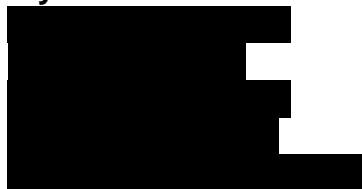


DIETA ELIMINACYJNA PKU COOLER® W FENYLOKETONURII

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0

Wykonawca:



Autorzy:



Warszawa, 11 kwietnia 2013 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none">• Koncepcja analizy;• Koordynacja prac nad raportem;• Kontrola jakości
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none">• Opis wyboru komparatorów;• Analiza systemu refundacji;• Tworzenie strategii wyszukiwania;• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;• Opracowywanie wyników i wniosków• Opis ograniczeń i dyskusji;• Kontrola obliczeń
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none">• Opis problemu zdrowotnego;• Wyszukiwanie i opis wytycznych postępowania;• Opis wyboru komparatorów;• Analiza systemu refundacji;• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;• Charakterystyka badań włączonych;• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie Nestle Polska S.A., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.

Spis treści

ANALIZA KLINICZNA.....	1
Indeks skrótów	9
Streszczenie.....	11
CEL 11	
METODYKA	11
WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO ..	12
Skuteczność kliniczna.....	14
Bezpieczeństwo	16
WNIOSKI.....	16
1. Cel analizy	18
2. Metodyka	18
3. Problem zdrowotny – fenylketonuria	20
3.1. Populacja docelowa.....	20
3.2. Definicja i klasyfikacja.....	20
3.3. Epidemiologia	22
3.4. Etiologia.....	23
3.5. Patomechanizm	23
3.6. Objawy.....	24

3.7. Rozpoznanie.....	27
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze.....	28
3.9. Leczenie	28
3.9.1. Wytyczne i rekomendacje zagraniczne	30
3.9.2. Wytyczne i rekomendacje polskie	37
3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	38
4. Interwencja – PKU Cooler®	39
4.1. Charakterystyka interwencji	39
4.2. Szczegółowy skład interwencji.....	40
5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....	43
5.1. Charakterystyka komparatorów	48
5.1.1. Szczegółowy skład komparatorów	57
6. Analiza systemu refundacji	70
6.1. Sposób finansowania diet eliminacyjnych w leczeniu fenyloketonurii stanowiących komparatory	70
6.2. Sposób finansowania środka spożywczego PKU Cooler®	75
7. Przegląd systematyczny.....	76
7.1. Źródła danych	76
7.2. Selekcja odnalezionych badań	77
7.3. I etap przeglądu – badania wtórne.....	77

7.3.1.	Strategia wyszukiwania.....	77
7.3.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	78
7.3.3.	Badania włączone.....	79
7.4.	II etap przeglądu – badania pierwotne.....	81
7.4.1.	Strategia wyszukiwania.....	81
7.4.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	82
7.4.3.	Badania włączone.....	84
7.5.	Ocena jakości badań.....	86
7.6.	Analiza statystyczna.....	87
7.7.	Charakterystyka włączonych badań pierwotnych.....	90
7.7.1.	Metodyka.....	90
7.7.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia chorych.....	97
7.7.3.	Charakterystyka chorych włączonych do badań.....	103
7.7.4.	Stosowane interwencje.....	112
7.7.5.	Punkty końcowe.....	116
7.7.6.	Ocena homogeniczności.....	131
7.8.	Ocena skuteczności PKU Cooler® względem komparatorów.....	131
7.8.1.	Parametry świadczące o akceptowalności produktu.....	133
7.8.2.	Parametry opisujące spożywanie posiłków oraz związane z nimi samopoczucie opiekuna.....	141

7.8.3. Straty produktu.....	144
7.8.4. Parametry świadczące o kontroli poziomu Phe we krwi.....	144
7.8.5. Parametry biochemiczne.....	151
7.8.6. Parametry świadczące o spożyciu składników pokarmowych.....	160
7.8.7. Parametry wzrostu i masy ciała	171
7.9. Podsumowanie oceny skuteczności	176
7.10. Ocena bezpieczeństwa PKU Cooler® względem komparatorów	182
8. Ograniczenia	182
9. Wnioski końcowe	184
10. Dyskusja	186
11. Załączniki.....	189
11.1. Badanie ankietowe wśród ekspertów.....	189
11.1.1. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	189
11.1.2. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	197
11.1.3. [REDACTED] [REDACTED]	205

11.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	213
11.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	215
11.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	218
11.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	220
11.5.1. Badania dotyczące PKU Cooler®.....	220
11.5.2. Badania dotyczące ██████████.....	229
11.5.3. Badania dotyczące ██████████.....	235
11.5.4. Badania dotyczące ██████████.....	239
11.5.5. Badania dotyczące ██████████.....	244
11.6. Skale oceny jakości badań	250
11.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	254
12. Spis tabel	259
13. Spis rysunków.....	261
14. Bibliografia	262

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
α-ET	ang. <i>α-tocopherol equivalent</i> – równoważnik α-tokoferolu
█	█
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
b/d	brak danych
BH4	ang. <i>tetrahydrobiopterin</i> – tetrahydrobiopteryna
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała, obliczany jako stosunek masy ciała [kg] do wzrostu [m] podniesionego do kwadratu
CCT	ang. <i>clinical controlled trial</i> – kontrolowana próba kliniczna
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
█	█
DHA	ang. <i>docosahexaenoic acid</i> – kwas dokozaheksaenowy
█	█
EPA	ang. <i>eicosapentaenoic acid</i> – kwas eikozapentaenowy
█	█
█	█
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HPA	ang. <i>hyperphenylalaninemia</i> – hiperfenyloalaninemia
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
LC-PUFA	ang. <i>long chain poly-unsaturated fatty acids</i> – długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MPKU	ang. <i>maternal phenylketonuria</i> – zespół fenylketonurii matczynej
█	█
MS/MS	ang. <i>tandem mass spectrometry</i> – tandemowa spektrometria mas

Skrót	Rozwinięcie
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NE	ang. <i>niacin equivalent</i> - równoważnik niacyny
█	█
█	█
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
█	█
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PAH	ang. <i>phenylalanine hydroxylase</i> – hydroksylaza fenyloalaninowa
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
Phe	ang. <i>phenylalanine</i> – fenyloalanina
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKU	ang. <i>phenylketonuria</i> – fenyloketonuria
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
RCT	ang. <i>randomised controlled trial</i> – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RE	ang. <i>retinol equivalent</i> – równoważnik retinolu
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
█	█

Streszczenie

CEL

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*) celem analizy klinicznej dla diety eliminacyjnej PKU Cooler® stosowanej w fenylketonurii było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w diety eliminacyjnej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* analiza kliniczna zawiera:

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

- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.

Przeegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]
- [Redacted text block]

- [Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

Skuteczność kliniczna

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

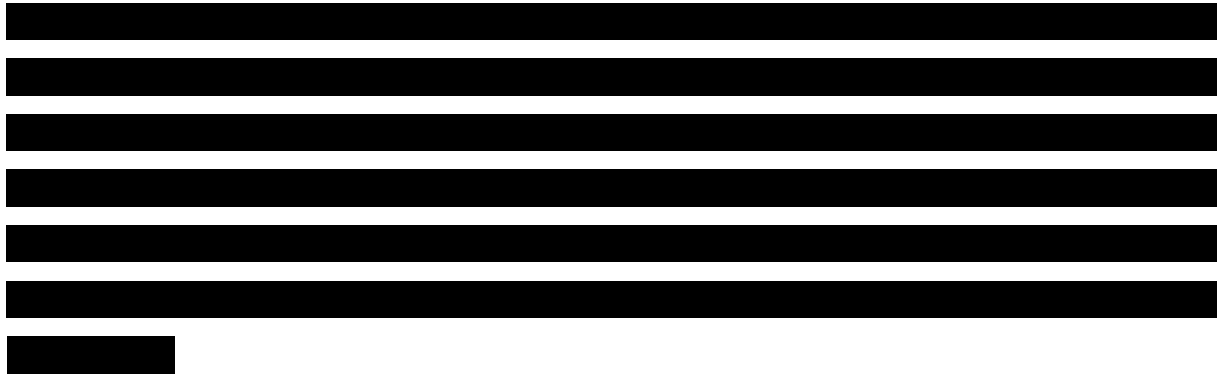
Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Z wyżej opisanych wniosków wynika, iż zasadnym jest stosowanie produktu PKU Cooler® w praktyce klinicznej i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część A2 – Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym)*, tworząc dla tego produktu odrębną grupę limitową. Grupa ta zostanie opisana jako: Dieta eliminacyjna w fenylketonurii gotowa do użycia, w płynie, skondensowana, porcjowana zawierająca DHA przeznaczona dla dzieci powyżej 3 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [51] celem analizy klinicznej dla diety eliminacyjnej PKU Cooler® stosowanej w fenyloketonurii jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w diety eliminacyjnej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;

- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przegląd systematyczny zawiera:

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

- charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – fenylketonuria

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla diety eliminacyjnej PKU Cooler® stanowią dzieci powyżej 3 r. ż. oraz dorośli chorzy na fenylketonurię, w tym kobiety w ciąży.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Fenylketonuria (PKU) (E.70.0 wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10) to wrodzona, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny choroba metaboliczna, związana z zaburzeniami przemiany aminokwasów [16]. W skutek mutacji genetycznej następuje nadmierne gromadzenie się fenylalaniny (Phe, ang. *phenylalanine*) oraz jej metabolitów we krwi i płynach ustrojowych, co

skutkuje nieodwracalnym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które głównie objawia się upośledzeniem umysłowym i zaburzeniami neurologicznymi.

Stężenie Phe we krwi powyżej 2 mg/dl (120 $\mu\text{mol/l}$) określa się mianem hiperfenyloalaninemii (HPA, ang. *hyperphenylalaninemia*). W zdecydowanej większości przypadków (blisko 98%) defekt ten związany jest z brakiem lub ograniczoną aktywnością hydroksylazy fenyloalaninowej (PAH, ang. *phenylalanine hydroxylase*). W przypadku HPA wynikającej z defektu PAH wymienia się następujące postacie:

- fenyloketonuria o ostrym przebiegu (klasyczna PKU);
- fenyloketonuria o łagodnym przebiegu (łagodna PKU);
- łagodna hiperfenyloalaninemia (łagodna HPA) [16, 19].

Pozostałe przypadki (nietypowe postacie PKU) dotyczą defektów związanych z biosyntezą lub metabolizmem kofaktora tetrahydrobiopteryny (BH₄, ang. *tetrahydrobiopterin*) [19].

W klasycznej PKU, która jest najcięższą postacią tej choroby, aktywność PAH wynosi poniżej 1% normalnej aktywności, natomiast zawartość Phe dochodzi do stężenia ponad 1200 $\mu\text{mol/l}$. W łagodnej PKU stężenie Phe wynosi 600-1200 $\mu\text{mol/l}$, w łagodnej HPA poniżej 600 $\mu\text{mol/l}$ [13].

Obecnie narastającym problemem, mimo istniejącej wiedzy na temat choroby, jest zespół matczynej fenyloketonurii (MPKU, ang. *maternal phenylketonuria*), który prowadzi do uszkodzenia płodu, ze względu na utrzymujące się wysokie stężenie Phe we krwi ciężarnej kobiety. Zwiększa także ryzyko wystąpienia powikłań przebiegu ciąży. Badania przesiewowe w tym kierunku w Polsce wprowadzono na terenie całego kraju w 1976 r. [16]. Przed ich wprowadzeniem kobiety chore na PKU rzadko zachodziły w ciążę m.in. ze względu na fakt, że były upośledzone umysłowo [47]. Obecnie coraz więcej kobiet chorych na PKU, które zostały poddane leczeniu

po rozpoznaniu choroby dzięki badaniom przesiewowym, osiąga wiek dojrzały, dlatego problem ten staje się tym bardziej istotny [16].

3.3. Epidemiologia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

I

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.4. Etiologia

Przyczyną etiologiczną PKU jest mutacja punktowa genu PAH, który odpowiada za aktywność enzymu hydroksylazy fenylalaninowej, biorącego udział w metabolizmie fenylalaniny. PAH jest enzymem wątrobowym, odpowiedzialnym za katalizę konwersji Phe do tyrozyny przy pomocy żelaza, tlenu cząsteczkowego oraz kofaktora tetrahydrobiopteryny (BH₄). Istnieje wiele rodzajów mutacji (m.in. mutacje punktowe), ale wszystkie z nich przyczyniają się do powstawania nieaktywnych form enzymu PAH [13, 16].

Wśród mutacji można wyróżnić 3 grupy, które w różnym stopniu ograniczają aktywność PAH: mutacje silne (S), pośrednie (P) i łagodne (Ł). Połączenie dwóch silnych rodzajów mutacji powoduje wystąpienie klasycznej PKU [16].

PKU to choroba genetyczna dziedziczona w sposób recesywny. Oznacza to, że dziecko musi odziedziczyć wadliwy allel od obojga rodziców, aby choroba mogła się rozwinąć [13]. Jeżeli dziecko odziedziczy tylko jeden wadliwy gen, jest zdrowym nosicielem choroby [8].

3.5. Patomechanizm

Źródłem Phe są białka pokarmowe (stanowi ona od 3 do 7% ich masy). Mutacje w genie PAH prowadzą do ograniczenia lub braku aktywności tego enzymu, czego konsekwencją jest nadmierne gromadzenie się Phe i jej metabolitów we krwi. Działanie toksyczne metabolitów Phe polega na zaburzeniu tworzenia osłonek mielinowych w aksonach ośrodkowego układu nerwowego. Prowadzi to do najistotniejszego objawu klinicznego, jakim jest nieodwracalne upośledzenie umysłowe [14].

3.6. Objawy

Rozwój płodu obciążonego fenylketonurią odbywa się prawidłowo, gdyż deficyt enzymatyczny jest wyrównany wystarczająco wysoką aktywnością enzymu heterozygotycznej matki. W związku z tym dziecko chore na fenylketonurię rodzi się pozornie zdrowe. Nie ma objawów klinicznych charakterystycznych dla choroby, a opóźnienie rozwoju umysłowego może rozwijać się w sposób niezauważony nawet przez kilka pierwszych miesięcy życia [16].

Dopiero po ekspozycji na Phe (mleko matki) choroba stopniowo się rozwija. Phe zaczyna gromadzić się w organizmie ze względu na zahamowanie jej przemiany. Stały przyrost jej stężenia w płynach ustrojowych, wtórne zaburzenia w przemianie tyrozyny i tryptofanu, a także metabolity jej przemiany skutkują wystąpieniem niecharakterystycznych wczesnych objawów PKU. W 50% przypadków występują one w pierwszych tygodniach i miesiącach życia noworodka (zwykle ok. 3 miesiąca życia), o ile choroba nie została wykryta w teście przesiewowym i nie rozpoczęto jej leczenia [16].

Początkowe objawy nieleczonej PKU to:

- nawracające uporczywe wymioty niepowodujące zahamowania przyrostu masy ciała;
- niecharakterystyczne zmiany skórne, które mogą przypominać zmiany alergiczne lub zapalne (wypryskopodobny lub rozległy łojotokowy rumień skóry, tendencja do suchości i nadwrażliwości skóry);

- zaburzenia barwnikowe: osłabiona pigmentacja (dzieci chore na fenyloketonurię zwykle mają jasną karnację, są jasnowłose i jasnookie);
- objawy neurologiczne (zmniejszone napięcie mięśniowe, nadpobudliwość, małogłowie, drgawki, drżenie mięśniowe, zaburzenia zachowania);
- „mysi” lub „stęchły” zapach spowodowany wydalaniem kwasu ortohydroksyfenylooctowego wraz z moczem i potem (zwykle jest to pierwszy objaw, może wystąpić ok. 2. miesiąca życia);
- stopniowo narastające opóźnienie rozwoju ruchowego (tempo różni się u poszczególnych chorych) [14, 16].

Do kolejnych objawów zalicza się:

- pogłębiające się zaburzenia neurologiczne z napadami padaczkowymi;
- znaczny stopień upośledzenia rozwoju umysłowego (iloraz inteligencji chorych waha się w granicach 20-40 w Skali Inteligencji Werschlera);
- upośledzenie rozwoju motorycznego (m.in. zaburzenia postawy, chodu, hipotonia mięśniowa, zeszywnienie stawów);
- zaburzenia zachowania [16].

Do najczęstszych zaburzeń zachowania i innych zaburzeń psychopatologicznych u osób nieleczonych zalicza się:

- agresję;
- autoagresję;
- drażliwość;
- krótki czas uwagi;
- nadpobudliwość;
- napadowe wybuchy złości;
- niekontrolowane ataki wściekłości;
- niepokój i lęk;
- pobudzenie psychomotoryczne;
- stany przypominające zachowania autystyczne;
- stany psychotyczne;

- zaburzenia snu;
- zachowania destruktywne [16].

Wśród najczęstszych zaburzeń neurologicznych u osób nieleczonych wymienia się:

- drgawki przed ukończeniem pierwszego roku życia (u niemowląt zwykle napady zgięciowe, u dorosłych napady typu grand mal);
- hiperkineza postaci drżenia, miolkonii, atetozy;
- mikrocefalię;
- niedorozwój umysłowy;
- niemożność chodzenia, chód atetotyczny;
- niemożność mówienia;
- stereotypie ruchowe (u starszych chorych);
- wygórowane odruchy głębokie i powierzchniowe;
- zespoły spastyczne o charakterze para-, quadri, lub tetraplegii;
- zmniejszone lub zwiększone napięcie mięśniowe [16, 20].

Z reguły rozwój fizyczny jest prawidłowy, jednak istnieją charakterystyczne anomalie rozwojowe, odznaczające się w wyglądzie zewnętrznym chorego. Zalicza się do nich:

- czasem niedorozwój fizyczny, wyniszczenie;
- duże odstępy między zębami;
- hipoplazję szkliwa;
- wystającą szczękę [16].

