5.4.8. Akceptowalność diety

Większość pacjentów uczestniczących w badaniu Ney 2016 pozytywnie oceniała stosowanie preparatów L-AA, w tym łatwość ich przygotowania, przestrzeganie zaleceń czy komfort stosowania preparatu w sytuacjach publicznych. Jednak mniej niż połowa pacjentów pozytywnie odniosła się do stosowania preparatów L-AA poza domem (Tabela 91).

W badaniu Tiele 2019 połowa pacjentów odnosiła się do smaku stosowanych preparatów L-AA w sposób pozytywny lub neutralny, jednakże druga połowa oceniała smak tych produktów negatywnie. Dla 70% pacjentów pewnym problemem był zapach z ust po zastosowaniu preparatu L-AA. U części pacjentów nieprzyjemny zapach z ust po spożyciu preparatu L-AA wpływał na relację z przyjaciółmi (15%; Tabela 92).

Akceptowalność preparatów L-AA w badaniu Lim 2007 oscylowała w granicach obojętnej (3 punkty, Tabela 93).

W badaniu Pinto 2024 większość pacjentów pozytywnie oceniało zapach, smak, teksturę oraz opakowanie preparatów L-AA. Od 58 do 75% pacjentów określało te parametry w kategorii „Bardzo mi się podobał” lub „Podobał mi się”. Skrajnie negatywne oceny („Bardzo nie lubię”) dotyczące oceny pojawiły się w przypadku smaku i zapachu (po jednym pacjencie) oraz posmaku w ustach po zastosowaniu preparatu L-AA (3 pacjentów, Tabela 94). W ramach badania Pinto 2024 przeprowadzono także analizę odczuwanego poziomu sytości pacjentów spożywających preparaty L-AA. Ocenę przeprowadzano w 15-minutowych odstępach czasowych obejmujących okres 2h po zjedzeniu śniadania zawierającego preparaty L-AA. Stopień sytości był określany za pomocą 5-stopniowej skali Likerta. Prawie wszyscy odczuwali sytość już po 15 min, po spożyciu śniadania zawierającego preparaty L-AA. Po około 1,5 godz. poczucie sytości u ponad połowy było obojętne lub pacjenci zaczęli odczuwać większy lub mniejszy poziom głodu (Tabela 96).

Z kolei w badaniu Proserpio 2018 wykazano relatywnie dobry wynik w tzw. „ocenie pożądalności konsumenckiej” preparatów L-AA u pacjentów przestrzegających diety (średnia 4,69 przy maksymalnej wartości 7). Gorzej preparaty L-AA oceniali pacjenci nieprzestrzegający diety (2,55 na maksymalnie 7 punktów;

W badaniu RCT Gokmen-Ozel 2011 stwierdzono, że 100% pacjentów było w stanie samodzielnie spożywać L-AA w formie preparatu gotowego do spożycia (RTD, ang. *ready to drink*), w porównaniu z

50% przy stosowaniu zamiennika białka w formie proszku (7 pacjentów było karmionych przez opiekunów). Żaden z uczestników nie ocenił RTD jako niewygodnego w stosowaniu, podczas gdy preparat w postaci proszku był niewygodny dla 10 pacjentów.

W badaniu Rohde 2025 średnia ogólna ocena akceptowalności stosowanego preparatu L-AA wyniosła 4,9 (zakres 1–8), przy założeniu, że ocena 1 oznacza „skrajnie nie lubię”, a 10 „skrajnie lubię” (Tabela 97).

Tabela 91.

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

Odpowiedzi na pytania	OI	n/N (%)
Jak bardzo lubisz przyjmowany preparat?	3 tygodnie	20/29 (69%)
Jak oceniasz łatwość przygotowania przyjmowanego preparatu?		24/29 (83%)
Czy chętnie przyjmujesz preparat 3 razy dziennie?		23/29 (79%)
Czy łatwo jest przestrzegać zaleceń żywieniowych stosując dany preparat?		23/29 (79%)
Czy przyjmowanie danego preparatu jest komfortowe w sytuacjach publicznych?		17/29 (59%)
Czy stosowanie preparatu poza domem jest wygodne?		13/29 (45%)

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

Tabela 92.

Ocena akceptowalności diety L-AA w badaniu Tiele 2019

Odpowiedzi na pytania	OI	n/N (%)
Pytanie 1. Czy lubisz/nie lubisz smak stosowanego preparatu?		
Bardzo nie lubię smaku preparatu	7 dni	6/20 (30%)
Nie lubię smaku preparatu		4/20 (20%)
Smak jest neutralny		3/20 (15%)
Lubię smak preparatu		4/20 (20%)
Bardzo lubię smak preparatu		3/20 (15%)
Pytanie 2. Czy martwisz się zapachem z ust?		
W ogóle się nie martwię	7 dni	5/20 (25%)
Zapach z ust jest dla mnie neutralny		1/20 (5%)
Trochę się martwię		6/20 (30%)
Przeważnie się martwię		7/20 (35%)
Bardzo się martwię		1/20 (5%)
Pytanie 3. Czy inni zauważają/komentują zapach z twoich ust?		
W ogóle nie zauważają/nie komentują zapachu z moich ust	7 dni	7/20 (35%)
Zapach z moich ust jest dla innych neutralny		0/20 (0%)
Trochę zauważają / komentują zapach z moich ust		8/20 (40%)
Przeważnie inni zauważają / komentują zapach z moich ust		2/20 (10%)
Zapach z moich ust jest bardzo zauważalny / komentowany przez innych		3/20 (15%)
Pytanie 4. O jakiej porze dnia zapach z ust jest najsilniejszy?		
Poranek	7 dni	11/20 (55%)
Obiad		0/20 (0%)
Popołudnie		6/20 (30%)
Wieczór		2/20 (10%)

Odpowiedzi na pytania	OI	n/N (%)
Zaraz po spożyciu preparatu białkozastępczego		7/20 (35%)
Nie jest silny w żadnej porze dnia		1/20 (5%)
Pytanie 5. Czy zapach z ust wpływa na relacje z przyjaciółmi?		
W ogóle nie wpływa		14/20 (70%)
Trochę wpływa		2/20 (10%)
Jest neutralny	7 dni	1/20 (5%)
Przeważnie wpływa		3/20 (15%)
Bardzo wpływa		0/20 (0%)

Tabela 93.
Ocena akceptowalności diety L-AA w badaniu przekrojowym Lim 2007

Oceniany preparat	OI	Ocena akceptowalności, średnia (SD)					
		N	Wygląd	Zapach	Smak	Tekstura	Ogółem
L-AA (krakersy)	nd*	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 preparatu. Wynik równy 3 oznacza neutralną akceptowalność.
*Badanie o charakterze przekrojowym. Chorzy z PKU udzielali odpowiedzi na pytania zaraz po spożyciu preparatu.

Tabela 94.
Ocena akceptowalności diety L-AA w badaniu RCT Pinto 2024*

Ocena parametru	Parametr, n/N (%)				
	Zapach	Smak	Posmak w ustach	Tekstura	Opakowanie
Bardzo mi się podobał	2/12 (17%)	3/12 (25%)	2/12 (17%)	2/12 (17%)	1/12 (8%)
Podobało mi się	5/12 (42%)	4/12 (33%)	4/12 (33%)	5/12 (42%)	8/12 (67%)
Obojętna ("I neither liked nor disliked it")	2/12 (17%)	3/12 (25%)	2/12 (17%)	3/12 (25%)	2/12 (17%)
Nie lubiłem	2/12 (17%)	1/12 (8%)	1/12 (8%)	2/12 (17%)	1/12 (8%)
Naprawdę nie lubiłem	1/12 (8%)	1/12 (8%)	3/12 (25%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)

a) Wyniki odczytane z wykresu

Tabela 95.
Ocena pożądalności konsumennej (ang. *liking score*) diety L-AA w badaniu przekrojowym Proserpio 2018

Punkt końcowy	OI [mies.]	N	Średnia (SEM)
Pacjenci o wysokim poziomie przestrzegania diety (adherence)			
Pożądalność konsumenna	nd*	37	4,69 (0,29)**
Pacjenci o niskim poziomie przestrzegania diety (adherence)			
Pożądalność konsumenna	nd*	49	2,55 (0,24)

*Badanie o charakterze przekrojowym. Chorzy z PKU udzielali odpowiedzi na pytania zaraz po spożyciu preparatu. Ocena pożądalności w 7-punktowej skali; w której 1 oznacza bardzo złe postrzeganie preparatu, a 7 oznacza bardzo dobre postrzeganie preparatu.

**Wyniki odczytane z wykresu

Tabela 96.
Ocena sytości po spożyciu preparatów L-AA w badaniu RCT Pinto 2024*

Czas od spożycia PKU Sphere	Pacjenci udzielający określonych odpowiedzi (n/N (%))				
	Jestem bardzo głodny (odczuwam burczenie brzucha)	Jestem głodny i czuję pustkę w brzuchu	Czuję się w sam raz, nie jestem zbyt głodny i nie jestem zbyt najedzony	Jestem dość pełny, ale w moim brzuchu jest jeszcze trochę miejsca	W ogóle nie jestem głodny! Czuję się bardzo pełny w brzuchu i nie mogę jeść więcej jedzenia!
0 min.	11/12 (92%)	0/12 (0%)	1/12 (8%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)
15 min	0/12 (0%)	0/12 (0%)	2/12 (17%)	4/12 (33%)	6/12 (50%)
30 min	0/12 (0%)	0/12 (0%)	4/12 (33%)	5/12 (42%)	3/12 (25%)
45 min.	0/12 (0%)	1/12 (8%)	4/12 (33%)	3/12 (25%)	4/12 (33%)
60 min.	1/12 (8%)	0/12 (0%)	5/12 (42%)	3/12 (25%)	3/12 (25%)
75 min.	1/12 (8%)	0/12 (8%)	6/12 (50%)	2/12 (17%)	3/12 (25%)
90 min.	2/12 (17%)	1/12 (8%)	5/12 (42%)	2/12 (17%)	2/12 (17%)
105 min.	2/12 (17%)	5/12 (42%)	3/12 (25%)	1/12 (8%)	1/12 (8%)
120 min.	4/12 (33%)	4/12 (33%)	2/12 (17%)	1/12 (8%)	1/12 (8%)

a) Wyniki odczytane z wykresu

Tabela 97.
Ocena akceptowalności diety L-AA w badaniu Rohde 2025

Oceniany preparat	Okres obserwacji	Średnia (zakres)
Akceptowalność	24 tyg.	4,9 (1–8)

1 oznacza „skrajnie nie lubię”, a 10 „skrajnie lubię”.

5.4.9. Bezpieczeństwo

Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu Ney 2016 u żadnego pacjenta stosującego L-AA nie wystąpiło jakiejkolwiek zdarzenie niepożądane, jak również ciężkie zdarzenie niepożądane (Tabela 98)

W badaniu RCT Pinto 2024 przedstawiono wyniki analizy dotyczącej występowania dolegliwości ze strony układu pokarmowego (żołądkowo-jelitowe), które oceniano 5-stopniową skalą Likerta. Wyniki były przedstawiane wg punktacji 0 do 100, gdzie 0 oznaczało (w odniesieniu do objawu) „prawie zawsze stanowił problem”, a 100 „nigdy nie stanowił problemu”. Niemal we wszystkich uwzględnionych objawach żołądkowych (poza nocnym przebudzaniem z powodu bólu żołądka) uzyskano medianę punktacji równą 50 (w skali 0 do 100; gdzie wyższy wynik oznacza brak problemów w zakresie występowania objawów). Tak więc u pacjentów stosujących preparaty L-AA poszczególne objawy żołądkowo-jelitowe stanowiły umiarkowany problem (Tabela 99).

Pacjenci w badaniu Rohde 2025 zgłaszali głównie AE dotyczące układu pokarmowego, w tym biegunkę, nudności, wzdęcia (92% zdarzeń). Nie raportowano poważnych AE ani AE wymagających zmiany dawki preparatu.

U pacjentów stosujących preparaty L-AA nie występowały problemy związane ze specyficznymi objawami żołądkowo-jelitowymi jak problemy z połykaniem oraz krew w stolcu. Spośród ocenianych objawów relatywnie źle oceniono występowanie wzdęć i gazów (mediana punktacji: 38; Tabela 100).

Tabela 98.

Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych preparatami L-AA – badanie Ney 2016

Badanie	n/N (%)
AE (inne niż SAE)	0/30 (0%)
SAE	0/30 (0%)

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *Adverse events*); SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

Tabela 99.

Ocena dolegliwości żołądkowych występujących u pacjentów stosujących preparaty L-AA w badaniu Pinto 2024

Objaw	Mediana (IQR)
Silny ból żołądka	50 [50–75]
Ból żołądka	50 [50–75]
Dolegliwości żołądka	50 [50–75]
Nocne przebudzenie z bólem żołądka	100 [75–100]
Nieprzyjemne uczucie w żołądku	50 [81–100]
Niestrawność	50 [50–100]
Ogólny wynik dotyczący bólów żołądka	69 [80–100]

Tabela 100.

Ocena różnych specyficznych dolegliwości żołądkowo-jelitowych występujących u pacjentów stosujących preparaty L-AA w badaniu Pinto 2024

Objaw	Mediana (IQR)
Dyskomfort podczas jedzenia	
Niekomfortowe uczucie w żołądku podczas jedzenia	100 [69–100]
Źłe odczucia żołądkowe podczas jedzenia	100 [69–100]
Ból żołądka podczas jedzenia	100 [69–100]
Uczucie „ciężkiego” żołądka podczas jedzenia	100 [75–100]
Uczucie pełnego żołądka natychmiast po rozpoczęciu jedzenia	100 [50–100]
Ogólna ocena dyskomfortu podczas jedzenia	88 [70–93]
Problemy z połykaniem pożywienia	
Trudność w połykaniu pożywienia	100 [50–100]
Ból w trakcie połykania pożywienia	100 [100–100]
Utknięcie jedzenia podczas połykania	100 [100–100]
Ogólna ocena problemów z połykaniem pożywienia	100 [79–100]
Zgaga i refluks	
Pieczenie w gardle	100 [88–100]
Ból w klatce piersiowej	100 [100–100]
Nadmierne odbijanie	38 [25–50]
Zwracanie pokarmu z powrotem do ust	100 [94–100]
Ogólny wynik dotyczący zgagi i refluksu	81 [73–88]
Nudności i wymioty	
Nudności	63 [50–100]

Objaw	Mediana (IQR)
Nudności w trakcie jedzenia	75 [50–100]
Nudności po jedzeniu	88 [50–100]
Wymioty	100 [75–100]
Ogólny wynik dotyczący nudności i wymiotów	84 [59–95]
Zaparcia	
Poczucie pełności po wypróżnieniu	100 [69–100]
Poczucie niepełnego wypróżnienia	75 [50–100]
Brak możliwości całkowitego wypróżnienia	50 [44–81]
Ból podczas wypróżniania	100 [69–100]
Trudności z wypróżnianiem	50 [44–56]
Grudkowate wypróżnienia	50 [50–81]
Konieczność dużego parcia przy wypróżnianiu	50 [25–81]
Utknięcie stolca podczas wypróżniania	63 [50–100]
Ból brzucha po wypróżnieniu	100 [94–100]
Długi czas wypróżniania	75 [38–100]
Duży wysiłek podczas wypróżniania	75 [19–100]
Niechęć do wypróżniania się spowodowana odczuwaniem bólu	100 [100–100]
Spędzanie dużo czasu w toalecie	75 [50–100]
Ból żołądka podczas wypróżniania	100 [100–100]
Ogólny wynik dotyczący zaparc	71 [56–88]
Krew w stolcu	
Krew widoczna na papierze toaletowym	100 [100–100]
Krew w stolcu	100 [94–100]
Ogólny wynik dotyczący krwi w stolcu	100 [94–100]
Biegunka	
Częsta konieczność bycia w pobliżu toalety	100 [100–100]
Konieczność szybkiego udawania się do toalety	50 [50–100]
Poczucie ciągłego bycia w toalecie	100 [100–100]
Nocne wybudzanie w celu wypróżnienia	100 [100–100]
Wypróżnianie wodniste	100 [88–100]
Przypadek zabrudzenia bielizny	100 [100–100]
Konieczność częstego wypróżniania	100 [94–100]
Ogólny wynik dotyczący biegunki	93 [86–95]
Wzdęcia i gazy	
Uczucie wypełnienia żołądka gazami	50 [25–50]
Uczucie pełnego żołądka	25 [25–63]
Uczucie wzdętego żołądka	50 [44–100]
Gazy	0 [0–50]
Częste gazy	0 [0–50]
Uczucie nadchodzących gazów	50 [0–75]
Wydawanie dźwięków w żołądku	50 [19–57]
Ogólny wynik dotyczący wzdęć i gazów	38 [27–51]

5.4.10. Jakość życia i ocena neuropsychologiczna

Ocena jakości życia związana ze stosowaniem diety 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).

Zgodnie z komentarzem autorów badania otrzymane wyniki wykazały, że oceniony kwestionariuszem BRIEF stan neuropsychologiczny pacjentów stosujących produkty białkozastępcze L-AA mieścił się w normie wynoszącej <50 punktów (Tabela 101).

Wyniki dotyczące wszystkich składowych testu Wykonawczej Funkcji Delis-Kaplan wskazywały na brak większych odstępstw od przyjętej wartości normy (średnia norma = 10 (SD = 3) Tabela 102).

Ocena neuropsychologiczna pacjentów stosujących preparaty L-AA na podstawie Baterii Neuropsychologicznych Komputerowych Testów z Cambridge wykazała wyższą w stosunku do średniej wartości normatywnej (0; SD = 1)) wydajność neuropsychologiczną w niemal wszystkich ocenianych domenach z wyjątkiem myślenia początkowego (Tabela 103).

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 101.
Ocena neuropsychologiczna BRIEF dla L-AA w badaniu RCT Ney 2016

Punkt końcowy	OI	L-AA	
		N	Średnia (SE)
Globalny wskaźnik funkcji poznawczych (GEC)	3 tygodnie	30	48,8 (2,1)
Indeks metapoznawczy	3 tygodnie	30	50,1 (2,0)
Indeks behawioralny	3 tygodnie	30	48,1 (2,3)

GEC – globalny wskaźnik funkcji poznawczych (ang. *Global Executive Composite*).

Tabela 102.
Test Wykonawczej Funkcji Delis-Kaplan dla L-AA w badaniu Ney 2016*

Punkt końcowy	OI	L-AA	
		N	Średnia (SD)
Płynność werbalna			
Fluencja literowa	3 tygodnie	30	9,40 (3,67)
Fluencja kategoryjna	3 tygodnie	30	10,90 (3,12)
Fluencja kategoryjna przełączenia	3 tygodnie	30	9,66 (2,68)
Przełączenie (trafność całkowita)	3 tygodnie	30	10,45 (2,44)

Punkt końcowy	OI	L-AA	
		N	Średnia (SD)
Fluencja literowa vs kategoriarna	3 tygodnie	30	8,57 (2,97)
Przełączanie vs fluencja	3 tygodnie	30	8,97 (3,29)
Przełączanie (odsetek z trafnym przełączeniem)	3 tygodnie	30	11,24 (1,94)
Płynność figuralna			
Wypełnione kropki	3 tygodnie	30	9,62 (3,26)
Tylko puste kropki	3 tygodnie	30	9,93 (3,13)
Przełączanie	3 tygodnie	30	10,21 (2,53)
Fluencja projektowania	3 tygodnie	30	10,31 (3,30)
Wypełnione + puste kropki	3 tygodnie	30	10,00 (3,14)
Przełączanie vs kontrast	3 tygodnie	30	10,21 (2,43)
Procentowa wartość projektu	3 tygodnie	30	8,76 (3,04)

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 tabeli wszędzie przyjęto N = 30.

**Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 103.

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

Punkt końcowy	OI	L-AA	
		N	Średnia (SD)
Planowanie poznawcze			
Myślenie początkowe	3 tygodnie	24	-0,113 (1,26)
Myślenie sekwencyjne	3 tygodnie	24	0,563 (0,57)
Problem rozwiązany w minimalnej liczbie ruchów	3 tygodnie	24	0,050 (0,99)
Pamięć przestrzenna			
Zakres pamięci przestrzennej	3 tygodnie	24	0,389 (1,29)
Przestrzenna pamięć robocza			
Pomiędzy błędami	3 tygodnie	24	0,278 (1,22)
Strategia	3 tygodnie	24	0,458 (1,50)

Dane normatywne: Średnie = 0; SD = 1. Wyższy wynik oznacza lepszą ocenę. *Dane raportowane w publikacji Stroup 2017a.

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu PKU GMPPro Delight®. 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).

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa preparatu PKU GMPPro Delight® na żadnej z przeszukanych stron.

7. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeglądzie systematycznym Pena 2018 wykazano brak znamiennych statystycznie różnic w zakresie kontroli stężenia Phe we krwi pomiędzy produktami GMP i L-AA. Należy jednak zaznaczyć, że uzyskano różnice pomiędzy badanymi produktami sugerujące lepszy smak produktów GMP w porównaniu z L-AA (Tabela 104, Tabela 105).

Tabela 104.
Charakterystyka przeglądu Pena 2018 [7] 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 preparatu) 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 brak 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 105.
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
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędów systematycznych (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

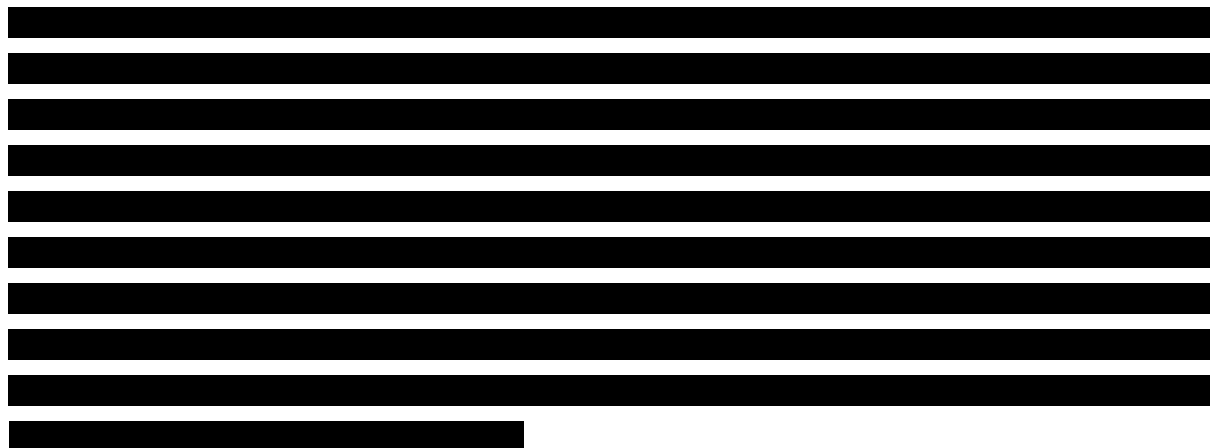
Domena	Pena 2018
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	TAK
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) 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 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	2 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGŁĄDU:	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

PKU GMPPro Delight® (PKU GMPPro Delight® Tropical i PKU GMPPro Delight® Berry) jest skutecznym i wysoko akceptowanym przez pacjentów preparatem stosowanym w fenyloketonurii.



Wysoka heterogeniczność doniesień dla interwencji i komparatorów nie pozwoliła na przedstawienie tabelarycznych zestawień oraz porównanie wyników dla PKU GMPPro Delight®, PKU GMPPro Mix-In®, PKU Sphere oraz produktów z grupy L-AA. Wyniki analizy klinicznej miały charakter opisowy.

Dane dotyczące refundowanego obecnie w Polsce preparatu smakowego PKU Sphere, stanowiącego komparator dla produktu PKU GMPPro Delight® wskazują, że jego spożywanie także pozwala na utrzymanie normy stężenia Phe we krwi. Produkt ten ma dobrą akceptowalność. Jego stosowanie nie ma negatywnego wpływu na poziomy innych parametrów laboratoryjnych oraz parametry antropometryczne pacjentów. Ponadto spożywanie PKU Sphere nie wiąże się z negatywnym wpływem na układ pokarmowy.

Drugi z dostępnych w Polsce preparatów opartych na GMP tj. PKU GMPPro Mix-In® także jest skutecznym i wysoko akceptowanym przez pacjentów preparatem stosowanym w fenyloketonurii. W ramach badania Delsoglio 2023 odnotowano prawidłową kontrolę stężenia Phe we krwi u pacjentów stosujących bezsmakowy preparat PKU GMPPro Mix-In®. Dieta z zastosowaniem PKU GMPPro Mix-In® była przestrzegana przez 85% pacjentów. Co istotne, aż 2/3 pacjentów określało brak smaku i brak wpływu produktu na smak produktu zmieszanego z PKU GMPPro Mix-In® jako akceptowalny i zadowalający. W trakcie stosowania preparatu PKU GMPPro Mix-In® nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane obejmujące układ pokarmowy (zdarzenia żołądkowo-jelitowe).

Preparaty PKU GMPPro Delight®, PKU GMPPro Mix-In® i PKU Sphere należą do grupy preparatów opartych na GMP, przy czym jest to grupa niejednorodna. Poszczególne preparaty różnią się pomiędzy sobą zawartością – mogą mieć w składzie obok aminokwasów także m.in. węglowodany i tłuszcze (PKU GMPPro Delight® i PKU Sphere) lub cechować się dużą zawartością aminokwasów w stosunkowo małej

dawce i nie posiadać w składzie tłuszczów i węglowodanów tak jak preparat PKU GMPPro Mix-In®. Preparaty GMPPro Delight® i PKU Sphere różnią się pomiędzy sobą dostępnymi smakami lub jak w przypadku PKU GMPPro Mix-In® są bezsmakowe.

Prawidłową kontrolę Phe we krwi umożliwiają także preparaty L-AA. Stosowanie tego typu produktów również ma korzystny wpływ na zmiany parametrów laboratoryjnych. Spożywanie preparatów L-AA pozwala zachować jakość życia pacjentów w normie, aczkolwiek ocena dotycząca akceptowalności tych produktów przez pacjentów nie jest jednoznaczna. W zależności od badania akceptowalność L-AA jest określana jako dobra u większości pacjentów lub jako dobra i neutralna jedynie u połowy pacjentów (pozostali pacjenci negatywnie odnoszą się do stosowania produktów L-AA). W jednym z badań średnia ocena akceptowalności produktów L-AA oscylowała w granicach oceny obojętnej. Ponadto w jednym z badań zwrócono uwagę na nieprzyjemny zapach z ust wynikający ze spożycia preparatów L-AA i związane z tym problemy w relacjach społecznych.

Wyniki niniejszej analizy klinicznej wskazują, że preparat PKU GMPPro Delight® podobnie jak inne preparaty oparte na GMP tj. PKU GMPPro Mix-In®, jak i PKU Sphere oraz produkty z grupy L-AA zapewniają utrzymywanie Phe w bezpiecznym zalecanym poziomie, co jest głównym celem w postępowaniu dietetycznym u chorych z PKU. Są to zatem opcje skutecznie działające w populacji chorych z fenyloketonurią. PKU GMPPro Delight® cechuje się wysokim poziomem akceptowalności i wygodą stosowania. Co ważne PKU GMPPro Delight® wyróżnia się spośród obecnie refundowanych preparatów opartych o GMP zawartością błonnika w składzie, a także wyższą zawartością lizyny i metioniny – aminokwasów odgrywających ważną rolę w metabolizmie człowieka. Co więcej, wyróżnia się także optymalnym stosunkiem leucyny do izoleucyny. Ponadto preparat PKU GMPPro Delight® charakteryzuje się niską kalorycznością i niewielką zawartością tłuszczu, a jednocześnie zawiera kwas dokozaheksaenowy (DHA). Ponadto od PKU GMPPro Mix-In®, wyróżnia go posiadanie smaku (PKU GMPPro Delight® Tropical i PKU GMPPro Delight® Berry), a od PKU Sphere rodzaj tych smaków. **Różnice względem PKU GMPPro Mix-In® i PKU Sphere sprawiają, że PKU GMPPro Delight® jest opcją zwiększającą dostępność i różnorodność produktów białkozastępczych dla chorych z fenyloketonurią.**

9. Ograniczenia

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

- Nie odnaleziono opublikowanych badań dotyczących interwencji. Należy jednak zaznaczyć, że dowody kliniczne dla całej grupy śsspz stosowanych w PKU są bardzo ograniczone, a często także niedostępne na co wskazują procesy refundacyjne dla PKU Motion i PKU GMPPro® (smak waniliowy). Analizy weryfikacyjne dla obu wymienionych produktów zawierają informacje o braku opublikowanych badań, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne wnioskowanych interwencji [59, 60]. Pomimo wymienionego ograniczenia oba wymienione produkty uzyskały pozytywne decyzje refundacyjne [61, 62].