Objawy zaobserwowane u noworodków urodzonych przez kobiety chore na PKU to:

- małogłowie;
- upośledzenie umysłowe;
- hipotrofia wewnątrzmaciczna;
- wady serca;
- niedorozwój żuchwy i szczęki;
- płaska nasada nosa;
- przetoka tchawiczna-przetykowa;

- wady układu moczowego;
- wąska górna warga;
- wydłużona rynienka podnoskowa;
- zaćma;
- zarośnięcie przełyku;
- zespół Pierre'a-Robina;
- wady układu kostnego;
- wrodzone zwichnięcie stawu biodrowego;
- zez [16].

3.7. Rozpoznanie

Ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie testów przesiewowych noworodków w kierunku PKU, których wykonanie w Polsce jest obligatoryjne. Początkowo badania prowadzone były za pomocą testu Guthrie, jednak obecnie stosuje się ilościową metodę kolometryczną. Inne metody analityczne to:

- tandemowa spektrometria mas (MS/MS, ang. *tandem mass spectrometry*);
- metoda fluorymetryczna;
- metoda chromatograficzna [16].

Próbkę krwi z pięty dziecka, potrzebną do przeprowadzenia testu, zaleca się pobrać po ukończeniu 48 godzin życia (w 3. dobie) [21]. W przypadku podwyższonego stężenia Phe przeprowadzana jest diagnostyka różnicowa i ustalanie jej przyczyn. Potwierdzenia rozpoznania dokonuje się przy pomocy oznaczenia stężenia Phe oraz tyrozyny we krwi, zwykle w warunkach klinicznych [20]. Za prawidłowe stężenie Phe uznaje się wynik poniżej 2,8 mg/dl. W przypadku stężenia równego lub większego 2,8 mg/dl wymagane jest powtórne badanie, wykonywane w oznaczeniu podwójnym. Stężenie na poziomie 4 mg/dl uznawane jest za prawidłowe, natomiast wynik w przedziale 4-8 mg/dl poddawany jest weryfikacji w kolejnym badaniu w kropli krwi w bibule. Przy stężeniu Phe utrzymującym się powyżej 4 mg/dl (oraz przy stężeniu ponad 8 mg/dl w badaniu podstawowym), dziecko wzywa się do poradni błędów

metabolicznych na konsultację. Potwierdzenie podwyższonego stężenia jest konieczne, aby wykluczyć HPA przejściową, która może występować m.in. u wcześniaków. Kolejny krok to diagnostyka różnicowa HPA [16]. Zaleca się przeprowadzenie testu obciążenia BH4, aby ustalić, czy przyczynę HPA stanowi deficyt BH4 (jeśli wynik testu jest dodatni, stwierdza się nietypową postać PKU). W każdym przypadku ocenia się także profil wydalanych w moczu bioptryn. Ostateczne rozpoznanie może być następujące: PKU klasyczna, PKU łagodna, łagodna HPA lub nietypowa postać PKU (postacie te szerzej opisano w rozdziale 3.2) [16, 20]. Do rozpoznania nietypowych postaci PKU niezbędne są dodatkowe badania biochemiczne [20]. Rozróżnienie typu jest istotne ze względu na to, że łagodne formy HPA nie wymagają leczenia lub leczone są jedynie w ograniczonym zakresie [19].

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Rokowanie w PKU uzależnione jest od szybkiego rozpoznania choroby oraz od wprowadzenia wczesnego leczenia (stosowania restrykcyjnej diety niskofenyloalaninowej) od pierwszych dni życia noworodka, dzięki czemu można uniknąć upośledzenia dziecka oraz zapobiec wystąpieniu objawów oraz następstw choroby. Jeśli chory utrzymuje dobrą kontrolę metaboliczną fenyloalaniny, jego oczekiwana długość życia może być taka sama, jak w populacji ogólnej [21].

3.9. Leczenie

Obecnie jedynym skutecznym sposobem leczenia klasycznej PKU jest dieta niskofenyloalaninowa. Główną zasadą diety jest ograniczenie podaży Phe (której źródłem są białka pokarmowe), a celem zapobieganie toksycznemu działaniu Phe na OUN. Jednocześnie należy zapewnić minimum Phe niezbędne dla syntezy białek ustroju noworodka [16]. Zbyt niska podaż Phe prowadzi do nieprawidłowego rozwoju somatycznego dziecka. Powoduje m.in. senność, brak łaknienia, zmiany skórne oraz niedokrwistość [13]. W związku z tym podstawę diety stanowią białkozastępcze preparaty nisko- (stężenie nie większe niż 3-7 mg) lub bezfenyloalaninowe produkowane na bazie hydrolizatów białkowych lub syntetyczne mieszaniny

aminokwasów pozbawione fenyloalaniny, które uzupełniane są w witaminy, składnikimineralne, pierwiastki śladowe [12, 13]. Substytuty te dostępne są na rynku w różnych formach: w postaci proszku do sporządzenia zawiesiny doustnej, płynu (gotowego napoju), granulatu lub tabletek [2].

Szczegółowe zasady diety wymienione są poniżej:

- stosowanie specjalnych preparatów leczniczych niskofenyloalaninowych lub bezfenyloalaninowych, zawierających tyrozynę (stanowiących 70% zapotrzebowania na białko);
- u noworodków niezbędna dobową podaż Phe wynosi 40-60 mg/kg/dl, aby zapewnić prawidłowy wzrost (u dorosłych i starszych dzieci 200-400 mg/dl) [16];
- zalecane jest jednoczesne karmienie piersią dzieci z PKU i stosowanie mieszanek leczniczych niezawierających Phe [21] (chore dzieci karmione piersią mają wyższy iloraz inteligencji niż dzieci niekarmione mlekiem matki);
- suplementacja innych niezbędnych aminokwasów, witamin (m.in. ryboflawina, witamina B₁₂, kwas foliowy), minerałów (m.in. cynk, żelazo, selen);
- możliwe spożywanie niskobiałkowych pokarmów (owoce, warzywa niskoskrobiowe);
- dozwolone są słodczyce niezawierające Phe oraz miód;
- eliminacja z diety takich produktów jak: mięso, mleko, przetwory mleczne, jajka, ryby, orzechy, pieczywo, soja, makarony, kasze, ziemniaki, fasola, groch, sól aspartamu i acesulfamu [16].

Czas stosowania diety nie jest sprecyzowany, jednak coraz więcej ekspertów, zaleca aby stosowana była przez całe życie. Przerwanie diety przez osobę dorosłą może spowodować zaburzenia neurologiczne. Szczególnie restrykcyjnie należy jej

przestrzegać w przypadku niemowląt, dzieci oraz kobiet w czasie zamierzonej prokreacji, a także w czasie ciąży [12, 13].

W przypadkach, gdy stężenie Phe w surowicy krwi noworodka przekracza lub jest równe 10 mg/dl, jak najszybciej powinno zostać rozpoczęte leczenie dietetyczne. Za optymalny czas wprowadzenia diety (po wykonaniu pełnej diagnostyki różnicowej i wykluczeniu defektu syntezy tetrahydrobiopteryny (BH4) uważa się 7-10. dobę życia [2].

Leczenie powinno być prowadzone pod ścisłą kontrolą lekarza/dietetyka, w czasie której należy uwzględniać poziom Phe we krwi (zapewniając jednocześnie prawidłowy wzrost i rozwój dziecka). Poniżej podano granice optymalnego stężenia Phe we krwi zależne od wieku chorego:

- do 12 r.ż.: 2-6 mg/dl (0,12-0,36 $\mu\text{mol/l}$),
- po 12 r.ż.: 2-12 mg/dl (0,12-0,72 $\mu\text{mol/l}$), optymalnie poniżej 10 mg/dl (0,6 $\mu\text{mol/l}$),
- dorośli: 2-15 mg/dl [13].

Tolerancja na Phe, która jest indywidualna i zmienia się kilka razy w życiu, określana jest przez lekarza. U niemowląt jest ona wyższa w przeliczeniu na kilogram masy ciała ze względu na rozwój (większe zużycie Phe) [13].

Jak wcześniej wspomniano, dieta niskofenylalaninowa jest szczególnie ważna w przypadku kobiet chorych na PKU w okresie prokreacji, ciąży i laktacji. U kobiet, które się do niej nie stosują, występuje wyższe ryzyko poronienia. W czasie ciąży stężenie Phe powinno wynosić 1-4 mg/dl (60-240 $\mu\text{mol/l}$), w szczególności na 3 miesiące przed zajściem w ciążę oraz w pierwszym trymestrze [13].

3.9.1. Wytoczne i rekomendacje zagraniczne

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono

[Redacted text]


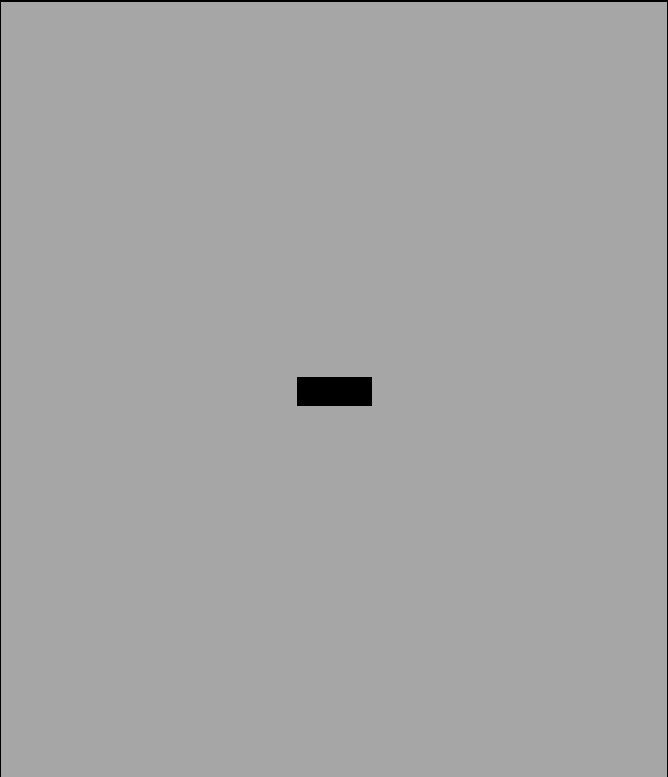
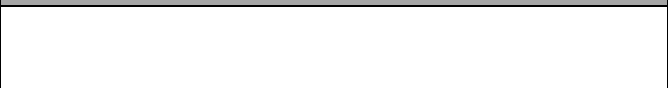
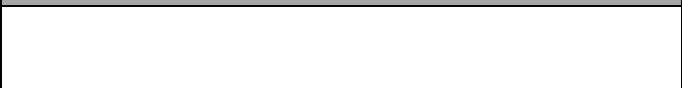
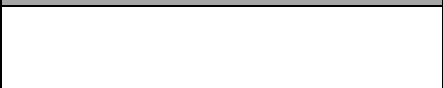

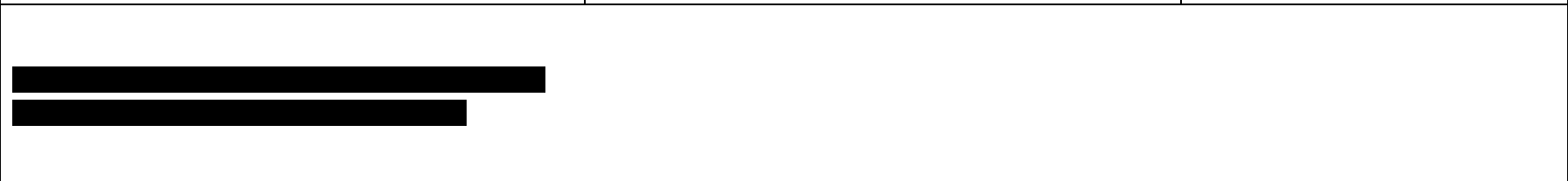
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]



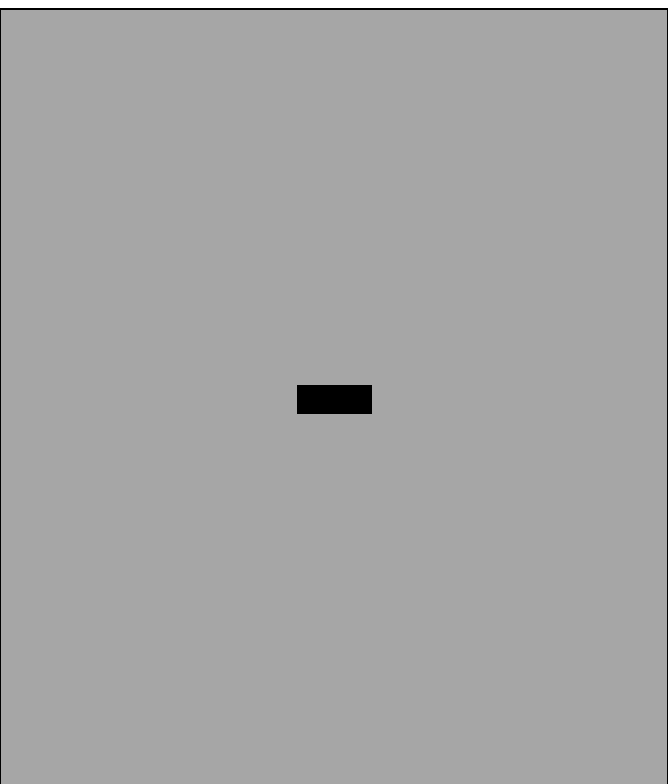
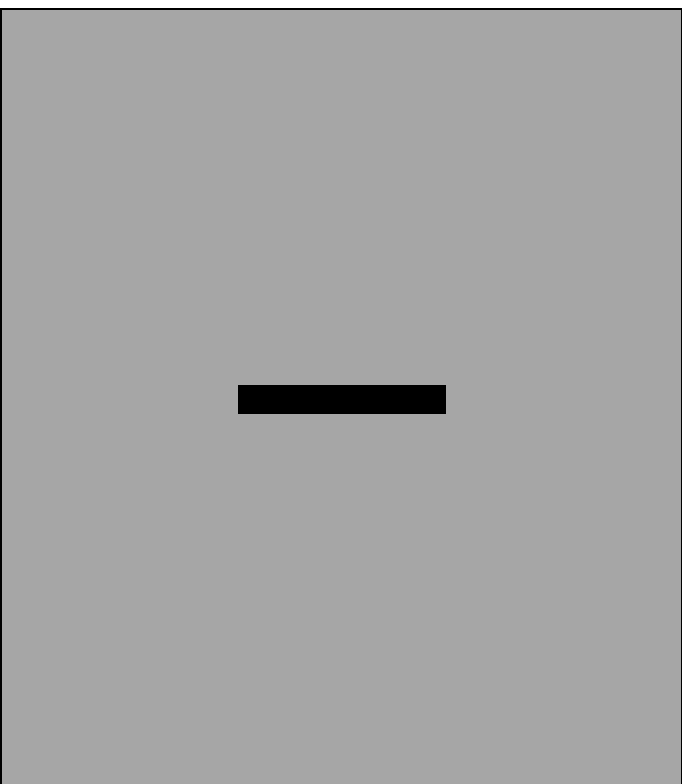
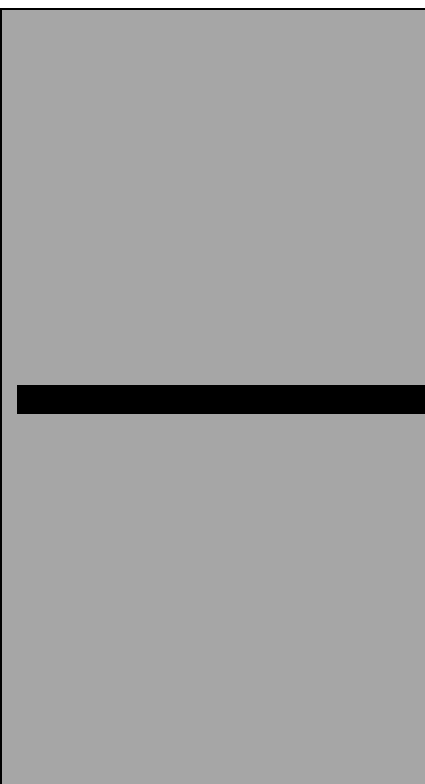

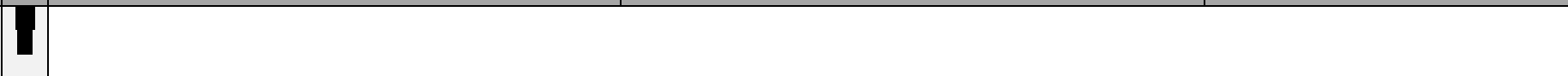

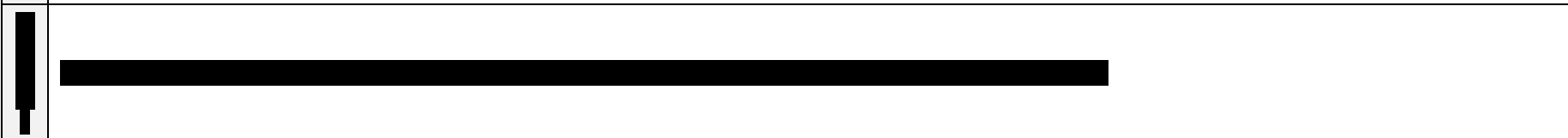
W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze informacje w nich zawarte.

Tabela 1.
Wytyczne zagraniczne dotyczące leczenia PKU

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]


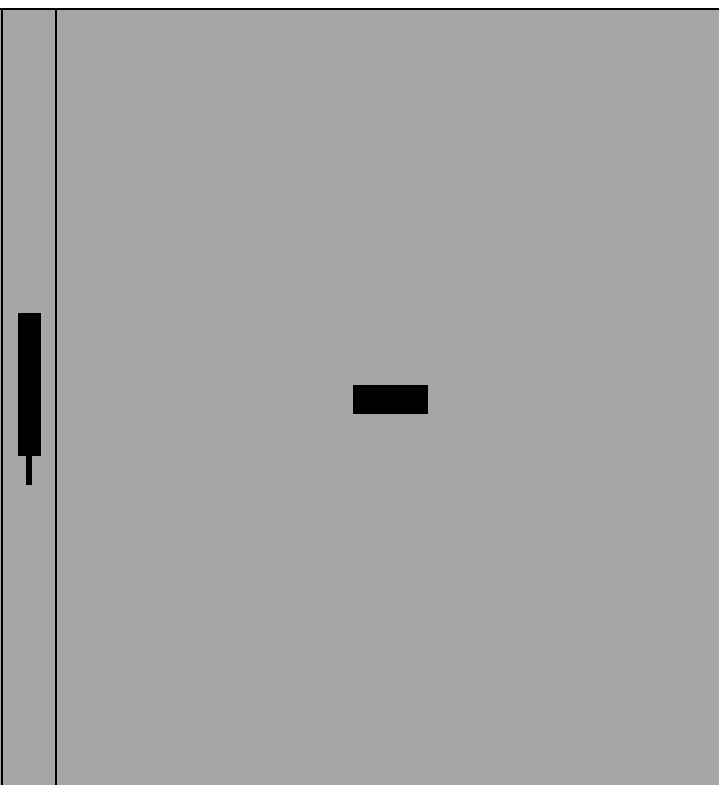
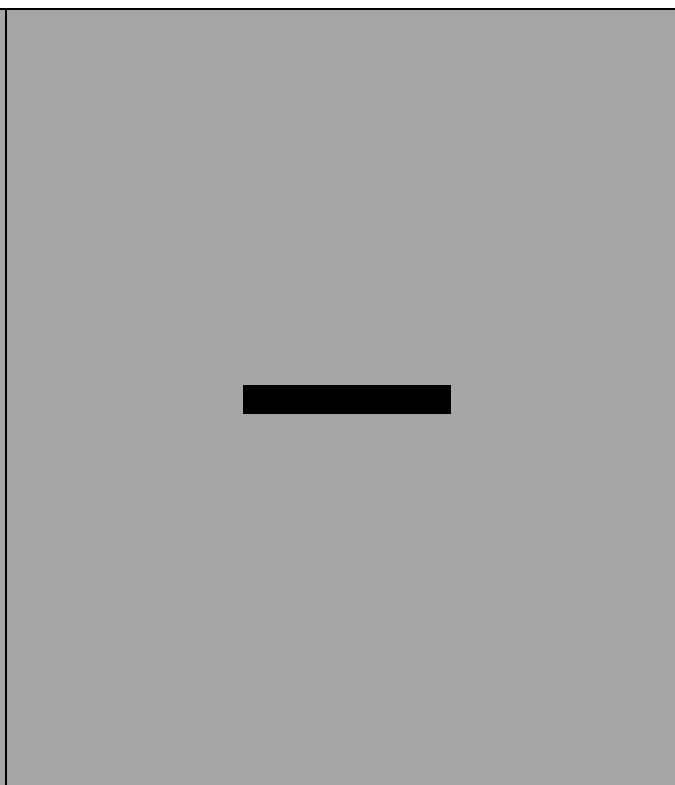
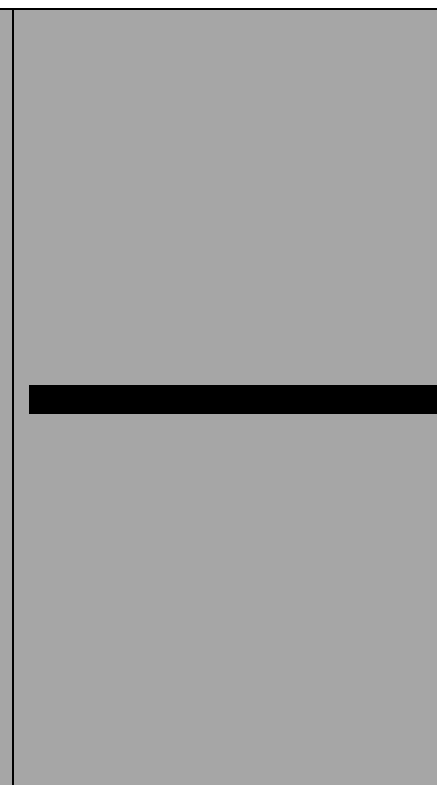

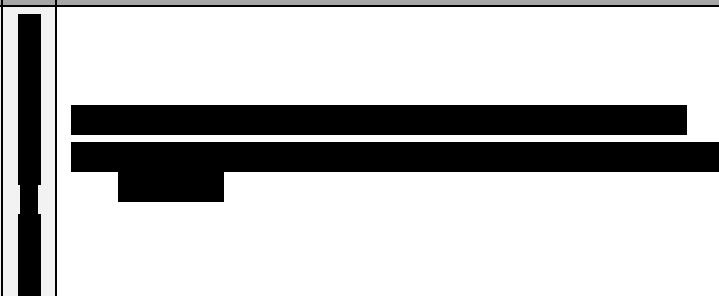
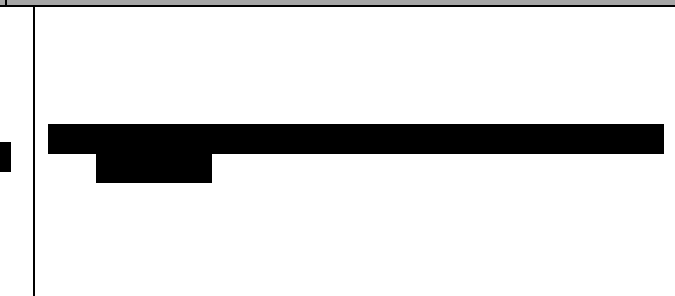

			
			


				
				
				

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

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


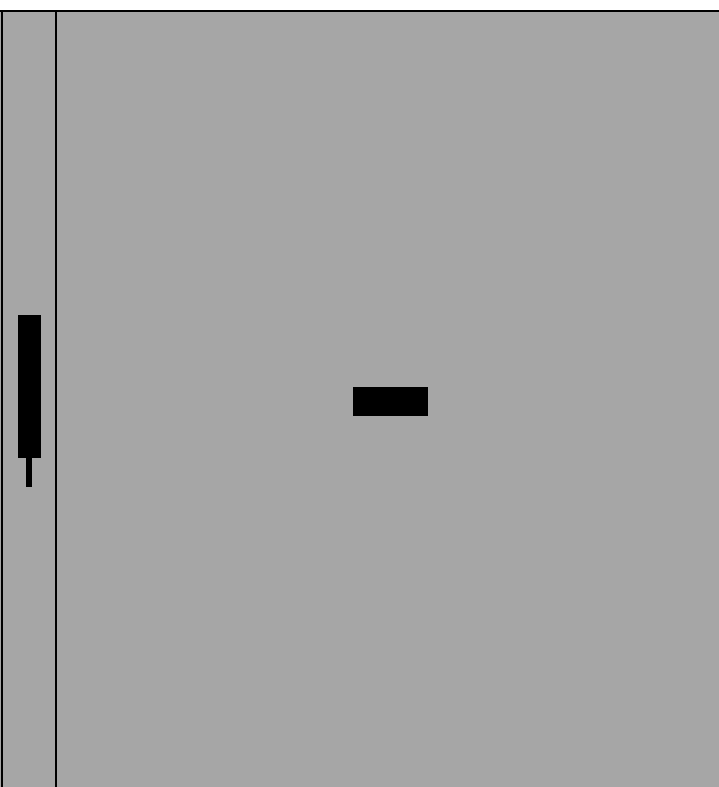
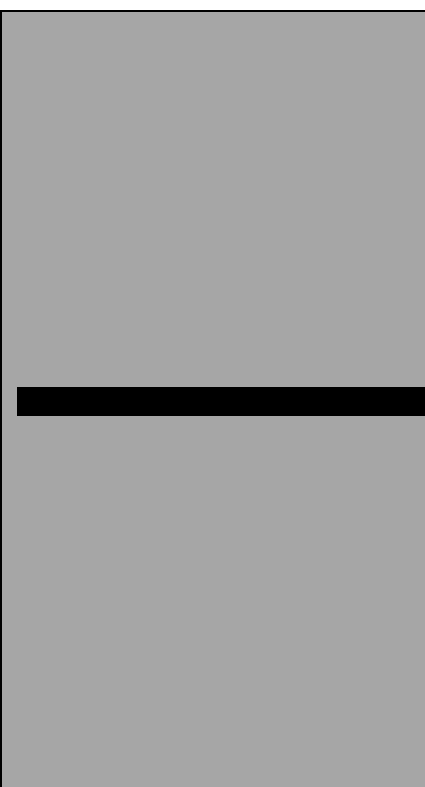

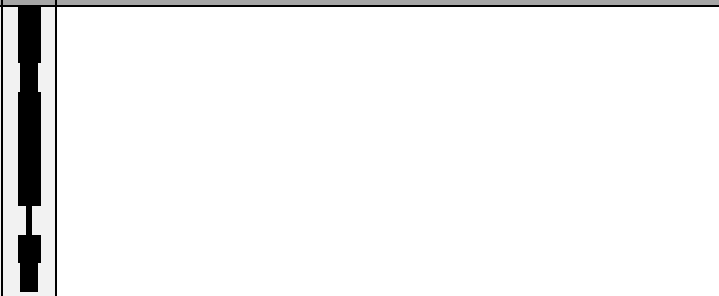
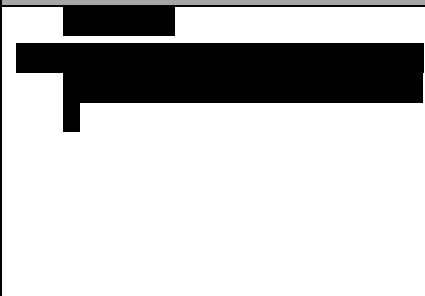
				
				
				



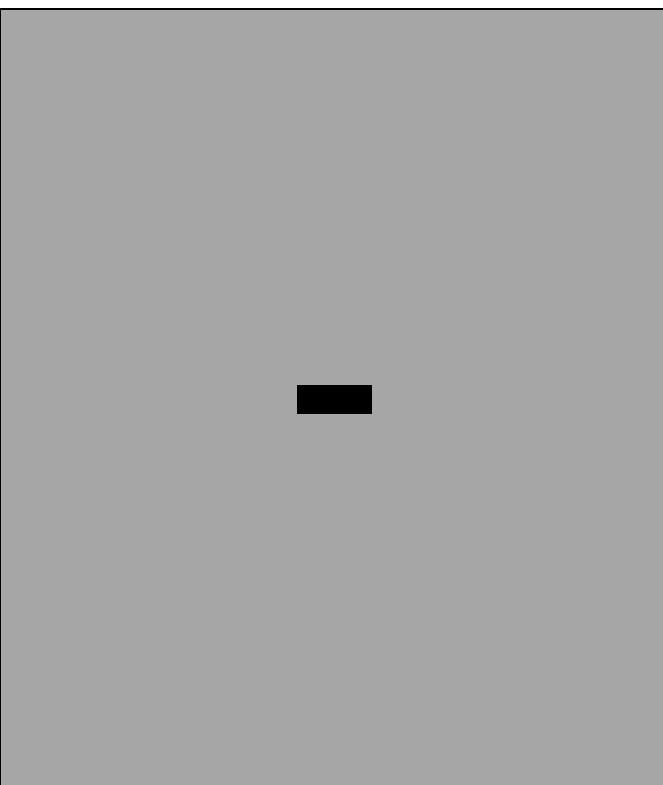
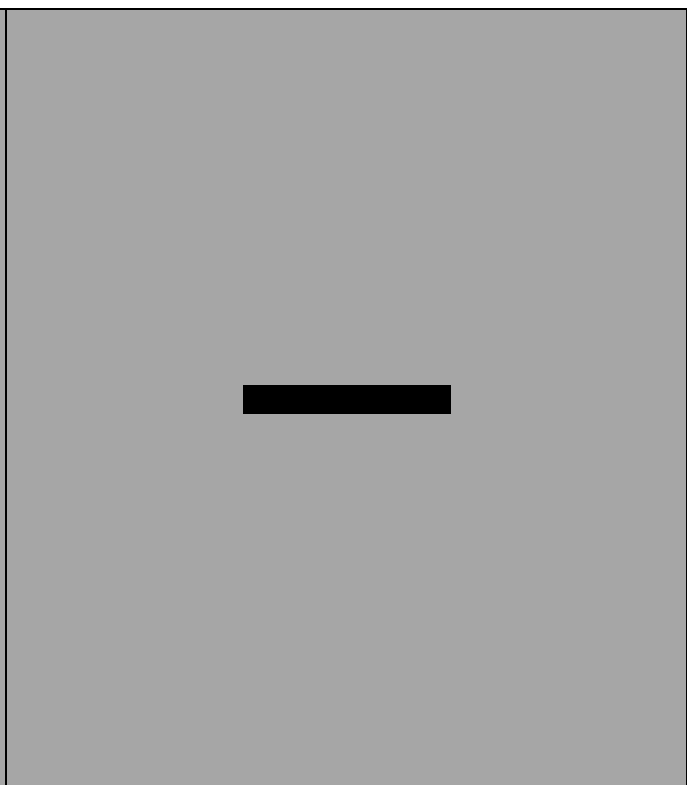
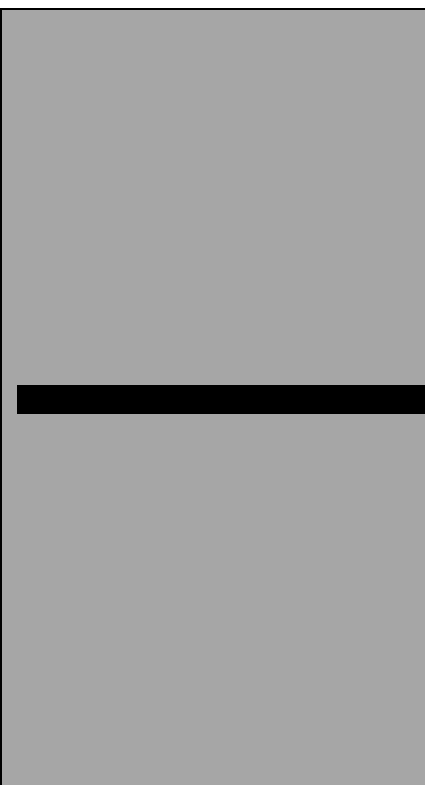


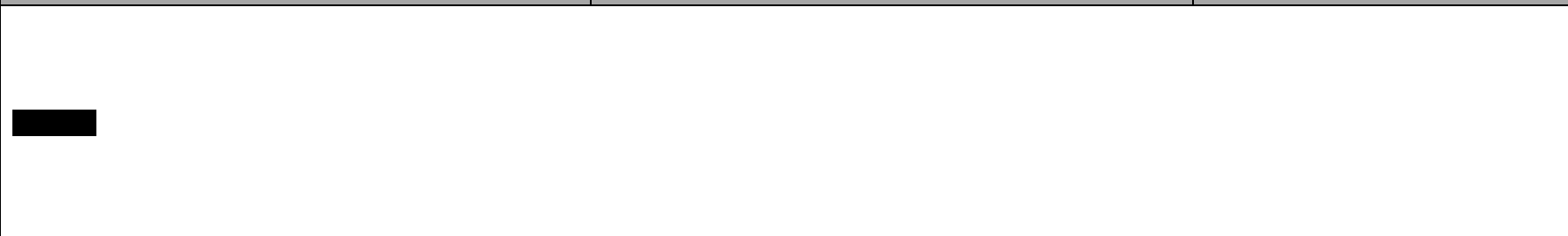
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]

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

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



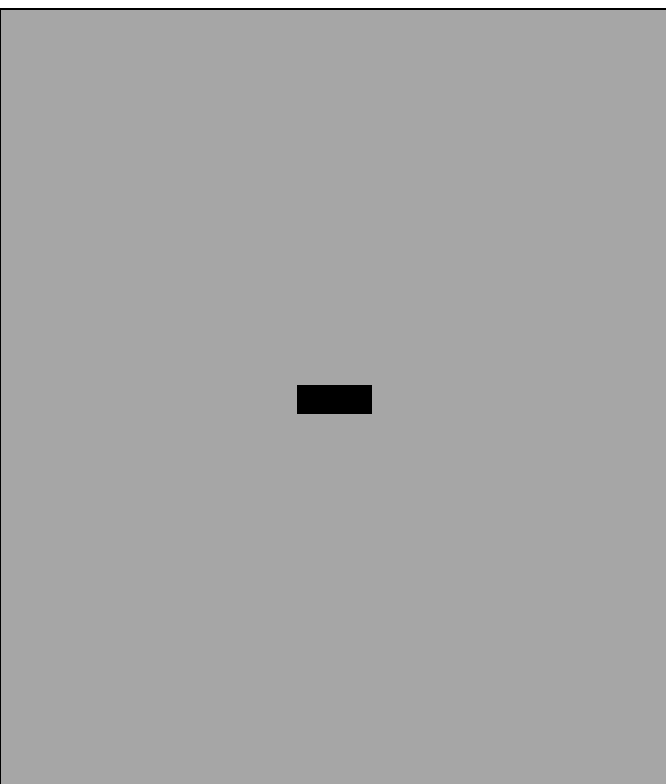
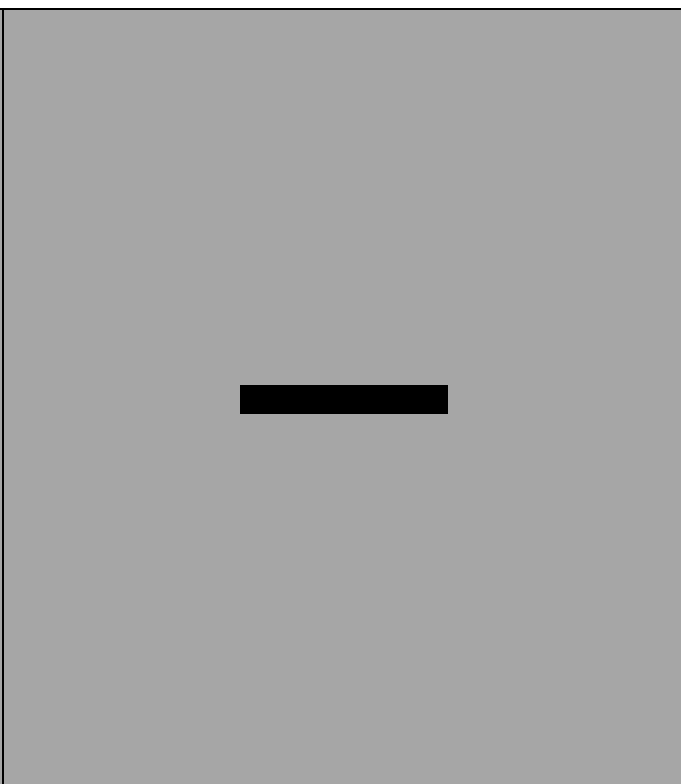
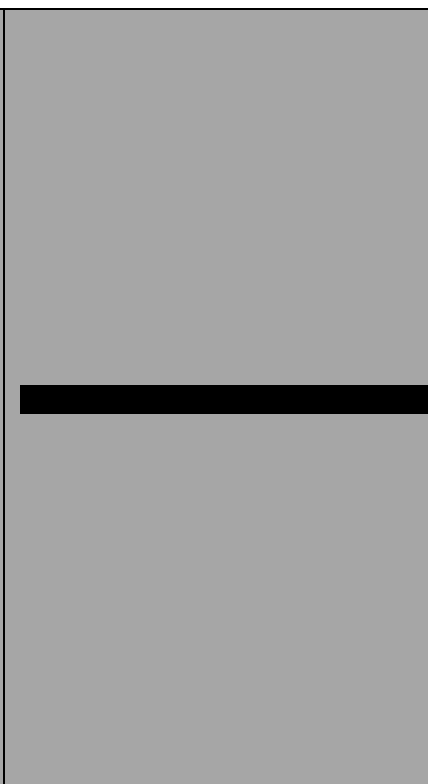