Opisy serii przypadków cechuje ograniczona wiarygodność metodologiczna, niemniej należy wskazać, że w analizach dotyczących oceny diety białkozastępczej PKU dominują badania o niskiej wiarygodności. Przykładowo podstawą wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie refundowanego obecnie produktu PKU GMPPro Mix-In® była seria przypadków opisana w publikacji Delsoglio 2023a [2].
- Należy podkreślić, że proces oceny refundowanego obecnie preparatu PKU Sphere opierał się także na dowodach nieuwzględniających pełnej wnioskowanej populacji tj. pacjentów od 4.r.ż. W badaniu Daly 2017 będącego podstawą wnioskowania o skuteczności preparatu PKU Sphere uwzględnił pacjentów od 6.r.ż. [63].
- Brak możliwości porównania bezpośredniego oraz pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa preparatu PKU GMPPro Delight® z komparatorami tj. z preparatami na bazie glikomakropeptydu: GMPPro Mix-In i PKU Sphere oraz preparatami L-AA wynikające ze znacznej heterogeniczności pomiędzy badaniami dla powyższych produktów. Ze względu na znaczne różnice w zakresie formy i metodyki badań, a także sposobu prezentacji wyników dla poszczególnych punktów końcowych w odnalezionych badaniach niemożliwe było przedstawienie porównań tabelarycznych wyników badań. Zdecydowano o przedstawieniu wyników dla interwencji i komparatorów w sposób opisowy w odrębnych rozdziałach, jako najlepszą dostępną formę analizy danych i metodyki analizy klinicznej.
- W ramach analizy włączano także badania dla L-AA, w których nie było podanej dokładnej nazwy preparatu oraz informacji o jego rodzaju (skondensowanym lub nieskondensowanym). Wnioski dotyczące L-AA wyciągano więc ogólnie dla całej grupy, a nie dla wyłącznie refundowanych obecnie produktów. Niemniej należy zwrócić uwagę, że w badaniach uwzględniano produkty w różnych smakach i formach, a takie są obecnie objęte finansowaniem w Polsce.

10. Dyskusja

Fenyloketonuria jest rzadką, nieuleczalną jak dotąd chorobą spowodowaną zaburzonym procesem przemiany jednego z aminokwasów egzogennych – fenyloalaniny. Wysokie stężenie fenyloalaniny we krwi i osoczu ma negatywny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Nieleczona fenyloketonuria prowadzi do upośledzenia umysłowego i nieodwracalnych, poważnych zmian neurologicznych. Leczenie choroby opiera się na kontroli podaży fenyloalaniny w pożywieniu poprzez stosowanie restrykcyjnej diety niskofenyloalaninowej. Niemniej ograniczanie lub eliminacja fenyloalaniny w pożywieniu poprzez rezygnację z poszczególnych produktów może doprowadzić do obniżenia podaży białka, jak i innych ważnych składników odżywczych. W celu uzupełnienia brakujących składników w diecie pacjentów z fenyloketonurią stosowane są preparaty białkozastępcze. Przewlekły charakter fenyloketonurii sprawia, że pacjent musi być zmotywowany do stosowania białkozastępczej diety – stąd bardzo ważna jest jej różnorodność.

Aktualnie w Polsce refundowanych jest kilkadziesiąt syntetycznych bezfenyloalaninowych preparatów białkozastępczych (L-AA), o różnych formach i postaciach oraz smakach, w tym także kilka produktów bezsmakowych. Poza produktami L-AA w Polsce refundowane są 2 preparaty oparte na glikomakropeptydzie (GMP) – jest to preparat PKU Sphere oraz PKU GMPPro Mix-In®. Jak wskazują wyniki przedstawionej w aneksie uzupełniającej analizy (Aneks E) preparaty oparte o GMP zapewniają skuteczną i akceptowalną opcję postępowania dietetycznego w fenyloketonurii. Produkty z tej grupy pozwalają na utrzymywanie właściwego poziomu fenyloalaniny we krwi. Ponadto, dieta z zastosowaniem produktów opartych na GMP jest bezpieczna i wskazuje na wysoki potencjał w poprawie przestrzegania zaleceń dietetycznych (tzw. compliance) przez pacjentów z fenyloketonurią.

Należy zaznaczyć jednak, że preparaty oparte o GMP nie są jednorodną grupą – pomiędzy poszczególnymi preparatami istnieją różnice w składzie, smaku, zapachu czy też w sposobie stosowania.

PKU GMPPro Delight® to nowy preparat białkozastępczy oparty na GMP, który dostępny jest w dwóch smakach tj. smaku owoców tropikalnych (PKU GMPPro Delight® Tropical). i smaku owoców jagodowych (PKU GMPPro Delight® Berry). Wymienione wyżej refundowane preparaty oparte o GMP występują w odmiennych wersjach smakowych tzn. produkt PKU Sphere dostępny jest smaku czekoladowym, waniliowym, smaku czerwonych owoców, bananowym i cytrynowym, a PKU GMPPro Mix-In® jest bezsmakowy.

Poza odmiennymi walorami smakowymi PKU GMPPro Delight® odróżnia od PKU Sphere oraz PKU GMPPro Mix-In® obecność błonnika, który ma ważne znaczenie we właściwym funkcjonowaniu przewodu pokarmowego. Ponadto skład PKU GMPPro Delight® pozwala na osiągnięcie profilu aminokwasowego o wysokiej wartości biologicznej, czego przykładem jest optymalny dla syntezy białek mięśniowych stosunek leucyny do izoleucyny. Innymi cechami, które wyróżniają PKU GMPPro Delight® jest niska kaloryczność i niska zawartość tłuszczów, przy jednoczesnej zawartości bardzo ważnego dla układu

nerwowego kwasu dokozaheksanowego (DHA), a także zwiększona zawartość metioniny i lizyny – aminokwasów, których zawartość jest ograniczona w produktach naturalnych spożywanych przez pacjentów z PKU. Oba wymienione aminokwasy odgrywają istotną rolę w metabolizmie człowieka. Metionina uczestniczy w procesach wzrostu i rozwoju organizmu, m.in. poprzez udział w syntezie białek oraz regulację procesów komórkowych, w tym funkcjonowania układu odpornościowego. Lizyna natomiast bierze udział w procesach regeneracji tkanek, głównie poprzez swoje znaczenie w syntezie białek i kolagenu.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnego opublikowanego badania dla preparatu PKU GMPPro Delight®. [REDACTED]

Wyniki badań dotyczących refundowanych obecnie preparatów opartych na GMP tj. preparatu PKU Sphere i PKU GMPPro Mix-In® wskazują, że umożliwiają one zachowanie właściwej kontroli stężenia Phe we krwi, ponadto preparaty są akceptowalne przez pacjentów.

Kontrolę stężenia Phe we krwi zapewniają także produkty z grupy L-AA. Aczkolwiek ocena ich akceptowalności jest mniej jednoznaczna niż w przypadku produktów bazujących na GMP. Wzmocnieniem przesłanek dotyczących przewagi produktów GMP nad L-AA są wyniki przeglądu systematycznego Pena 2018 [7]. Wśród pacjentów stosujących produkty L-AA pojawiają się problemy z nieprzyjemnym zapachem z ust. Ponadto zgodnie z informacjami pochodzącymi od lekarzy pacjenci ze względu na intensywny smak i zapach mają obawy co do stosowania tego typu produktów poza domem [64].

Podsumowując, PKU GMPPro Delight® to białkozastępczy preparat należący do grupy preparatów opartych na GMP. Preparaty tego typu zapewniają skuteczną i bezpieczną opcję postępowania dietetycznego w fenylketonurii, ale nie są grupą jednorodną. Preparat PKU GMPPro Delight® (PKU GMPPro Delight® Tropical i PKU GMPPro Delight® Berry) spośród obecnie refundowanych preparatów opartych na GMP cechuje się odmiennymi smakami, składem, w tym szczególnie obecnością błonnika. Ponadto PKU GMPPro Delight® cechuje się zbilansowanym składem aminokwasów, odgrywającym istotną rolę w utrzymaniu prawidłowego funkcjonowania organizmu. Poszerzenie refundacji produktów białkozastępczych o PKU GMPPro Delight®

zwiększy różnorodność dostępnych preparatów, co ma szczególne znaczenie w kontekście trudności w uzyskaniu u pacjentów z PKU wysokiego poziomu przestrzegania diety (*compliance*).

11. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Tabela 106.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2.	
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.	AKL Rozdz. 3 Aneks A
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 6
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2
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.
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2, 2.
§ 4.3 Przegląd zawiera	
8. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2
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
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B, Rozdz. 4.1.
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. 5
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 6
§ 4.4	
15. 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 [1].

Bibliografia

1. [REDACTED]
2. HTA Consulting. (2025) Analiza kliniczna. PKU GMPPro Mix-In® stosowany w fenyloketonurii u osób powyżej 3. roku życia. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/044/AW/44_AW_PKU_GMPPro_Mix_In_OT.423.0.8.2025_AKL.pdf (12.11.2025).
3. 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.
4. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M. (2024) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Dostęp: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current> (3.8.2026).
5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
6. [REDACTED]
7. 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):.
8. Delsoglio M, Capener R, MacDonald A, Daly A, Ashmore C, Donald S, Gaff L, VanDorp L, Skeath R, Ellerton C, Newby C, Dunning G, Dale C, Hunjan I, White L, et al. (2023) Evaluation of a New 'Mix-In' Style Glycomacropeptide-Based Protein Substitute for Food and Drinks in Patients with Phenylketonuria and Tyrosinemia. *Nutrients* 15(16):3598.
9. Harrington M, Altena M, Wilson R, Rennard V, Kvasz M. (2024) P.13 Insights from a US and Canada patient and dietitian survey on PKU Sphere®. *Molecular Genetics and Metabolism* 141:108379.
10. Van Calcar S, Johnson E, Coode R. (2022) P.42 - Evaluation of the acceptability, tolerance, and metabolic control of patients with Phenylketonuria (PKU) consuming PKU sphere. *Molecular Genetics and Metabolism* 136:S26.
11. 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.
12. Daly A. (2016) Impact of the amino acid profile of casein glycomacropeptide on metabolic control in children with PKU. *Journal of inherited metabolic disease* S85.
13. Daly A. (2015) Glycomacropeptide: Can we safely advocate its use in children with PKU? *Journal of Inherited Metabolic Disease* S39.
14. 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.
15. 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):.
16. 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.
17. 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.
18. 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):.
19. 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.
20. Pinto A, Daly A, Newby C, Robotham A, Heales S, Eaton S, Aitkenhead H, Gilmour K, Jackson R, Ashmore C, Evans S, Rocha JC, Ilgaz F, Hickson M, MacDonald A. (2024) The effects of casein glycomacropeptide on general health status in children with PKU: A randomized crossover trial. *Molecular Genetics and Metabolism* 143(4):108607.
21. 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.

22. Delsoglio M, Capener R, MacDonald A, Daly A, Ashmore C, Ellerton C, Donald S, Gaff L, VanDorp L, Skeath R, Newby C, Dunning G, Dale C, Hunjan I, White L, et al. (2023) Evaluation of a New Glycomacropeptide-Based Protein Substitute in Powdered and Liquid Format in Patients with PKU. *Nutrients* 15(16):3580.
23. Daly A, Högler W, Crabtree N, Shaw N, Evans S, Pinto A, Jackson R, Strauss BJ, Wilcox G, Rocha JC, Ashmore C, MacDonald A. (2021) Growth and Body Composition in PKU Children—A Three-Year Prospective Study Comparing the Effects of L-Amino Acid to Glycomacropeptide Protein Substitutes. *Nutrients* 13(4):1323.
24. Pena MJ, Pinto A, Almeida MF de, Sousa Barbosa C de, Ramos PC, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R, Martins E, Bandeira A, Dias CC, MacDonald A, Borges N, Rocha JC. (2021) Continuous use of glycomacropeptide in the nutritional management of patients with phenylketonuria: a clinical perspective. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 16(1):84.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Ney D. (2018) Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism* 123:200.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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 Disease* 39:S85.
38. Phase 2 Study of Glycomacropeptide Versus Amino Acid Diet for Management of Phenylketonuria NCT01428258. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01428258> (20.11.2025).
39. 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.
40. 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.
41. Proserpio C, Pagliarini E, Zuvadelli J, Paci S, Re Dionigi A, Banderalli 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, Pagliarini 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. 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.

44. 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.
45. Ahring K, Jensen E, Lund AM, Brøndum-Nielsen K, Jensen T, Møller 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.
46. Ahring K, Jensen E, Lund AM, Nielsen KB, Jensen TG, Møller 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.
47. Gokmen-Ozel H, Ferguson C, Evans S, Daly A, MacDonald A. (2011) Does a lower carbohydrate protein substitute impact on blood phenylalanine control, growth and appetite in children with PKU? *Mol Genet Metab* 104 Suppl:S64-67.
48. MacDonald A, Ferguson C, Daly A, Hopkins V, Hall SK, Rylance G, Hendriks C, Chakrapani A. (2008) 562-P Ready to use protein substitute for children with PKU. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 31:142.
49. 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.
50. Daly A, Chahal S, Evans S, MacDonald A. (2016) P-124 Normal growth and bone mineral density reported in 38 PKU children taking conventional amino acid protein substitutes. *Journal of Inherited Metabolic Disease*.
51. 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.
52. 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.
53. 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):.
54. Gokmen-Ozel H, MacDonald A, Daly A, Hall K, Ryder L, Chakrapani A. (2009) Long-term efficacy of „ready-to-drink” protein substitute in phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet* 22(5):422–427.
55. 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.
56. Rohde C, Hofman DL, Klawon I, Rutsch F, Rodenburg I, Spronsen F van, Thiele AG, Woestenink W, Beblo S. (2025) Risk of inadequate protein and micronutrient intakes in patients with PKU with an increased phenylalanine tolerance: Impact of a micronutrient-dense protein substitute. *Mol Genet Metab Rep* 45:101264.
57. Tosi M, Marsiglia MD, Ottaviano E, Parolisi S, Zuvadelli J, Ancona S, Ceccarani C, Carbone MT, Cefalo G, Borghi E, Verduci E. (2025) Gut Microbiota and Metabolic Modulation by Slow-Release Protein Substitutes in Phenylketonuria: Findings from the PREMP Study. *Nutrients* 17(24):3829.
58. Daly A, Ilgaz F, Evans S, Ashmore C, Pinto A, MacDonald A. (2026) Randomized investigation to evaluate phenylalanine fluctuation after overnight fasting in PKU patients treated with prolonged-release versus standard amino acid protein substitute. *Orphanet J Rare Dis* 21(1):127.
59. AOTMiT. (2021) Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro we wskazaniu: fenyloketonuria u pacjentów powyżej 12. roku życia. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/313/UW/313_UW_02_Jachimowicz.pdf (20.11.2025).
60. AOTMiT. (2020) Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Mevalia PKU Motion we wskazaniu: Fenyloketonuria. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/279/AWA/ot.4330.18.2019_awa_mevalia_pku_motion_1_7012020_bip.pdf (20.11.2025).
61. MZ. (2022) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2022 roku. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/369b5e64-0d8f-44ce-bf11-ade2e85845d4> (20.11.2025).
62. MZ. (2021) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 roku. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/d999c99a-3023-4468-8cd9-2e513f1a6c0e> (20.11.2025).
63. AOTMiT. (2018) Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU Sphere we wskazaniu: dieta eliminacyjna w fenyloketonurii – skondensowany, porcjowany preparat oparty na glikomakropeptydach (GMP) w proszku, przeznaczony dla dzieci powyżej 4 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży. Analiza weryfikacyjna. Dostęp:

- https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/190/AWA/190_AWA_OT.4330.17.2018_PKU_Sphere_BI P.pdf (20.11.2025).
64. (2021) Fenyloketonuria. „Odpowiednia dieta oznacza dla pacjentów życie”. Mamy z tym problem. Dostęp: <https://www.rynekzdrowia.pl/Polityka-zdrowotna/Fenyloketonuria-Odpowiednia-dieta-oznacza-dla-pacjentow-zycie-Mamy-z-tym-problem,223678,14.html> (18.11.2025).
 65. AOTMiT. (2021) Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro we wskazaniu: fenyloketonuria u pacjentów powyżej 12. roku życia. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/313/UW/313_UW_02_Jachimowicz.pdf (20.11.2025).
 66. Bensi G, Carbone MT, Schiaffino MC, Parolisi S, Pozzoli A, Biasucci G. (2022) Quality of life aspects of a low protein diet using GMP in patients with phenylketonuria. *J Int Med Res* 50(9):3000605221125524.
 67. 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, et al. (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.
 68. 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 marca 2018; San Diego, California US. .
 69. 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*; kwietnia 2018; Orlando, FL, US. .
 70. Gallagher E, Randles G, Hovey J, O'Neil JL, Wilkinson S. (2024) An investigation into the palatability of a new glycomacropeptide based protein substitute among a sample of phenylketonuria patients. *Proceedings of the Nutrition Society* 83(E496):.
 71. Montanari C, Ceccarani C, Corsello A, Zuvadelli J, Ottaviano E, Dei Cas M, Banderali G, Zuccotti G, Borghi E, Verduci E. (2022) Glycomacropeptide Safety and Its Effect on Gut Microbiota in Patients with Phenylketonuria: A Pilot Study. *Nutrients* 14(9):1883.
 72. 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.

Spis tabel, wykresów i rysunków

Tabele

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy	16
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji	18
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatorów	19
		24
Tabela 5.	Badania włączone do analizy klinicznej.....	28
		34
		34
		35
		36
		37
		37
		38
		39
Tabela 14.	Skrócone charakterystyki badań dla preparatu PKU Sphere.....	42
Tabela 15.	Skrócona charakterystyka badania Delsoglio 2023a	45
Tabela 16.	Skrócone charakterystyki badań RCT dla preparatów L-AA.....	50
Tabela 17.	Skrócone charakterystyki badań nRCT dla preparatów L-AA.....	51
Tabela 18.	Skrócone charakterystyki badań obserwacyjnych dla preparatów L-AA.....	54
		58
		59
		59
		60
		60
		61
		61
		62
Tabela 27.	Mediana stężenia Phe we krwi u pacjentów stosujących preparat PKU Sphere w badaniu RCT Daly 2019b oraz Pinto 2024.....	62
Tabela 28.	Mediana stężenia Phe we krwi w różnych porach dnia u pacjentów stosujących preparat PKU Sphere w badaniu RCT Daly 2019b.....	63
Tabela 29.	Mediany stężenia Phe we krwi u pacjentów stosujących PKU Sphere w badaniach Daly 2017a, Daly 2019a	65
Tabela 30.	Mediany stężenia Tyr we krwi (μmol/L) u pacjentów stosujących PKU Sphere w badaniu Daly 2017a i Daly 2019a	65
Tabela 31.	Mediany stężenia Tyr we krwi (μmol/L) u pacjentów stosujących PKU Sphere w badaniu Daly 2019b.....	65
Tabela 32.	Mediana stężenia Tyr we krwi w różnych porach dnia u pacjentów stosujących preparat PKU Sphere w badaniu Daly 2019b.....	66

Tabela 33.	Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących PKU Sphere w badaniu Daly 2020a.....	66
Tabela 34.	Mediana stosunku Phe: Tyr w surowicy dla u pacjentów stosujących PKU Sphere w badaniach Daly 2017a i Daly 2019a.....	66
Tabela 35.	Mediany spożycia składników odżywczych u pacjentów stosujących PKU Sphere w aktualizacji badania Daly 2019a (publikacja Daly 2020a).....	67
Tabela 36.	Mediany spożycia składników odżywczych u pacjentów stosujących PKU Sphere w badaniu Daly 2017a.....	67
Tabela 37.	Mediana spożycia białka PKU Sphere w badaniu Van Calcar 2022 ^a	68
Tabela 38.	Mediany parametrów antropometrycznych w badaniach Daly 2017a i Daly 2019a.....	68
Tabela 39.	Odsetek pacjentów z otyłością i nadwagą u pacjentów stosujących PKU Sphere w aktualizacji badania Daly 2019a (publikacja Daly 2020b).....	69
Tabela 40.	Ocena akceptowalności preparatu PKU Sphere w porównaniu z wcześniej stosowanymi produktami białkozastępczymi w badaniu obserwacyjnym Harrington 2024.....	70
Tabela 41.	Ocena akceptowalności preparatu PKU Sphere w badaniu RCT Pinto 2024 ^a	70
Tabela 42.	Ocena sytości po spożyciu preparatu PKU Sphere w badaniu RCT Pinto 2024 ^a	71
Tabela 43.	Ocena dolegliwości żołądkowych występujących u pacjentów stosujących preparat PKU Sphere w badaniu Pinto 2024.....	71
Tabela 44.	Ocena różnych specyficznych dolegliwości żołądkowo-jelitowych występujących u pacjentów stosujących preparat PKU Sphere- w badaniu Pinto 2024.....	72
Tabela 45.	Kontrola stężenia Phe we krwi u pacjentów stosujących preparat PKU GMPPro Mix-In [®] w badaniu Delsoglio 2023a.....	74
Tabela 46.	Średnie stężenie Phe we krwi u pacjentów stosujących preparat PKU GMPPro Mix-In [®] w badaniu Delsoglio 2023a.....	74
Tabela 47.	Zapotrzebowanie i pochodzenia białka w diecie pacjentów stosujących preparat PKU Mix-In w badaniu Delsoglio 2023a.....	75
Tabela 48.	Przestrzeganie diety u pacjentów stosujących preparat PKU Mix-In w badaniu Delsoglio 2023a.....	76
Tabela 49.	Akceptowalność smaku preparatu PKU GMPPro Mix-In [®] w badaniu Delsoglio 2023a.....	76
Tabela 50.	Rodzaj produktów spożywczych lub potraw, z którymi stosowano preparat PKU GMPPro Mix-In – badanie Delsoglio 2023a.....	76
Tabela 51.	Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (AE) raportowane u pacjentów stosujących preparat GMPPro Mix-In [®] w badaniu Delsoglio 2023a.....	77
Tabela 52.	Średnie stężenie Phe w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów przyjmujących L-AA w badaniach Ahring 2018, Ney 2016 i Tosi 2025.....	79
Tabela 53.	Średni spadek stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w RCT badaniu Ney 2016.....	79
Tabela 54.	Stężenie Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) mierzone u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2026.....	79
Tabela 55.	Stężenie Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) mierzone u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2026 z podziałem na czas pobrania próbki krwi.....	80
Tabela 56.	Odsetek pacjentów stosujących L-AA ze wzrostem lub spadkiem stężenia Phe w surowicy ($\mu\text{mol/L}$) w badaniu Ney 2016.....	80
Tabela 57.	Mediana stężenia Phe we krwi (mg/dL) u pacjentów stosujących L-AA w badaniu obserwacyjnym Pinto 2017.....	80
Tabela 58.	Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących różne produkty L-AA w badaniach Gokmen-Ozel 2011 i Gokmen-Ozel 2009.....	80
Tabela 59.	Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniu obserwacyjnym Pena 2021.....	80
Tabela 60.	Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2019b i Pinto 2024.....	81
Tabela 61.	Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) w różnych porach dnia u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2019b.....	81
Tabela 62.	Średnie stężenie Phe w osoczu surowicy ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniach MacLeod 2010 i van Calcar 2009.....	81
Tabela 63.	Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniach Daly 2017, Daly 2019a, Daly 2019b, i Zaki 2016.....	81

Tabela 64.	Średnie stężenie Tyr w surowicy ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniach Ahring 2018 i Ney 2016.....	84
Tabela 65.	Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniach Daly 2017a, Daly 2019a i Daly 2026	85
Tabela 66.	Średnie stężenia Tyr w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Tosi 2025	85
Tabela 67.	Średnie stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) mierzone u pacjentów przyjmujących L-AA w badaniu Daly 2026	85
Tabela 68.	Stężenie Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) mierzone u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2026 z podziałem na czas pobrania próbki krwi.....	85
Tabela 69.	Mediana stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2019b	86
Tabela 70.	Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) w różnych porach dnia u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2019b	86
Tabela 71.	Mediana stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniu obserwacyjnym Pinto 2017	86
Tabela 72.	Mediana stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Pena 2021	86
Tabela 73.	Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2020a	86
Tabela 74.	Średnie stężenie Tyr w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących L-AA w badaniach MacLeod 2010 i van Calcar 2009.....	86
Tabela 75.	Mediana stosunku stężenia Phe: Tyr we krwi u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Pena 2021	87
Tabela 76.	Procentowa zmiana stosunku stężenia Phe: Tyr w surowicy u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Ahring 2018.....	88
Tabela 77.	Średnia zmiana stosunku stężenia Phe: Tyr w osoczu u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Ney 2016	88
Tabela 78.	Mediana stosunku stężenia Phe: Tyr w surowicy u pacjentów stosujących L-AA w badaniach Daly 2017a i Daly 2019a	88
Tabela 79.	Średni stosunek stężenia Phe: Tyr w osoczu u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Tosi 2025	88
Tabela 80.	Stosunek Phe:Tyr u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2026.....	88
Tabela 81.	Mediana (zakres) innych parametrów laboratoryjnych u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Gokmen-Ozel 2009	89
Tabela 82.	Mediany spożycia składników odżywczych u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2017a	90
Tabela 83.	Mediany spożycia składników odżywczych w grupie pacjentów stosujących L-AA w aktualizacji badania Daly 2019a (publikacja Daly 2020b).....	91
Tabela 84.	Średnie spożycie składników odżywczych u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Tosi 2025	91
Tabela 85.	Zmiana masy ciała (kg) u pacjentów stosujących produkty L-AA w badaniu Gokmen-Ozel 2011	92
Tabela 86.	Mediana wysokości ciała (z-score) w grupie pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2021	92
Tabela 87.	Mediany parametrów antropometrycznych w grupie pacjentów stosujących L-AA w badaniach Daly 2017a i Daly 2019a.....	92
Tabela 88.	Mediana (zakres) parametrów antropometrycznych u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2021	94
Tabela 89.	Odsetek pacjentów z otyłością i nadwagą w grupie stosującej L-AA w aktualizacji badania Daly 2019a (publikacja Daly 2020b).....	94
Tabela 90.	Średnie wartości parametrów antropometrycznych u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Tosi 2025.....	94
Tabela 91.	Ocena akceptowalności diety dla L-AA w badaniu Ney 2016 – odpowiedzi pozytywne (takie którym nadano od 4 do 6 punktów)*	96
Tabela 92.	Ocena akceptowalności diety L-AA w badaniu Tiele 2019	96
Tabela 93.	Ocena akceptowalności diety L-AA w badaniu przekrojowym Lim 2007	97
Tabela 94.	Ocena akceptowalności diety L-AA w badaniu RCT Pinto 2024 ^a	97