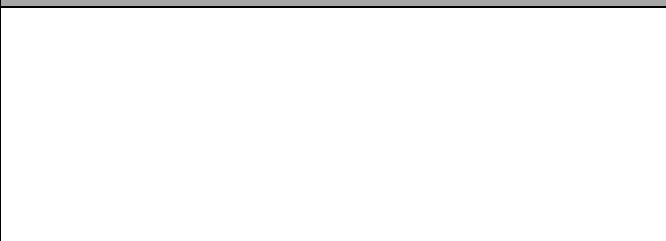

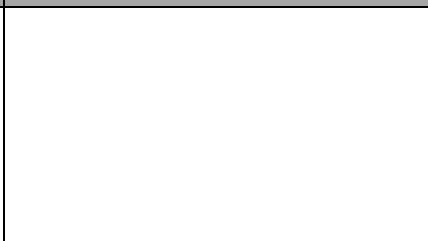
			
			



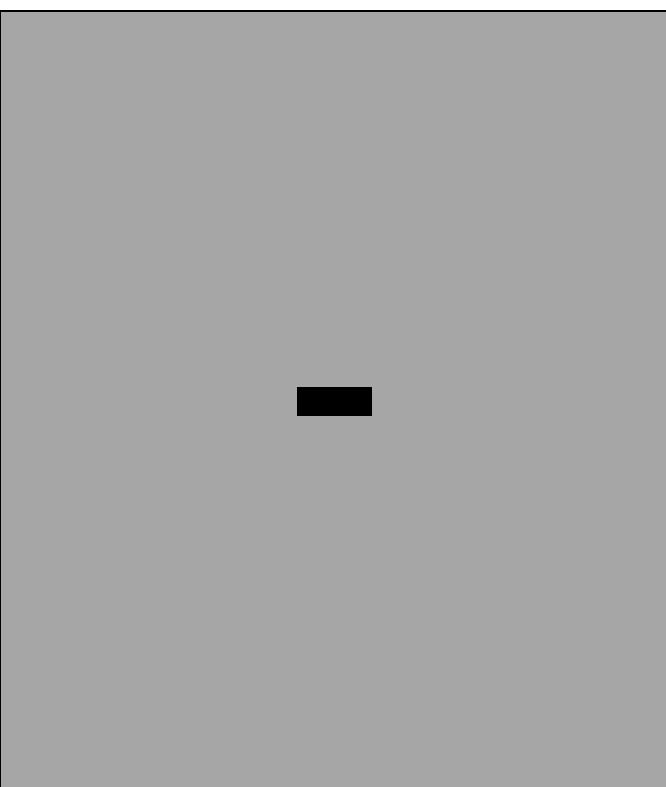
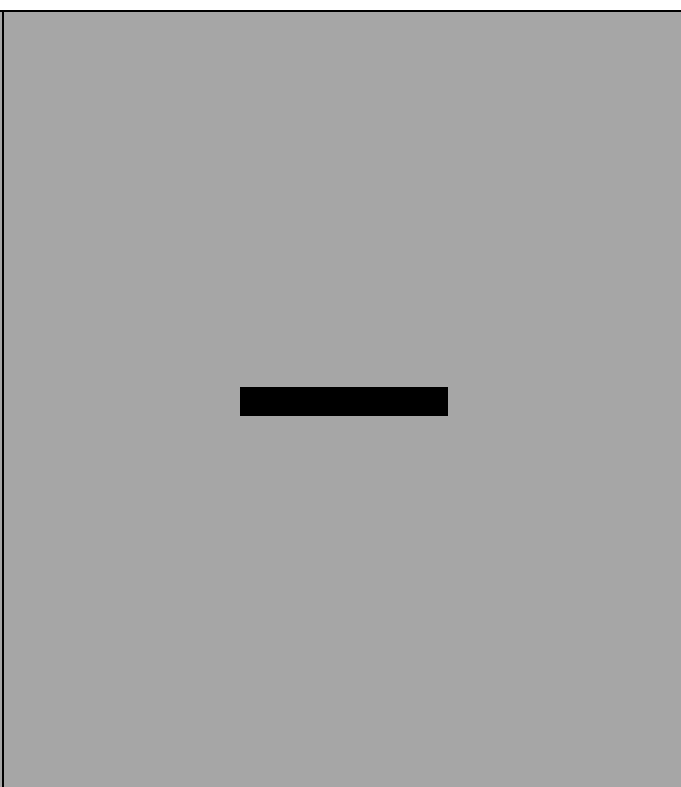
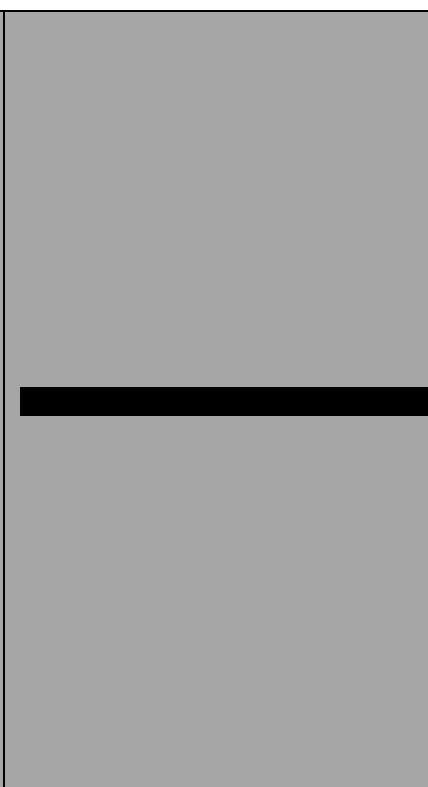


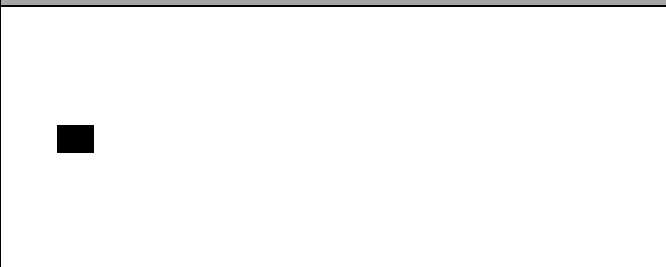
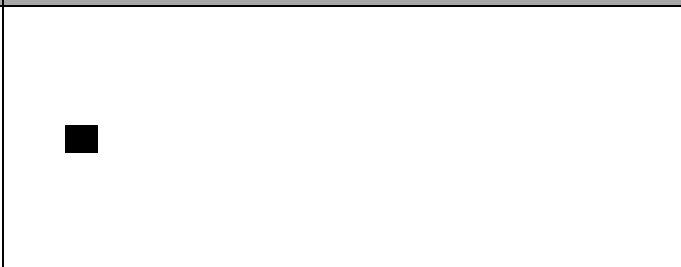
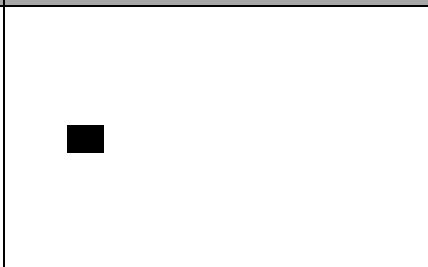
				
				

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	



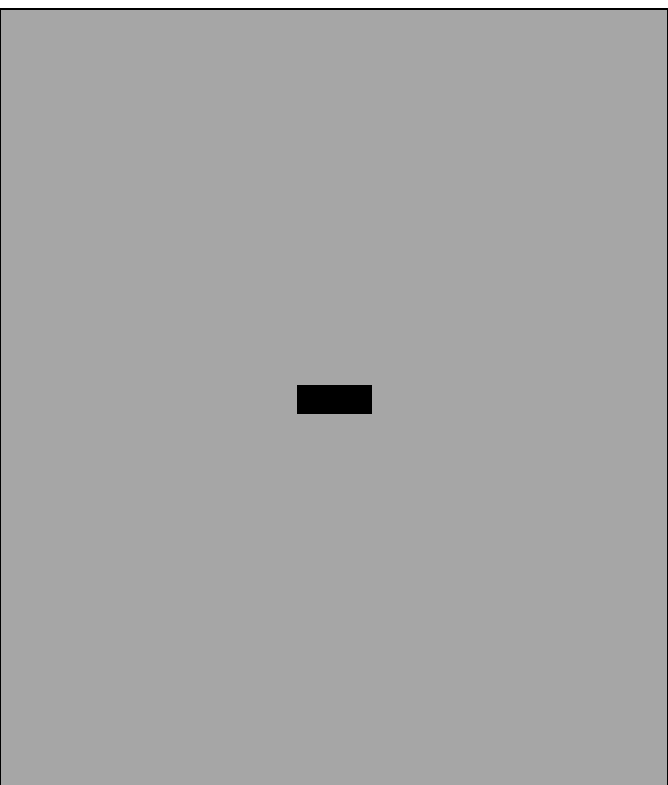
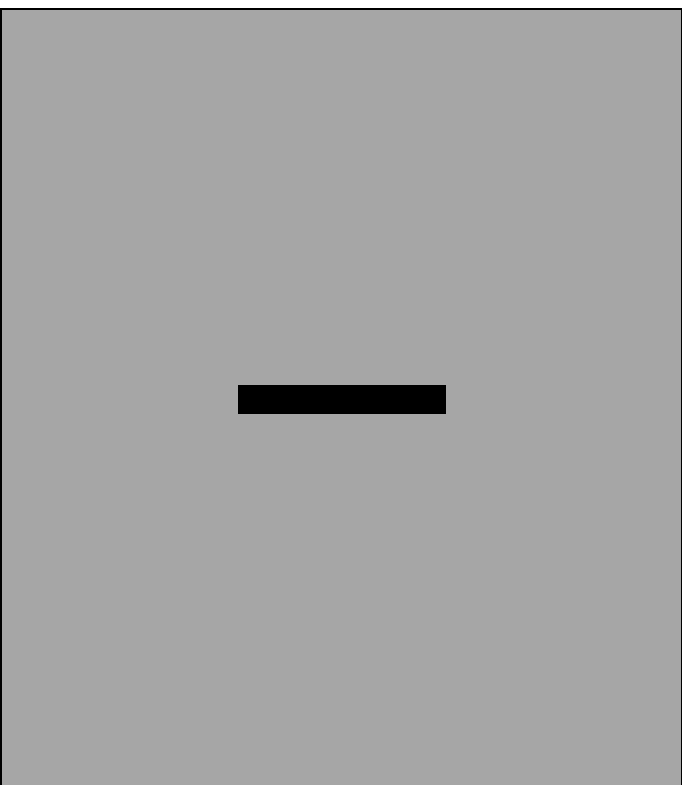
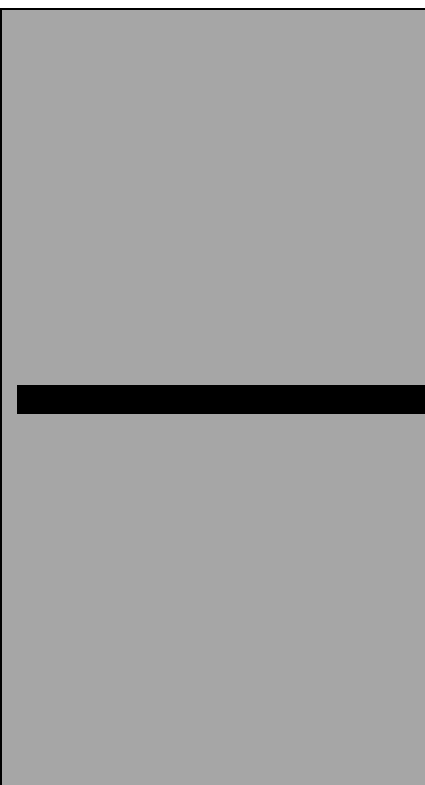


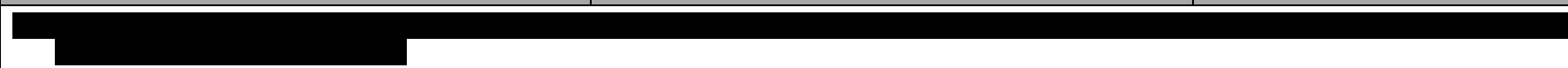
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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


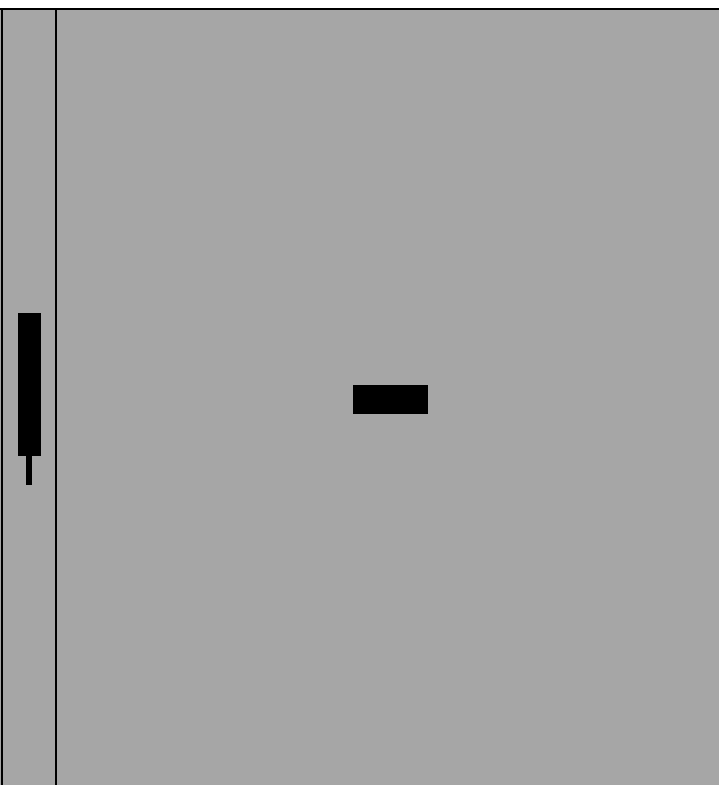
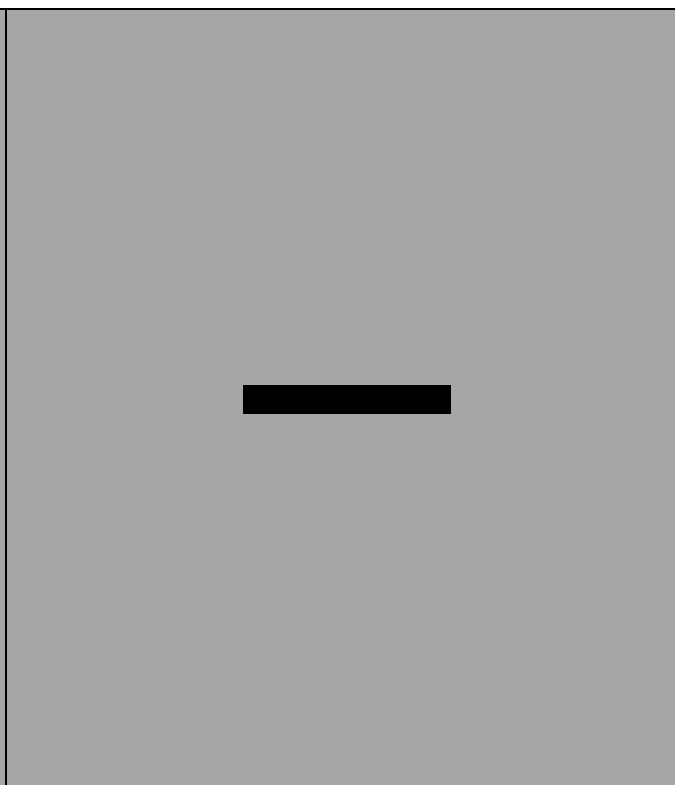
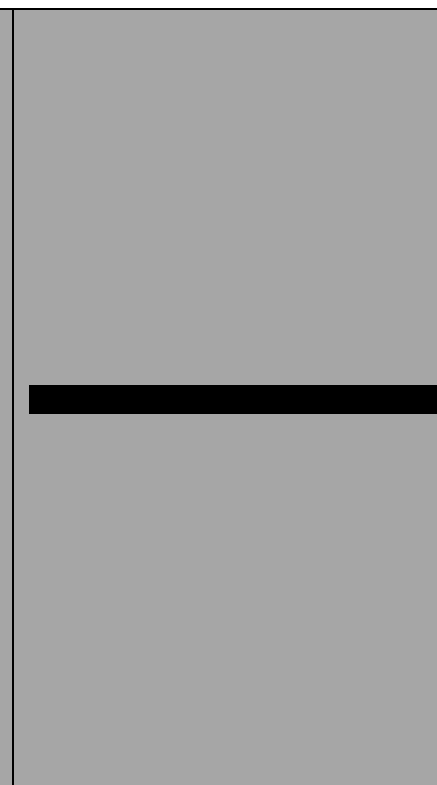
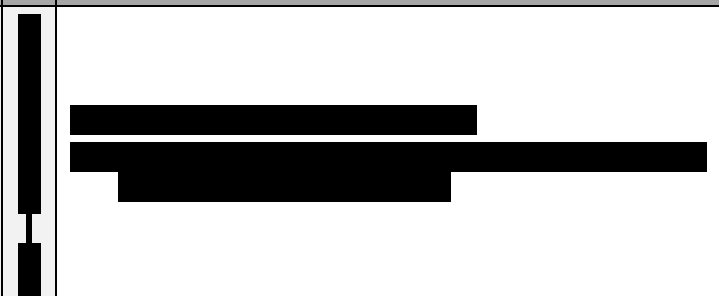
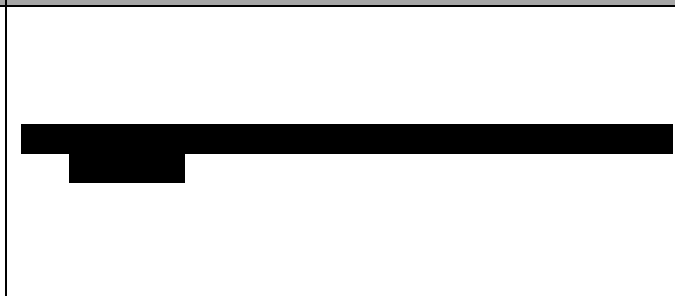
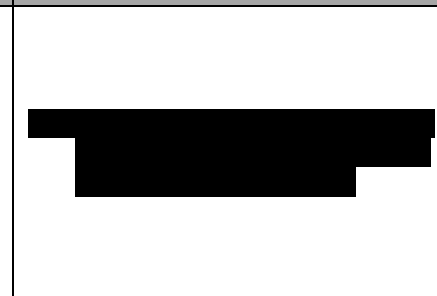
				
				

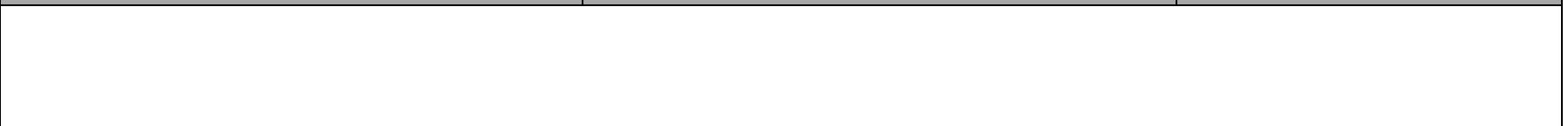
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			

			
		52	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.9.2. Wytyczne i rekomendacje polskie

[Redacted text block]

Tabela 2.

Orientacyjna dobową podaż fenylalaniny w diecie w poszczególnych grupach wiekowych u chorych z fenylketonurią na podstawie [REDACTED]

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 3.

Dobowa podaż białka w diecie i pokrycie kaloryczne chorych z fenylketonurią na podstawie [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]

Źródło: opracowanie własne

3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu uzyskania informacji na temat aktualnej praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych. Odpowiedzi zamieszczono w Załączniku 11.1.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uzyskano jednak następujące dane:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. Interwencja – PKU Cooler®

Środek spożywczy PKU Cooler® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej 31 grudnia 2012 r. Dostępny jest obecnie w następujących krajach: Austria, Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Słowacja, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania. Podmiot odpowiedzialny to firma Vitaflo International Ltd. PKU Cooler® dostępny jest w postaci płynu doustnego w opakowaniach o zawartości 87 ml, 130 ml i 174 ml.

4.1. Charakterystyka interwencji

Środek spożywczy PKU Cooler® dostępny jest w formie płynu doustnego (gotowego do spożycia) w opakowaniach o trzech rozmiarach. Chorzy mogą stosować produkt w 4 różnych smakach, które zostały określone kolorami: white, orange, purple, red. PKU Cooler® cechuje niewielka objętość substytutu, która nie jest kłopotliwa w spożyciu (zwłaszcza u dzieci). Niewielka objętość produktu powoduje jednocześnie, że opakowania PKU Cooler® są poręczne i niewielkie.

Szczegółowe wskazania oraz dawkowanie znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Charakterystyka środka spożywczego PKU Cooler®

Nazwa	PKU Cooler®
Postać	<ul style="list-style-type: none">• płyn doustny
Zawartość	<ul style="list-style-type: none">• 30 x 87 ml• 30 x 130 ml• 30 x 174 ml
Smak	Producent nie podaje smaków, a jedynie kolory opakowań, które mają odzwierciedlać smak, ponadto kolory te oznaczone są nazwami angielskimi: <ul style="list-style-type: none">• white

	<ul style="list-style-type: none">• orange• purple• red
Wskazania	<ul style="list-style-type: none">• Dzieci w wieku powyżej 3 lat, dorośli chorzy na PKU, w tym kobiety ciężarne.
Dawkowanie (doustne)	<ul style="list-style-type: none">• Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego pacjenta/indywidualnej tolerancji fenyloalaniny/indywidualnego stanu metabolicznego.• Ustalane przez lekarza/dietetyka.

Źródło: opracowanie na podstawie opisu środka spożywczego PKU Cooler® [39, 40]

4.2. Szczegółowy skład interwencji

Środek spożywczy PKU Cooler® nie zawiera fenyloalaniny. W jego skład wchodzi aminokwasy, węglowodany, witaminy, minerały oraz pierwiastki śladowe. Ponadto środek uzupełniony jest o kwasy tłuszczowe: kwas dokozaheksaenowy (DHA, ang. *docosahexaenoic acid*) i kwas eikozapentaenowy (EPA, ang. *eicosapentaenoic acid*). Szczegółowy skład znajduje się w tabeli poniżej. Chorzy na fenyloketonurię nie mogą spożywać produktów będących naturalnym źródłem tych kwasów, dlatego cierpią na ich niedobór. Kwasy DHA stanowią istotny element w diecie zarówno u kobiet w ciąży, jak i dzieci i dorosłych.

Tabela 5.
Szczegółowy skład środka spożywczego PKU Cooler®

Nazwa	PKU Cooler®
Skład	Zawartość w 100 ml
Wartość energetyczna [kJ/kcal]	297/71
Osmolalność [mOsm/kg]	1900
Błonnik [g]	0
Równoważnik białka [g]	11,5
Aminokwasy	
L-cystyna [g]	0,35
L-histydyna [g]	0,53
L-izoleucyna [g]	0,93
Leucyna [g]	1,46
L-lizyna [g]	0,96
L-metionina [g]	0,26
L-treonina [g]	0,93
L-tryptofan [g]	0,29
L-tyrozyna [g]	1,37
L-walina [g]	1,07
L-alanina [g]	0,53
L-arginina [g]	0,86
Kwas L-asparaginowy [g]	1,36
Glicyna [g]	1,35
L-prolina [g]	0,97
L-seryna [g]	0,60
L-karnityna [mg]	13
Tauryna [mg]	25
Fenylalanina [g]	0,00
L-glutamina [g]	0,00
Węglowodany	
Węglowodany ogółem [g]	5,4
Cukry [g]	4,5
Tłuszcze	
Tłuszcze ogółem [g]	0,40
Kwasy nasycone [g]	0,10

Nazwa	PKU Cooler®
Skład	Zawartość w 100 ml
DHA [mg]	77
EPA [mg]	18
Witaminy	
Witamina A [µg] RE*	160
Witamina D [µg]	2,5
Witamina E [mg]αET**	3,0
Witamina K [µg]	19
Tiamina (witamina B ₁) [mg]	0,40
Ryboflawina (witamina B ₂) [mg]	0,44
Witamina B ₆ [mg]	0,50
Niacyna (witamina B ₃) [mg]	4,8
Niacyna NE*** [mg]	9,6
Kwas foliowy [µg]	77
Biotyna [µg]	36
Witamina B ₁₂ [µg]	0,90
Kwas pantotenowy (witamina B ₅) [mg]	1,5
Witamina C [mg]	21
Cholina [mg]	115
Mioinozytol [mg]	0
Składniki mineralne	
Sód [mg]	98
Potas [mg]	181
Wapń [mg]	230
Magnez [mg]	72
Fosfor [mg]	205
Chlorki [mg]	140
Fosforany[mmol]	6,6
Pierwiastki śladowe	
Cynk [mg]	4,2
Miedź [mg]	0,42
Jod [µg]	49
Mangan [mg]	0,60
Chrom [µg]	17
Molibden [µg]	28

Nazwa	PKU Cooler®
Skład	Zawartość w 100 ml
Selen [µg]	17
Żelazo [mg]	4,2

*równoważnik retinolu (ang. *retinol equivalent*)

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

***równoważnik niacyny (ang. *niacin equivalent*)

Źródło: opracowanie na podstawie opisu środka spożywczego PKU Cooler® [39, 40]

5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1. Charakterystyka komparatorów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 6.
Charakterystyka komparatorów dla diety eliminacyjnej PKU Cooler®

I	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

P	T	-	-	[REDACTED]	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

P	T	-	-	[REDACTED]	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

P	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Pacjent	T	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

P	T	-	-	[REDACTED]	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

P	T	-	-	[REDACTED]	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

P	T	-	-	[REDACTED]	-
[REDACTED]	[REDACTED]	.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

P	T	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-

P	T	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-

P	T	-	-	[REDACTED]	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

P	T	-	-	[REDACTED]	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

P	T	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-

P	T				
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█

P	T	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-

P	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[24, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 41, 42, 43, 25, 27, 26, 46]

-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-
				T	-						
-	-										
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-	-		-	-	-	-	-	-	-
	-	-							
-	-					-	-		-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Lp.	Imię i nazwisko		Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała / wzrost	Ciepłota ciała	Ciężar ciała / wzrost	Ciężar ciała / wzrost	Ciężar ciała / wzrost
	Imię	Nazwisko							
	Imię i nazwisko					Ciepłota ciała	Ciężar ciała / wzrost		Ciężar ciała / wzrost
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■

-	-		-	-	-	-	-	-	-
	-	-							
-	-					-	-		-
-									
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-									
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[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]

6. Analiza systemu refundacji

6.1. Sposób finansowania diet eliminacyjnych w leczeniu fenylketonurii stanowiących komparatory

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, [REDACTED] w leczeniu PKU znajdują się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część A2 – Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym)*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.* [23]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 9.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	+	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	-
[REDACTED]	-	[REDACTED]	-	-	-
[REDACTED]	-	[REDACTED]	-	-	-
[REDACTED]	-	[REDACTED]	-	-	-

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	+	[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]	T	+	[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]

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.* [23]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.2. Sposób finansowania środka spożywczego PKU Cooler®

Środek spożywczy PKU Cooler® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zasadnym byłoby umieszczenie go w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część A2 – Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym)*, tworząc dla tego produktu odrębną grupę limitową zgodnie z Opinią Rady Konsultacyjnej nr 1/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. Grupa ta zostanie opisana jako: Dieta eliminacyjna w fenylketonurii gotowa do użycia, w płynie, skondensowana, porcjowana zawierająca DHA przeznaczona dla dzieci powyżej 3 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży.

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych [REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto, szukano doniesień naukowych w [REDACTED]

[REDACTED]

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych przeszukano również publikacje [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto, przeszukano [REDACTED]
[REDACTED]

7.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 7.3.2 i 7.4.2.

7.3. I etap przeglądu – badania wtórne

7.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (fenyloketonurii) oraz interwencji badanych i komparatorów [REDACTED]

Dodatkowo w przypadku [REDACTED] dodano zapytania dotyczące metodyki: przeglądów systematycznych i metaanaliz. Natomiast w przypadku bazy Cochrane Library wykorzystano oferowany przez nią podział doniesień naukowych według ich metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych [REDACTED] [REDACTED] oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

[REDACTED] wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo badanej technologii w populacji docelowej.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania ██████████ przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.4.

7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania wtórne (przeglądy systematyczne¹ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [51]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dzieci powyżej 3 r. ż. oraz dorośli chorzy na fenyloketonurię, w tym kobiety w ciąży;
- **interwencja:** dieta eliminacyjna PKU Cooler® (dawkowanie dowolne, dostosowywane indywidualnie dla chorego);
- **metodyka:** badania wtórne (przeglądy systematyczne² z lub bez metaanalizy) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

¹przeglądy spełniające kryteria Cook'a [**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

²przeglądy spełniające kryteria Cook'a [**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. niemowlęta, dzieci, które nie ukończyły 3 lat;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **metodyka:** opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.

7.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania [REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo przeszukano:

- bazę [REDACTED] w której nie odnaleziono żadnych publikacji.

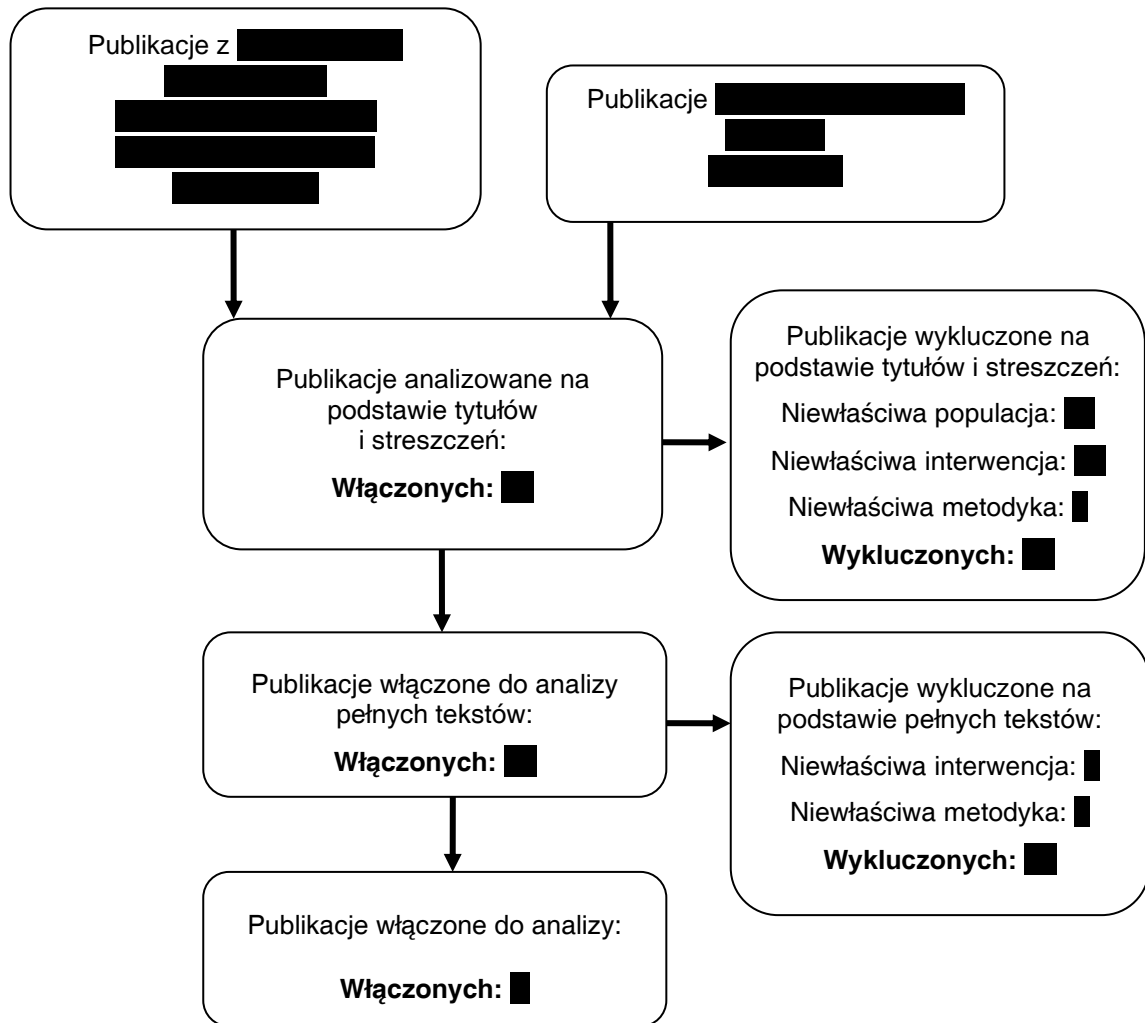
W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.7.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [48]

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

7.4.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (fenyloketonurii) oraz interwencji badanych i komparatorów

[REDACTED]

Dodatkowo w [REDACTED] dodano zapytania dotyczące metodyki: badań pierwotnych. Natomiast w przypadku bazy Cochrane Library wykorzystano oferowany przez nią podział doniesień naukowych według ich metodyki. Wyszukiwania nie zawężano do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych [REDACTED] oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach [REDACTED] oraz [REDACTED] zastosowano czułą strategię, wykorzystując nazwy handlowe interwencji badanej oraz komparatorów.

W rejestrach badań klinicznych [REDACTED] [REDACTED] dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego produktu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.4.

7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design*-populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dzieci powyżej 3 r. ż. oraz dorośli chorzy na fenyloketonurię, w tym kobiety w ciąży;
- **interwencja:** dieta eliminacyjna PKU Cooler® (dawkowanie dowolne, dostosowywane indywidualnie dla chorego);
- **komparator³:**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

- **punkty końcowe:** wszystkie istotne w analizie punkty końcowe, m.in. jakość życia, satysfakcja chorego, kontrola poziomu Phe oraz profil bezpieczeństwa;
- **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i rzeczywistej oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatorów), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. niemowlęta, dzieci, które nie ukończyły 3 lat;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- **punkty końcowe:** nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;

- **metodyka:** opracowania wtórne, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania [REDACTED]

Dodatkowo przeszukano:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Po przeprowadzeniu selekcji [REDACTED]

[REDACTED] Uwzględniano z nich dane dla grup przyjmujących interwencję badaną lub któryś z komparatorów. W przypadku, kiedy istniały także dane dla okresu przyjmowania wcześniejszych produktów, które zostały jasno określone, wśród których znajdował się co najmniej jeden założony w analizie komparator, uwzględniano również takie wyniki, jako odniesienie dla wyników badanej interwencji.