Tabela 95.	Ocena pożądanłości konsumennej (ang. <i>liking score</i>) diety L-AA w badaniu przekrojowym Proserpio 2018.....	97
Tabela 96.	Ocena sytości po spożyciu preparatów L-AA w badaniu RCT Pinto 2024 ^a	98
Tabela 97.	Ocena akceptowalności diety L-AA w badaniu Rohde 2025	98
Tabela 98.	Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych preparatami L-AA – badanie Ney 2016.....	99
Tabela 99.	Ocena dolegliwości żołądkowych występujących u pacjentów stosujących preparaty L-AA w badaniu Pinto 2024.....	99
Tabela 100.	Ocena różnych specyficznych dolegliwości żołądkowo-jelitowych występujących u pacjentów stosujących preparaty L-AA w badaniu Pinto 2024	99
Tabela 101.	Ocena neuropsychologiczna BRIEF dla L-AA w badaniu RCT Ney 2016	101
Tabela 102.	Test Wykonawczej Funkcji Delis-Kaplan dla L-AA w badaniu Ney 2016*	101
Tabela 103.	Ocena neuropsychologiczna na podstawie Baterii Neuropsychologicznych Komputerowych Testów z Cambridge dla L-AA w badaniu Ney 2016*	102
Tabela 104.	Charakterystyka przeglądu Pena 2018 [7] wraz z oceną AMSTAR II.....	104
Tabela 105.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR2) – tłumaczenie własne.....	104
Tabela 106.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej.....	112
Tabela 107.	Wyniki przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla interwencji	124
Tabela 108.	Wyniki przeszukania bazy Embase – przeszukanie dla interwencji.....	125
Tabela 109.	Wyniki przeszukania bazy Cochrane – przeszukanie dla interwencji	126
Tabela 110.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystwa naukowych, agencji i producentów leków	127
Tabela 111.	Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla interwencji	128
Tabela 112.	Wyniki przeszukania w bazie PubMed – przeszukanie dla komparatorów	130
Tabela 113.	Strategia przeszukania w bazie Embase – przeszukanie dla komparatorów	132
Tabela 114.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla komparatorów	134
Tabela 115.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystwa naukowych, agencji i producentów leków	137
Tabela 116.	Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla komparatorów	139
Tabela 117.	Wyniki przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla interwencji	140
Tabela 118.	Wyniki przeszukania bazy Embase – przeszukanie dla interwencji	141
Tabela 119.	Wyniki przeszukania bazy Cochrane – przeszukanie dla interwencji	142
Tabela 120.	Wyniki przeszukania w bazie PubMed – przeszukanie dla komparatorów	143
Tabela 121.	Strategia przeszukania w bazie Embase – przeszukanie dla komparatorów	145
Tabela 122.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla komparatorów	148
Tabela 123.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej uwzględniające leczenie PKU Sphere i L-AA– badania bez randomizacji cz1.....	164
Tabela 124.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej uwzględniające leczenie PKU Sphere i L-AA– badania bez randomizacji cz2.....	168
Tabela 125.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej uwzględniające leczenie PKU Sphere i L-AA – badania obserwacyjne cz1.....	172
Tabela 126.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej uwzględniające leczenie PKU Sphere i L-AA – badania obserwacyjne cz2.....	176
Tabela 127.	Ocena wiarygodności badania Desoglio 2023 wg skali NICE	178
Tabela 128.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Daly 2019b na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	178
Tabela 129.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Gokmen-Ozel 2011 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	181
Tabela 130.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ahring 2018 na podstawie narzędzia RoB2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	183
Tabela 131.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ney 2016 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	185

Tabela 132. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Tiele 2019 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	188
Tabela 133. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Pinto 2024 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	190
Tabela 134. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Daly 2026 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	192
Tabela 135. Ocena wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych za pomocą skali NOS	195
Tabela 136. Ocena wiarygodności badań klinicznych bez randomizacji za pomocą skali NICE	196
Tabela 137. Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych za pomocą skali NICE	197
Tabela 138. Badania włączone do analizy dodatkowej dla ogólnej grupy preparatów opartych na GMP	198
Tabela 139. Kontrola stężenia Phe we krwi u pacjentów stosujących GMP w badaniu Delsoglio 2023b	200
Tabela 140. Średnie stężenie Phe w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących GMP	200
Tabela 141. Zmiana stężenia Phe w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) względem wartości początkowej u pacjentów stosujących GMP w badaniu Ney 2016	201
Tabela 142. Średnie stężenie Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących GMP w badaniu Ney 2016 i Browne 2018	201
Tabela 143. Odsetek pacjentów ze wzrostem lub spadkiem stężenia Phe w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) w badaniu Ney 2016	201
Tabela 144. Mediany stężenia Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących GMP w badaniach Zaki 2016 i Montanari 2022	201
Tabela 145. Średnie stężenie Tyr w surowicy ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących GMP w badaniach Ahring 2018, Ney 2016 i Bensi 2022	202
Tabela 146. Mediany stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących GMP w badaniu Daly 2020	202
Tabela 147. Średnie stężenie Tyr w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących GMP w badaniach MacLeod 2010 i van Calcar 2009	203
Tabela 148. Średnia zmiana stężenia Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$) względem WP po zastosowaniu GMP w badaniu jednoramiennym Browne 2018	203
Tabela 149. Procentowa zmiana stosunku stężenia Phe: Tyr w surowicy u pacjentów stosujących GMP w badaniu Ahring 2018	203
Tabela 150. Średnia zmiana stosunku stężenia Phe: Tyr w osoczu u pacjentów stosujących GMP w badaniu Ney 2016	203
Tabela 151. Mediana stosunku stężenia Phe: Tyr w surowicy u pacjentów stosujących GMP w badaniu Zaki 2016	203
Tabela 152. Średnia zmiana stosunku stężenia Phe: Tyr we krwi względem wartości początkowej po zastosowaniu GMP w badaniu jednoramiennym Browne 2018	203
Tabela 153. Wartości parametrów biochemicznych we krwi u pacjentów stosujących GMP w badaniu Montanari 2022	204
Tabela 154. Wartości parametrów biochemicznych we krwi u pacjentów stosujących GMP w badaniu Bensi 2022	204
Tabela 155. Mediana dziennego spożycia składników odżywczych u pacjentów stosujących GMP w badaniu Montanari 2022	205
Tabela 156. Podaż Phe w diecie u pacjentów stosujących GMP w badaniu Montanari 2022	205
Tabela 157. Parametry antropometryczne u pacjentów stosujących GMP w badaniu Montanari 2022	205
Tabela 158. Poziom przestrzegania diety GMP w badaniu Browne 2018	206
Tabela 159. Ocena akceptowalności smaku produktu GMP w badaniu Gallagher 2024	206
Tabela 160. Prawdopodobieństwo spożycia całej porcji badanego produktu GMP w badaniu Gallagher 2024	207
Tabela 161. Akceptowalność i przestrzeganie diety GMP w badaniu Bensi 2022	207
Tabela 162. Akceptowalność produktów GMP w badaniu Delsoglio 2023b	208
Tabela 163. Ocena akceptowalności diety GMP w badaniach klinicznych	208
Tabela 164. Ocena akceptowalności diety GMP w badaniu Ney 2016 – odpowiedzi pozytywne (takie którym nadano od 4 do 6 punktów) ^a	209
Tabela 165. Ocena akceptowalności diety GMP w badaniu Tiele 2019	210
Tabela 166. Ocena wpływu stosowania danego produktu GMP w porównaniu z preparatem L-AA na zapach z ust w badaniu Tiele 2019	211

Tabela 167. Różnica w poczuciu sytości, głodu oraz pragnienia jedzenia względem wartości początkowych dla diety GMP w badaniu Browne 2018 (skala VAS).....	211
Tabela 168. Bezpieczeństwo GMP w badaniu Ney 2016.....	213
Tabela 169. Bezpieczeństwo GMP w badaniu Delsoglio 2023b	213
Tabela 170. Zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym w badaniu Delsoglio 2023b.....	214
Tabela 171. Ocena neuropsychologiczna BRIEF u pacjentów stosujących GMP w badaniu Ney 2016	217
Tabela 172. Test Wykonawczej Funkcji Delis-Kaplan u pacjentów stosujących GMP w badaniu Ney 2016 ^a	217
Tabela 173. Ocena neuropsychologiczna na podstawie Baterii Neuropsychologicznych Komputerowych Testów z Cambridge u pacjentów stosujących GMP w badaniu Ney 2016 ^a	218

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) [18].....	63
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) [18]	64
Wykres 3. Mediany stężenia Phe we krwi u chorych stosujących GMP (badanie RCT Pinto 2024).....	64
Wykres 4. Stężenie Phe we krwi u pacjentów stosujących preparat PKU GMPPro Mix-In [®] w badaniu Delsoglio 2023a	74
Wykres 5. Objawy żołądkowo-jelitowe odnotowane na początku i na końcu interwencji u pacjentów stosujących PKU GMPPro Mix-In [®]	78
Wykres 6. Mediany stężenia Phe we krwi u chorych stosujących L-AA z uwzględnieniem norm stężenia Phe dla grup wiekowych (badanie RCT Daly 2019b) [18]	82
Wykres 7. Mediana stężenia Phe we krwi (μmol/L) u pacjentów w badaniu Pena 2021	82
Wykres 8. Mediany stężenia Phe we krwi u chorych stosujących GMP (badanie RCT Pinto 2024).....	83
Wykres 9. Stężenia Phe w osoczu poszczególnych pacjentów w badaniu Rohde 2025.....	83
Wykres 10. Stężenie Phe we krwi (μmol/L) mierzone u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2026 według dnia badania (A) oraz według pory badania (B).....	84
Wykres 11. Mediana stężenia Tyr we krwi (μmol/L) u pacjentów w badaniu Pena 2021 [24].....	87
Wykres 12. Stężenie Tyr we krwi (μmol/L) mierzone u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2026 według dnia badania (A) oraz według pory badania (B).....	87
Wykres 13. Stosunek Phe:Tyr u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2026.....	89
Wykres 14. Zmiana wysokości ciała (z-score) u pacjentów stosujących L-AA w badaniu Daly 2021 [23].....	92
Wykres 15. Stężenie Phe u pacjentów stosujących GMP w badaniu Delsoglio 2023b	202
Wykres 16. Odpowiedzi pacjentów stosujących GMP na pytanie „Jak trudno było ci przyjmować substytutu białka w ciągu ostatnich 7 dni?” w badaniu Bensi 2022	211
Wykres 17. Odpowiedzi pacjentów stosujących GMP na pytanie „W ciągu ostatnich 7 dni smak substytutu białka był...” w badaniu Bensi 2022	212
Wykres 18. Odpowiedzi pacjentów stosujących GMP na pytanie „W ciągu ostatnich 7 dni czułem się niezręcznie, gdy przyjmowałem substytutu białka w obecności innych osób” w badaniu Bensi 2022	212
Wykres 19. Odpowiedzi pacjentów stosujących GMP na pytanie „Czy w ciągu ostatnich 7 dni trudno ci było jeść poza domem z powodu stosowania substytutu białka?” w badaniu Bensi 2022.....	212
Wykres 20. Odpowiedzi pacjentów stosujących GMP na pytanie „Mam poczucie winy, gdy nie stosuję substytutu białka” w badaniu Bensi 2022.....	213
Wykres 21. Dolegliwości żołądkowo-jelitowe dla porównania wartości wyjściowych i końcowych u pacjentów stosujących GMP w postaci proszku w badaniu Delsoglio 2023b.....	215
Wykres 22. Dolegliwości żołądkowo-jelitowe dla porównania wartości wyjściowych i końcowych u pacjentów stosujących GMP w postaci płynu w badaniu Delsoglio 2023b.....	216

Rysunki

Rysunek 1. Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla interwencji.....	25
Rysunek 2. Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne dla interwencji	26

Rysunek 3. Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (pierwsza aktualizacja przeszukania z analizy klinicznej do wniosku o finansowanie produktu PKU GMPPro Mix-In® [2] - listopad 2025 roku).....	30
Rysunek 4. Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (druga aktualizacja przeszukania z analizy klinicznej do wniosku o finansowanie produktu PKU GMPPro Mix-In® [2] – marzec 2026 roku)	31
Rysunek 5. Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (trzecia aktualizacja przeszukania z analizy klinicznej do wniosku o finansowanie produktu PKU GMPPro Mix-In® [2] – sierpień 2026 roku).....	32

Aneks A. Wyniki wyszukiwania

A.1. Przeszukanie dla interwencji

A.1.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 107.
Wyniki przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla interwencji

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	phenylketonuria	9225
#2	phenylketonuria [MeSH Terms]	7622
#3	Hyperphenylalaninaemia	8092
#4	Hyperphenylalaninemia	8092
#5	Hyperphenylalaninaemias	8092
#6	Hyperphenylalaninemias	8092
#7	"oligophrenia phenylpyruvica"	24
#8	"Phenylpyruvic Oligophrenia"	302
#9	"Folling disease"	2
#10	"Folling's disease"	30
#11	PKU	18 054
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	24 082
#13	"phenylalanine hydroxylase"	2792
#14	"phenylalanine-4-hydroxylase"	53
#15	"phenylalanine 4 monooxygenase"	46
#16	PAH	32 612
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	34 244
#18	deficiency	791 005
#19	#17 AND #18	1454
#20	#12 OR #19	24 698
#21	Glycomacropeptide	432
#22	glycoprotein	1 076 969
#23	glucoprotein	208
#24	"kappa-casein"	1384
#25	whey	14 335

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#26	"κ-CN"	231
#27	GMP	40 907
#28	"GMPPro Delight"	0
#29	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	1 131 021
	#20 AND #29	440
Data aktualizacji przeszukania: 18 marca 2026 roku		

Tabela 108.
Wyniki przeszukania bazy Embase – przeszukanie dla interwencji

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	phenylketonuria AND [embase]/lim	9713
#2	'phenylketonuria'/exp AND [embase]/lim	8995
#3	hyperphenylalaninaemia AND [embase]/lim	340
#4	'hyperphenylalaninemia' AND [embase]/lim	2333
#5	hyperphenylalaninaemias AND [embase]/lim	15
#6	hyperphenylalaninemias AND [embase]/lim	83
#7	'oligophrenia phenylpyruvica' AND [embase]/lim	1
#8	'phenylpyruvic oligophrenia' AND [embase]/lim	5
#9	'tolling disease' AND [embase]/lim	1
#10	'tolling*s disease' AND [embase]/lim	2
#11	pku AND [embase]/lim	25 785
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	31 476
#13	'phenylalanine hydroxylase' AND [embase]/lim	2613
#14	'phenylalanine-4-hydroxylase' AND [embase]/lim	65
#15	'phenylalanine 4 monooxygenase' AND [embase]/lim	2645
#16	pah AND [embase]/lim	45 446
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	47 339
#18	deficiency AND [embase]/lim	829 614
#19	#17 AND #18	1969
#20	#12 OR #19	32 325
#21	glycomacropeptide AND [embase]/lim	284
#22	'glycoprotein' AND [embase]/lim	265 380
#23	'glucoprotein' AND [embase]/lim	178
#24	'kappa-casein' AND [embase]/lim	734
#25	'whey' AND [embase]/lim	11 724
#26	'κ-cn' AND [embase]/lim	71

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#27	"gmp" AND [embase]/lim	59 405
#28	"gmpro delight" AND [embase]/lim	0
#29	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	336 140
#30	#20 AND #29	408
Data przeszukania: 18 marca 2026 roku		

Tabela 109.
Wyniki przeszukania bazy Cochrane – przeszukanie dla interwencji

L.p.	Słowa kluczowe	Aktualizacja
#1	phenylketonuria	407
#2	MeSH descriptor: [phenylketonurias] explode all trees	197
#3	Hyperphenylalaninaemia	16
#4	Hyperphenylalaninemia	42
#5	Hyperphenylalaninaemias	3
#6	Hyperphenylalaninemias	0
#7	'oligophrenia phenylpyruvica'	0
#8	'Phenylpyruvic Oligophrenia'	0
#9	'Folling disease'	0
#10	'Folling's disease'	0
#11	PKU	349
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	519
#13	'phenylalanine hydroxylase'	59
#14	"phenylalanine 4 hydroxylase"	1
#15	"phenylalanine 4 monooxygenase"	2
#16	PAH	1865
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	1889
#18	deficiency	33 056
#19	#17 AND #18	56
#20	#12 OR #19	544
#21	Glycomacropeptide	66
#22	glycoprotein	4539
#23	glucoprotein	8
#24	'kappa-casein'	0
#25	whey	2537
#26	'κ-CN'	0
#27	GMP	1828

L.p.	Słowa kluczowe	Aktualizacja
#28	'GMPPro Delight'	0
#29	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	8897
#30	#20 AND #29	33
Data przeszukania 18 marca 2026 roku		

A.1.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych

Tabela 110.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystwa naukowych, agencji i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania/ aktualizacji
Towarzystwa naukowe			
Polskie Towarzystwo Dietetyki (https://ptd.org.pl/)	Przeszukanie ręczne	0	18.03.2026
Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Choroby Rzadkie (http://www.fenylketonuria.org/)	Przeszukanie ręczne	0	18.03.2026
E.S.PKU - European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria (https://www.espku.org/)	GMPPro Delight	0	18.03.2026
NSPKU - The National Society for Phenylketonuria (https://www.nspku.org/about-nspku/)	Przeszukanie ręczne	0	18.03.2026
SIMD - Society for Inherited Metabolic Disorders (https://www.simd.org/index.asp)	Przeszukanie ręczne	0	18.03.2026
ACMG - American College of Medical and Genomics (https://www.acmg.net/)	GMPPro Delight	0	18.03.2026
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE (https://www.nice.org.uk/)	GMPPro Delight	0	18.03.2026
FDA (https://www.fda.gov/)	GMPPro Delight	0	18.03.2026
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	GMPPro Delight	0	18.03.2026
https://clinicaltrials.gov/	GMPPro Delight	0	18.03.2026
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	GMPPro Delight	0	18.03.2026
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów śspz			
Danone Nutricia (https://www.nutricialearningcenter.com)	GMPPro Delight	0	18.03.2026
Nestle (https://www.nestle.com/ask-nestle/products-brands/answers/why-do-you-conduct-clinical-trials)	GMPPro Delight	0	18.03.2026

A.1.3. Badania wykluczone

Tabela 111.
Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Chavda 2025	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Health Potential of Glycomacropeptide: A Review Highlighting Isolation, Characterization Methods, Chemistry and Biological Activities	Chavda, V.; Panchal, M.; Ganvit, P.; Pasaya, R.; Chaudhari, A.; Teli, D.	International Journal of Peptide Research and Therapeutics. 2025;31:
2.	Daly 2020	INTERWENCJA	Badanie dotyczące PKU Sphere	The Impact of the Use of Glycomacropeptide on Satiety and Dietary Intake in Phenylketonuria.	Daly, Anne; Evans, Sharon; Pinto, Alex; Jackson, Richard; Ashmore, Catherine; Rocha, JÁslio C.A.; Sar, MacDonald, Anita	Nutrients. 2020 Sep 4;12(9):2704. doi: 10.3390/nu12092704.
3.	Daly 2021	INTERWENCJA	Badanie dotyczące PKU Sphere	A Three-Year Longitudinal Study Comparing Bone Mass, Density, and Geometry Measured by DXA, pQCT, and Bone Turnover Markers in Children with PKU Taking L-Amino Acid or Glycomacropeptide Protein Substitutes.	Daly, Anne; Häggler, Wolfgang; Crabtree, Nicola; Shaw, Nick; Evans, Sharon; Pinto, Alex; Jackson, Richard; Ashmore, Catherine; Rocha, JÁslio C.; Strauss, Boyd J; Wilcox, Gisela; Fraser, William D; Tang, Jonathan C Y; MacDonald, Anita	Nutrients. 2021 Jun 17;13(6):2075. doi: 10.3390/nu13062075.
4.	Harrington 2024	INTERWENCJA	Badanie dotyczące preparatu PKU Sphere	P.13 Insights from a US and Canada patient and dietitian survey on PKU Sphere®	Harrington, M.; Altena, M.; Wilson, R.; Rennard, V.; Kvasz, M.	Molecular Genetics and Metabolism. 2024;141:
5.	NCT06794515 2025	INNE	Opis badania. Brak przedstawionych wyników.	cGMP: metabolism and Appetite Modulation	NCT06794515	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06794515 . 2025;.
6.	Pinto 2024	INTERWENCJA	Badanie dotyczące preparatu PKU Sphere	The effects of casein glycomacropeptide on general health status in children with PKU: A randomized crossover trial.	Pinto, Alex; Daly, Anne; Newby, Camille; Robotham, Abigail; Heales, Simon; Eaton, Simon; Aitkenhead, Helen; Gilmour, Kimberly; Jackson, Richard; Ashmore, Catherine; Evans, Sharon; Rocha, JÁslio Cesar; Ilgaz,	Mol Genet Metab. 2024 Dec;143(4):108607. doi: 10.1016/j.ymgme.2024.108607. Epub 2024 Nov 4.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
					Fatma; Hickson, Mary; MacDonald, Anita	
7.	Pinto 2025	INTERWENCJA	Badanie dotyczące preparatu PKU Sphere	Corrigendum to "The effects of casein glycomacropeptide on general health status in children with PKU: A randomized crossover trial" [Molecular Genetics and Metabolism Volume 143, Issue 4, December 2024, 108607] (Molecular Genetics and Metabolism (2024) 143(4), (S1096719224004918), (10.1016/j.ymgme.2024.108607))	Pinto, A.; Daly, A.; Newby, C.; Robotham, A.; Heales, S.; Eaton, S.; Aitkenhead, H.; Gilmour, K.; Jackson, R.; Ashmore, C.; Evans, S.; Rocha, J.C.; Ilgaz, F.; Hickson, M.; MacDonald, A.	Molecular Genetics and Metabolism. 2025;145.
8.	Pinto 2025	INTERWENCJA	Badanie dotyczące preparatu PKU Sphere	Corrigendum to "The effects of casein glycomacropeptide on general health status in children with PKU: A randomized crossover trial" [Molecular Genetics and Metabolism Volume 143, Issue 4, December 2024, 108607]	Pinto, Alex; Daly, Anne; Newby, Camille; Robotham, Abigail; Heales, Simon; Eaton, Simon; Aitkenhead, Helen; Gilmour, Kimberly; Jackson, Richard; Ashmore, Catherine; Evans, Sharon; Rocha, J.A.; Cesar, Ilgaz; Fatma; Hickson, Mary; MacDonald, Anita	Mol Genet Metab. 2025 May;145(1):109077. doi: 10.1016/j.ymgme.2025.109077. Epub 2025 Mar 17.
9.	Pinto 2025	INTERWENCJA	Badanie dotyczące preparatu PKU Sphere	Corrigendum to "The effects of casein glycomacropeptide on general health status in children with PKU: a randomized crossover trial"	Pinto A; Daly A; Newby C; Robotham A; Heales S; Eaton S; Aitkenhead H; Gilmour K; Jackson R; Ashmore C; et al.	Molecular genetics and metabolism. 2025;145:109077
10.	Tosi 2024	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Glycomacropeptide-Based Protein Substitutes for Children with Phenylketonuria in Italy: A Nutritional Comparison.	Tosi, Martina; Fiori, Laura; Tagi, Veronica Maria; Gambino, Mirko; Montanari, Chiara; Bosetti, Alessandra; Zuccotti, Gianvincenzo; Verduci, Elvira	Nutrients. 2024 Mar 27;16(7):956. doi: 10.3390/nu16070956.
11.	Van Calcar 2022	INTERWENCJA	Badanie dotyczące preparatu PKU Sphere	Evaluation of the acceptability, tolerance, and metabolic control of patients with Phenylketonuria (PKU) consuming PKU sphere	Van Calcar, S.C.; Johnson, E.; Coode, R.	Molecular Genetics and Metabolism. 2022;136:S26

A.2. Przeszukanie dla komparatorów

Szczegółowe wyniki przeszukania podstawowego opracowanego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę HTA Consulting znajdują się dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie produktu PKU GMPPro Mix-In®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2025 roku [2]. W ramach niniejszej analizy dokonano aktualizacji ww. przeszukania.

A.2.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 112.
Wyniki przeszukania w bazie PubMed – przeszukanie dla komparatorów

Obszar znaczeniowy	L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
Fenyloketonuria	#1	phenylketonuria	9129	9225
	#2	phenylketonuria [MeSH Terms]	7578	7622
	#3	Hyperphenylalaninaemia	8037	8092
	#4	Hyperphenylalaninemia	8037	8092
	#5	Hyperphenylalaninaemias	8037	8092
	#6	Hyperphenylalaninemias	8037	8092
	#7	"oligophrenia phenylpyruvica"	24	24
	#8	"Phenylpyruvic Oligophrenia"	302	302
	#9	"Folling disease"	2	2
	#10	"Folling's disease"	30	30
	#11	PKU	17 213	18 052
	#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	23 206	24 080
	#13	"phenylalanine hydroxylase"	2764	2792
	#14	"phenylalanine-4-hydroxylase"	53	53
	#15	"phenylalanine 4 monooxygenase"	46	46
	#16	PAH	31 931	32 607
	#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	33 549	34 239
	#18	deficiency	777 685	790 941
	#19	#17 AND #18	1412	1454
	#20	#12 OR #19	23 799	24 696
Aminokwasy bezfenyloalaninowe	#21	"L-AA"	386	399
	#22	"L AA"	386	399

Obszar znaczeniowy	L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
	#23	"phe-free l-amino acid"	14	14
	#24	"phe free l amino acid"	14	14
	#25	"phenylalanine-free amino acid"	38	38
	#26	"phenylalanine free amino acid"	38	38
	#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	436	449
Poszczególne produkty zawierające aminokwasy bezfenyloalaninowe	#28	"Phenyl Free"	10	10
	#29	"Phenyl-Free"	10	10
	#30	"Milupa PKU"	4	4
	#31	"PKU Gel"	138	140
	#32	Lophlex	0	0
	#33	"PKU Cooler"	6	7
	#34	"Mevalia PKU Motion"	0	0
	#35	Easiphen	1	1
	#36	„PKU Anamix"	1	1
	#37	„XP Maxamum"	1	1
	#38	„PKU Express"	2533	2676
	#39	#28 OR #29 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	2687	2811
Glikomakropeptyd	#40	Glycomacropeptide	423	432
	#41	glycoprotein	1 062 511	1 076 945
	#42	glucoprotein	208	208
	#43	"kappa-casein"	1367	1384
	#44	whey	13 954	14 334
	#45	„x-cn"	226	231
	#46	GMP	40 286	40 905
	#47	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	1 115 587	1 130 994
Poszczególne preparaty zawierające glikomakropeptyd	#48	„PKU Sphere"	49	51
	#49	GMPPro	1	1
	#50	#48 OR #49	50	52
Słowa oznaczające niską zawartość lub brak fenyloalaniny	#51	"low-phenylalanine"	394	398
	#52	"low phenylalanine"	394	398
	#53	"phenylalanine-free"	143	143
	#54	"phenylalanine free"	143	143
	#55	#51 OR #52 OR #53 OR #54	517	521

Obszar znaczeniowy	L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
Substytut białka	#56	"protein substitute"	169	180
	#57	"protein substitutes"	131	140
	#58	#56 OR #57	255	272
aminokwasy bezfenyloalaninowe OR poszczególne produkty zawierające aminokwasy bezfenyloalaninowe OR Glikomakropeptyd OR Poszczególne preparaty zawierające glikomakropeptyd OR słowa oznaczające niską zawartość lub brak OR substytut białka	#59	#27 OR #39 OR #47 OR #50 OR #55 OR #58	1 116 805	1 134 763
Fenylketonuria AND #59	#60	#20 AND #59	1076	3629
	#61	#20 AND #59 Filters: from 2025/1/20 - 3000/12/12	68	x
	#62	#20 AND #59 Filters: from 2025/11/1 - 3000/12/12	x	205
Data przeszukania: 3 listopada 2025 roku				
Data aktualizacji przeszukania: 18 marca 2026 roku				

Tabela 113.
Strategia przeszukania w bazie Embase – przeszukanie dla komparatorów

Obszar znaczeniowy	L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
Fenylketonuria	#1	phenylketonuria AND [embase]/lim	9588	9713
	#2	'phenylketonuria'/exp AND [embase]/lim	8854	8995
	#3	hyperphenylalaninaemia AND [embase]/lim	339	340
	#4	'hyperphenylalaninemia' AND [embase]/lim	2305	2333
	#5	hyperphenylalaninaemias AND [embase]/lim	15	15
	#6	hyperphenylalaninemas AND [embase]/lim	83	83
	#7	'oligophrenia phenylpyruvica' AND [embase]/lim	1	1
	#8	'phenylpyruvic oligophrenia' AND [embase]/lim	5	5
	#9	'tolling disease' AND [embase]/lim	1	1
	#10	'tolling's disease' AND [embase]/lim	2	2
	#11	pku AND [embase]/lim	24 765	25 785
	#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	30 389	31 476
	#13	'phenylalanine hydroxylase' AND [embase]/lim	2576	2613
	#14	'phenylalanine-4-hydroxylase' AND [embase]/lim	65	65
	#15	'phenylalanine 4 monooxygenase' AND [embase]/lim	2616	2645
	#16	pah AND [embase]/lim	44 169	45 446

Obszar znaczeniowy	L.p	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
	#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	46 047	47 339
	#18	deficiency AND [embase]/lim	808 419	829 614
	#19	#17 AND #18	1907	1969
	#20	#12 OR #19	31 200	32 325
	#21	'l-aa' AND [embase]/lim	394	404
	#22	'l aa' AND [embase]/lim	371	381
	#23	'phe-free l-amino acid' AND [embase]/lim	23	23
Aminokwasy bezfenyloalaninowe	#24	'phe free l amino acid' AND [embase]/lim	23	23
	#25	'phenylalanine-free amino acid' AND [embase]/lim	50	50
	#26	'phenylalanine free amino acid' AND [embase]/lim	50	50
	#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	462	472
	#28	'phenyl free' AND [embase]/lim	9	9
Poszczególne produkty zawierające aminokwasy bezfenyloalaninowe	#29	'phenyl-free' AND [embase]/lim	9	9
	#30	'milupa pku' AND [embase]/lim	4	4
	#31	'pku gel' AND [embase]/lim	0	0
	#32	'lophlex' AND [embase]/lim	4	4
	#33	'pku cooler' AND [embase]/lim	1	1
	#34	'mevalia pku motion' AND [embase]/lim	0	0
	#35	'easiphen' AND [embase]/lim	3	3
	#36	'pku anamix' AND [embase]/lim	4	4
	#37	'xp maxamum' AND [embase]/lim	1	1
	#38	'pku express' AND [embase]/lim	1	1
	#39	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	23	23
Glikomakropeptyd	#40	glycomacropeptide AND [embase]/lim	278	284
	#41	glycoprotein AND [embase]/lim	261 181	265 380
	#42	glucoprotein AND [embase]/lim	178	178
	#43	'kappa-casein' AND [embase]/lim	717	734
	#44	whey AND [embase]/lim	11 355	11 724
	#45	'k-cn' AND [embase]/lim	69	71
	#46	'gmp' AND [embase]/lim	58 122	59 405
	#47	#40 OR #41 OR #42 OR #42 OR #43 OR #45 OR #46	330 297	324 723
Poszczególne preparaty zawierające glikomakropeptyd	#48	'pku sphere' AND [embase]/lim	4	4
	#49	gmpro AND [embase]/lim	3	3

Obszar znaczeniowy	L.p	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
Słowa oznaczające niską zawartość lub brak fenylalaniny	#50	#48 OR #49	6	6
	#51	'low-phenylalanine' AND [embase]/lim	449	452
	#52	'low phenylalanine' AND [embase]/lim	448	451
	#53	'phenylalanine-free' AND [embase]/lim	206	208
	#54	'phenylalanine free' AND [embase]/lim	206	208
	#55	#51 OR #52 OR #53 OR #54	629	634
Substytut białka	#56	'protein substitute' AND [embase]/lim	217	225
	#57	'protein substitutes' AND [embase]/lim	155	163
	#58	#56 OR #57	317	330
aminokwasy bezfenylalaninowe OR poszczególne produkty zawierające aminokwasy bezfenylalaninowe OR Glikomakropeptyd OR Poszczególne preparaty zawierające glikomakropeptyd OR Słowa oznaczające niską zawartość lub brak fenylalaniny OR substytut białka	#59	#27 OR #39 OR #47 OR #50 OR #55 OR #58	331 470	325 929
Fenylketonuria AND #59	#60	#20 AND #59	1003	1015
	#61	#20 AND #59 AND [20-01-2025]/sd	42	x
	#62	#20 AND #59 AND [01-11-2025]/sd	x	29
Data przeszukania: 3 listopada 2025 roku				
Data aktualizacji przeszukania: 18 marca 2026 roku				

Tabela 114.

Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla komparatorów

Obszar znaczeniowy	L.p	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
32 546 Fenylketonuria	#1	phenylketonuria	403	407
	#2	MeSH descriptor: [Phenylketonurias] explode all trees	195	197
	#3	Hyperphenylalaninaemia	17	16
	#4	Hyperphenylalaninemia	42	42
	#5	Hyperphenylalaninaemias	3	3
	#6	Hyperphenylalaninemas	0	0
	#7	"oligophrenia phenylpyruvica"	0	0
	#8	"Phenylpyruvic Oligophrenia"	0	0
	#9	"Folling disease"	0	0
	#10	"Folling's disease"	0	0
	#11	PKU	347	349
	#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	515	519

Obszar znaczeniowy	L.p	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
	#13	"phenylalanine hydroxylase"	58	59
	#14	"phenylalanine-4-hydroxylase"	1	1
	#15	"phenylalanine 4 monooxygenase"	2	2
	#16	PAH	1828	1865
	#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	1852	1889
	#18	deficiency	32 546	33 056
	#19	#17 AND #18	54	56
	#20	#12 OR #19	539	544
Aminokwasy bezfenyloalaninowe	#21	"L-AA"	21	20
	#22	"L AA"	21	20
	#23	"phe-free l-amino acid"	1	1
	#24	"phe free l amino acid"	1	1
	#25	"phenylalanine-free amino acid"	20	20
	#26	"phenylalanine free amino acid"	10	10
	#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	39	38
Poszczególne produkty zawierające aminokwasy bezfenyloalaninowe	#28	"Phenyl Free"	1	1
	#29	"Phenyl-Free"	0	0
	#30	"Milupa PKU"	1	1
	#31	"PKU Gel"	0	0
	#32	Lophlex	0	0
	#33	"PKU Cooler"	0	0
	#34	"Mevalia PKU Motion"	0	0
	#35	Easiphen	0	0
	#36	"PKU Anamix"	0	0
	#37	"XP Maxamum"	0	0
	#38	"PKU Express"	0	0
	#39	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	2	2
Glikomakropeptyd	#40	Glycomacropeptide	65	68
	#41	glycoprotein	4496	4539
	#42	glucoprotein	8	8
	#43	"kappa-casein"	0	0
	#44	whey	2498	2537
	#45	"k-cn"	0	0

Obszar znaczeniowy	L.p	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
Poszczególne preparaty zawierające glikomakropeptyd	#46	GMP	1800	1828
	#47	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	8779	8891
	#48	"PKU Sphere"	1	1
	#49	GMP Pro	0	0
	#50	#48 OR #49	1	1
Słowa oznaczające niską zawartość lub brak fenyloalaniny	#51	"low-phenylalanine"	0	0
	#52	"low phenylalanine"	0	37
	#53	"phenylalanine-free"	25	0
	#54	"phenylalanine free"	25	25
	#55	#51 OR #52 OR #53 OR #54	25	53
Substytut białka	#56	"protein substitute"	46	46
	#57	"protein substitutes"	18	18
	#58	#56 OR #57	55	55
aminokwasy bezfenyloalaninowe OR poszczególne produkty zawierające aminokwasy bezfenyloalaninowe OR Glikomakropeptyd OR Poszczególne preparaty zawierające glikomakropeptyd OR Słowa oznaczające niską zawartość lub brak fenyloalaniny OR zarządzanie dietą /interwencja dietetyczna OR substytut białka	#59	#27 OR #39 OR #47 OR #50 OR #55 OR #58	8849	8983
Fenyloketonuria AND #59	#60	#20 AND #59	79	98
	#61	#20 AND #59 with Cochrane Library publication date from Jun 2025 to present	4	x
	#62	#20 AND #59 with Cochrane Library publication date from Nov 2025 to present	x	0
Data przeszukania: 3 listopada 2025 roku				
Data aktualizacji przeszukania: 18 marca 2026 roku				

A.2.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych

Tabela 115.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystwa naukowych, agencji i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania*
Towarzystwa naukowe			
Polskie Towarzystwo Dietetyki (https://ptd.org.pl/)	Przeszukanie ręczne	0	7.11.2025 r.
Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Choroby Rzadkie (http://www.fenylketonuria.org/)	Przeszukanie ręczne	0	7.11.2025 r.
E.S.PKU - European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria (https://www.espku.org/)	GMP Pro Mix-In Glycomacropeptide L-AA 'phenylalanine-free amino acid'	0	7.11.2025 r.
NSPKU - The National Society for Phenylketonuria (https://www.nspku.org/about-nspku/)	Przeszukanie ręczne	0	7.11.2025 r.
SIMD - Society for Inherited Metabolic Disorders (https://www.simd.org/Index.asp)	Przeszukanie ręczne	0	7.11.2025 r.
ACMG - American College of Medical and Genomics (https://www.acmg.net/)	GMP Pro Mix-In Glycomacropeptide L-AA 'phenylalanine-free amino acid'	0	7.11.2025 r.
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE (https://www.nice.org.uk/)	GMP Pro Mix-In Glycomacropeptide L-AA 'phenylalanine-free amino acid'	0 0 5 (0) 1 (0)	7.11.2025 r.
FDA (https://www.fda.gov/)	GMP Pro Mix-In Glycomacropeptide L-AA 'phenylalanine-free amino acid'	0 4 (0) 0 1 (0)	7.11.2025 r.
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	GMP Pro Mix-In Glycomacropeptide L-AA 'phenylalanine-free amino acid'	0 0 0 (0) 0	7.11.2025 r.
https://clinicaltrials.gov/	GMP Pro Mix-In Glycomacropeptide L-AA 'phenylalanine-free amino acid'	0 22 (1) 2 (0) 1 (0)	7.11.2025 r.
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	GMP Pro Mix-In Glycomacropeptide L-AA 'phenylalanine-free amino acid'	0	7.11.2025 r.
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów śsppz			
Danone Nutricia (https://www.nutricialearningcenter.com)	GMP Pro Mix-In Glycomacropeptide L-AA	0 3 (1) 0 0	7.11.2025 r.

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania*
	'phenylalanine-free amino acid'		
*Nestle (https://www.nestle.com/ask-nestle/products-brands/answers/why-do-you-conduct-clinical-trials)	GMPPro Mix-In	0	7.11.2025 r.
	Glycomacropeptide	0	
	L-AA	0	
	'phenylalanine-free amino acid'	0	

W wyniku aktualizacji tego przeszukania w dniu 18 marca 2026 roku nie odnaleziono nowych publikacji.

A.2.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 116.
Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla komparatorów

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Zródło
1.	Chavda 2025	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Health Potential of Glycomacropeptide: A Review Highlighting Isolation, Characterization Methods, Chemistry and Biological Activities	Chavda, V.; Panchal, M.; Garvit, P.; Pasaya, R.; Chaudhari, A.; Teli, D.	International Journal of Peptide Research and Therapeutics. 2025;31;
2.	Daly 2025	POPULACJA	Badanie przeprowadzone wśród zdrowych ochotników	Protein Substitute Absorption: A Randomised Controlled Trial Comparing CGMP vs. Amino Acids vs. Micellar Casein in Healthy Volunteers.	Daly, Anne; Pinto, Alex; Evans, Sharon; Geberhiwot, Tarekegn; Jackson, Richard; CĂsar, Julio Rocha; Tang, Jonathan C Y; MacDonald, Anita	Nutrients. 2025 Aug 19;17(16):2671. doi: 10.3390/nu17162671.
3.	NCT06794515	INNE	Opis badania. Brak przedstawionych wyników	cGMP: metabolism and Appetite Modulation	NCT06794515	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06794515 . 2025;.

Aneks B. Wyniki wyszukiwania w ramach uzupełnienia zgodnie z pismem nr OTLI.4130.2.2026

B.1. Przeszukanie dla interwencji

Tabela 117.
Wyniki przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla interwencji

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	phenylketonuria	9225	9324
#2	phenylketonuria [MeSH Terms]	7622	7674
#3	Hyperphenylalaninaemia	8092	8153
#4	Hyperphenylalaninemia	8092	8153
#5	Hyperphenylalaninaemias	8092	8153
#6	Hyperphenylalaninemias	8092	8153
#7	"oligophrenia phenylpyruvica"	24	24
#8	"Phenylpyruvic Oligophrenia"	302	302
#9	"Folling disease"	2	2
#10	"Folling's disease"	30	30
#11	PKU	18 054	18 927
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	24 082	24 989
#13	"phenylalanine hydroxylase"	2792	2826
#14	"phenylalanine-4-hydroxylase"	53	53
#15	"phenylalanine 4 monooxygenase"	46	46
#16	PAH	32 612	33 531
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	34 244	35 171
#18	deficiency	791 005	805 208
#19	#17 AND #18	1454	1494
#20	#12 OR #19	24 698	25 626
#21	Glycomacropeptide	432	439
#22	glycoprotein	1 076 969	1 087 699
#23	glucoprotein	208	208
#24	"kappa-casein"	1384	1402

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#25	whey	14 335	14 680
#26	"x-CN"	231	236
#27	GMP	40 907	41 604
#28	"GMPPro Delight"	0	0
#29	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	1 131 021	1 142 786
#30	#20 AND #29	440	456
#31	#20 AND #29 Filters: from 2026/3/17 - 3000/12/12	x	16
Data przeszukania: 18 marca 2026 roku			
Data aktualizacji przeszukania: 3 sierpnia 2026 roku			

Tabela 118.
Wyniki przeszukania bazy Embase – przeszukanie dla interwencji

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	phenylketonuria AND [embase]/lim	9713	9844
#2	'phenylketonuria'/exp AND [embase]/lim	8995	9122
#3	hyperphenylalaninaemia AND [embase]/lim	340	341
#4	'hyperphenylalaninemia' AND [embase]/lim	2333	2356
#5	hyperphenylalaninaemias AND [embase]/lim	15	15
#6	hyperphenylalaninemias AND [embase]/lim	83	83
#7	'oligophrenia phenylpyruvica' AND [embase]/lim	1	1
#8	'phenylpyruvic oligophrenia' AND [embase]/lim	5	5
#9	'tolling disease' AND [embase]/lim	1	1
#10	'tolling's disease' AND [embase]/lim	2	2
#11	pku AND [embase]/lim	25 785	27 088
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	31 476	32 836
#13	'phenylalanine hydroxylase' AND [embase]/lim	2613	2647
#14	'phenylalanine-4-hydroxylase' AND [embase]/lim	65	65
#15	'phenylalanine 4 monooxygenase' AND [embase]/lim	2645	2676
#16	pah AND [embase]/lim	45 446	46 368
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	47 339	48 279
#18	deficiency AND [embase]/lim	829 614	847 638
#19	#17 AND #18	1969	2030
#20	#12 OR #19	32 325	33 717
#21	glycomacropeptide AND [embase]/lim	284	289
#22	'glycoprotein' AND [embase]/lim	265 380	269 204

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#23	'glucoprotein' AND [embase]/lim	178	178
#24	'kappa-casein' AND [embase]/lim	734	736
#25	'whey' AND [embase]/lim	11 724	12 091
#26	'κ-cn' AND [embase]/lim	71	73
#27	'gmp' AND [embase]/lim	59 405	60 607
#28	'gmpro delight' AND [embase]/lim	0	0
#29	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	336 140	341 505
#30	#20 AND #29	408	425
#31	#20 AND #29 AND [17-03-2026]/sd	x	19
Data przeszukania: 18 marca 2026 roku			
Data aktualizacji przeszukania: 3 sierpnia 2026 roku			

Tabela 119.
Wyniki przeszukania bazy Cochrane – przeszukanie dla interwencji

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	phenylketonuria	407	427
#2	MeSH descriptor: [phenylketonurias] explode all trees	197	205
#3	Hyperphenylalaninaemia	16	16
#4	Hyperphenylalaninemia	42	42
#5	Hyperphenylalaninaemias	3	3
#6	Hyperphenylalaninemias	0	0
#7	'oligophrenia phenylpyruvica'	0	0
#8	'Phenylpyruvic Oligophrenia'	0	0
#9	'Folling disease'	0	9
#10	'Folling's disease'	0	9
#11	PKU	349	362
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	519	581
#13	'phenylalanine hydroxylase'	59	69
#14	"phenylalanine 4 hydroxylase"	1	1
#15	"phenylalanine 4 monooxygenase"	2	2
#16	PAH	1865	1934
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	1889	1968
#18	deficiency	33 056	34 380
#19	#17 AND #18	56	58
#20	#12 OR #19	544	615

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#21	Glycomacropeptide	66	67
#22	glycoprotein	4539	4660
#23	glucoprotein	8	8
#24	'kappa-casein'	0	2
#25	whey	2537	2658
#26	'κ-CN'	0	0
#27	GMP	1828	1885
#28	'GMPro Delight'	0	0
#29	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	8897	9192
#30	#20 AND #29	33	3333
#31	#20 AND #29 with Cochrane Library publication date from Mar 2026 to present	x	0
Data przeszukania 18 marca 2026 roku			
Data aktualizacji przeszukania: 3 sierpnia 2026 roku			

B.2. Przeszukanie dla komparatorów

Tabela 120.
Wyniki przeszukania w bazie PubMed – przeszukanie dla komparatorów

Obszar znaczeniowy	L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
Fenyloketonuria	#1	phenylketonuria	9129	9225	9325
	#2	phenylketonuria [MeSH Terms]	7578	7622	7674
	#3	Hyperphenylalaninaemia	8037	8092	8153
	#4	Hyperphenylalaninemia	8037	8092	8153
	#5	Hyperphenylalaninaemias	8037	8092	8153
	#6	Hyperphenylalaninemias	8037	8092	8153
	#7	"oligophrenia phenylpyruvica"	24	24	24
	#8	"Phenylpyruvic Oligophrenia"	302	302	302
	#9	"Folling disease"	2	2	2
	#10	"Folling's disease"	30	30	30
	#11	PKU	17 213	18 052	18 927
	#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	23 206	24 080	24 990
	#13	"phenylalanine hydroxylase"	2764	2792	2826
	#14	"phenylalanine-4-hydroxylase"	53	53	53
	#15	"phenylalanine 4 monooxygenase"	46	46	46

Obszar znaczeniowy	L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
	#16	PAH	31 931	32 607	33 531
	#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	33 549	34 239	35 171
	#18	deficiency	777 685	790 941	805 228
	#19	#17 AND #18	1412	1454	1494
	#20	#12 OR #19	23 799	24 696	25 627
	#21	"L-AA"	386	399	405
Aminokwasy bezfenyloalaninowe	#22	"L AA"	386	399	405
	#23	"phe-free l-amino acid"	14	14	15
	#24	"phe free l amino acid"	14	14	15
	#25	"phenylalanine-free amino acid"	38	38	39
	#26	"phenylalanine free amino acid"	38	38	39
	#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	436	449	457
Poszczególne produkty zawierające aminokwasy bezfenyloalaninowe	#28	"Phenyl Free"	10	10	10
	#29	"Phenyl-Free"	10	10	10
	#30	"Milupa PKU"	4	4	5
	#31	"PKU Gel"	138	140	142
	#32	Lophlex	0	0	0
	#33	"PKU Cooler"	6	7	8
	#34	"Mevalia PKU Motion"	0	0	0
	#35	Easiphen	1	1	1
	#36	„PKU Anamix"	1	1	1
	#37	„XP Maxamum"	1	1	1
	#38	„PKU Express"	2533	2676	2819
	#39	#28 OR #29 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	2687	2811	2957
Glikomakropeptyd	#40	Glycomacropeptide	423	432	439
	#41	glycoprotein	1 062 511	1 076 945	1 087 723
	#42	glucoprotein	208	208	208
	#43	"kappa-casein"	1367	1384	1402
	#44	whey	13 954	14 334	14 680
	#45	„κ-cn"	226	231	236
	#46	GMP	40 286	40 905	41 604
	#47	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	1 115 587	1 130 994	1 142 810
	#48	„PKU Sphere"	49	51	53

Obszar znaczeniowy	L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
Poszczególne preparaty zawierające glikomakropeptyd	#49	GMP Pro	1	1	1
	#50	#48 OR #49	50	52	54
Słowa oznaczające niską zawartość lub brak fenyloalaniny	#51	"low-phenylalanine"	394	398	401
	#52	"low phenylalanine"	394	398	401
	#53	"phenylalanine-free"	143	143	146
	#54	"phenylalanine free"	143	143	146
	#55	#51 OR #52 OR #53 OR #54	517	521	527
	#56	"protein substitute"	169	180	189
Substytut białka	#57	"protein substitutes"	131	140	152
	#58	#56 OR #57	255	272	290
aminokwasy bezfenyloalaninowe OR poszczególne produkty zawierające aminokwasy bezfenyloalaninowe OR Glikomakropeptyd OR Poszczególne preparaty zawierające glikomakropeptyd OR słowa oznaczające niską zawartość lub brak OR substytut białka	#59	#27 OR #39 OR #47 OR #50 OR #55 OR #58	1 116 805	1 134 763	1 146 745
	#60	#20 AND #59	1076	3629	3800
	#61	#20 AND #59 Filters: from 2025/1/20 - 3000/12/12	68	x	x
Fenyloketonuria AND #59	#62	#20 AND #59 Filters: from 2025/11/1 - 3000/12/12	x	205	x
	#63	#20 AND #59 Filters: from 2026/3/17 - 3000/12/12	x	x	181
Data przeszukania: 3 listopada 2025 roku					
Data aktualizacji przeszukania: 18 marca 2026 roku					
Data aktualizacji przeszukania: 3 sierpnia 2026 roku					

Tabela 121.
Strategia przeszukania w bazie Embase – przeszukanie dla komparatorów

Obszar znaczeniowy	L.p	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
Fenyloketonuria	#1	phenylketonuria AND [embase]/lim	9568	9713	9844
	#2	'phenylketonuria'/exp AND [embase]/lim	8854	8995	9122
	#3	hyperphenylalaninaemia AND [embase]/lim	339	340	341
	#4	'hyperphenylalaninemia' AND [embase]/lim	2305	2333	2356
	#5	hyperphenylalaninaemias AND [embase]/lim	15	15	15
	#6	hyperphenylalaninemias AND [embase]/lim	83	83	83

Obszar znaczeniowy	L.p	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
	#7	'oligophrenia phenylpyruvica' AND [embase]/lim	1	1	1
	#8	'phenylpyruvic oligophrenia' AND [embase]/lim	5	5	5
	#9	'folling disease' AND [embase]/lim	1	1	1
	#10	'folling's disease' AND [embase]/lim	2	2	2
	#11	pku AND [embase]/lim	24 765	25 785	27 088
	#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	30 389	31 476	32 836
	#13	'phenylalanine hydroxylase' AND [embase]/lim	2576	2613	2647
	#14	'phenylalanine-4-hydroxylase' AND [embase]/lim	65	65	65
	#15	'phenylalanine 4 monooxygenase' AND [embase]/lim	2616	2645	2676
	#16	pah AND [embase]/lim	44 169	45 446	46 368
	#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	46 047	47 339	48 279
	#18	deficiency AND [embase]/lim	808 419	829 614	847 638
	#19	#17 AND #18	1907	1969	2030
	#20	#12 OR #19	31 200	32 325	33 717
Aminokwasy bezfenyloalaninowe	#21	'l-aa' AND [embase]/lim	394	404	409
	#22	'l aa' AND [embase]/lim	371	381	386
	#23	'phe-free l-amino acid' AND [embase]/lim	23	23	24
	#24	'phe free l amino acid' AND [embase]/lim	23	23	24
	#25	'phenylalanine-free amino acid' AND [embase]/lim	50	50	51
	#26	'phenylalanine free amino acid' AND [embase]/lim	50	50	51
	#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	462	472	479
Poszczególne produkty zawierające aminokwasy bezfenyloalaninowe	#28	'phenyl free' AND [embase]/lim	9	9	9
	#29	'phenyl-free' AND [embase]/lim	9	9	9
	#30	'milupa pku' AND [embase]/lim	4	4	4
	#31	'pku gel' AND [embase]/lim	0	0	0
	#32	'lophlex' AND [embase]/lim	4	4	4
	#33	'pku cooler' AND [embase]/lim	1	1	1
	#34	'mevalia pku motion' AND [embase]/lim	0	0	0
	#35	'easiphen' AND [embase]/lim	3	3	3
	#36	'pku anamix' AND [embase]/lim	4	4	4
	#37	'xp maxamum' AND [embase]/lim	1	1	1
	#38	'pku express' AND [embase]/lim	1	1	1

Obszar znaczeniowy	L.p	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
Glikomakropeptyd	#39	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	23	23	23
	#40	glycomacropeptide AND [embase]/lim	278	284	289
	#41	glycoprotein AND [embase]/lim	261 181	265 380	269 204
	#42	glucoprotein AND [embase]/lim	178	178	178
	#43	'kappa-casein' AND [embase]/lim	717	734	736
	#44	whey AND [embase]/lim	11 355	11 724	12 091
	#45	'k-cn' AND [embase]/lim	69	71	73
	#46	'gmp' AND [embase]/lim	58 122	59 405	60 607
	#47	#40 OR #41 OR #42 OR #42 OR #43 OR #45 OR #46	330 297	324 723	329 730
Poszczególne preparaty zawierające glikomakropeptyd	#48	'pku sphere' AND [embase]/lim	4	4	4
	#49	gmpro AND [embase]/lim	3	3	3
	#50	#48 OR #49	6	6	6
Słowa oznaczające niską zawartość lub brak fenyloalaniny	#51	'low-phenylalanine' AND [embase]/lim	449	452	455
	#52	'low phenylalanine' AND [embase]/lim	448	451	454
	#53	'phenylalanine-free' AND [embase]/lim	206	208	212
	#54	'phenylalanine free' AND [embase]/lim	206	208	212
	#55	#51 OR #52 OR #53 OR #54	629	634	641
Substytut białka	#56	'protein substitute' AND [embase]/lim	217	225	233
	#57	'protein substitutes' AND [embase]/lim	155	163	175
	#58	#56 OR #57	317	330	347
aminokwasy bezfenyloalaninowe OR poszczególne produkty zawierające aminokwasy bezfenyloalaninowe OR Glikomakropeptyd OR Poszczególne preparaty zawierające glikomakropeptyd OR Słowa oznaczające niską zawartość lub brak fenyloalaniny OR substytut białka	#59	#27 OR #39 OR #47 OR #50 OR #55 OR #58	331 470	325 929	330 960
Fenyloketonuria AND #59	#60	#20 AND #59	1003	1015	1043
	#61	#20 AND #59 AND [20-01-2025]/sd	42	x	x
	#62	#20 AND #59 AND [01-11-2025]/sd	x	29	x
	#63	#20 AND #59 AND [17-03-2026]/sd	x	x	31
Data przeszukania: 3 listopada 2025 roku					
Data aktualizacji przeszukania: 18 marca 2026 roku					
Data aktualizacji przeszukania: 3 sierpnia 2026 roku					

Tabela 122.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla komparatorów

Obszar znaczeniowy	L.p	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
Fenyloketonuria	#1	phenylketonuria	403	407	419
	#2	MeSH descriptor: [Phenylketonurias] explode all trees	195	197	205
	#3	Hyperphenylalaninaemia	17	16	16
	#4	Hyperphenylalaninemia	42	42	42
	#5	Hyperphenylalaninaemias	3	3	3
	#6	Hyperphenylalaninemias	0	0	0
	#7	"oligophrenia phenylpyruvica"	0	0	0
	#8	"Phenylpyruvic Oligophrenia"	0	0	0
	#9	"Folling disease"	0	0	0
	#10	"Folling's disease"	0	0	0
	#11	PKU	347	349	362
	#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	515	519	535
	#13	"phenylalanine hydroxylase"	58	59	59
	#14	"phenylalanine-4-hydroxylase"	1	1	1
	#15	"phenylalanine 4 monooxygenase"	2	2	2
	#16	PAH	1828	1865	1934
	#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	1852	1889	1958
	#18	deficiency	32 546	33 056	34 380
	#19	#17 AND #18	54	56	58
	#20	#12 OR #19	539	544	562
Aminokwasy bezfenyloalaninowe	#21	"L-AA"	21	20	22
	#22	"L AA"	21	20	22
	#23	"phe-free l-amino acid"	1	1	1
	#24	"phe free l amino acid"	1	1	1
	#25	"phenylalanine-free amino acid"	20	20	20
	#26	"phenylalanine free amino acid"	10	10	10
	#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	39	38	40
Poszczególne produkty zawierające aminokwasy bezfenyloalaninowe	#28	"Phenyl Free"	1	1	1
	#29	"Phenyl-Free"	0	0	0
	#30	"Milupa PKU"	1	1	1
	#31	"PKU Gel"	0	0	0
	#32	Lophlex	0	0	0
	#33	"PKU Cooler"	0	0	0

Obszar znaczeniowy	L.p	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
	#34	"Mevalia PKU Motion"	0	0	0
	#35	Easiphen	0	0	0
	#36	"PKU Anamix"	0	0	0
	#37	"XP Maxamum"	0	0	0
	#38	"PKU Express"	0	0	0
	#39	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	2	2	2
	#40	Glycomacropeptide	65	66	67
Glikomakropeptyd	#41	glycoprotein	4496	4539	4660
	#42	glucoprotein	8	8	8
	#43	"kappa-casein"	0	0	0
	#44	whey	2498	2537	2658
	#45	"x-cn"	0	0	0
	#46	GMP	1800	1828	1885
	#47	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	8779	8891	9191
Poszczególne preparaty zawierające glikomakropeptyd	#48	"PKU Sphere"	1	1	1
	#49	GMP Pro	0	0	0
	#50	#48 OR #49	1	1	1
Słowa oznaczające niską zawartość lub brak fenylalaniny	#51	"low-phenylalanine"	0	0	0
	#52	"low phenylalanine"	0	37	37
	#53	"phenylalanine-free"	25	0	0
	#54	"phenylalanine free"	25	25	25
	#55	#51 OR #52 OR #53 OR #54	25	53	53
Substytut białka	#56	"protein substitute"	46	46	47
	#57	"protein substitutes"	18	18	19
	#58	#56 OR #57	55	55	56
aminokwasy bezfenylalaninowe OR poszczególne produkty zawierające aminokwasy bezfenylalaninowe OR Glikomakropeptyd OR Poszczególne preparaty zawierające glikomakropeptyd OR Słowa oznaczające niską zawartość lub brak fenylalaniny OR zarządzanie dietą /interwencja dietetyczna OR substytut białka	#59	#27 OR #39 OR #47 OR #50 OR #55 OR #58	8849	8983	9285

Obszar znaczeniowy	L.p	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
Fenyloketonuria AND #59	#60	#20 AND #59	79	98	99
	#61	#20 AND #59 with Cochrane Library publication date from Jun 2025 to present	4	x	x
	#62	#20 AND #59 with Cochrane Library publication date from Nov 2025 to present	x	0	x
	#63	#20 AND #59 with Cochrane Library publication date from Mar 2026 to present	x	x	1
Data przeszukania: 3 listopada 2025 roku					
Data aktualizacji przeszukania: 18 marca 2026 roku					
Data aktualizacji przeszukania: 3 sierpnia 2026 roku					

Aneks C. Charakterystyka badań

Należy zaznaczyć, że część badań uwzględnia zarówno dane dla glikomakropeptydu i produktów L-AA, lub PKU Sphere i produktów L-AA. Niemniej każde badanie ma tylko jedną, pełną charakterystykę.