Do analizy włączono:

- [REDACTED]

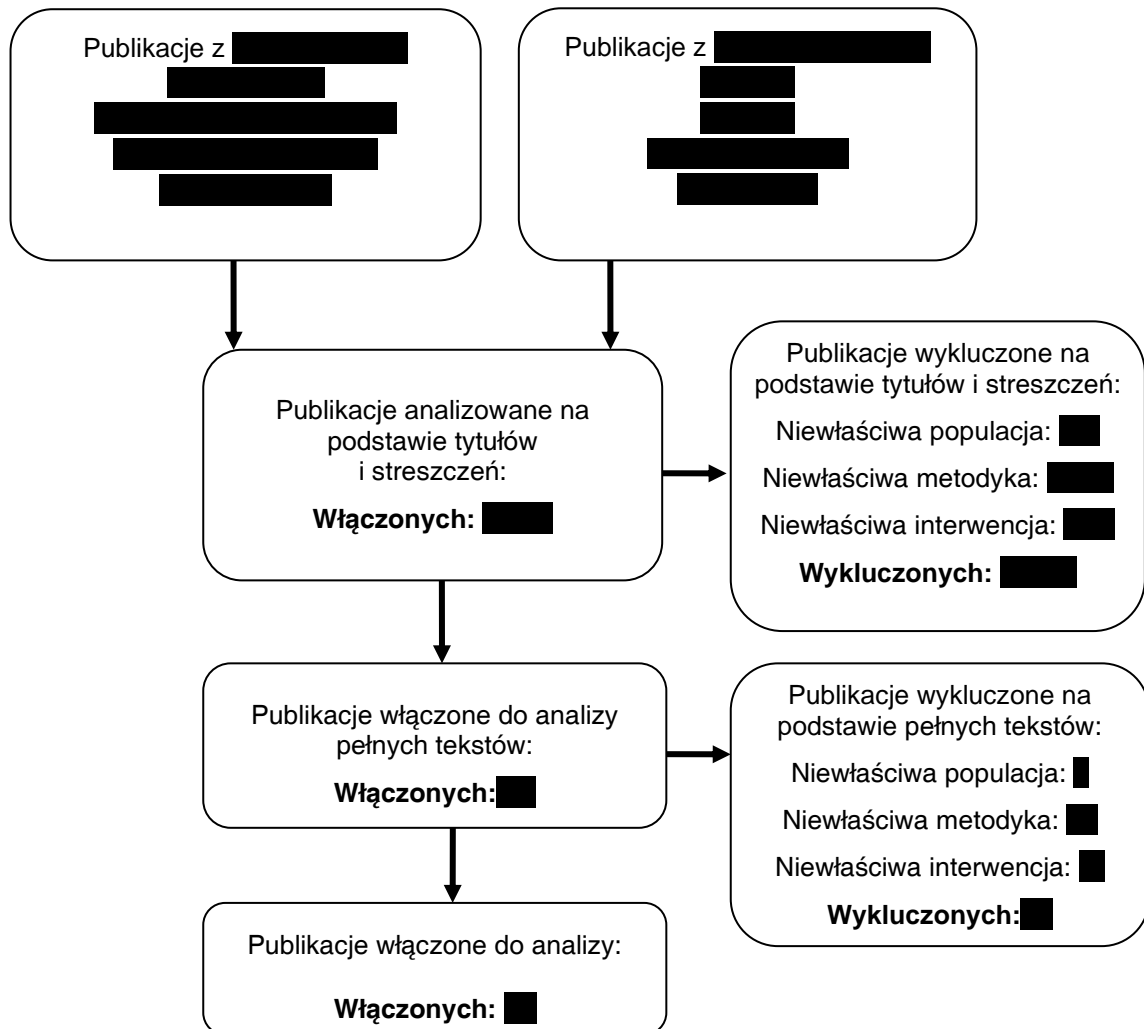
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

W wyniku przeszukania [REDACTED] nie odnaleziono doniesień spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego oraz dodatkowych danych dotyczących profili bezpieczeństwa ocenianej interwencji (co najprawdopodobniej należy wiązać z faktem, iż nie jest to technologia lekowa a środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego).

[REDACTED]

Poszczególne etapy wyboru publikacji odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.7.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [48]

7.5. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne oceniono w skali Jadad [15]. Ze względu na fakt, że skala Jadad jest bardziej odpowiednia dla badań z grupą kontrolną, gdyż ocenia głównie prawidłowość randomizacji i podwójnego zaślepienia, to badania eksperymentalne jednoramienne dodatkowo oceniono w skali NICE (ang. *The National Institute for*

Health and Clinical Excellence) [49], która w większym stopniu pozwala na ocenę jakości badań bez grupy kontrolnej.

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [55], a badania jednoramienne zarówno w skali NOS jak i NICE [49]. W załączniku 11.6 przedstawiono wzory skali (Tabela 32, Tabela 33, Tabela 34).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [10] (Załącznik 11.6, Tabela 35).

7.6. Analiza statystyczna

W przypadku dostępności odpowiednich do tego danych, skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania PKU Cooler® oraz komparatorów porównano

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.7. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

7.7.1. Metodyka

Do analizy włączono [Redacted text]

- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

Pozostałe badania uwzględnione w analizie opisują skuteczność interwencji uznanych za komparatory:

- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Metodyka włączonych badań została szczegółowo przedstawiona w poniższej tabeli.

[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]

Imię i nazwisko	Wiek	Wzrost	Waga	CIężar ciała	CIężar ciała	CIężar ciała	CIężar ciała	CIężar ciała	CIężar ciała	CIężar ciała	CIężar ciała
[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]

\$ zgodnie z Wytycznymi AOTM podejście do testowanej hipotezy należy określać jedynie w przypadku badań eksperymentalnych.

tyg. – tygodni

m-cy – miesiące

b/d – brak danych

n/d – nie dotyczy

Źródło: opracowanie własne

7.7.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

The table content is completely redacted with black bars, obscuring all data and text within the table structure.

Zestawienie wszystkich kryteriów włączenia i wykluczenia przyjętych w badaniach włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.**Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do analizy**

[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

eksp. – badanie eksperymentalne

obs. – badanie obserwacyjne

Źródło: opracowanie własne

7.7.3. Charakterystyka chorych włączonych do 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]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Tabela 13
Charakterystyka chorych w badaniach włączonych do analizy

[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]

eksp. – badanie eksperymentalne

obs. – badanie obserwacyjne

b/d – brak danych

n/d – nie dotyczy



[Redacted text]

[Redacted text]

Źródło: opracowanie własne

7.7.4. Stosowane interwencje

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowy opis interwencji zastosowanych w poszczególnych badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Opis interwencji w badaniach włączonych do analizy

[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]

eksp. – badanie eksperymentalne

obs. – badanie obserwacyjne

b/d – brak danych

Źródło: opracowanie własne

7.7.5. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie podczas postępowania terapeutycznego w fenyloketonurii i jednocześnie wszystkie oceniane w badaniach dotyczących interwencji badanej. Z badań dla komparatorów wykorzystano te punkty końcowe, które były zbieżne lub bardzo zbliżone do punktów końcowych ocenianych w badaniach dla PKU Cooler®.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 15) oraz ich definicje i sposób pomiaru (Tabela 16).

Analizowane punkty końcowe oznaczono poprzez wpisanie w odpowiednie komórki słowa „TAK”, natomiast w sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających ich wykorzystanie w analizie, w tabeli wpisano słowo „NIE”.

Podsumowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie														
	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]		
	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]		
Czas potrzebny do przyjęcia produktu	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE		
Czas potrzebny do przyjęcia produktu badanego krótszy względem czasu przyjęcia produktu kontrolnego	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE		
Chęć kontynuacji przyjmowania produktu	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK		
Akceptowalność produktu	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK		
Wyższa akceptowalność produktu względem wcześniej stosowanych	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE		
Średnia ogólna ocena akceptowalności produktu	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE		
Preferowanie badanego produktu niż stosowanych wcześniej produktów	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK		
Preferowanie badanego produktu (w wersji o smaku pomarańczowym) niż stosowanych	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK		

Punkt końcowy	Badanie												
	[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]
wcześniej produktów													
Preferowanie badanego produktu (w wersji o smaku neutralnym) niż stosowanych wcześniej produktów	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
Średnia ocena akceptowalności smaku produktu	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
Średnia ocena akceptowalności zapachu produktu	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
Średnia ocena akceptowalności konsystencji produktu	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
Średnia ocena akceptowalności wyglądu produktu	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
Samodzielne przyjmowanie produktu w postaci napoju	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Samodzielne przyjmowanie produktu w postaci pasty (w tym karmienie przez opiekuna łyżeczką)	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Łatwość podawania produktu w ocenie	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Punkt końcowy	Badanie												
	[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]
opiekuna													
Łatwość przyjmowania produktu	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Łatwość przyjmowania produktu poza domem	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Większa łatwość przygotowywania produktu względem wcześniej stosowanych	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Część zjedzonych posiłków wieczornych	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Czas potrzebny do zjedzenia wieczornego posiłku	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Skumulowany wskaźnik stresu 3-dniowego	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Brak zmiany skumulowanego wskaźnika stresu	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Poprawa skumulowanego wskaźnika stresu	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Pogorszenie skumulowanego wskaźnika stresu	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Stres opiekuna związany z podawaniem wieczornego posiłku – zmiana względem	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Punkt końcowy	Badanie													
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
fazy wstępnej														
Średnie straty produktu	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Straty produktu	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Stężenie Phe w osoczu	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	
Próbki krwi ze stężeniem Phe powyżej 700 µmol/l	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	
Stężenie Phe w osoczu < 300 µmol/l	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	
Stężenie Phe w osoczu > 300 µmol/l	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	
Dobra kontrola stężenia Phe w osoczu matki	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	
Umiarkowana kontrola stężenia Phe w osoczu matki	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	
Słaba kontrola stężenia Phe w osoczu matki	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	
Stężenie albuminy w osoczu	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Stężenie ferrytyny w osoczu	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Stężenie witaminy B ₁₂ w osoczu	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Punkt końcowy	Badanie												
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		
Stężenie hemoglobiny w osoczu	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
Stężenie selenu w osoczu	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
Stężenie cynku w osoczu	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
Spożycie cynku [% zalecanego dziennego spożycia]	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Stężenie wapnia w osoczu	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Spożycie wapnia [% zalecanego dziennego spożycia]	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Stężenie tyrozyny w osoczu	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
Hematokryt	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Średnia objętość krwinek	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Spożycie energii	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
Spożycie energii [% zalecanego dziennego spożycia]	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
Spożycie energii zapewnianej przez	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Punkt końcowy	Badanie												
	[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]
substytut białka													
Spożycie białek	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Spożycie białek [% zalecanego dziennego spożycia]	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Spożycie białek [% spożycia energii]	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Spożycie białek [% spożycia energii] zapewniane przez substytut białka	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
Spożycie tłuszczów	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Spożycie tłuszczów [% spożycia energii]	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
Spożycie węglowodanów [g/dobę]	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Spożycie węglowodanów [% spożycia energii]	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Spadek masy ciała	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Zmiana masy ciała	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Wskaźnik z-score dla masy ciała w stosunku do wieku	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Punkt końcowy	Badanie												
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		
Wskaźnik z-score dla wzrostu w stosunku do wieku	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Szybkość wzrostu w lub powyżej 50 centyla	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
Wskaźnik z-score dla BMI	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
BMI	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

eksp. – badanie eksperymentalne

obs. – badanie obserwacyjne

Źródło: opracowanie własne

Pięć badań spośród włączonych do analizy dotyczyło punktów oceniających akceptowalność produktu badanego. W badaniu ██████████ zastosowano kwestionariusz (nie podano szczegółowych informacji). Natomiast w badaniu ██████████ ██████████ chorzy oceniali akceptowalność produktu zgodnie z 5-stopniową skalą (od 1. stopnia, oznaczającego najniższą ocenę akceptowalności produktu do 5. stopnia, świadczącego o wysokiej akceptowalności). W badaniu ██████████ akceptowalność produktu przyjmowanego w okresie badania oceniano na podstawie wyborów subiektywnie dokonywanych przez chorych. Jedynie w badaniu ██████████ informacje dotyczące akceptowalności produktu przekazywali opiekunowie obserwujący reakcje swoich podopiecznych (taka konstrukcja oceny wynika ze specyfiki populacji uwzględnionej w badaniu, gdyż były to osoby, u których fenyloketonuria spowodowała już znaczne upośledzenie umysłowe). W badaniu ██████████ zbierano dane odnośnie czasu potrzebnego do przyjęcia produktu co również może pośrednio określać stopień akceptowalności produktu (szczególnie jeśli jest możliwość porównania z wynikami osiąganymi podczas przyjmowania innych produktów). Natomiast w badaniu ██████████ akceptowalność była oceniana, jednak nie opisano sposobu przeprowadzenia tej oceny.

Ocenę spożywania posiłków oraz strat stosowanego produktu przeprowadzono odpowiednio w badaniach ██████████ oraz ██████████. W odniesieniu do ostatniej kategorii, sposób pomiaru nie został w badaniach opisany. Natomiast w ramach parametrów opisujących spożywanie posiłków oceniano również stres opiekuna związany z ich podawaniem. Oceniane w tej kategorii punkty końcowe były opisywane przez opiekuna w specjalnie opracowanym kwestionariuszu i obejmowały część zjedzonych posiłków, pomiar czasu potrzebnego do zjedzenia posiłku oraz wspomniany wyżej stres opiekuna w skali od 1 do 5.

W trzech badaniach przedstawiono wyniki dotyczące oceny chorego, który porównywał walory stosowanego w badaniu produktu względem wcześniej stosowanych produktów. W badaniu ██████████ nie przedstawiono opisu

metodyki tej oceny. Natomiast w odniesieniu do pozostałych zaklasyfikowanych do tej kategorii punktów końcowych zastosowano kwestionariusz lub ustrukturyzowany wywiad. W badaniu [REDACTED] autorzy proponowali chorym 2 lub 3 określenia łatwości lub wygody stosowania produktu badanego prosząc o odniesienie do wcześniejszych doświadczeń. Natomiast w badaniu [REDACTED] ocenie podlegała łatwość w przygotowywaniu gotowej do spożycia mieszanki.

Głównym obiektywnie ocenianym punktem końcowym było stężenie fenylalaniny w osoczu. Punkt ten oceniono w badaniach: [REDACTED]

[REDACTED] Dane dotyczące stężenia Phe zebrane w badaniu [REDACTED] przedstawiono w postaci odsetka osób, u których stężenie aminokwasu osiągnęło określony pułap, lub było niższe czy też wyższe. W tym samym badaniu określano dobrą, umiarkowaną lub słabą kontrolę stężenia Phe w osoczu matki. Według autorów badania, dobra kontrola miała miejsce, gdy stężenie Phe utrzymywało się poniżej 300 $\mu\text{mol/l}$, a liczba dni w trymestrze, w których wartość ta została przekroczona była mniejsza niż 15. O umiarkowanej kontroli stężenia Phe mówiono, gdy stężenie wynosiło poniżej 300 $\mu\text{mol/l}$, a stężenia wyższe notowano w ciągu od 16 do 30 dni na trymestr. Natomiast za słabą kontrolę stężenia Phe uznawano sytuację, gdy średnie stężenie Phe w osoczu było wyższe niż 300 $\mu\text{mol/l}$ i występowało przez ponad 30 dni. Poza stężeniem fenylalaniny w badaniu [REDACTED] oceniano również stężenia albuminy, ferrytyny, witaminy B₁₂, selenu, cynku i wapnia, a w badaniu [REDACTED] jedynie stężenie selenu i cynku.

W badaniach określano także spożycie energii, białek, węglowodanów i tłuszczów (również jako % zalecanego dziennego spożycia), w tym spożycie tych składników zapewniane przez substytut białka.

Poza parametrami biochemicznymi we włączonych do analizy badaniach oceniano także zmiany masy ciała, wskaźnik z-score dla masy ciała i wzrostu. Odnotowywano także szybkość wzrostu, wskaźnik z-score dla BMI (ang. *body mass index* – wskaźnik masy ciała) oraz obliczano wskaźnik BMI.

W analizie uwzględniano dane dla chorych w wieku najbardziej odpowiadającym populacji docelowej, t.j. powyżej 3 r.ż. W badaniu [REDACTED] brały udział dzieci w wieku 1-12 lat, jednak dostępne były także dane dla podgrupy 4-12 lat, które wykorzystano w analizie. W badaniach [REDACTED] brali udział chorzy w wieku 1-10 lat, w badaniu [REDACTED] w wieku 1-13 lat (nie wyodrębniono wyników dla dzieci powyżej 3 lat). W pozostałych badaniach chorzy mieli powyżej 3 lat.

Szczegółowe informacje na temat ocenianych w analizie punktów końcowych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 16.
Definicje i sposoby pomiaru punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy

[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]	[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]
[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]

eksp. – badanie eksperymentalne

obs. – badanie obserwacyjne, Źródło: opracowanie własne

7.7.6. Ocena homogeniczności

[Redacted text block]

7.8. Ocena skuteczności PKU Cooler® względem komparatorów

Skuteczność PKU Cooler® została oceniona na podstawie:

- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Analizowano następujące grupy punktów końcowych:

- parametry świadczące o akceptowalności produktu (badania [REDACTED]
[REDACTED])
- ocena chorego dotycząca wygody stosowania produktu (badania badania [REDACTED])
- parametry opisujące spożywanie posiłków oraz związane z nimi samopoczucie opiekuna (badania [REDACTED])
- skumulowany wskaźnik stresu opiekuna związanego z podawaniem produktu (badanie [REDACTED])
- straty produktu (badanie *MacDonald 2006*);
- parametry świadczące o kontroli poziomu Phe we krwi (badania [REDACTED]
[REDACTED])
- parametry biochemiczne (badania [REDACTED]
[REDACTED])
- parametry świadczące o spożyciu składników pokarmowych (badania [REDACTED]
[REDACTED])
- parametry wzrostu i masy ciała (badania [REDACTED]
[REDACTED])

Powyżej wymienione parametry stanowią wszystkie punkty końcowe z badań dla PKU Cooler® oraz zbieżne z nimi punkty końcowe z badań dla komparatorów.

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.8.1. Parametry świadczące o akceptowalności produktu

[REDACTED] proszono chorych o ocenę akceptowalności produktów.

Pośrednim wskaźnikiem akceptowalności jest czas potrzebny do przyjęcia produktu – im krótszy tym w większym stopniu chorzy akceptują produkt. W przypadku zarówno wcześniej stosowanych w badaniu [REDACTED]

[REDACTED] jak i

PKU Cooler® [REDACTED]

Chęć kontynuowania [REDACTED]

Wszyscy chorzy z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 17.

Parametry świadczące o akceptowalności produktu na podstawie badań

[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]	[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]	[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]	
				[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]

eksp. – badanie eksperymentalne

tyg. – tygodni

m-cy – miesiące

b/d – brak danych

n/d – nie dotyczy

Źródło: opracowanie własne

Chorzy z badania [REDACTED] oceniali wygodę stosowania produktu PKU Cooler® (postać gotowego napoju). [REDACTED]

W badaniu [REDACTED] wszyscy chorzy przyjmowali [REDACTED]

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Ocena chorego dotycząca wygody stosowania produktu na podstawie badań

[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]	[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]

eksp. – badanie eksperymentalne

tyg. – tygodni

m-cy – miesiące

n/d – nie dotyczy

Źródło: opracowanie własne

7.8.2. Parametry opisujące spożywanie posiłków oraz związane z nimi samopoczucie opiekuna

W badaniu [REDACTED] podano parametry związane ze spożywaniem posiłków. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Parametry opisujące spożywanie posiłków chorych oraz związane z nimi samopoczucie opiekuna na podstawie badania [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]

eksp. – badanie eksperymentalne

tyg. – tygodni

b/d – brak danych

* [REDACTED]

**mediana

Źródło: opracowanie własne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 20.

Skumulowany wskaźnik stresu opiekuna związanego z podawaniem produktu na podstawie badania [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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

eksp. – badanie eksperymentalne

tyg. – tygodni

b/d – brak danych

n/d – nie dotyczy

*mediana

Źródło: opracowanie własne

7.8.3. Straty produktu

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Straty stosowanego produktu na podstawie badania [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]

eksp. – badanie eksperymentalne

tyg. – tygodni

n/d – nie dotyczy

Źródło: opracowanie własne

7.8.4. Parametry świadczące o kontroli poziomu Phe we krwi

W większości włączonych do analizy badań chorym mierzono stężenie Phe w osoczu. W [Redacted]

[Redacted text block]

Chorzy z badania [Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Tabela 22.

Parametry świadczące o kontroli poziomu Phe we krwi na podstawie badań

[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]	[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]	[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]	[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]

eksp. – badanie eksperymentalne

obs. – badanie obserwacyjne

tyg. – tygodni

m-cy – miesiące

b/d – brak danych

n/d – nie dotyczy

[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

7.8.5. Parametry biochemiczne

W badaniu [REDACTED] odnotowano statystycznie istotne różnice pomiędzy

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Poniższa tabela zawiera opisane wyniki.

Tabela 23.

Parametry biochemiczne na podstawie badań [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]	[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]	[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]	[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]											
[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]		
[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]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

eksp. – badanie eksperymentalne

obs. – badanie obserwacyjne

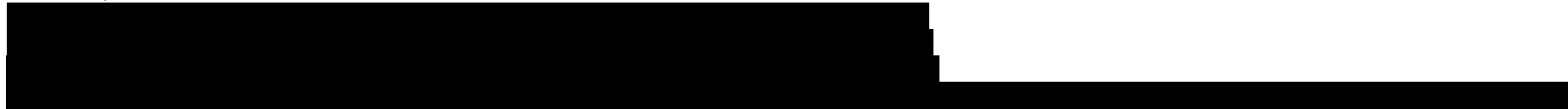
tyg. – tygodni

m-cy – miesiące

b/d – brak danych

n/d – nie dotyczy

*mediana;



Źródło: opracowanie własne

7.8.6. Parametry świadczące o spożyciu składników pokarmowych

Spożycie energii przez chorych w badaniu [REDACTED]

[REDACTED]

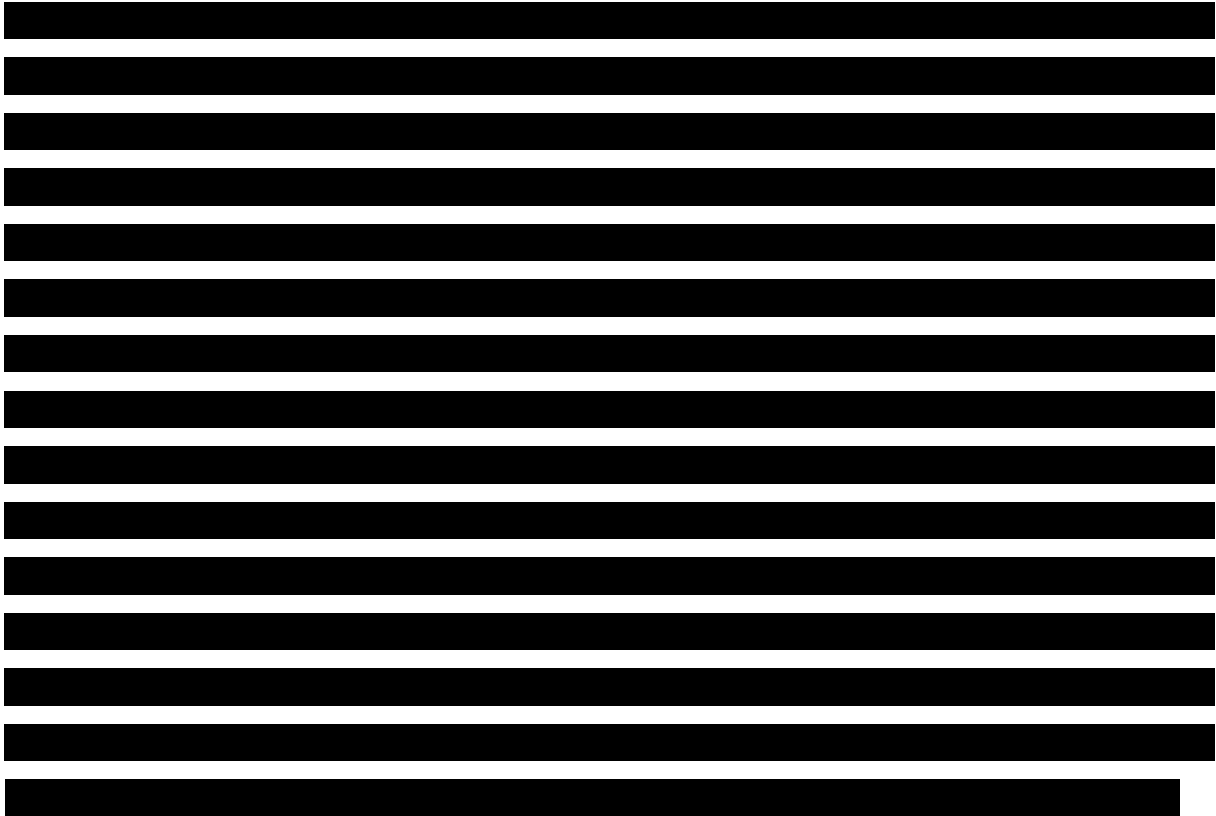
Spożycie energii mierzono także w dwóch badaniach oceniających [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spożycie białek, tłuszczów oraz węglowodanów w badaniu [REDACTED]

[REDACTED]

A table consisting of 15 horizontal black bars, completely redacting the content of the table.

Szczegółowe dane podano w poniższej tabeli.

Tabela 24.

Parametry świadczące o spożyciu składników pokarmowych na podstawie badań

[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]		[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]	[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]	[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]	[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]	[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]

eksp. – badanie eksperymentalne

obs. – badanie obserwacyjne

tyg. – tygodni

m-cy – miesiące

b/d – brak danych

n/d – nie dotyczy

n/obl – nie obliczano

*mediana



Źródło: opracowanie własne

7.8.7. Parametry wzrostu i masy ciała

W niektórych badaniach oceniano także wpływ spożywanych substytutów białek na wzrost i masę ciała chorych. W badaniu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 25.

Masa ciała i wzrost na podstawie badań

Lp. porządkowa	Imię i nazwisko	Data badania	Wzrost (cm)	Ciężar ciała (kg)				Ciężar ciała (kg)		Wzrost (cm)	Wzrost (cm)
				Ciężar ciała (kg)		Ciężar ciała (kg)		Ciężar ciała (kg)	Ciężar ciała (kg)		
				Przed	po	Przed	po				
[Redacted]											
1	[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]	
2	[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]	[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]	[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

eksp. – badanie eksperymentalne

obs. – badanie obserwacyjne

tyg. – tygodni

m-cy – miesiące

b/d – brak danych

n/d – nie dotyczy

[REDACTED]

7.9. Podsumowanie oceny skuteczności

Ocenę skuteczności PKU Cooler® względem komparatorów przeprowadzono na podstawie:

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

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania PKU Cooler® względem komparatorów oceniono według zaleceń GRADE [10].

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [redacted]
[redacted]
- [redacted]
[redacted]
- [redacted]
[redacted]
- [redacted]
[redacted]
- [redacted]
[redacted]
[redacted]
- [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

- [redacted]
[redacted]
- [redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Powyżej opisane wyniki świadczą mogą o tym, że PKU Cooler® dzięki [redacted]
[redacted]
[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

- [redacted]
- [redacted]

Pomimo tego, że w większości badań dla komparatorów także podano wartość stężenia Phe w osoczu, [redacted]

Podobnie w badaniach podano następujące parametry biochemiczne:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Podobnie jak w przypadku stężenia Phe, nie porównywano bezpośrednio wyników z pojedynczych grup chorych przyjmujących produkty stanowiące komparatory z wyżej opisanymi wynikami.

W badaniach dla PKU Cooler® otrzymano także następujące wyniki świadczące o spożyciu składników pokarmowych:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Analogiczne parametry podano także dla komparatorów, jednak ich wartości nie mogą być bezpośrednio porównane z wynikami dla PKU Cooler®.

W niektórych badaniach oceniano także wpływ spożywanych substytutów białek na wzrost i masę ciała chorych:

- [redacted]
[redacted]
[redacted]
- [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
- [redacted]
[redacted]
[redacted]

7.10. Ocena bezpieczeństwa PKU Cooler® względem komparatorów

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

8. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

9. Wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania diety zastępczej w fenylketonurii, produktu w postaci gotowego napoju PKU Cooler®, w porównaniu z [Redacted text]

Uzyskane wyniki świadczą o tym, że PKU Cooler® [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono także, że PKU Cooler® [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu PKU Cooler® w praktyce klinicznej i objęcie go finansowaniem ze środków

publicznych w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część A2 – Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym)*, tworząc dla tego produktu odrębną grupę limitową. Grupa ta zostanie opisana jako: Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii gotowa do użycia, w płynie, skondensowana, porcjowana zawierająca DHA przeznaczona dla dzieci powyżej 3 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży.

10. Dyskusja

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



11. Załączniki

11.1. Badanie ankietowe wśród ekspertów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]
[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]

1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

-			
-	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
-	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
+	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

2. [REDACTED]

[REDACTED]

4.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[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]

1. [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]

4. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.

[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]

2. [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]

3.

[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]

4.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

16.

17.

11.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

[Redacted text block]

[Redacted header]		
■	[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]

Źródło: opracowanie własne

11.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 27.
Strategia wyszukiwania w

Nr	Zapytanie	
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2013 r.

Tabela 28.
Strategia wyszukiwania w

■	Zapytanie	
■	[REDACTED]	■

■	Zapytanie	■
	■	
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
	■	■

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2013 r.

Tabela 29.

Strategia wyszukiwania w ■

■	Zapytanie	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
	■	■

<input type="checkbox"/>	Zapytanie	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2013 r.

Tabela 30.

Strategia wyszukiwania w bazie [REDACTED]

<input type="checkbox"/>	Zapytanie	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2013 r.

11.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 31.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	1

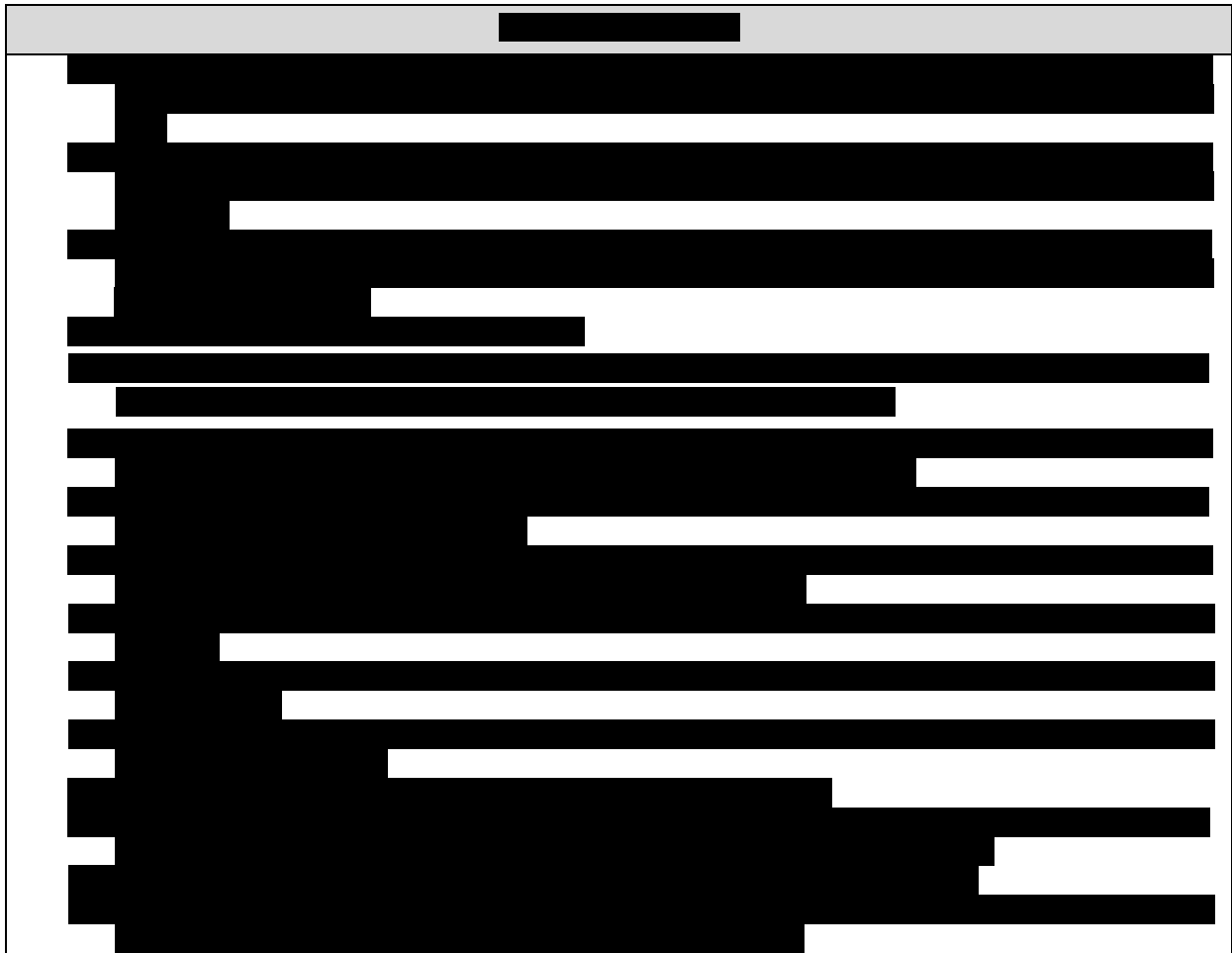
Baza	Strategia	Wynik
		!
		!
		!

*

Data ostatniego wyszukiwania 15.01.2013 r.