C.1. Delsoglio 2023 (PKU GMPRo Mix-In)

Delsoglio 2023		
Wieloośrodkowa, prospektywna seria przypadków. Celem badania było ocena nowego preparatu białkozastępczego u pacjentów z fenyloketonurią. W badaniu uczestniczyli także pacjenci z tyrozynemią, ale ze względu na przedmiot niniejszej analizy nie zostali oni ujęci w charakterystyce badania		
Kryteria włączenia		
1) Pacjenci w wieku ≥ 3 lat; 2) Zdiagnozowana PKU; 3) Przestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania co najmniej 10 g ekwiwalentu białka pochodzącego z preparatu białkozastępczego przez miesiąc od rozpoczęcia udziału w badaniu; 4) Przepisana dozwolona dzienna ilość PHE; 5) Zgoda pacjenta lub opiekuna prawnego pacjenta na udział w badaniu		
Kryteria wykluczenia		
1) Kobiety w ciąży lub w trakcie karmienia piersią; 2) Pacjenci wymagający odżywiania pozajelitowego; 3) Obecność poważnych zaburzeń czynności wątroby lub nerek; 4) Udział w innym badaniu w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia niniejszego badania; 5) Alergia na którykolwiek ze składników badanego preparatu; 6) Obawy badacza co do zdolności przestrzegania u pacjenta zaleceń związanych ze stosowaniem preparatu		
POPULACJA		Pacjenci z PKU
Liczebność		12
Wiek pacjentów w latach; średnia (SD) [zakres]		22 (15) [3–45]
Płeć (%) mężczyzn		bd
Masa ciała w kilogramach; średnia (SD)		64 (20,5)
Wzrost ciała w centymetrach; średnia (SD)		162,2 (24,6)
Kontrola PKU	Pacjenci z wyjściowym stężeniem Phe utrzymującym się w normie (%)	58%
	Pacjenci z wyjściowym stężeniem Phe powyżej normy (%)	17%
	Brak danych	25%
Wymagana ilość białka w g/dzień; średnia (SD)		71 (18,8)
Białko pochodzące z produktów białkozastępczych w g/dzień; średnia (SD)		65,4 (16,7)
Wcześniej stosowane preparaty białkozastępcze; (%)	Wyłącznie GMP	25%
	Wyłącznie L-AA	58%
	GMP + L-AA	17%
	Płyn	50%
Wcześniej stosowana forma preparatów białkozastępczych; (%)	Proszek do sporządzenia roztworu	33%
	Płyn + proszek do sporządzenia roztworu	8,5%
	Płyn + tabletki	8,5%

Delsoglio 2023	
INTERWENCJA	
Stosowany preparat	PKU GMP Pro Mix-In; proszek do sporządzania roztworu
Dawkowanie	Od 1 do 4 saszetek dziennie w zależności od indywidualnych zaleceń otrzymanych przez lekarza-dietetyka. Każda saszetka (porcja) badanego preparatu dostarczała 10 g ekwiwalentu białka oraz 42 kcal. Badany preparat można było stosować z napojami, żywnością niskobiałkową lub innym produktem białkozastępczym
Czas leczenia	28 dni
Okres obserwacji	bd
Uwagi	x
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp (wg AOTMiT)	IV A
Kierunek obserwacji	Prospektywny
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Niesprecyzowany. Celem badania było ocena nowego preparatu białkozastępczego u pacjentów z fenylketonurią
Raportowane PK	• zmiana stężenia Phe we krwi • spożycie składników odżywczych • objawy ze strony układu pokarmowego, • przestrzeganie diety, • akceptowalność diety
Metody oceny stosowane w badaniu	• bd
Utrata z badania	Spośród 19 pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych do badania: • 2 zrezygnowało po 1 dniu po rozpoczęciu badania (brak informacji o przyczynie), • 5 pacjentów zrezygnowało po 2–3 dniach, ponieważ uznało badany preparat za mniej praktyczny niż ich obecny płynny preparat białkozastępczy (n = 2) lub nie chcieli stosować preparatu o neutralnym smaku (n = 3)
Ocena wiarygodności	NICE: 5/8
Lokalizacja badania	Wielka Brytania
Sponsor	Nutricia Ltd.

C.2. Badania randomizowane (PKU Sphere, L-AA)

C.2.1. Daly 2019b

Daly 2019b
Dwuśrodkowe, randomizowane, skrzyżowane badanie kliniczne porównujące trzy schematy leczenia: GMP vs GMP (-) Phe vs L-AA. Preparat GMP odpowiadał składem preparatowi PKU Sphere. (w ramach procesu oceny AOTMiT dla innego preparatu GMP (PKU GMP Pro o smaku waniliowym) wskazano, że jest to badanie uwzględniające PKU Sphere [65]) 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);

Daly 2019b		
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
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	Wszyscy chorzy zostali zrandomizowani do stosowania w przypisanej kolejności trzech schematów leczenia połączonych z naturalną dietą: • 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	GMP: brak nazwy handlowej (saszetki w proszku do rozpuszczenia w wodzie, brak informacji o konkretnym smaku) 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)	
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 próbki 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	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Zmiana dobowego stężenia Phe we krwi	
Randomizacja	Tak. Randomizacja z zastosowaniem systemu komputerowego.	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe. Zastosowanie zapieczętowanych kopert	
Zaslepienie	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)	
Oceniane PK	• zmiana dobowego stężenia Phe we krwi • zmiana dobowego stężenie Tyr we krwi	
Metody oceny stosowane w badaniu	• zmiana dobowego stężenia Phe we krwi (zmiana w dobowym stężeniu na podstawie 6 pomiarów)	

Daly 2019b		
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	• zmiana dobowego stężenia Tyr we krwi (zmiana w dobowym stężeniu na podstawie 6 pomiarów)	
	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
Lokalizacja badania	bd	
Sponsor badania	bd	

C.2.2. Pinto 2024

Pinto 2024		
Dwuośrodkowe badanie randomizowane w układzie krzyżowym (cross-over) porównujące występowanie zdarzeń jelitowo-żołądkowych w przypadku stosowania preparatów L-AA i GMP (PKU Sphere)		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 4–12 lat; 2) PKU zdiagnozowana w okresie noworodkowym 3) Spożycie ponad połowy dziennego zapotrzebowania na białko z produktów białkozastępczych; 4) Tolerancja diety obejmującej warzywa i owoce z naturalnej diety i śsnp2 ≤1000 mg/dzień (≤20 mg/dzień z naturalnej diety); 5) Utrzymywanie się stężenie Phe na poziomie odpowiadającym europejskim wytycznym z 2017 roku (120–360 μmol/L) – wynik 3 lub 4 kolejnych pomiarów przed rozpoczęciem udziału w badaniu; 6) Brak wcześniejszego spożywania produktów opartych na GMP, spożywanie jedynie L-AA (spośród produktów białkozastępczych)		
Kryteria wykluczenia		
1) Wcześniejsze stosowanie produktów opartych na GMP oraz współwystępowanie innych chorób/schorzeń jak np. choroby nerek, choroby układu pokarmowego lub cukrzycy; 2) Leczenie wspomagające (np. sapropteryna); 3) Występowanie alergii lub nietolerancji pokarmowych (np. na soję, mleko, ryby, orzechy, pszenicę i laktozę).		
POPULACJA		L-AA→GMP
Liczebność grup		GMP→L-AA
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		12
Płeć (% mężczyzn)		6,5 (4–9)
Płeć (% mężczyzn)		67%
Postać PKU	Klasyczna	83%
	Łagodna do umiarkowanej	7%
Masa ciała w kilogramach; median (zakres)		bd
Współczynnik BMI [kg/m ²], średnia (SD)		bd
Stężenie[μmol/l], średnia (SD)	Fenyloalanina	bd
	Tyrozyna	bd
Stosunek median stężeń Phe: Tyr, mediana(zakres)		bd
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	Wszyscy chorzy zostali zrandomizowani do stosowania w przypisanej kolejności 2 produktów białkozastępczych połączonych z naturalną dietą:	
	• Ramię A: L-AA→GMP • Ramię B: GMP→L-AA	
Rodzaj stosowanych produktów	• GMP: PKU Sphere, • L-AA: PKU Gel, PKU Cooler, PKU Air, PKU Lophlex LQ	
Dawkowanie produktów/ekwiwalent białka	Mediana dziennej dawki równoważnika białka z preparatu białkozastępczego w formie gotowego do zastosowania płynu wynosiła 60 g (40–70 g)	

Pinto 2024		
	Mediana dziennej dawki równoważnika białka z preparatu białkozastępczego w formie proszku wynosiła 56,1 g (37,8–74,5 g)	
Okres leczenia	12 tygodni stosowania GMP i 12 tygodni L-AA (rozpoczęcie stosowania innego rodzaju produktu białkozastępczego – L-AA/GMP następowało po wcześniejszej 4-tygodniowej fazie wash-out)	
Okres obserwacji	32 tygodnie: • 4-tygodniowy okres kwalifikacji, w trakcie którego określano tolerancję i akceptowalność produktu GMP (spożywanie GMP raz dziennie przez kolejne 3 dni) • 2 x12 tygodni (czas trwania spożywania analizowanych produktów białkozastępczych • 4 tygodnie fazy wash-out)	
Uwagi	x	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	II A	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Brak wskazanego konkretnego punktu końcowego. Ocena stanu zdrowia oraz akceptowalności preparatów.	
Randomizacja	Tak. Randomizacja za pomocą permutowanych bloków 1:1 (blok o rozmiarze 2 i 4).	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zasłепienie	Brak. Pacjenci i ich opiekunowie byli poinformowani o grupie, do której zostali losowo przydzieleni	
Metoda analizy wyników	ITT (analiza chorych, którzy zostali zrandomizowani)	
Utrata z badania n (%)	0/12 (0%)	
Oceniane PK	• ocena stanu odżywiania, stresu oksydacyjnego, markerów jelitowych, stanu zapalnego • sytość, • ocena objawów żołądkowo-jelitowych, • akceptowalność diety, • parametry antropometryczne, • historia medyczna pacjenta	
Metody oceny stosowane w badaniu	• ocena objawów żołądkowo-jelitowych za pomocą kwestionariusza Pediatric Quality of Life Inventory [PedsQL] GI Symptom Scale, • akceptowalność diety – 5-stopniowa skala Linkerta 2 i 4. wizyta) • pomiary antropometryczne (wzrost i waga) oceniane przez przeszkolonych i doświadczonych dietetyków przy użyciu skalibrowanej wagi (Seca, Medical Measuring Systems and Scales) i stadiometru (Seca 360 Wireless Wall-Mounted Stadiometer Height Measure). Do obliczenia wyniku z-score wykorzystano tabele wzrostu UK-WHO	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Pewne zastrzeżenie
	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	Niskie
Lokalizacja badania	Dwa ośrodki (Wielka Brytania)	
Sponsor badania	Vitallo International Ltd ©, UK and Arla, Foods Ingredients Group P/S.	

C.2.3. Gokmen-Ozel 2011

Gokmen-Ozel 2011		
Dwuośrodkowe, randomizowane, skrzyżowane badanie kliniczne porównujące białkozastępczy preparat L-AA w formie płynu (PKU Cooler) z białkozastępczym produktem L-AA w formie proszku		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 3–10 lat; 2) Potwierdzona PKU; 3) Utrzymywanie fenyloalaniny we krwi w zakresie rekomendowanym dla danej grupy wiekowej przez 70% czasu w okresie 6 mies. przed rozpoczęciem badania; 4) Stosowanie preparatu białkowego z dodatkiem węglowodanów; 5) Możliwość pobierania i przechowywania przez rodziców próbek krwi z kciuka chorego dziecka		
Kryteria wykluczenia		
1) Stosowanie preparatu białkowego w formie płynu lub produktów białkozastępczych z dodatkiem tłuszczu w momencie rozpoczęcia badania		
POPULACJA		Faza A: L-AA (PKU Gel) + Faza 2. L-AA (PKU Cooler)
Liczebność grup		14
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		6,3 (3–9,7)
Płeć (% mężczyzn)		86%
Postać PKU	Klasyczna	bd
	Łagodna do umiarkowanej	bd
Masa ciała w kilogramach; median (zakres)		24 (15,4–38,8)
Współczynnik BMI [kg/m ²], średnia (SD)		bd
Stężenie[μmol/l], średnia (SD)	Fenyloalanina	bd
	Tyrozyna	bd
Stosunek median stężeń Phe: Tyr, mediana(zakres)		bd
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	Wszyscy chorzy zostali zrandomizowani do stosowania w przypisanej kolejności 2 produktów białkozastępczych połączonych z naturalną dietą: • Faza A (kontrola): L-AA: preparat w proszku • Faza B (interwencja): L-AA w postaci gotowego do spożycia płynu	
Rodzaj stosowanych produktów	Faza A (kontrola): preparat w proszku (PKU Gel u 12 pacjentów oraz inne produkty w proszku stosowane przez 4 pacjentów•) Faza B (interwencja): L-AA w postaci gotowego do spożycia płynu (PKU Cooler)	
Dawkowanie produktów/ekwiwalent białka	Mediana dziennej dawki równoważnika białka z preparatu białkozastępczego w formie gotowego do zastosowania płynu wynosiła 60 g g (40–70 g) Mediana dziennej dawki równoważnika białka z preparatu białkozastępczego w formie proszku wynosiła 56,1 g (37,8–74,5 g)	
Okres leczenia	Łącznie 5 tygodni. Każdy z produktów białkozastępczych stosowany przez 2 tygodnie oraz dodatkowo 1-tygodniowa faza wstępna	
Okres obserwacji	5 tygodni	
Uwagi	x	

Gokmen-Ozel 2011		
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	II A	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Kontrola Phe we krwi	
Randomizacja	Tak. Randomizacja z zastosowaniem systemu komputerowego.	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne. Brak informacji o sposobie alokacji pacjentów•	
Zasłepienie	Brak	
Metoda analizy wyników	ITT (analiza chorych, którzy zostali zrandomizowani)	
Utrata z badania n (%)	0/14 (0%)	
Oceniane PK	• ocena współczynnika węglowodanów do równoważnika białka • stężenie fenylalaniny we krwi • parametry antropometryczne, • zachowania żywieniowe, • zachowania związane ze spożywaniem preparatu białkozastępczego.	
Metody oceny stosowane w badaniu	• zmiana dobowego stężenia Phe we krwi (zmiana względem wartości wyjściowej) • spożycie składników odżywczych oceniano na podstawie programu komputerowego Microdiet, • pomiary antropometryczne dokonywane co 7 dni, • zachowania żywieniowe oceniane za pomocą prospektywnego kwestionariusza	
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
Lokalizacja badania	Dwa ośrodki (Wielka Brytania)	
Sponsor badania	bd	

C.2.4. Ahring 2018

Ahring 2018	
Jednoośrodkowe 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%

Ahrling 2018		
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[μmol/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:	
	DM1: GMP	
	DM2: syntetyczne L-AA (w ekwiwalencie aminokwasowym odpowiadającym DM1)**	
	DM3: GMP + L-AA	
Rodzaj stosowanych produktów	DM4: syntetyczne L-AA (w ekwiwalencie aminokwasowym równym DM3, ale bez Phe)	
	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 spożywanych DM wyniosła 151,8 g (zakres 97,9–195,8). Wszyscy pacjenci zastosowali rekomendowaną dawkę preparatu.	
Okres leczenia	4 pojedyncze wizyty. Okres pomiaru punktów końcowych po w 15, 30, 60, 120 oraz po 240 minutach	
Okres obserwacji	bd	
Uwagi	x	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	II A	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
I ^o punkt końcowy	Stężenie przyswajanych AA (stężenie biomarkerów)	
Randomizacja	Randomizacja kolejności stosowanego preparatu	
Ukrycie kodu randomizacji	bd	
Zasłepienie	TAK, pojedyncze zasłepienie (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	zmiana stężenia aminokwasów we krwi akceptowalność produktów	
Metody oceny stosowane w badaniu	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 fenyloalaniny 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.

C.2.5. Ney 2016

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 μmol/l we krwi); 2) Wiek ≥12 lat; 3) Rozpoczęcie diety niskofenyloalaninowej 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
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/m ²], średnia (SD)		25,9 (3,5)	
Stężenie[μmol/l], średnia (SD)	Fenyloalanina	691 (58)	763 (64)
	Tyrozyna	33 (2)	34 (2)
Stosunek median stężeń Phe: Tyr, mediana(zakres)		bd	
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	Badanie krzyżowe. Wszystkich włączonych chorych zrandomizowano do dwóch grup: Pierwsza grupa rozpoczynała leczenie od stosowania GMP, następnie stosowała L-AA, Druga grupa rozpoczynała leczenie od stosowania L-AA, następnie stosowała GMP Pacjenci stosowali produkty w połączeniu z naturalną		
Rodzaj stosowanych produktów	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))		
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 preparatu 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		

Ney 2016		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I ^o punkt końcowy	Zmiana stężenia Phe w osoczu (pomiar na czczo)	
Randomizacja	TAK. Randomizacja komputerowa	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaslepienie	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
	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	• 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	• 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	

C.2.6. Tiele 2019

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

Tiele 2019		
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: 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 preparatu, producent Vitallo (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 badanie 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		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)		II A
Testowana hipoteza wyjściowa		bd
I ^o 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
Zaslepienie		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 wynikające 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	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	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.

C.2.7. Daly 2026

Daly 2026		
Jednoośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne o układzie krzyżowym (crossover), oceniające wpływ preparatu aminokwasowego o przedłużonym uwalnianiu (PR-AA) podawanego wieczorem na poranne stężenia fenyloalaniny we krwi w porównaniu ze standardowym preparatem aminokwasowym (L-AA) u pacjentów z klasyczną postacią PKU		
Kryteria włączenia		
1) Potwierdzona diagnoza klasycznej postaci PKU (badania przesiewowe noworodków i testy genetyczne); 2) Wiek 5–16 lat; 3) Stosowanie diety niskofenyloalaninowej uzupełnianej preparatami aminokwasowymi (minimum 3 dawki dziennie) od urodzenia		
Kryteria wykluczenia		
1) Fenotyp łagodnej postaci PKU; 2) Leczenie sapropteryną; 3) Problemy neurologiczne wynikające z późnego rozpoznania choroby; 4) Choroby współistniejące (np. cukrzyca, autyzm); 5) Słabe przestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania preparatów białkozastępczych; 6) Cięża lub karmienie piersią		
POPULACJA		PR-AA → L-AA L-AA → PR-AA
Liczebność grupy		16 zrandomizowanych 13 ukończyło badanie (ITT)
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		11,8 (3,2)
Płeć (% mężczyzn)		38%
Postać PKU	Klasyczna	100%
	Łagodna do umiarkowanej	0%
Masa ciała w kilogramach; średnia (SD)		bd
Współczynnik BMI [kg/m ²], średnia (SD)		bd
Stężenie[μmol/l], średnia (SD)	Phe	Faza PR-AA: 357,5 (155,6) Faza L-AA: 346,8 (143,7)
	Tyr	Faza PR-AA: 46,44 (15,76) Faza L-AA: 49,55 (11,93)
Stosunek median stężeń Phe: Tyr, średnia (SD)		Faza PR-AA: 7,8 (3,11) Faza L-AA: 7,2 (3,23)
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	Czas trwania badania: 4 tygodnie; randomizacja do ramion A i B: • Ramię A: 7 dni PR-AA jako ostatnia dawka wieczorna PE, 2 tygodnie przerwy (washout), następnie 7 dni L-AA jako dawka wieczorna; • Ramię B: kolejność odwrotna w stosunku do ramienia A (najpierw 7 dni L-AA, washout i 7 dni PR-AA) W trakcie stosowania PR-AA jedynie wieczorna dawka była zastępowana tym rodzajem preparatu; w ciągu dnia pacjenci stosowali L-AA.	
Rodzaj stosowanych produktów	• PR-AA: preparat z aminokwasami o przedłużonym uwalnianiu w postaci granulatu lub batonów (PKU GOLIKE), • L-AA – standardowy preparat oparty na wolnych aminokwasach (brak danych o nazwie handlowej)	
Dawkowanie produktów/ekwiwalent białka	• PR-AA: pojedyncza dawka wieczorna odpowiadająca 15–20 g PE, przyjmowana między godziną 19:00 a 21:00, • L-AA: bd	
Okres leczenia	2 fazy po 7 dni na PR-AA i L-AA każda, podzielone 2-tygodniowym okresem washout	
Okres obserwacji	4 tygodnie	
Uwagi	-	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	II A	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	

Daly 2026		
I ^o punkt końcowy	Poziom Phe we krwi mierzony rano przed śniadaniem (godz. 5:00, 6:00, 7:00) po tygodniu stosowania PR-AA vs AA	
Randomizacja	Tak, z użyciem systemu SAS	
Ukrycie kodu randomizacji	bd	
Zasłепienie	Brak, badanie otwarte	
Metoda analizy wyników	ITT (główna analiza pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych), dodatkowo zaplanowana analiza <i>per-protocol</i> ^a	
Utrata z badania n (%)	Ogółem wykluczono z udziału w badaniu po randomizacji: 3/16 (19%) pacjentów, w tym z powodu: • błędów w pobieraniu próbek krwi do badań: 2/16 (13%), • nieprzyjęcia badanego produktu: 1/16 (6%)	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	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
Lokalizacja badania	Wielka Brytania	
Sponsor badania	APR Applied Pharma Research SA	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• Poziom Phe we krwi mierzony rano, przed śniadaniem (o godzinie 5:00, 6:00 i 7:00) po tygodniu stosowania przypisanych interwencji, • poziom Tyr we krwi mierzony jw., • stosunek Phe:Tyr, • poziom BCAA, • poziom mocznika i kreatyniny w moczu, • przestrzeganie diety, • bezpieczeństwo	
Metody oceny stosowane w badaniu	• pomiar stężeń aminokwasów we krwi: spektrometria mas (MS/MS), • stężenia BCAA: chromatografia cieczowa (UPLC), • badanie moczu: próbki z drugiej porannej zbiórki moczu, • przestrzeganie diety: 2-dniowe dzienniczki żywieniowe służące do zapisu wszystkich spożywanych pokarmów, napojów i preparatów białkozastępczych przez dwa kolejne dni przed i po każdej fazie leczenia	

a) Wszystkie przedstawione w publikacji wyniki pochodziły z analizy ITT.

C.3. Badania nierandomizowane (PKU Sphere, L-AA)

Tabela 123.
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej uwzględniające leczenie PKU Sphere i L-AA – badania bez randomizacji cz1.

Charakterystyka	Daly 2020a	Daly 2017a	Daly 2019a (long term) oraz jego aktualizacja (publikacja Daly 2020b)	Van Calcar 2022	Daly 2019c 36-month
Typ badania	nRCT z grupą kontrolną (układ równoległy)	nRCT z grupą kontrolną (układ równoległy)	nRCT z grupą kontrolną (układ równoległy)	Otwarte, prospektywne, badanie kliniczne bez randomizacji, z grupą kontrolną	nRCT z grupą kontrolną (układ równoległy)
Cel badania	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 kontroli metabolicznej i akceptowalności preparatu PKU Sphere u chorych z fenylketonurią	Ocena wpływu diety GMP i L-AA na gęstość kości
Główne kryteria włączenia	wiek 5-16 lat, stężenie Phe we krwi wynoszące 70% zalecanego zakresu stężenia odpowiedniego dla danego wieku (120-360 $\mu\text{mol/l}$ dla dzieci w wieku 5-10 lat oraz 120-600 $\mu\text{mol/l}$ dla dzieci w wieku 11-16 lat); PKU zdiagnozowana podczas badań przesiewowych po urodzeniu	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 $\mu\text{mol/l}$ dla dzieci w wieku 5-10 lat oraz 120-600 $\mu\text{mol/l}$ dla dzieci w wieku 11-16 lat); PKU zdiagnozowana podczas badań przesiewowych po urodzeniu	wiek 5-16 lat; PKU zdiagnozowana podczas badań przesiewowych po urodzeniu	1) Potwierdzona PKU, 2) Wiek ≥ 3 lat	bd
Główne kryteria wykluczenia	bd	Leczenie sapropteryną	Leczenie sapropteryną	bd	bd
Liczebność grup	11 (GMP-AA1 – pacjenci włączeni wcześniej do badania Daly 2017a) vs 18 (GMP-AA2) vs 14 (L-AA)	12 (GMP+L-AA) vs 9 (L-AA)	Badanie podstawowe: 29 (GMP) vs 19 (L-AA) Aktualizacja: 13 (GMP) vs 16 (GMP + L-AA) vs 19 (L-AA)	22 – pacjenci stosujący PKU Sphere w 1 części badania i 9 pacjenci stosujący PKU Sphere w 2. Części badania**	18 (GMP) vs 10 (L-AA)
Wiek w latach; mediana (zakres)	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)	Cz1. 24 (bd) i 30 (bd) cz. 2	11,2 (8-19) vs 15,9 (9-18)
Płeć (% mężczyzn)	Ogółem: 56%	Ogółem: 57%	Ogółem: 56%	bd	Ogółem: 57%

Charakterystyka	Daly 2020a	Daly 2017a	Daly 2019a (long term) oraz jego aktualizacja (publikacja Daly 2020b)	Van Calcar 2022	Daly 2019c 36-month
Początkowe stężenie Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$); mediana (zakres)	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 ($\mu\text{mol/L}$); mediana (zakres)	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)	bd	bd	bd	bd	bd
Współczynnik BMI [kg/m^2], średnia (SD)	bd	bd	bd	bd	bd
Interwencja (nazwa handlowa, forma i smak)	GMP-AA1: PKU Sphere*, GMP-AA2: zmodyfikowany preparat GMP-AA1, różniący się składem pozostałych aminokwasów	GMP (PKU Sphere)	PKKU Sphere*	PKU Sphere	PKU Sphere*
Komparator	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)	brak	L-AA (brak nazwy handlowej oraz informacji o formie i smaku)
Schemat leczenia	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.	• pierwsza grupa: pacjenci przyjmowali PKU Sphere w ilości odpowiadającej ok. 30% łącznego spożycia substytutów białka, w okresie 1 tygodnia, • druga grupa: pacjenci przyjmowali PKU Sphere jako jedyny substytut białka, w okresie 4 tygodni	Chorzy byli leczeni w dwóch równoległych grupach GMP lub L-AA
Dawkowanie produktów/ekwiwalent białkowy	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.	Produkt GMP mógł całkowicie lub częściowo zastąpić dotychczas stosowane L-AA. Dawka GMP była dostosowywana	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	bd	Brak dokładnych informacji o dawkowaniu produktów.

Charakterystyka	Daly 2020a	Daly 2017a	Daly 2019a (long term) oraz jego aktualizacja (publikacja Daly 2020b)	Van Calcar 2022	Daly 2019c 36-month
	Ekwiwalent białka pochodzący zarówno z produktów GMP jaki i L-AA wynosił 20 g/ dzień	indywidualnie dla każdego pacjenta. Ekwiwalent białka wynosił 20 g/35 g preparatu 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. Pacjenci w grupie kontrolnej (L-AA) otrzymywali rutynowe dawki produktów. W grupie pacjentów, którzy częściowo zastępowali L-AA mediana ekwiwalentu białkowego pochodzącego z GMP wynosiła 50% dziennego zapotrzebowania. Takie samo dzienne zapotrzebowanie (50%) dostarczał ekwiwalent białkowy z L-AA	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		
Okres leczenia	6 miesięcy	6 miesięcy	Badanie podstawowe: 12 miesięcy Aktualizacja: 36 miesięcy	bd	36 miesięcy
Okres obserwacji	6 miesięcy	Łącznie: 18 miesięcy (6 miesięcy leczenia poprzedzone 12 miesiącami obserwacji przed włączeniem do badania)	bd	bd	bd
Podtyp badania wg AOTMIT	IIC	IIC	IIC	IIC	IIC
Kierunek obserwacji	Prospektywny	Prospektywny	Prospektywny	Prospektywny	Prospektywny
Testowana hipoteza	bd	Superiority	Superiority	Superiority	bd

Charakterystyka	Daly 2020a	Daly 2017a	Daly 2019a (long term) oraz jego aktualizacja (publikacja Daly 2020b)	Van Calcar 2022	Daly 2019c 36-month
Utrata z badania	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	bd
Analiza wyników	ITT	ITT	mITT (wszyscy, którzy ukończyli badanie)	ITT/mITT	bd
Lokalizacja badania	Wielka Brytania	bd	bd	bd	bd
Ocena wiarygodności	NOS: 9/9	NOS: 9/9	NOS: 9/9	NICE: 4/8	NOS: 7/9
Sponsor badania	Vitafo International	Vitafo International	bd	Vitafo International, Ltd	bd
I rz PK	bd	bd	bd	bd	bd
Raportowane PK	stężenie poszczególnych aminokwasów w osoczu (na czczo i poposiłkowe)	akceptowalność diety zmiana stężenia Phe we krwi zmiana stężenia Tyr we krwi zmiana stosunku stężenia Phe/Tyr spożycie składników odżywczych parametry antropometryczne	zmiana stężenia Phe we krwi zmiana w stosunku stężenia Phe/Tyr, inne parametry laboratoryjne, parametry antropometryczne spożycie składników odżywczych (tylko w ramach aktualizacji)	- akceptowalność preparatu, - tolerancja żołądkowo-jelitowa - stężenie Phe, - stężenie Tyr, - stężenie innych aminokwasów, - parametry antropometryczne.	BMI i inne parametry antropometryczne
Metoda oceny PK	pobranie próbek krwi przed posiłkiem (na czczo) oraz 120 min po śniadaniu (z zastosowaniem preparatu białkozastępczego i naturalnych produktów żywnościowych)	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	Zmiana stężeń aminokwasów we krwi oceniana w WP, 26. tyg. i 52. tygodniu leczenia	- kwestionariusz oceny akceptowalności i sytości, wypełniany na początku i na końcu okresu leczenia w każdej z grup, - dziennik oceny tolerancji żołądkowo-jelitowej i spożywania interwencji, wypełniany codziennie w obu grupach, - pomiar Phe i Tyr z kropli krwi na bibule filtracyjnej, co tydzień, w grupie drugiej, - ilościowy pomiar aminokwasów w osoczu, badania	BMI i inne parametry antropometryczne mierzone w WP i 36 miesiącu

Charakterystyka	Daly 2020a	Daly 2017a	Daly 2019a (long term) oraz jego aktualizacja (publikacja Daly 2020b)	Van Calcar 2022	Daly 2019c 36-month
				antropometryczne i zapis diety z 3 dni, przed i po 4-tygodniowym okresie leczenia w grupie drugiej	

*średnia (SD)

** Pacjenci po zakończeniu przyjmowania interwencji w pierwszej części badania mogli przystąpić do części drugiej.

a) Preparat GMP odpowiadał składem preparatowi PKU Sphere. (w ramach procesu oceny AOTMIT dla innego preparatu GMP (PKU GMPPro o smaku waniliowym) wskazano, że jest to badanie uwzględniające PKU Sphere [65] WP – wartość początkowa (ang. baseline)

Tabela 124.

Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej uwzględniające leczenie PKU Sphere i L-AA– badania bez randomizacji cz2.

Charakterystyka	MacLeod 2010	Van Calcar 2009	Zaki 2016	Daly 2019c (36-month)	Daly 2021	Rohde 2025
Typ badania	nRCT z grupą kontrolną (układ sekwencyjny)	nRCT z grupą kontrolną (układ sekwencyjny)	nRCT z grupą kontrolną (układ sekwencyjny)	nRCT z grupą kontrolną (układ równoległy)	nRCT z grupą kontrolną (układ równoległy)	nRCT bez grupy kontrolnej
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	Ocena wpływu diety GMP i L-AA na gęstość kości	Ocena wpływu diety GMP w porównaniu z L-AA na wzrost i skład ciała u dzieci	Ocena wpływu preparatu L-AA na spożycie wybranych składników odżywczych i stan odżywienia u nastolatków (≥ 12 lat) i dorosłych chorych na PKU ze zwiększoną tolerancją/spożyciem Phe
Główne kryteria włączenia	bd	bd	• wiek >2 lat; stosowanie się do zalecanej diety przez co najmniej 2 miesiące przed rozpoczęciem badania	bd	1) Zdiagnozowana PKU w czasie badań przesiewowych noworodków; 2) Wiek 5-16 lat; 3) Leczenie wyłącznie dietą i substytutami białka; 4) 70% rutynowo mierzonych stężeń Phe mieszczące się w zakresie docelowym przez 6 miesięcy przed włączeniem do badania*	1) Wiek >12 roku życia; 2) Zdiagnozowana PKU podczas badań przesiewowych noworodków; 3) Leczenie diety z ograniczeniem Phe przed ukończeniem 3 miesiąca życia; 4) Zwiększona tolerancja na Phe (wynikająca z fenotypu i/lub leczenia z/bez zastosowania BH4) i mniej restrykcyjna dieta, tj. bez preparatu białkozastępczego lub ≤ 25 g białka z takiego preparatu.
Główne kryteria wykluczenia	bd	bd	• inna niż klasyczna PKU • osteoporoza, drgawki, choroby metaboliczne wątroby i nerek,	bd	bd	1) Stosowanie produktu badanego w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem badania; 2) Stosowanie leków mogących

Charakterystyka	MacLeod 2010	Van Calcar 2009	Zaki 2016	Daly 2019c (36-month)	Daly 2021	Rohde 2025
			• brak stosowania się do diety i brak zaangażowania w ukończenie badania • podejrzenie uczulenia na GMP lub podejrzenie rozwijania się nieprawidłowości wątrobowych lub nerkowych lub innych nieprzewidywanych reakcji po zastosowaniu GMP			wpłynąć na badane parametry lub bezpieczeństwo.
Liczebność grup	11	12 (charakterystyka uwzględnia 11 chorych)	10	18 (GMP) vs 10 (L-AA)	50 31 (GMP) vs 19 (L-AA)	13
Wiek w latach; mediana (zakres)	bd (11–31)	bd (11–31)	6,73 (4–16)	11,2 (8-19) vs 15,9 (9-18)	11,1 (5-15)	19 [15; 35]*
Płeć (% mężczyzn)	64%	64%	60%	Ogółem: 57%	56% L-AA: 58%	46%
Początkowe stężenie Phe we krwi (μmol/L); mediana (zakres)	bd	bd	521,5 (232,25–833)	bd	bd	494 [372; 720] ^{a,b}
Początkowe stężenie Tyr we krwi (μmol/L); mediana (zakres)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Masa ciała w kilogramach; mediana (zakres)	bd	bd (51–91)	bd	bd	bd	bd
Współczynnik BMI [kg/m ²], średnia (SD)	Podano informację, iż wszystkie 3 osoby poniżej 18 roku życia miały BMI w normie. Natomiast u 5 z 8 osób dorosłych BMI wykroczyło poza normę (zakres 25-28)	bd	bd	bd	bd	23,5 [19,1; 24,3]*
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,	GMP (bd)	GMP (brak nazwy handlowej oraz informacji o formie i smaku)	GMP (brak nazwy handlowej, preparat w formie proszku)	L-AA (PKU Synergy)

Charakterystyka	MacLeod 2010	Van Calcar 2009	Zaki 2016	Daly 2019c (36-month)	Daly 2021	Rohde 2025
		pudding o smaku czekoladowym i truskawkowym, baton o smaku cytrynowym)				
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)	L-AA (brak nazwy handlowej oraz informacji o formie i smaku)	L-AA (brak nazwy produktów, proszek lub płyn gotowy do spożycia)	Brak
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	Chorzy byli leczeni w dwóch równoległych grupach GMP lub L-AA	Chorzy byli leczeni w 3 równoległych grupach: 1) L-AA, 2) GMP i L-AA, 3) GMP	Wszyscy chorzy stosowali L-AA przez cały okres leczenia
Dawkowanie produktów/ekwiwalent białkowy	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)	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	Brak informacji o dawkowaniu	Brak dokładnych informacji o dawkowaniu produktów.	Mediana dziennej dawki równoważnika białka z preparatu białkozastępczego wynosiła 60 g/dzień (40–80 g), a mediana przepisanej ilości naturalnego białka wynosiła 5,5 g białka/dzień (3–30 g) lub 275 mg/dzień Phe (150–1500 mg) we wszystkich grupach.	Chorzy zastępowali aktualnie stosowany preparat białkozastępczy (jeśli stosowany) jedną porcją/dobę preparatu L-AA (20 g/dobę)
Okres leczenia	8 dni	8 dni	18 tygodni	36 miesięcy	36 miesięcy	24 tygodnie
Okres obserwacji	bd	bd	bd	bd	bd	24 tygodnie
Podtyp badania wg AOTMiT	IIC	II C	IIC	IIC	IIC	IID
Kierunek obserwacji	Prospektywny	Prospektywny	Prospektywny	Prospektywny	Prospektywny	Prospektywny
Testowana hipoteza	bd	Superiority	bd	bd	Superiority	bd

Charakterystyka	MacLeod 2010	Van Calcar 2009	Zaki 2016	Daly 2019c (36-month)	Daly 2021	Rohde 2025
Utrata z badania	0	1/12 (8%) – brak przestrzegania protokołu badania	0	bd	2/50 (4%) – nieprzestrzeganie protokołu badania (utrata z grupy GMP)	2/13 (15%) – AE (nudności o umiarkowanym nasileniu)
Analiza wyników	ITT	mITT (wszyscy, którzy ukończyli leczenie)	ITT	bd	bd	bd
Lokalizacja badania	USA	USA	Egipt	bd	bd	Niemcy, Holandia
Ocena wiarygodności	NICE: 4/8	NICE: 4/8	NICE: 5/8	NOS: 7/9	NOS: 9/9	NICE: 6/8
Sponsor badania	National Institutes of Health	bd	bd	bd	VitaFlo International	Danone Research & Innovation
I rz PK	Stężenie Phe we krwi	Stężenie Phe we krwi	bd	bd	Stężenie Phe we krwi	• spożycie składników odżywczych, • akceptowalność diety
Raportowane PK	• akceptowalność diety, • stężenie Phe we krwi • stężenie greliny we krwi, • stężenie innych aminokwasów we krwi • spożycie składników odżywczych	• akceptowalność diety • stężenie Phe we krwi, • stężenie Tyr we krwi, • stężenie innych aminokwasów we krwi • stężenie innych aminokwasów we krwi • stężenie glukozy, insuliny we krwi	• 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)	BMI i inne parametry antropometryczne	• stężenie Phe we krwi, • skład ciała (% tkanki tłuszczowej, masa tkanki tłuszczowej, masa beztłuszczowa), • zmiana wzrostu	• przestrzeganie diety, • stężenie Phe we krwi, • stężenie innych aminokwasów we krwi, • stężenie lipidów we krwi, • stężenie witamin i minerałów we krwi, • parametry antropometryczne: BMI, waga, wzrost
Metoda oceny PK	• akceptowalność diety oceniona w złożonej z 4 pytań skali VAS • codzienny pomiar stężenia aminokwasów przed oraz po śniadaniu	• brak opisu metody pomiaru akceptowalności diety, • pomiar stężenia aminokwasów oraz glukozy i insuliny w 1. i 2. dniu diety	• akceptowalność oceniona za pomocą kwestionariusza po każdym 9-tygodniowym etapie leczenia • cotygodniowy pomiar stężeń aminokwasów we krwi, • comiesięczny pomiar stężeń parametrów wątrobowych	BMI i inne parametry antropometryczne mierzone w WP i 36 miesiącu	Skład ciała mierzono za pomocą absorpcyjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DXA) Na początku badania i w 36 miesiącu	• spożycie składników odżywczych mierzone na podstawie dziennika diety, • akceptowalność diety oceniona na podstawie kwestionariusza

*Docelowy zakres stężenia Phe we krwi u dzieci w wieku 5-12 lat wynosił od 120 do $\leq 360 \mu\text{mol/l}$, a u dzieci w wieku ≥ 13 lat od 120 do $< 600 \mu\text{mol/l}$, zgodnie z europejskimi wytycznymi dotyczącymi Fenylketonurii.

a) Mediana [IQR]; b) Roczny poziom Phe w czasie roku przed włączeniem do badania.

C.4. Badania obserwacyjne (PKU Sphere, L-AA)

Tabela 125.

Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej uwzględniające leczenie PKU Sphere i L-AA – badania obserwacyjne cz1.

Charakterystyka	Gokmen-Ozel 2009	Lim 2007	Proserpio 2018	Pena 2021
Typ badania	Jednośrodkowe badanie retrospektywne	Badanie przekrojowe	Badanie preferencji pacjentów	Badanie przekrojowe
Cel badania	Celem badania była retrospektywna ocena długoterminowej skuteczności gotowego do spożycia zamiennika białka u pacjentów z PKU	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 konsumpcyjnych dotyczących produktów białkozastępczych w PKU	Celem badania była ocena długoterminowego wpływu stosowania GMP u pacjentów z PKU
Główne kryteria włączenia	• stosowanie preparatów białkozastępczych w postaci płynnej (RTD), w okresie minimum 6 miesięcy, • wcześniejsze stosowanie innych preparatów białkozastępczych, • dostępne min. 6 oznaczeń stężenia Phe we krwi przed i po rozpoczęciu stosowania preparatu RTD	PKU	PKU	• Rozpoznanie PKU, • Brak chorób współistniejących, • Przyjmowanie preparatu białkozastępczego opartego o GMP
Główne kryteria wykluczenia	• ciąża lub stosowanie diety eliminacyjnej w okresie przed poczęciem, • stosowanie tetrahydrobiopteryny, • stosowanie preparatów białkozastępczych w postaci płynnej (RTD), w okresie <6 miesięcy, • brak min. 6 wyników stężenia Phe we krwi	bd	• ciąża, • alergia na podawany preparat zaburzenia neurologiczne	• Stosowanie sapropteryny, • Stosowanie dużych obojętnych aminokwasów, • Ciąża
Liczebność grup	34	49	86	11
Wiek w latach; mediana (zakres)	4,9 (7,2–53,8)	bd (12–42)	bd (8–55)	Średnia (zakres): 28 (16–43)
Płeć (% mężczyzn)	50%	bd	52%	27%

Charakterystyka	Gokmen-Ozel 2009	Lim 2007	Proserpio 2018	Pena 2021
Początkowe stężenie Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$); mediana (zakres)	≤ 18 rz.: 300 (120–765) > 18 rz.: 750 (350–1340)	bd	Pacjenci w wieku 8–12 lat: 272,6 (204,2–277,4) Pacjenci w wieku ≥ 13 lat: 471,9 (338,2–738,5)	562 (289)
Początkowe stężenie Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$); mediana (zakres)	bd	bd	bd	52,0 (19,2)
Masa ciała w kilogramach: mediana (zakres)	bd	bd	bd	60,4 (15,2)
Współczynnik BMI [kg/m^2], średnia (SD)	Mediana (zakres) ≤ 18 rz.: 18,18 (13,50–26,25) > 18 rz.: 26,81 (20,96–35,60)	bd	Pacjenci w wieku 8–12 lat: 0,53 (1,0)* Pacjenci w wieku ≥ 13 lat: 22,9 (4,6)	24,3 (6,2)
Interwencja (nazwa handlowa, forma i smak)	PKU Cooler 10, 15, 20	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	PKU Gol, PKU Express Powder, XP Maxamum, Aminogran Food Supplement Powder, PK AID-4, XP Maxamaid, Phlexy-10 Powder, Phlexy-10 Capsules, Minaphlex	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	Pacjenci stosowali interwencję przez minimum 6 miesięcy, a wcześniej przez 12 miesięcy przyjmowali inny substytut białka	Badanie o charakterze przekrojowym. Po spożyciu preparatu chorzy wypełniali kwestionariusz	Badanie o charakterze przekrojowym. Po spożyciu preparatu chorzy wypełniali kwestionariusz	Sekwencyjny. Pacjenci stosujący uprzednio leczenie L-AA rozpoczęli leczenie GMP
Dawkowanie produktów/ekwiwalent białkowy	Ekwiwalent białkowy, mediana (zakres): 60g (45–75)	Podano informację o ekwiwalencie białkowym • 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	Ekwiwalent białkowy • GMP: 5 g/100 ml L-AA: 5 g/100 g	PE: 0,86 (0,24) g/kg/dzień

Charakterystyka	Gokmen-Ozel 2009	Lim 2007	Proserpio 2018	Pena 2021
		- L-AA napój czekoladowy: 11,4 g/202 g - L-AA krakersy: 0,1 g/30 g		
Okres leczenia	bd	ND (badanie o charakterze przekrojowym. Po spożyciu preparatu chorzy wypełniali kwestionariusz)	ND (badanie o charakterze przekrojowym. Po spożyciu preparatu chorzy wypełniali kwestionariusz)	GMP: 29 miesięcy (6–48)
Okres obserwacji	Mediana (zakres) 2,4 lata (6 miesięcy–4,1 lata)	ND	ND	bd
Podtyp badania wg AOTMiT	brak	brak	brak	brak
Kierunek obserwacji	Retrospektywny	Prospektywny	Prospektywny	Retrospektywny
Utrata z badania	ND	0	0	Zaprzestanie stosowania GMP: 5/11 (45%)
Lokalizacja badania	Wielka Brytania	USA	Włochy	Portugalia
Ocena wiarygodności	NICE: 4/8	NICE: 4/8	NICE: 4/8	NICE: 4/8
Sponsor badania	brak	bd	bd	projekt NORTE-08-5369-FSE-000018 - Norte Portugal Regionam Programme (Norte2020)
I rz PK	bd	bd	bd	bd
Raportowane PK	- stężenie Phe we krwi, - parametry antropometryczne, - stężenie markerów odżywczych, w tym selenu, cynku, wapnia, wit. B12, albumin we krwi, - stężenie ferrytyny i hemoglobiny, wartość hematokrytu, średnia objętość krwinek	akceptowalność	ocena pożądalności preparatu (ocena liking score)	- zmiana stężenia Phe we krwi, - zmiana stężenia Tyr we krwi, - spożycie składników odżywczych, - inne parametry laboratoryjne, - parametry antropometryczne
Metoda oceny PK	Pomiary masy ciała i wzrostu przeprowadzono tymi samymi narzędziami zarówno przed zastosowaniem interwencji jak i w trakcie badania. BMI (z-score) oszacowano przy użyciu oprogramowania Birmingham Children's Hospital Inherited Metabolic Diseases Database,	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)	Ocenę początkową przeprowadzono średnio na 6 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania CGMP-AA, gdy pacjenci przyjmowali wyłącznie L-AA jako główne źródło białka. Ostatnią ocenę przeprowadzono, gdy CGMP-AA podawano średnio przez 29 miesięcy

Charakterystyka	Gokmen-Ozel 2009	Lim 2007	Proserpio 2018	Pena 2021
	wersja 4.6b (marzec 2008, Wielka Brytania)			

Tabela 126.
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej uwzględniające leczenie PKU Sphere i L-AA – badania obserwacyjne cz2.

Charakterystyka	Pinto 2017	Tosi 2025	Harrington 2024
Typ badania	Jednoośrodkowe jednoramienne badanie typu przed/po	Wieloośrodkowe (2 ośrodki), jednoramienne badanie typu przed/po	Retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające preferencje pacjentów
Cel badania	Celem badania była ocena długoterminowej skuteczności stosowania GMP	Celem badania była ocena produktu L-AA o spowolnionym uwalnianiu na skład i funkcję mikrobiomu jelitowego oraz wybrane parametry metaboliczne u pacjentów z PKU	Ocena wpływu PKU Sphere na przestrzeganie diety niskobiałkowej przez pacjentów z fenyloketonurią
Główne kryteria włączenia	1) Zdiagnozowana PKU, 2) Stosowanie GMP jako głównego źródła białka	1) Diagnoza PKU na podstawie badania przesiewowego noworodków, 2) wiek ≥ 6 lat; 3) przestrzeganie diety z utrzymaniem średniego rocznego poziomu Phe w zakresie 120–360 $\mu\text{mol/L}$ w dzieciństwie i w zakresie 120–600 $\mu\text{mol/L}$ w wieku >12 lat	1) Dorośli pacjenci z PKU i dorośli opiekunowie nastolatków z PKU (13–17 lat), 2) Przyjmowanie PKU Sphere
Główne kryteria wykluczenia	• Obecność chorób współistniejących, • Stosowanie dużych aminokwasów obojętnych (LNAA)	• Stosowanie produktów GMP; • Stosowanie prebiotyków lub probiotyków; • Antybiotykoterapia lub przewlekła/ostra choroba jelit w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania	bd
Liczebność grup	11	13	27 pacjentów/opiekunów pacjentów z PKU 17 dietetyków
Wiek w latach; mediana (IQR)	Średnia (SD): 27 (10)	17 (14–21)	bd
Płeć (% mężczyzn)	27%	54%	bd
Początkowe stężenie Phe we krwi ($\mu\text{mol/L}$); mediana (zakres)	bd	Średnia (SD): 368 (174)	bd
Początkowe stężenie Tyr we krwi ($\mu\text{mol/L}$); mediana (zakres)	bd	Średnia (SD): 40 (8,6)	bd
Masa ciała w kilogramach; mediana (zakres)	bd	Średnia (SD): 56,35 (bd)	bd
Współczynnik BMI [kg/m^2], średnia (SD)	bd	22,2 (bd)	bd
Interwencja (nazwa handlowa, forma i smak)	GMP (Glytactin BetterMilk®, Glytactin RTD®)	Afenil Micro 3H	PKU Sphere
Komparator	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®)	brak	brak

Charakterystyka	Pinto 2017	Tosi 2025	Harrington 2024
Schemat leczenia	Sekwencyjny. Pacjenci stosujący uprzednio leczenie L-AA rozpoczęli leczenie GMP	≥50% zwykłego spożycia białka zastępowano badanym produktem L-AA	bd
Dawkowanie produktów/ekwiwalent białkowy	Stosowanie GMP lub różnych L-AA w połączeniu z naturalną dietą. Ekwiwalent białkowy: • GMP: 0,85 g/kg m.c./dzień L-AA: 0,75 g/kg m.c./dzień	bd; pacjenci zastępowali ≥50% PE badanym L-AA; średnio 78% dziennego PE było dostarczane z badanego L-AA	bd
Okres leczenia	Średnia (SD): GMP: 13 (7) miesięcy L-AA: 13 (5) miesięcy	4 miesiące	bd
Okres obserwacji	bd	4 miesiące	bd
Podtyp badania wg AOTMIT	IVA	brak	brak
Kierunek obserwacji	Retrospektywny	Prospektywny	Retrospektywny
Utrata z badania	0	0	bd
Lokalizacja badania	Portugalia	Włochy	Stany Zjednoczone i Kanada
Ocena wiarygodności	NICE: 4/8	NICE: 6/8	NICE: 3/8
Sponsor badania	bd	Brak	Vitaflor International Ltd
I rz PK	bd	bd	bd
Raportowane PK	- zmiana stężenia Phe we krwi - zmiana stężenia Tyr we krwi - spożycie składników odżywczych - inne parametry laboratoryjne - parametry antropometryczne	- zmiana stężenia Phe we krwi - zmiana stężenia Tyr we krwi - spożycie składników odżywczych - inne parametry laboratoryjne - parametry antropometryczne - skład mikrobiomu jelitowego	Akceptowalność preparatu (smak, objętość, posmak, zapach, wygoda stosowania)
Metoda oceny PK	Dane zbierano w 2 punktach czasowych: - Gdy mediana czasu wynosiła 6 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania GMP (pacjenci stosowali wówczas L-AA) - Gdy mediana czasu wynosiła >12 miesięcy stosowania GMP	Dane zbierano 2 punktach czasowych: - Na początku badania, - Na końcu badania, po 4-miesięcznym okresie stosowania badanego L-AA Punkty końcowe dotyczące składu mikrobiomu jelitowego oceniono metodą chromatografii gazowej połączonej ze spektrometrią mas.	Ankieta online

Aneks D. Ocena wiarygodności badań

D.1. Delsoglio 2023 (PKU GMPPro Mix-In)

Tabela 127.
Ocena wiarygodności badania Delsoglio 2023 wg skali NICE

Pytanie	Punktacja
Czy badanie było wielośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0
SUMA	6/8

D.2. Ocena wiarygodności badań z randomizacją (PKU Sphere, L-AA)

D.2.1. Daly 2019b

Tabela 128.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Daly 2019b na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Daly 2019b (24h)
Projekt badania	
☐	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
☒	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	P 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.

Mediana: WP:290 (30–580) vs WK165 (10–640); p<0,001

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ 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):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☐ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ 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
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?		PT
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak informacji o stosowaniu zaślepienia badania. Najprawdopodobniej badanie miało charakter otwarty	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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
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 (pomiar 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 (pomiar farmakokinetyczne)	N
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 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: Pewne zastrzeżenia		

D.2.2.Gokmen-Ozel 2011

Tabela 129.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Gokmen-Ozel 2011 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)			
Szczegóły badania			
• Referencja	• Gokmen-Ozel 2011		
Projekt badania			
• ☐	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych		
• ☐	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych		
• ☒	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją		
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:			
• Interwencja	• L-AA w formie gotowego do spożycia płynu (PKU Cooler)	• Komparator:	• L-AA w formie proszku (PKU Gel) oraz inne produkty w proszku
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu		• 1 ^o punkt końcowy: kontrola 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.		• Mediana: WP:290 (30–580) vs. WK:165 (10–640); p<0,001	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?			
• ☒	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)		
• ☐	• 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):			
• ☐	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem		
• ☐	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy		
• ☐	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania		
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)			
• ☒	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania		
• ☐	Protokół badania		
• ☐	Plan analizy statystycznej (SAP)		
• ☐	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)		
• ☐	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)		
• ☐	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)		
• ☐	Abstrakty konferencyjne dot. badania		
• ☐	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)		
• ☐	Wniosek do komisji etyki badań		
• ☐	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)		
• ☐	Osobista komunikacja z badaczem		
• ☐	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?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja z zastosowaniem systemu komputerowego.	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / 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		Niskie
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 zasłepienia 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 (np. zmiana masy ciała), aczkolwiek przeprowadzono także ocenę zachowań żywieniowych w oparciu o kwestionariusz, w przypadku którego nie było informacji o walidacji	BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	U wszystkich pacjentów punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
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?	-	N
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 błędów		Pewne zastrzeżenia
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione 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 błędów		Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDÓW: Pewne zastrzeżenia		

D.2.3.Ahring 2018

Tabela 130.
Ocena ryzyka błędów systematycznego badania Ahring 2018 na podstawie narzędzia RoB2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędów systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Ahring 2018
Projekt badania	
☐	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
☒	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 błędów	
P 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...?	
☒	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☒ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☐ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ 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		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
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		
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 niezaślepiene 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

D.2.4.Ney 2016

Tabela 131.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ney 2016 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)
Szczegóły badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Referencja	Ney 2016	
Projekt badania		
☐	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐	Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych	
☒	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		P 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...?		
☒	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
☐	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):		
☐	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
☒	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
☐	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
☒	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
☐	Protokół badania	
☐	Plan analizy statystycznej (SAP)	
☒	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
☐	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
☐	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
☒	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
☐	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
☐	Wniosek do komisji etyki badań	
☐	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
☐	Osobista komunikacja z badaczem	
☐	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 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?		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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
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
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 niezaślepiene 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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

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

D.2.5. Tiele 2019

Tabela 132.
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	
☐	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
☒	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	I* 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...?	
☒	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	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):	
☐	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☐	Protokół badania
☐	Plan analizy statystycznej (SAP)
☐	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
☐	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
☒	Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐	Wniosek do komisji etyki badań
☐	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Osobista komunikacja z badaczem
☐	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 zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja bez opisu metody	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / 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)		
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 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?	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 błędu		Pewne zastrzeżenia
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?	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 preparatu 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 niezależne 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		

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

D.2.6. Pinto 2024

Tabela 133.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Pinto 2024 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Pinto 2024
Projekt badania	
☐	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
☒	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: analiza nasilenia objawów żołądkowo-jelitowych
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...?	
☒	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	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):	
☐	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☐	Protokół badania
☐	Plan analizy statystycznej (SAP)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
☐	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
☐	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
☐	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
☐	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
☐	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
☐	Wniosek do komisji etyki badań	
☐	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
☐	Osobista komunikacja z badaczem	
☐	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?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja z zastosowaniem permutowanych bloków	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		Niska
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?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie miało charakter otwarty	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?	-	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	PT
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	T
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 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?	Wyniki wszystkich uczestników badania były dostępne. Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.	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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
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		Niska
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?	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?	Osoby oceniające wynik były nieświadome co do alokacji pacjentów do poszczególnej grupy	N
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 preparatu przez pacjenta	T
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		Niska
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 niezasłепione 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		

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

D.2.7. Daly 2026

Tabela 134.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Daly 2026 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Daly 2026
Projekt badania	
☐	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
☒	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	PR-AA Komparator: L-AA

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

1^o punkt końcowy: poziom Phe we krwi mierzony rano przed śniadaniem (godz. 5.00, 6.00, 7.00) po tygodniu stosowania PR-AA vs AA

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 istotnym statystycznie spadku Phe we krwi na czczo przy stosowaniu PR-AA vs L-AA

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ 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):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☐ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ 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?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja z zastosowaniem systemu SAS (ang. <i>Statistical Analysis System</i>)	PT
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
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?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia, badanie miało charakter otwarty	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?	-	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
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)	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?	-	ND
Ocena ryzyka błędów		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 3 (19%) pacjentów, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Przeprowadzono analizę ITT i zaplanowano analizę <i>per-protocol</i> w celu uzupełnienia wyników	T
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		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Pomiar obiektywnych punktów (parametry laboratoryjne)	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?	Badacze i osoby oceniające punkty końcowe badania nie były zaślepione	T
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 (parametry laboratoryjne)	N
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 błędów		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Brak protokołu do badania	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
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		

D.3. Ocena wiarygodności badań klinicznych bez randomizacji (PKU Sphere, L-AA)

Poniżej przedstawiono ocenę w skali NOS dla badań: Daly 2017, Daly 2019a, Daly 2019c, Daly 2020, Daly 2021 oraz ocenę w skali NICE dla Van Calcar 2022, Delsoglio 2023b, Zaki 2016, Mac Leod 2019, Van Calcar 2009 i Rohde2025.

Tabela 135.
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 2017a	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
Daly 2020a	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9/9
Daly 2021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9/9
Delsoglio 2023b	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8/9

Tabela 136.

Ocena wiarygodności badań klinicznych bez randomizacji za pomocą skali NICE

Pytanie	Van Calcar 2022	Zaki 2016	Mac Leod 2010	Delsoglio 2023b	Van Calcar 2009	Rohde 2025
Czy badanie było wieloosrodkowe?	0	0	0	1	0	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0	1	0	1	0	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1
Czy badanie było prospektywne?	1	1	1	1	1	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	0	0	0	0	0
SUMA	4/8	5/8	4/8	6/8	4/8	6/8

D.4. Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych (PKU

Sphere, L-AA)

Poniżej przedstawione ocenę wiarygodności badania Harrington 2024, Pena 2021, Lim 2007, Proserpio 2018, Pinto 2017, Gokmen-Ozel 2009 i Tosi 2025.

Tabela 137.
Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych za pomocą skali NICE

Pytanie	Harrington 2024	Pena 2021	Lim 2007	Proserpio 2018	Pinto 2017	Gokmen-Ozel 2009	Tosi 2025
Czy badanie było wielośrodkowe?	0	0	0	0	0	0	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? /	1	1	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0	1	0	0	1	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	1
Czy badanie było prospektywne?	0	0	1	1	0	0	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0	0	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	0	0	0	0	0	0
SUMA	3/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	6/8

Aneks E. Analiza dodatkowa dla produktów opartych o glikomakropeptyd

Poniżej przedstawiono badania dla produktów opartych o glikomakropeptyd, które nie obejmowały produktów PKU GMP Pro Mix-In oraz PKU Sphere, obejmując inne produkty lub nie podając informacji o konkretnych produktach GMP. Stanowią one uzupełnienie bazy dowodowej dla produktów opartych o GMP opisanych w analizie klinicznej.

Tabela 138.
Badania włączone do analizy dodatkowej dla ogólnej grupy preparatów opartych na GMP

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Bensi 2022			
1.	Bensi 2022	Publikacja pełnotekstowa	[66]
Browne 2018			
2.	Browne 2018a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[67]
3.	Browne 2018b	Doniesienie konferencyjne (poster)	[68]
4.	Browne 2018c	Doniesienie konferencyjne (poster)	[69]
Delsoglio 2023b*			
5.	Delsoglio 2023b	Publikacja pełnotekstowa	[22]
Daly 2021*			
6.	Daly 2021	Publikacja pełnotekstowa	[23]
Gallagher 2024*			
7.	Gallagher 2024	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[70]
Montanari 2022*			
8.	Montanari 2022	Publikacja pełnotekstowa	[71]
Pena 2021*			
9.	Pena 2021	Publikacja pełnotekstowa	[24]
Pinto 2017			
10.	Pinto 2017	Publikacja pełnotekstowa	[25]
11.	Pinto 2016	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[26]
Ney 2016			
12.	Ney 2016a	Publikacja pełnotekstowa	[27]
13.	Ney 2016b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[28]
14.	Ney 2017	Publikacja pełnotekstowa	[29]
15.	Ney 2018	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[30]
16.	Stroup 2017a	Publikacja pełnotekstowa	[31]
17.	Stroup 2017b	Publikacja pełnotekstowa	[32]
18.	Stroup 2018a	Publikacja pełnotekstowa	[33]
19.	Stroup 2018b	Publikacja pełnotekstowa	[34]
20.	Stroup 2017c	Publikacja pełnotekstowa	[35]
21.	Stroup 2017d	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[36]

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
22.	Stroup 2016	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[37]
23.	NCT01428258	Raport z clinicaltrials.gov	[38]
Tiele 2019			
24.	Tiele 2019	Publikacja pełnotekstowa	[39]
25.	Daly 2019d	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[40]
Proserpio 2018			
26.	Proserpio 2018a	Publikacja pełnotekstowa	[41]
27.	Proserpio 2018b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[42]
Daly 2019c			
28.	Daly 2019c	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[43]
Ahring 2018			
29.	Ahring 2018	Publikacja pełnotekstowa	[44]
30.	Ahring 2017	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[45]
31.	Ahring 2016	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[46]
Zaki 2016			
32.	Zaki 2016	Publikacja pełnotekstowa	[49]
Daly 2012			
33.	Daly 2012	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[72]
MacLeod 2010			
34.	MacLeod 2010	Publikacja pełnotekstowa	[51]
Van Calcar 2009			
35.	Van Calcar 2009a	Publikacja pełnotekstowa	[52]
36.	Van Calcar 2009b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[53]
Lim 2007			
37.	Lim 2007	Publikacja pełnotekstowa	[55]

a) Badanie zidentyfikowane w toku aktualizacji przeszukania wykonanego w ramach niniejszej analizy.

E.1. Wyniki badań dla preparatów opartych o GMP

E.1.1. Kontrola stężenia fenylalaniny we krwi i osoczu

Przy ocenie różnic w stężeniach Phe we krwi lub osoczu pacjenta przyjmujących produkty oparte na GMP należy mieć na uwadze obecność reszkowej ilości Phe w składzie tego typu produktów, co jest wynikiem procesu technologicznego.

W badaniu Delsoglio 2023b wyniki stężenia Phe na koniec stosowania interwencji były dostępne dla 61% pacjentów, spośród których u 79% stężenie aminokwasu pozostawało w granicach normy (Tabela 139, Wykres 15).

Pacjenci stosujący preparaty GMP w większości badań wykazywali wzrost stężenia Phe w czasie badania w stosunku do wartości wyjściowych, jednak przeważały wyniki w zakresie normy stężenia Phe (Tabela 140, Tabela 141, Tabela 142, Tabela 143, Tabela 144).

Tabela 139.
Kontrola stężenia Phe we krwi u pacjentów stosujących GMP w badaniu Delsoglio 2023b

Stężenie Phe we krwi	Delsoglio 2023b n/N (%)
Początek badania	
W normie	14/23 (61%)
Poza normą	7/23 (30%)
Wahania wokół normy	2/23 (9%)
Koniec stosowania interwencji	
W normie	12/14 (86%)
Poza normą	2/14 (14%)
Wahania wokół normy	0/14 (0%)

Pacjenci stosowali preparaty GMP przez 11–28 dni.

Tabela 140.
Średnie stężenie Phe w osoczu (μmol/L) w pacjentów stosujących GMP

Badanie	Okres interwencji	N	Średnia (SD)
Wartości początkowe			
Ahring 2018	Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku)	6	809 (431)
Ney 2016	3 tygodnie	30	691 (58)
MacLeod 2010	4 dni	11	bd
van Calcar 2009	4 dni	6	bd
	Po obiedzie Na czczo		bd
Bensi 2022	6 miesięcy	18	579,9 (262,4)

Badanie	Okres interwencji	N	Średnia (SD)
Wartości końcowe			
Ahring 2018	Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku)	6	790 (368)
Ney 2016	3 tygodnie	30	777 (65) ^a
MacLeod 2010	4 dni	11	676 (92) ^a
van Calcar 2009	4 dni	6	472 (106) ^a
			483 (101) ^a
Bensi 2022	6 miesięcy	18	568,9 (311,7)

a) SE.

b) Średnia (SEM).

Tabela 141.

Zmiana stężenia Phe w osoczu (μmol/L) względem wartości początkowej u pacjentów stosujących GMP w badaniu Ney 2016

Badanie	Okres interwencji	N	Średnia (SD)
Ney 2016	3 tygodnie	30	62 (40)

Tabela 142.

Średnie stężenie Phe we krwi (μmol/L) u pacjentów stosujących GMP w badaniu Ney 2016 i Browne 2018

Badanie	Okres interwencji	N	Średnia (SD)
Ney 2016	3 tygodnie	30	497 (34)
Browne 2018	4 tygodnie	18	Wartości początkowe 377 (205)
			Wartości końcowe 398 (206)

Tabela 143.

Odsetek pacjentów ze wzrostem lub spadkiem stężenia Phe w osoczu (μmol/L) w badaniu Ney 2016

Badanie	Okres interwencji	n/N (%)
Wzrost stężenia Phe w surowicy		
Ney 2016	3 tygodnie	18/30 (60%)
Spadek stężenia Phe w surowicy		
Ney 2016	3 tygodnie	12/30 (40%)

Tabela 144.

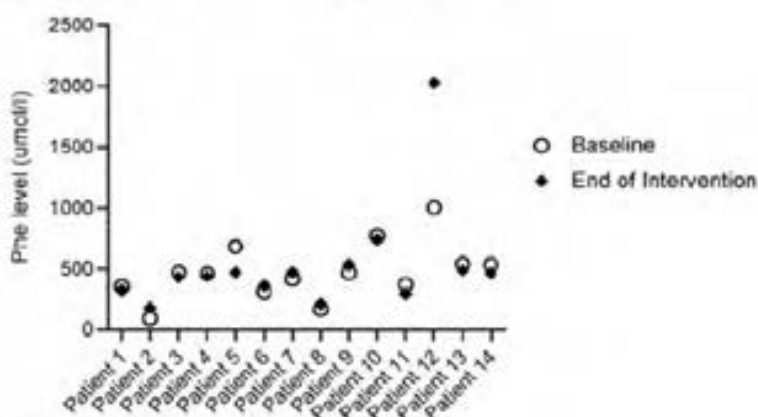
Mediany stężenia Phe we krwi (μmol/L) u pacjentów stosujących GMP w badaniach Zaki 2016 i Montanari 2022

Badanie	Okres interwencji	N	Mediana (zakres)
Wartości początkowe			
Zaki 2016	9 tygodni	10	521,5 (232,25–833)
Montanari 2022	6 miesięcy	9	300 [222,6] ^a
Wartości końcowe			
Zaki 2016	9 tygodni	10	376 (157–551) ^a
Montanari 2022	6 miesięcy	9	391,8 [94,8] ^a

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

b) Mediana [IQR]; wartość p = 0,496.

Wykres 15.
Stężenie Phe u pacjentów stosujących GMP w badaniu Delsoglio 2023b



Źródło grafiki: Delsoglio 2023b [22].

E.1.2. Kontrola stężenia tyrozyny we krwi i w osoczu

W badaniach Ahring 2018, Ney 2016 i Bensi 2022 nie zaobserwowano znaczących różnic w poziomie Tyr na początku i na końcu okresu obserwacji (Tabela 145). U pacjentów w badaniach Daly 2020 i Browne 2018 zaobserwowano wzrost poziomu Tyr w stosunku do wartości z początku badania (Tabela 146, Tabela 148).

Tabela 145.
Średnie stężenie Tyr w surowicy (μmol/L) u pacjentów stosujących GMP w badaniach Ahring 2018, Ney 2016 i Bensi 2022

Badanie	Okres interwencji	N	Średnia (SD)
Wartości początkowe			
Ahring 2018	Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku)	6	46 (9)
Ney 2016	3 tygodnie	30	33 (2) ^a
Bensi 2022	6 miesięcy	18	40,9 (10,7)
Wartości końcowe			
Ahring 2018	Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku)	6	30 (7)
Ney 2016	3 tygodnie	30	32 (1) ^a
Bensi 2022	6 miesięcy	18	41,9 (13,1)

a) SE.

Tabela 146.
Mediany stężenia Tyr we krwi (μmol/L) u pacjentów stosujących GMP w badaniu Daly 2020

Badanie	Okres interwencji	N	Mediana (zakres)
Wartości na czczo			
Daly 2020	6 miesięcy	11	37 (29–68)
Wartości po posiłku (śniadaniu)			
Daly 2020	6 miesięcy	11	80 (34–149)

Tabela 147.

Średnie stężenie Tyr w osoczu ($\mu\text{mol/L}$) u pacjentów stosujących GMP w badaniach MacLeod 2010 i van Calcar 2009

Badanie	Okres interwencji	N	Średnia (SEM)
MacLeod 2010	4 dni	11	66 (10)
van Calcar 2009	4 dni	6	Po obiedzie 56 (10)
			Na czczo 29 (3)

Tabela 148.

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

Badanie	Okres interwencji	N	Średnia (SD)
Browne 2018	4 tygodnie	18	45 (9)

E.1.3. Stosunek stężenia Phe:Tyr

Wyniki badań klinicznych dotyczące stosunku Phe do Tyr wskazywały na wzrost tego stosunku w przypadku stosowania GMP (Tabela 149, Tabela 150, Tabela 151, Tabela 152).

Tabela 149.

Procentowa zmiana stosunku stężenia Phe: Tyr w surowicy u pacjentów stosujących GMP w badaniu Ahring 2018

Badanie	Okres interwencji	N	Zmiana (%)
Ahring 2018	Pojedyncze wizyty (pomiar po 240 min od posiłku)	6	+50%

Tabela 150.

Średnia zmiana stosunku stężenia Phe: Tyr w osoczu u pacjentów stosujących GMP w badaniu Ney 2016

Badanie	Okres interwencji	N	Średnia (SE)
Ney 2016	3 tygodnie	30	2,42 (1,38)

Tabela 151.

Mediana stosunku stężenia Phe: Tyr w surowicy u pacjentów stosujących GMP w badaniu Zaki 2016

Badanie	Okres interwencji	N	Mediana (zakres)
Wartości początkowe			
Zaki 2016	9 tygodni	10	bd
Wartości końcowe			
Zaki 2016	9 tygodni	10	7,23 (2,71–13,40) ^a

a) Wartości odczytane z wykresu.

Tabela 152.

Średnia zmiana stosunku stężenia Phe: Tyr we krwi względem wartości początkowej po zastosowaniu GMP w badaniu jednoramiennym Browne 2018

Badanie	Okres interwencji	Wartości początkowe		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

E.1.4. Inne parametry laboratoryjne

Wyniki badań laboratoryjnych raportowane w publikacjach Montanari 2022 i Bensi 2022 wskazują na brak różnic między wartościami przed i po stosowaniu GMP (Tabela 153, Tabela 154).

Tabela 153.
Wartości parametrów biochemicznych we krwi u pacjentów stosujących GMP w badaniu Montanari 2022

Punkt końcowy	Okres interwencji	N	Wartość początkowa	Wartość końcowa
			Mediana [IQR]	Mediana [IQR]
Albuminy(g/dL)	6 miesięcy	9	4,6 [0,3]	4,5 [0,5]
Białko całkowite (mg/dL)	6 miesięcy	9	7,5 [0,3]	7,5 [0,8]
Glukoza (mg/dL)	6 miesięcy	9	83 [11]	86 [8]

Tabela 154.
Wartości parametrów biochemicznych we krwi u pacjentów stosujących GMP w badaniu Bensi 2022

Punkt końcowy	Okres interwencji	N	Wartość początkowa	Wartość końcowa
			Średnia (SD)	Średnia (SD)
Albuminy(g/dL)	6 miesięcy	18	4,4 (0,3)	4,5 (0,3)
Glukoza (mg/dL)	6 miesięcy	18	91,2 (5,4)	89,6 (6,0)

E.1.5. Spożycie składników odżywczych

W badaniu Delsoglio 2023b większość (20/23, 87%) pacjentów zastąpiło część swojego wyjściowego preparatu białkozastępczego produktami GMP, a trzech pacjentów przyjmowało produkty GMP dodatkowo do obecnie stosowanych preparatów, aby lepiej zaspokoić swoje zapotrzebowanie na białko. Żaden z pacjentów nie przyjmował produktów badanych jako jedyne źródła białka. Większości pacjentów (17/23, 74%) przepisano jedną dawkę badanego produktu dziennie, 5 pacjentom przepisano dwie dawki dziennie, a 1 pacjentowi przepisano trzy dawki dziennie. Średnie spożycie w okresie badania wyniosło 29,2 g ekwiwalentu białka (SD 13,2, zakres 20–60), przy czym większość (17 z 23 pacjentów, 74%) przyjmowała produkty badane w połączeniu z innymi cGMP-PS. Żaden z pacjentów nie przyjmował produktów badanych jako jedyne PS.

W badaniu Montanari 2022 po 6 miesiącach stosowania GMP zaobserwowano wzrost mediany spożywanych kilokalorii (Tabela 29). Zwiększyła się także podaż Phe w diecie (Tabela 156).

Tabela 155.
Mediana dziennego spożycia składników odżywczych u pacjentów stosujących GMP w badaniu Montanari 2022

Punkt końcowy	Okres interwencji	N	Wartość początkowa	Wartość końcowa
			Mediana [IQR]	Mediana [IQR]
Wartość energetyczna (kcal)	6 miesięcy	9	1690 [101]	1825 [628]
Wartość energetyczna pochodząca z białka (%)	6 miesięcy	9	15,6 [2,7]	13,8 [4,1]
Białko (g)	6 miesięcy	9	73,5 [16,4]	68,3 [17,1]
Białko z substytutu białka (g)	6 miesięcy	9	53 [10,4]	56,7 [12,7]
GMP (%)	6 miesięcy	9	0 [0]	79,3 [47,9]
L-AA (%)	6 miesięcy	9	100 [0]	20,7 [47,9]
Wartość energetyczna pochodząca z węglowodanów (%)	6 miesięcy	9	57,6 [4,1]	57,2 [4,5]
Wartość energetyczna pochodząca z tłuszczu (%)	6 miesięcy	9	27,5 [5]	26,8 [4,3]
Błonnik całkowity (g)	6 miesięcy	9	23,9 [8,4]	23,9 [5,7]
Błonnik rozpuszczalny (g)	6 miesięcy	9	1,3 [0,9]	1,9 [0,4]

Tabela 156.
Podaż Phe w diecie u pacjentów stosujących GMP w badaniu Montanari 2022

Punkt końcowy	Okres interwencji	N	Wartość początkowa	Wartość końcowa
			Mediana [IQR]	Mediana [IQR]
Dzienna podaż Phe (mg/dzień)	6 miesięcy	9	608,6 [588,8]	905 [328,3]

E.1.6. Parametry antropometryczne

W badaniu Montanari 2022 u pacjentów stosujących GMP wskaźnik masy ciała BMI pozostał bez zmian w stosunku do początku badania, natomiast odnotowano wzrost udziału tłuszczu w całkowitej masie ciała (15,2% vs 19,6%, Tabela 157).

Tabela 157.
Parametry antropometryczne u pacjentów stosujących GMP w badaniu Montanari 2022

Punkt końcowy	Okres interwencji	N	Wartość początkowa	Wartość końcowa
			Mediana	Mediana
Masa ciała (kg)	6 miesięcy	9	bd	bd
BMI (kg/m ²)	6 miesięcy	9	18,1 (1,5) ^a	
Masa tłuszczu (kg)	6 miesięcy	9	7,9	9,7
% masy tłuszczu	6 miesięcy	9	15,2%	19,6%
Masa beztłuszczowa (kg)	6 miesięcy	9	42,2	40,4
% masy beztłuszczowej	6 miesięcy	9	84,8%	80,4%

a) Autorzy badania podali, że wskaźnik BMI nie uległ zmianie w okresie badania.

E.1.7. Przestrzeganie diety

Informacje dotyczące przestrzegania zaleceń dotyczących diety raportowano jedynie w jednym badaniu klinicznym. W badaniu Browne 2018 przedstawiono informacje o średnim poziomie przestrzegania diety (*compliance*) GMP. Wyniki wskazały, że dietę GMP przestrzegało 90% pacjentów (Tabela 158).

Tabela 158.
Poziom przestrzegania diety GMP w badaniu Browne 2018

Badanie	Okres interwencji	N	Średnia (SD)
Browne 2018	4 tygodnie	18	90% (20)

E.1.8. Akceptowalność diety

W badaniu Gallagher 2024 chorzy z PKU pozytywnie ocenili preparat GMP, zarówno z zakresie walorów smakowych (62%) jak i odnośnie do prawdopodobnego przestrzegania leczenia tym preparatem (67%) (Tabela 159, Tabela 160).

Akceptowalność produktów opartych o GMP była u większości pacjentów badania Delsoglio 2023b jako świetna lub „Ok” (Tabela 162). Wysoką średnią ocenę akceptowalności uzyskiwały również produkty oparte o GMP oceniane w badaniu Ney 2016 i van Calcar 2009, a ponadto w badaniu Zaki 2016 pacjenci z PKU wskazywali na lepszy smak i sytość posiłków z GMP w porównaniu do wcześniej stosowanych produktów (L-AA, Tabela 163, Tabela 164).

W publikacji Tiele 2019 oceniano wpływ diety GMP na zapach z ust pacjentów. Większość badanych stosujących GMP oceniło, że zapach z ust towarzyszący diecie GMP nie jest dla nich problemem, ani nie wpływa na relacje z przyjaciółmi (Tabela 165, Tabela 166).

Pacjenci stosujący GMP w badaniu Browne 2018 deklarowali poprawę w zakresie odczucia sytości względem stanu przed dietą GMP (Tabela 167).

W badaniu Bensi 2022 pacjenci pozytywnie ocenili dietę GMP w zakresie smaku, łatwości przyjmowania GMP w obecności innych i poza domem oraz poczucia winy w związku z niestosowaniem produktu białkozastępczego (Tabela 161, Wykres 16, Wykres 17, Wykres 18, Wykres 19, Wykres 20).

Tabela 159.
Ocena akceptowalności smaku produktu GMP w badaniu Gallagher 2024

Ocena w skali 1–5	n/N (%)
4–5	13/21 (62%)
1–3	8/21 (38%)

Wynik 5 oznaczał najwyższą ocenę smaku produktu, a wynik 1 – najniższą.

Tabela 160.

Prawdopodobieństwo spożycia całej porcji badanego produktu GMP w badaniu Gallagher 2024

Deklaracja spożycia całej porcji produktu	n/N (%)
Prawdopodobne	14/21 (67%)
Mało prawdopodobne	7/21 (33%)

Tabela 161.

Akceptowalność i przestrzeganie diety GMP w badaniu Bensi 2022

Pytanie	Początek badania	Koniec badania (6 mies.)
	n/N (%)	n/N (%)
1. Jak trudno było ci przyjmować substytuty białka w ciągu ostatnich 7 dni?		
Wcale	7/14 (50%)	8/14 (57%)
Trochę	1/14 (7%)	3/14 (21%)
Dość	5/14 (36%)	2/14 (14%)
Bardzo	0/14 (0%)	0/14 (0%)
Niezwykłe	0/14 (0%)	0/14 (0%)
Nie wiem	1/14 (7%)	1/14 (7%)
2. W ciągu ostatnich 7 dni smak substytutów białka był...		
Wspaniały	0/14 (0%)	1/14 (7%)
Dobry	5/14 (36%)	6/14 (43%)
Ani dobry, ani zły	4/14 (29%)	5/14 (36%)
Zły	4/14 (29%)	1/14 (7%)
Bardzo zły	1/14 (7%)	0/14 (0%)
Nie wiem	0/14 (0%)	1/14 (7%)
3. W ciągu ostatnich 7 dni czułem się niezręcznie, gdy przyjmowałem substytuty białka w obecności innych osób		
Nigdy	7/14 (50%)	7/14 (50%)
Prawie nigdy	2/14 (14%)	4/14 (29%)
Czasami	3/14 (21%)	3/14 (21%)
Prawie zawsze	0/14 (0%)	0/14 (0%)
Zawsze	1/14 (7%)	0/14 (0%)
Nie wiem	1/14 (7%)	0/14 (0%)
4. Czy w ciągu ostatnich 7 dni trudno ci było jeść poza domem z powodu stosowania substytutów białka?		
Nigdy	6/14 (43%)	6/14 (43%)
Prawie nigdy	6/14 (43%)	6/14 (43%)
Czasami	0/14 (0%)	2/14 (14%)
Prawie zawsze	0/14 (0%)	0/14 (0%)
Zawsze	1/14 (7%)	0/14 (0%)
Nie wiem	1/14 (7%)	0/14 (0%)
5. Mam poczucie winy, gdy nie stosuję substytutów białka		
Wcale	1/14 (7%)	0/14 (0%)
Trochę	2/14 (14%)	1/14 (14%)
Dość	5/14 (36%)	4/14 (29%)
Bardzo	4/14 (29%)	8/14 (57%)
Niezwykłe	2/14 (14%)	0/14 (0%)
Brak odpowiedzi	0/14 (0%)	1/14 (7%)

Z 18 pacjentów biorących udział w badaniu 14 udzieliło odpowiedzi na pytania.

Tabela 162.
Akceptowalność produktów GMP w badaniu Delsoglio 2023b

Cecha produktu	Świetny	Dobry	Ok n/N (%)	Zły	Okropny
GMP w proszku					
Wygląd	1/13 (8%)	6/13 (46%)	5/13 (38%)	1/13 (8%)	0/13 (0%)
Zapach	1/13 (8%)	7/13 (54%)	4/13 (30%)	1/13 (8%)	0/13 (0%)
Smak	1/13 (8%)	3/13 (23%)	6/13 (46%)	3/13 (23%)	0/13 (0%)
Konsystencja	1/12 (8%)	5/12 (42%)	2/12 (17%)	4/12 (33%)	0/12 (0%)
Łatwość mieszania	3/13 (23%)	2/13 (15%)	3/13 (23%)	3/13 (23%)	2/13 (15%)
Łatwość przyjmowania	3/13 (23%)	2/13 (15%)	6/13 (47%)	2/13 (15%)	0/13 (0%)
Posmak	2/13 (15%)	2/13 (15%)	6/13 (47%)	3/13 (23%)	0/13 (0%)
Zapach z ust	1/12 (8%)	4/12 (33%)	3/12 (25%)	4/12 (33%)	0/12 (0%)
Ogólna akceptowalność	1/13 (8%)	4/13 (31%)	5/13 (38%)	3/13 (23%)	0/13 (0%)
GMP w płynie					
Wygląd	0/10 (0%)	5/10 (50%)	4/10 (40%)	1/10 (10%)	0/10 (0%)
Zapach	1/10 (10%)	4/10 (40%)	3/10 (30%)	0/10 (0%)	2/10 (20%)
Smak	3/10 (30%)	1/10 (10%)	4/10 (40%)	2/10 (20%)	0/10 (0%)
Konsystencja	2/10 (20%)	3/10 (30%)	5/10 (50%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)
Łatwość mieszania	ND	ND	ND	ND	ND
Łatwość przyjmowania	4/10 (40%)	3/10 (30%)	2/10 (20%)	1/10 (10%)	0/10 (0%)
Posmak	2/9 (22%)	1/9 (11%)	4/9 (45%)	2/9 (22%)	0/9 (0%)
Zapach z ust	1/9 (11%)	1/9 (11%)	4/9 (45%)	1/9 (11%)	2/9 (22%)
Tolerancja produktu	3/10 (30%)	5/10 (50%)	1/10 (10%)	1/10 (10%)	0/10 (0%)
Ogólna akceptowalność	3/10 (30%)	5/10 (50%)	2/10 (20%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)

ND – nie dotyczy

Tabela 163.
Ocena akceptowalności diety GMP w badaniach klinicznych

Narzędzie oceny (pytania)	Okres interwencji	N	Średnia (SE)
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)
Jak oceniasz łatwość przygotowania przyjmowanego produktu?	3 tygodnie	29	5,07 (0,16)
Czy chętnie przyjmujesz produkt 3 razy dziennie?	3 tygodnie	29	4,86 (0,19)
Czy łatwo jest przestrzegać zaleceń żywieniowych stosując dany produkt?	3 tygodnie	29	4,69 (0,16)
Czy przyjmowanie danego produktu jest komfortowe w sytuacjach publicznych?	3 tygodnie	29	4,72 (0,27)

Narzędzie oceny (pytania)	Okres interwencji	N	Średnia (SE)
Czy stosowanie produktu poza domem jest wygodne?	3 tygodnie	29	4,47 (0,23)
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}
			28 (27) ^{a,c}
Jak oceniasz smak przyjmowanego produktu (0 – niedobry smak, 100 pkt. – dobry smak)	240 minuty po posiłku	6	46 (31) ^{a,b}
			36 (28) ^{a,c}
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: Wskaźnik apetytu (appetite score) = [pragnienie jedzenia + głód + (100 - poziom sytości) + PFC] / 4			
Jak silne jest twoje pragnienie jedzenia?	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		
Jak bardzo jesteś głodny?			
Jak najedzony się czujesz?			
Jak myślisz, ile jedzenia możesz zjeść (spodziewane spożycie żywności, PFC)?			
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			
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 akceptowała GMP w formie proszku, co było argumentowane trudnością w jego wymieszaniu z wodą			

a) Grupa otrzymująca GMP.

b) Średnia (SD).

c) Grupa otrzymująca GMP + L-AA.

Tabela 164.

Ocena akceptowalności diety GMP w badaniu Ney 2016 – odpowiedzi pozytywne (takie którym nadano od 4 do 6 punktów)*

Odpowiedzi na pytania	Okres interwencji	n/N (%)
Jak bardzo lubisz przyjmowany produkt?	3 tygodnie	27/29 (93%)
Jak oceniasz łatwość przygotowania przyjmowanego produktu?	3 tygodnie	28/29 (97%)
Czy chętnie przyjmujesz produkt 3 razy dziennie?	3 tygodnie	25/29 (86%)
Czy łatwo jest przestrzegać zaleceń żywieniowych stosując dany produkt?	3 tygodnie	26/29 (90%)

Odpowiedzi na pytania	Okres interwencji	n/N (%)
Czy przyjmowanie danego produktu jest komfortowe w sytuacjach publicznych?	3 tygodnie	23/29 (79%)
Czy stosowanie produktu poza domem jest wygodne?	3 tygodnie	24/29 (83%)

a) 1 – bardzo nie lubię, 2 – nie lubię, 3 – trochę nie lubię, 4 – trochę lubię, 5 – lubię, 6 – bardzo lubię.

Tabela 165.

Ocena akceptowalności diety GMP w badaniu Tiele 2019

Odpowiedzi na pytania	Okres interwencji	n/N (%)
Pytanie 1. Czy lubisz/nie lubisz smak stosowanego produktu?		
Bardzo nie lubię smaku produktu	7 dni	5/20 (25%)
Nie lubię smaku produktu	7 dni	2/20 (10%)
Smak jest neutralny	7 dni	5/20 (25%)
Lubię smak produktu	7 dni	4/20 (20%)
Bardzo lubię smak produktu	7 dni	4/20 (20%)
Pytanie 2. Czy martwisz się zapachem z ust?		
W ogóle się nie martwię	7 dni	9/20 (45%)
Trochę się martwię	7 dni	7/20 (35%)
Zapach z ust jest dla mnie neutralny	7 dni	1/20 (5%)
Przeważnie się martwię	7 dni	3/20 (15%)
Bardzo się martwię	7 dni	0/20 (0%)
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%)
Trochę zauważają / komentują zapach z moich ust	7 dni	7/20 (35%)
Zapach z moich ust jest dla innych neutralny	7 dni	0/20 (0%)
Przeważnie inni zauważają / komentują zapach z moich ust	7 dni	0/20 (0%)
Zapach z moich ust jest bardzo zauważalny / komentowany przez innych	7 dni	0/20 (0%)
Pytanie 4. O jakiej porze dnia zapach z ust jest najsilniejszy?		
Poranek	7 dni	8/20 (40%)
Obiad	7 dni	2/20 (10%)
Popołudnie	7 dni	5/20 (25%)
Wieczór	7 dni	0/20 (0%)
Zaraz po spożyciu preparatu białkozastępczego	7 dni	6/20 (30%)
Nie jest silny w żadnej porze dnia	7 dni	2/20 (10%)
Pytanie 5. Czy zapach z ust wpływa na relacje z przyjaciółmi?		
W ogóle nie wpływa	7 dni	19/20 (95%)
Trochę wpływa	7 dni	0/20 (0%)
Jest neutralny	7 dni	0/20 (0%)
Przeważnie wpływa	7 dni	1/20 (5%)
Bardzo wpływa	7 dni	0/20 (0%)

Tabela 166.

Ocena wpływu stosowania danego produktu GMP w porównaniu z preparatem L-AA na zapach z ust w badaniu Tiele 2019

Pytanie	Okres interwencji	TAK n/N (%)	NIE n/N (%)
Czy przykry zapach z ust ma większy związek ze spożywaniem L-AA w porównaniu z GMP?	7 dni	19/20 (95%)	0/20 (0%)
Czy przykry zapach z ust ma większy związek ze spożywaniem GMP w porównaniu z L-AA?	7 dni	1/20 (5%)	17/20 (85%)

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

Tabela 167.

Różnica w poczuciu sytości, głodu oraz pragnienia jedzenia względem wartości początkowych dla diety GMP w badaniu Browne 2018 (skala VAS)

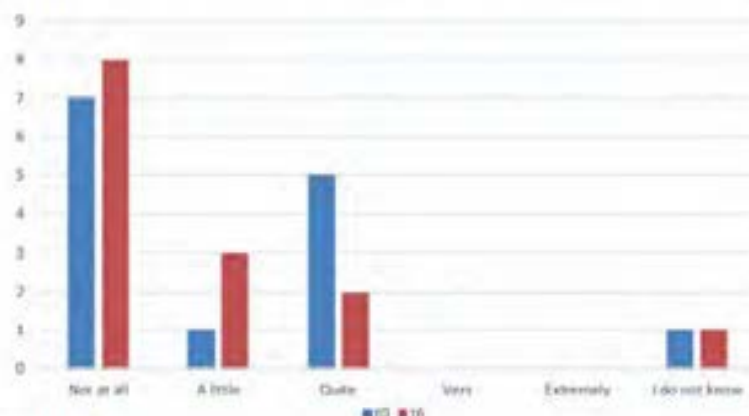
Parametr	N	GMP				p
		Wartości początkowe (mm); średnia (SEM)	Wartości końcowe (mm); średnia (SEM)	Różnica względem wartości początkowej		
				Wartości bezwzględne	%	
Poziom sytości	18	48 (2) ^b	62 (4) ^b	14	29%	0,002*
Głód	18	46 (4) ^b	36 (5) ^b	10	-22%	0,067*
Pragnienie jedzenia	18	51 (4) ^b	42 (4)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

a) Wartość p raportowana przez autorów badania.

b) Wartość odczytana z wykresu.

Wykres 16.

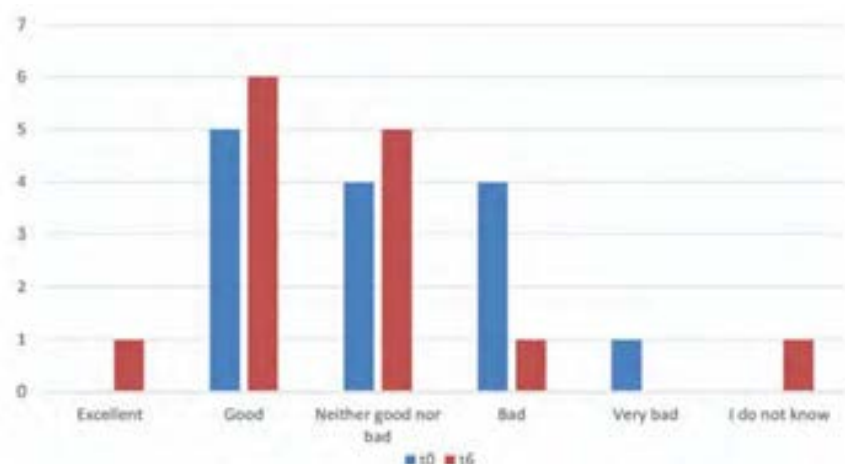
Odpowiedzi pacjentów stosujących GMP na pytanie „Jak trudno było ci przyjmować substytuty białka w ciągu ostatnich 7 dni?” w badaniu Bensi 2022



Źródło wykresu: Bensi 2022 [66]. N = 14.

Wykres 17.

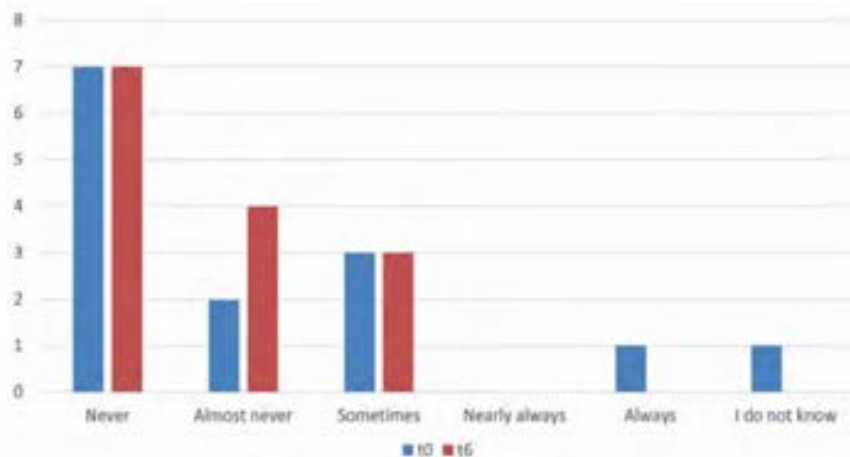
Odpowiedzi pacjentów stosujących GMP na pytanie „W ciągu ostatnich 7 dni smak substytutów białka był...” w badaniu Bensi 2022



Źródło wykresu: Bensi 2022 [66]. N = 14.

Wykres 18.

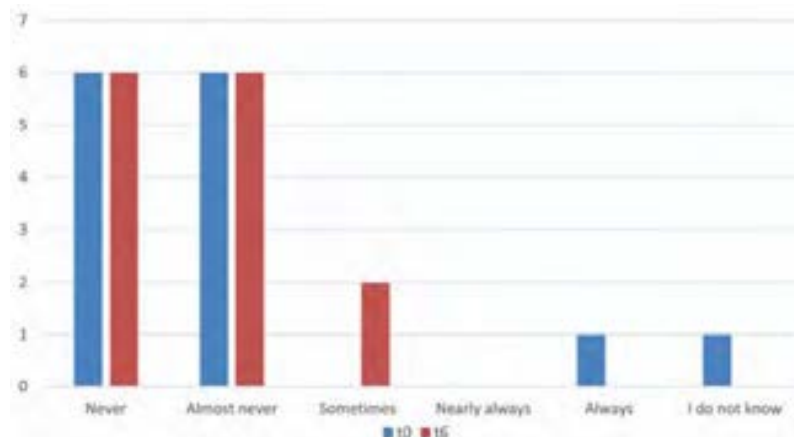
Odpowiedzi pacjentów stosujących GMP na pytanie „W ciągu ostatnich 7 dni czułem się niezręcznie, gdy przyjmowałem substytutu białka w obecności innych osób” w badaniu Bensi 2022



Źródło wykresu: Bensi 2022 [66]. N = 14.

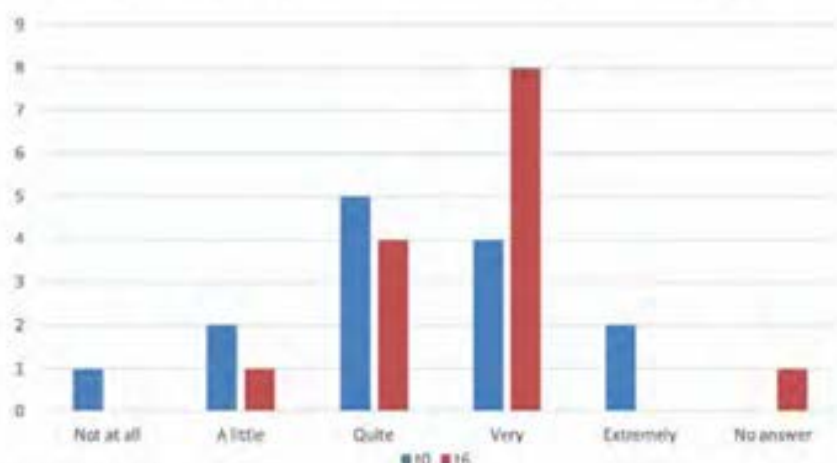
Wykres 19.

Odpowiedzi pacjentów stosujących GMP na pytanie „Czy w ciągu ostatnich 7 dni trudno ci było jeść poza domem z powodu stosowania substytutów białka?” w badaniu Bensi 2022



Źródło wykresu: Bensi 2022 [66]. N = 14.

Wykres 20.
Odpowiedzi pacjentów stosujących GMP na pytanie „Mam poczucie winy, gdy nie stosuję substitutów białka” w badaniu Bensl 2022



Źródło wykresu: Bensl 2022 [66]. N = 14.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu Ney 2016 w grupie stosującej GMP u żadnego pacjenta nie wystąpiło jakiejkolwiek zdarzenie niepożądane, jak również ciężkie zdarzenie niepożądane (Tabela 168). W badaniu Delsoglio 2023b raportowano zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym. Większość pacjentów (n = 9) przyjmujących GMP w proszku nie miała żadnych objawów ze strony przewodu pokarmowego lub nie wystąpiły żadne nowe objawy, przy czym 2 pacjentów zgłosiło poprawę w zakresie zaparć (n = 1) i nudności (n = 1). Również pacjenci przyjmujący GMP w płynie zgłaszali poprawę w zakresie tolerancji pokarmowej, w tym wzdęć (n = 4), odbijania (n = 4), zaparć (n = 2) i nudności (n = 1, Tabela 170, Wykres 21, Wykres 22).

W pozostałych badaniach nie raportowano punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem.

Tabela 168.
Bezpieczeństwo GMP w badaniu Ney 2016

Punkt końcowy	n/N (%)
AE (inne niż SAE)	0/32 (0%)
SAE	0/32 (0%)

Dane pochodzą z raportu NCT01428258.

Tabela 169.
Bezpieczeństwo GMP w badaniu Delsoglio 2023b

Punkt końcowy	n/N (%)
Łagodny dyskomfort w jamie brzusznej i silne odbijanie	1/23 (4%)
Umiarkowane wzdęcia i umiarkowane odbijanie	1/23 (4%)

Tabela 170.

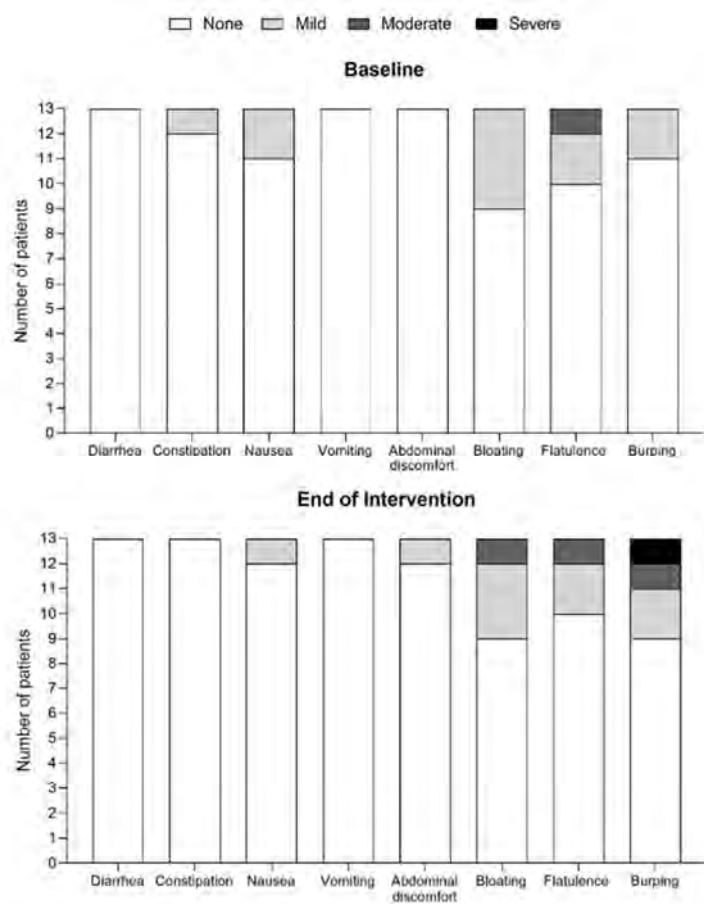
Zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym w badaniu Delsoglio 2023b

Punkt końcowy	Brak n/N (%)	Łagodny n/N (%)	Umiarkowany n/N (%)	Silny n/N (%)
Wartości początkowe				
Biegunka	23/23 (100%)	0/23 (0%)	0/23 (0%)	0/23 (0%)
Zaparcia	20/23 (87%)	3/23 (13%)	0/23 (0%)	0/23 (0%)
Nudności	20/23 (87%)	2/23 (9%)	1/23 (4%)	0/23 (0%)
Wymioty	23/23 (100%)	0/23 (0%)	0/23 (0%)	0/23 (0%)
Dyskomfort w jamie brzusznej	20/23 (87%)	1/23 (4%)	2/23 (9%)	0/23 (0%)
Wzdęcia	15/23 (65%)	7/23 (30%)	0/23 (0%)	1/23 (4%)
Gazy jelitowe	12/23 (52%)	6/23 (26%)	5/23 (22%)	0/23 (0%)
Odbijanie	14/23 (61%)	6/23 (26%)	3/23 (13%)	0/23 (0%)
Wartości końcowe				
Biegunka	23/23 (100%)	0/23 (0%)	0/23 (0%)	0/23 (0%)
Zaparcia	23/23 (100%)	0/23 (0%)	0/23 (0%)	0/23 (0%)
Nudności	21/23 (91%)	2/23 (9%)	0/23 (0%)	0/23 (0%)
Wymioty	23/23 (100%)	0/23 (0%)	0/23 (0%)	0/23 (0%)
Dyskomfort w jamie brzusznej	21/23 (91%)	1/23 (4%)	1/23 (4%)	0/23 (0%)
Wzdęcia	15/23 (65%)	6/23 (26%)	2/23 (9%)	0/23 (0%)
Gazy jelitowe	13/23 (57%)	9/23 (39%)	1/23 (4%)	0/23 (0%)
Odbijanie	14/23 (61%)	7/23 (30%)	1/23 (4%)	1/23 (4%)

Wartości odczytane z wykresu. N=23 (13 pacjentów stosujących GMP w postaci proszku i 10 stosujących GMP w postaci płynu).

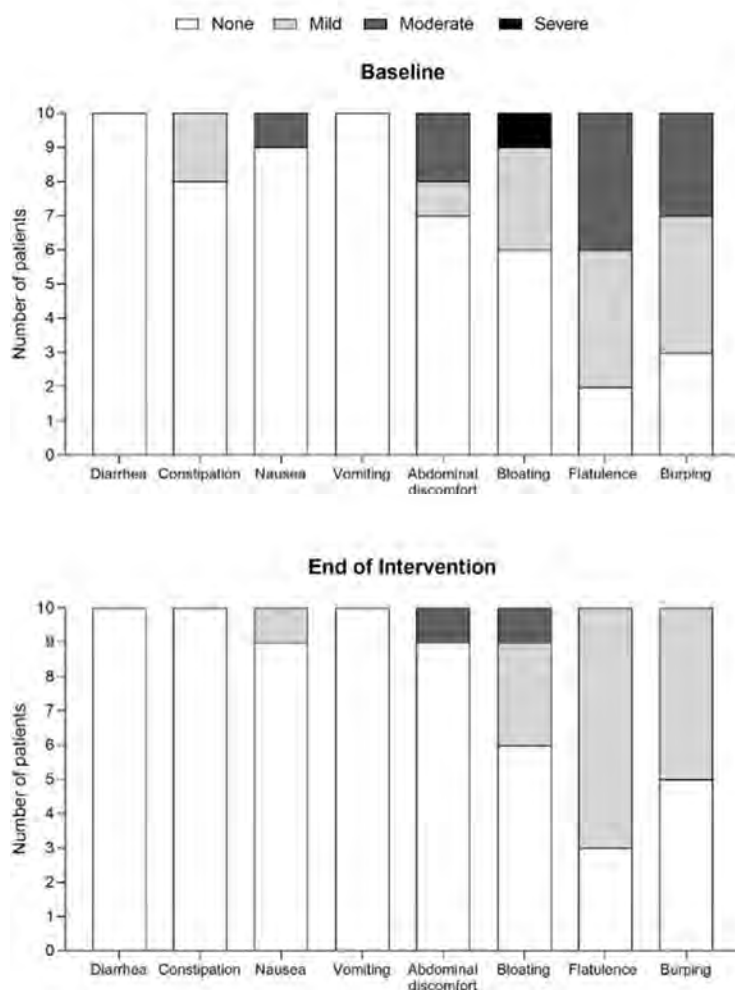
Wykres 21.

Dolegliwości żołądkowo-jelitowe dla porównania wartości wyjściowych i końcowych u pacjentów stosujących GMP w postaci proszku w badaniu Delsoglio 2023b



Wykres 22.

Dolegliwości żołądkowo-jelitowe dla porównania wartości wyjściowych i końcowych u pacjentów stosujących GMP w postaci płynu w badaniu Delsoglio 2023b



E.1.9. Jakość życia i ocena neuropsychologiczna

Ocena jakości życia związana ze stosowaniem diety GMP 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).

Według autorów badania otrzymane wyniki wykazały, że oceniony kwestionariuszem BRIEF stan neuropsychologiczny pacjentów stosujących produkty białkozastępcze oparte o GMP mieścił się w normie wynoszącej <50 punktów (Tabela 171).

Wyniki dotyczące wszystkich składowych testu Wykonawczej Funkcji Delis-Kaplan wskazywały na brak występowania u pacjentów stosujących produkty oparte o GMP większych odstępstw od przyjętej wartości normy (średnia norma = 10 (SD = 3); Tabela 172).

Ocena neuropsychologiczna pacjentów stosujących preparaty oparte o GMP na podstawie Baterii Neuropsychologicznych Komputerowych Testów z Cambridge wykazała wyższą w stosunku do średniej wartości normatywnej (0; SD = 1)) wydajność neuropsychologiczną w niemal wszystkich ocenianych domenach z wyjątkiem myślenia początkowego. Wyjątek stanowiła domena „Problem rozwiązany w minimalnej liczbie ruchów” gdzie uzyskano wynik nieco niższy niż norma (Tabela 173).

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 171.

Ocena neuropsychologiczna BRIEF u pacjentów stosujących GMP w badaniu Ney 2016

Punkt końcowy	Okres interwencji	N	Średnia (SE)
Globalny wskaźnik funkcji poznawczych (GEC)	3 tygodnie	30	49,0 (1,8)
Indeks metapoznawczy	3 tygodnie	30	49,7 (1,6)
Indeks behawioralny	3 tygodnie	30	48,6 (2,0)

GEC – globalny wskaźnik funkcji poznawczych (ang. Global Executive Composite).

Tabela 172.

Test Wykonawczej Funkcji Delis-Kaplan u pacjentów stosujących GMP w badaniu Ney 2016^a

Punkt końcowy	Okres interwencji	N	Średnia (SD)
Płynność werbalna			
Fluencja literowa	3 tygodnie	30	9,00 (3,01)
Fluencja kategoryalna	3 tygodnie	30	10,23 (3,17)
Fluencja kategoryalna przełączenia	3 tygodnie	30	9,63 (3,59)
Przełączenie (trafność całkowita)	3 tygodnie	30	10,10 (3,14)
Fluencja literowa vs kategoryalna	3 tygodnie	30	8,77 (3,86)
Przełączanie vs fluencja	3 tygodnie	30	9,43 (3,70)
Przełączanie (odsetek z trafnym przełączeniem)	3 tygodnie	30	10,97 (2,51)
Płynność figuralna			
Wypełnione kropki	3 tygodnie	30	9,80 (2,91)
Tylko puste kropki	3 tygodnie	30	9,53 (3,26)
Przełączanie	3 tygodnie	30	10,27 (2,69)
Fluencja projektowania	3 tygodnie	30	10,27 (3,36)
Wypełnione + puste kropki	3 tygodnie	30	9,97 (2,87)
Przełączanie vs kontrast	3 tygodnie	30	10,30 (2,12)
Procentowa wartość projektu	3 tygodnie	30	9,37 (2,57)

Dane normatywne: Średnie = 10; SD = 3.

a) 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 tabeli wszędzie przyjęto N = 30.

Tabela 173.

Ocena neuropsychologiczna na podstawie Baterii Neuropsychologicznych Komputerowych Testów z Cambridge u pacjentów stosujących GMP w badaniu Ney 2016^a

Punkt końcowy	Okres interwencji	N	Średnia (SD)
Planowanie poznawcze			
Myślenie początkowe	3 tygodnie	24	0,184 (0,81)
Myślenie sekwencyjne	3 tygodnie	24	0,078 (1,29)
Problem rozwiązany w minimalnej liczbie ruchów	3 tygodnie	24	-0,52 (1,02)
Pamięć przestrzenna			
Zakres pamięci przestrzennej	3 tygodnie	24	0,201 (1,08)
Przestrzenna pamięć robocza			
Pomiędzy błędami	3 tygodnie	24	0,014 (0,97)
Strategia	3 tygodnie	24	0,080 (1,12)

Wyższy wynik oznacza lepszą ocenę.

a) 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.

Aneks F. Formularze stosowane w analizie klinicznej

F.1. Formularze oceny wiarygodności badań randomizowanych

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	
Projekt badania	
☐	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Komparator:
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
1 ^o punkt końcowy:	
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.	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☐	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	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):	
☐	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☐	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☐	Protokół badania
☐	Plan analizy statystycznej (SAP)
☐	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
☐	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
☐	Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐	Wniosek do komisji etyki badań
☐	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Osobista komunikacja z badaczem
☐	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/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: 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		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
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?		
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 niezasłепione 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	Punktacja
Czy badanie było wielośrodkowe?	
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

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