[Redacted text block]
[Redacted text block]

Źródło: opracowanie własne



Źródło: opracowanie własne

11.5.2. Badania dotyczące [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]

Źródło: opracowanie własne

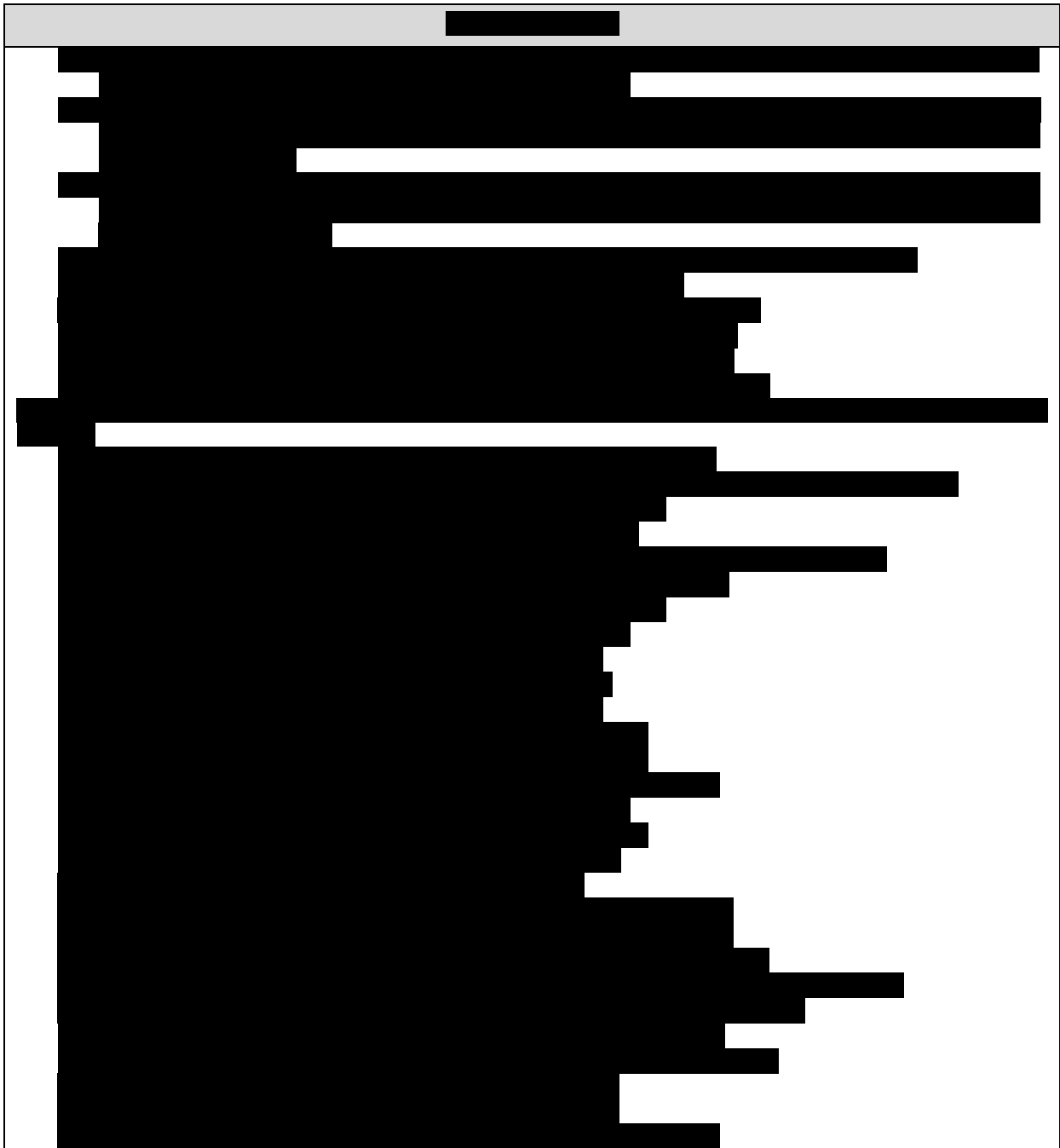
[Redacted]	
• • •	[Redacted text]
	[Redacted text]
	[Redacted text]
	[Redacted text]
	[Redacted text]

Źródło: opracowanie własne

Źródło: opracowanie własne

11.5.5. Badania dotyczące [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]



Źródło: opracowanie własne

11.6. Skale oceny jakości badań

Tabela 32.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 33.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 34.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

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

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *
- w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- z tej samej co narażona kohorta *
- z innego środowiska (z innej populacji)
- nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- ustrukturyzowany wywiad *
- raportowane przez chorego w formie pisemnej
- nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- tak *
- nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *
- w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- niezależna od ocen z zaślepieniem *

b) odwołanie do dokumentacji * c) raportowane przez chorego d) nie określono
2) <u>Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?</u> a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) * b) nie
3) <u>Poprawność obserwacji kohort</u> a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych * b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych * c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych d) nie określono

Tabela 35.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

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

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

Tabela 36.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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

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

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

[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]

Źródło: opracowanie własne

12. Spis tabel

Tabela 1. Wytyczne zagraniczne dotyczące leczenia PKU	32
Tabela 2. Orientacyjna dobową podaż fenyloalaniny w diecie w poszczególnych grupach wiekowych u chorych z fenyloketonurią na podstawie [REDACTED]	38
Tabela 3. Dobowa podaż białka w diecie i pokrycie kaloryczne chorych z fenyloketonurią na podstawie [REDACTED]	38
Tabela 4. Charakterystyka środka spożywczego PKU Cooler®	40
Tabela 5. Szczegółowy skład środka spożywczego PKU Cooler®	41
Tabela 6. Charakterystyka komparatorów dla diety eliminacyjnej PKU Cooler®	49
Tabela 7. Szczegółowy skład komparatorów cz. 1	58
Tabela 8. Szczegółowy skład komparatorów cz. 2	63
Tabela 9. [REDACTED]	71
[REDACTED]	
[REDACTED]	89
[REDACTED]	93
Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do analizy	100
Tabela 13 Charakterystyka chorych w badaniach włączonych do analizy	106
Tabela 14. Opis interwencji w badaniach włączonych do analizy	113
Tabela 15. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy	117

Tabela 16. Definicje i sposoby pomiaru punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy	127
Tabela 17. Parametry świadczące o akceptowalności produktu na podstawie badań [REDACTED] ...	135
Tabela 18. Ocena chorego dotycząca wygody stosowania produktu na podstawie badań [REDACTED]	139
Tabela 19. Parametry opisujące spożywanie posiłków chorych oraz związane z nimi samopoczucie opiekuna na podstawie badania [REDACTED]	141
Tabela 20. Skumulowany wskaźnik stresu opiekuna związanego z podawaniem produktu na podstawie badania [REDACTED]	143
Tabela 21. Straty stosowanego produktu na podstawie badania [REDACTED]	144
Tabela 22. Parametry świadczące o kontroli poziomu Phe we krwi na podstawie badań [REDACTED]	147
Tabela 23. Parametry biochemiczne na podstawie badań [REDACTED]	153
Tabela 24. Parametry świadczące o spożyciu składników pokarmowych na podstawie badań [REDACTED]	162
Tabela 25. Masa ciała i wzrost na podstawie badań [REDACTED]	172
[REDACTED]	213
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w [REDACTED]	215

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w [REDACTED] [REDACTED]	215
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w [REDACTED] [REDACTED]	216
Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie [REDACTED] [REDACTED]	217
Tabela 31. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych.....	218
Tabela 32. Ocena jakości danych wg skali Jadad	250
Tabela 33. Ocena jakości danych wg skali NICE	250
Tabela 34. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych.....	251
Tabela 35. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	252
Tabela 36. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	253
Tabela 37. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap	254
Tabela 38. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap	254

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap	80
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap	86

14. Bibliografia

1. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
2. [Redacted]
[Redacted]
3. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
4. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
5. [Redacted]
[Redacted]
6. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted text block]

7. [Redacted text block]

8. [Redacted text block]

9. [Redacted text block]

10. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11. [Redacted text block]

12. [Redacted text block]

[Redacted text block]

13. [Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

14. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

15. [Redacted text block]

16. [Redacted text block]

17. [Redacted text block]

18. [Redacted text block]

19. [Redacted text block]

20. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

21. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

22. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

23. [Redacted text block]

24. [Redacted text block]

25. [Redacted text block]

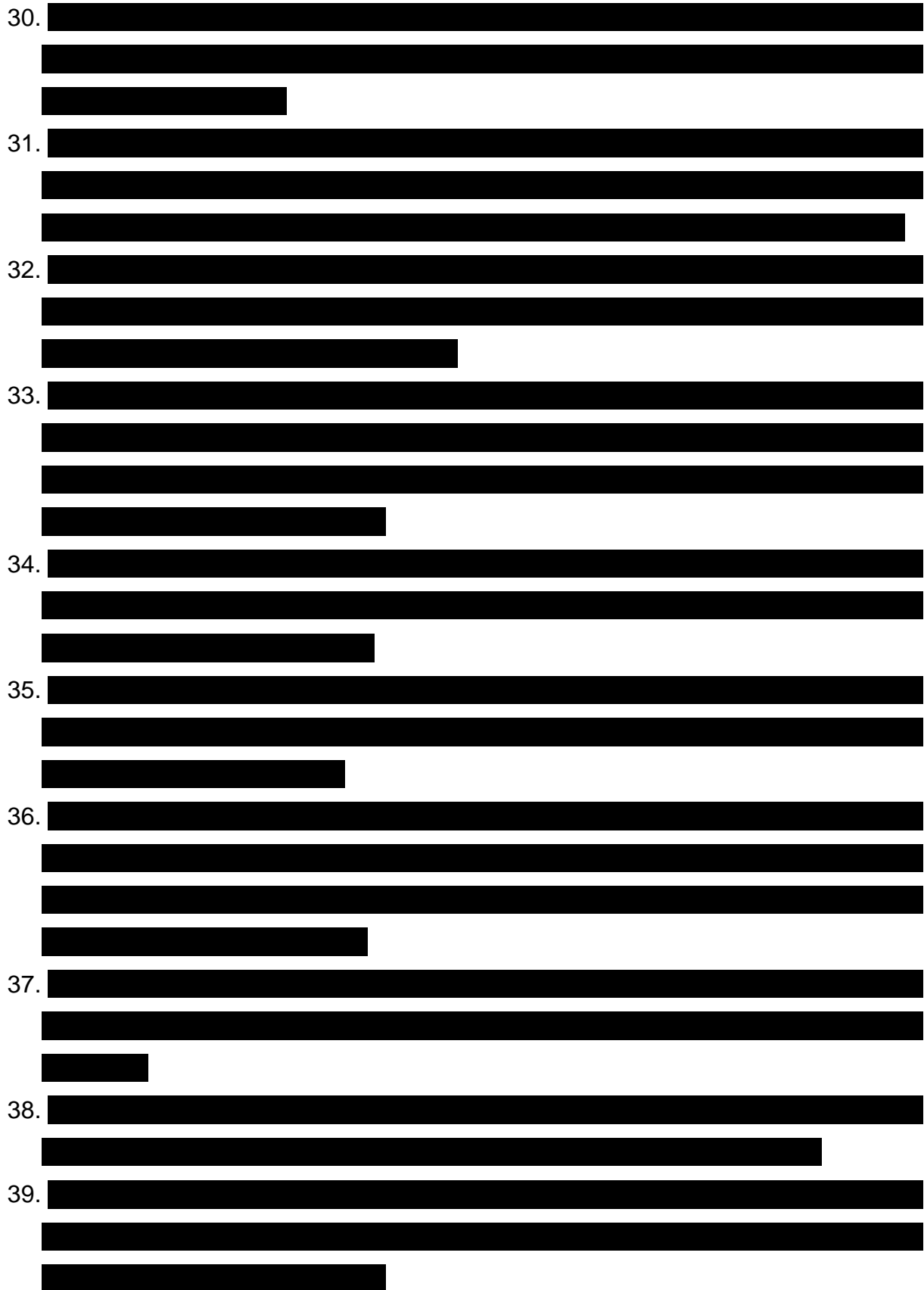
26. [Redacted text block]

27. [Redacted text block]

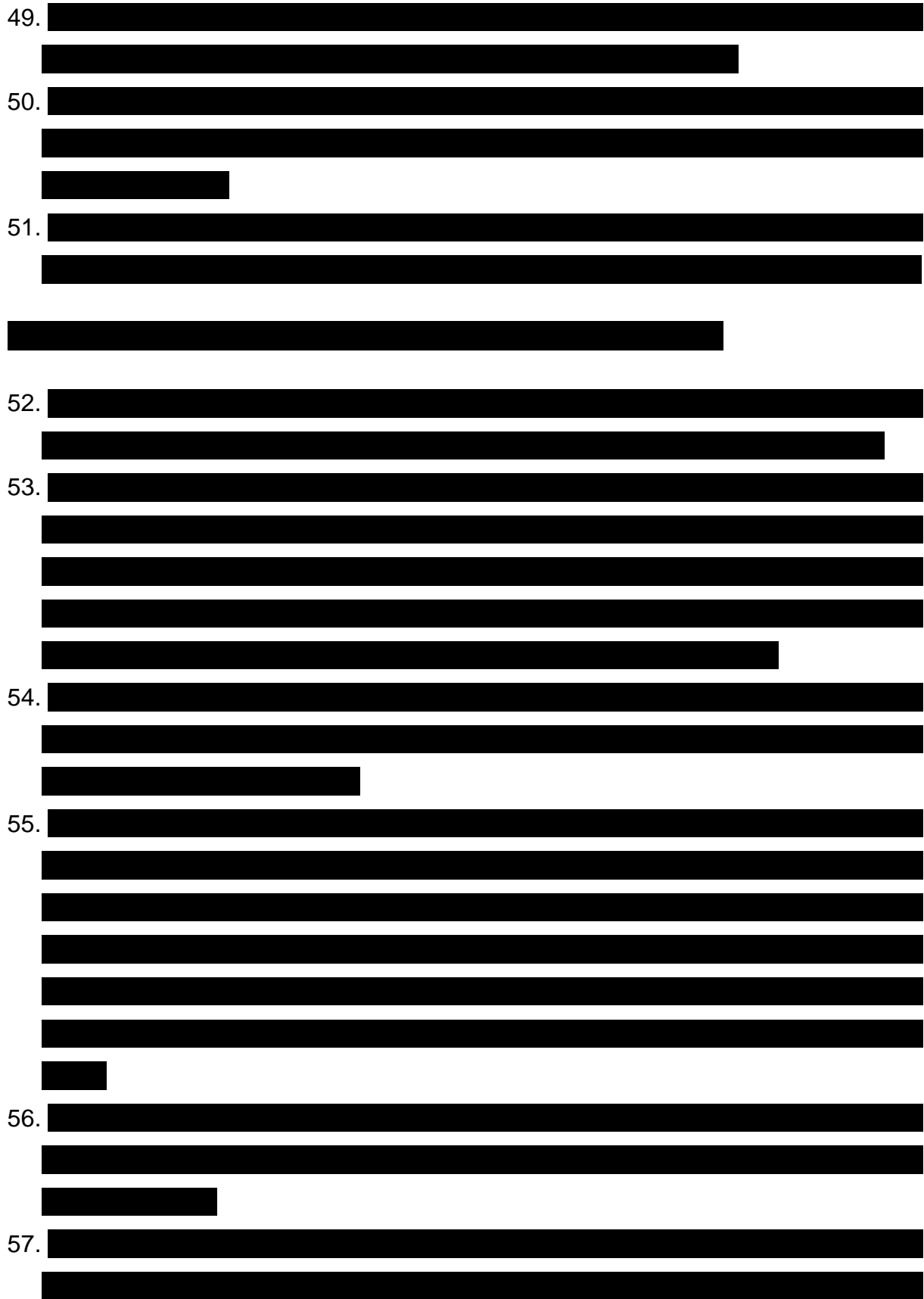
[Redacted text block]

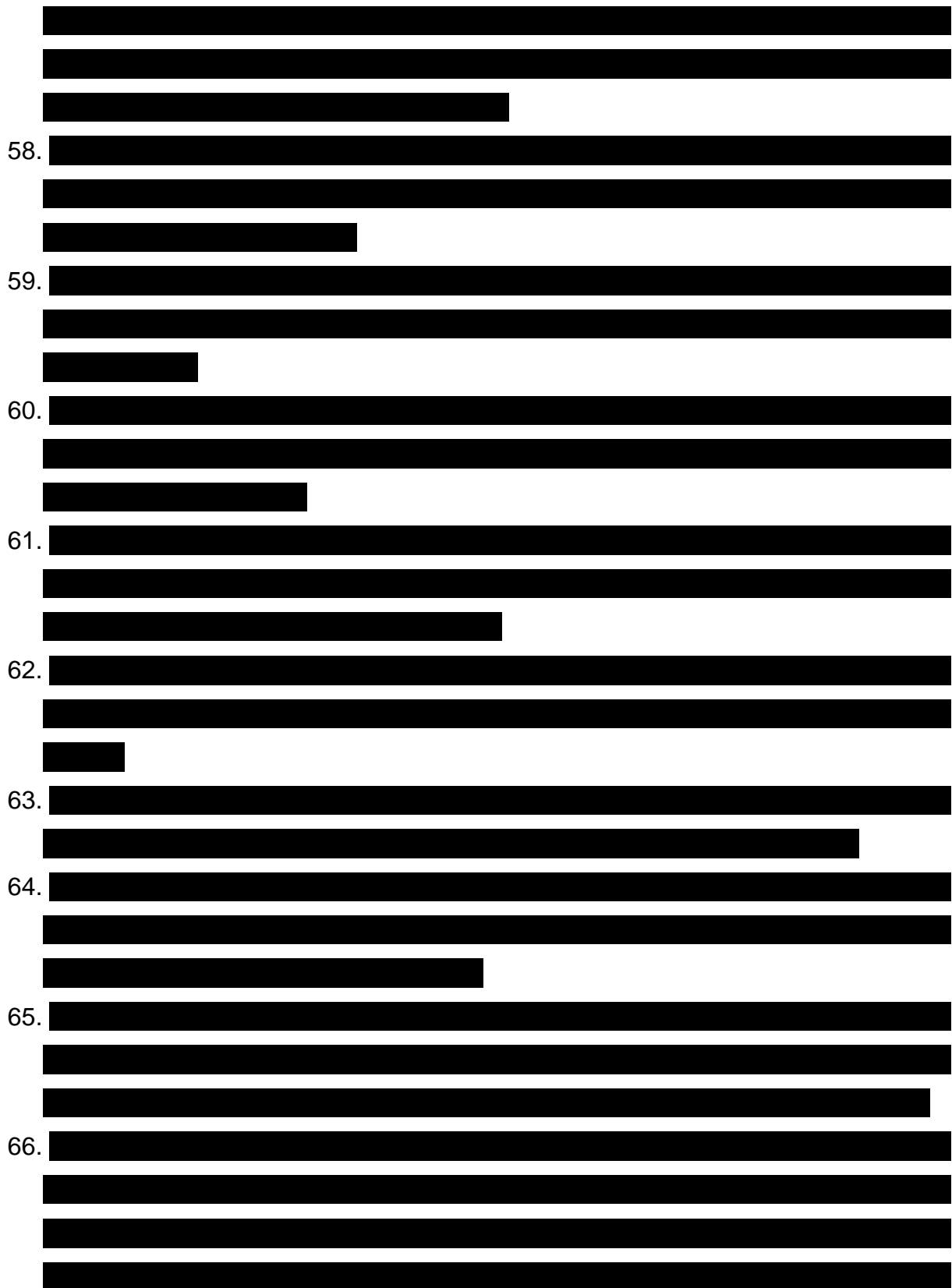
28. [Redacted text block]

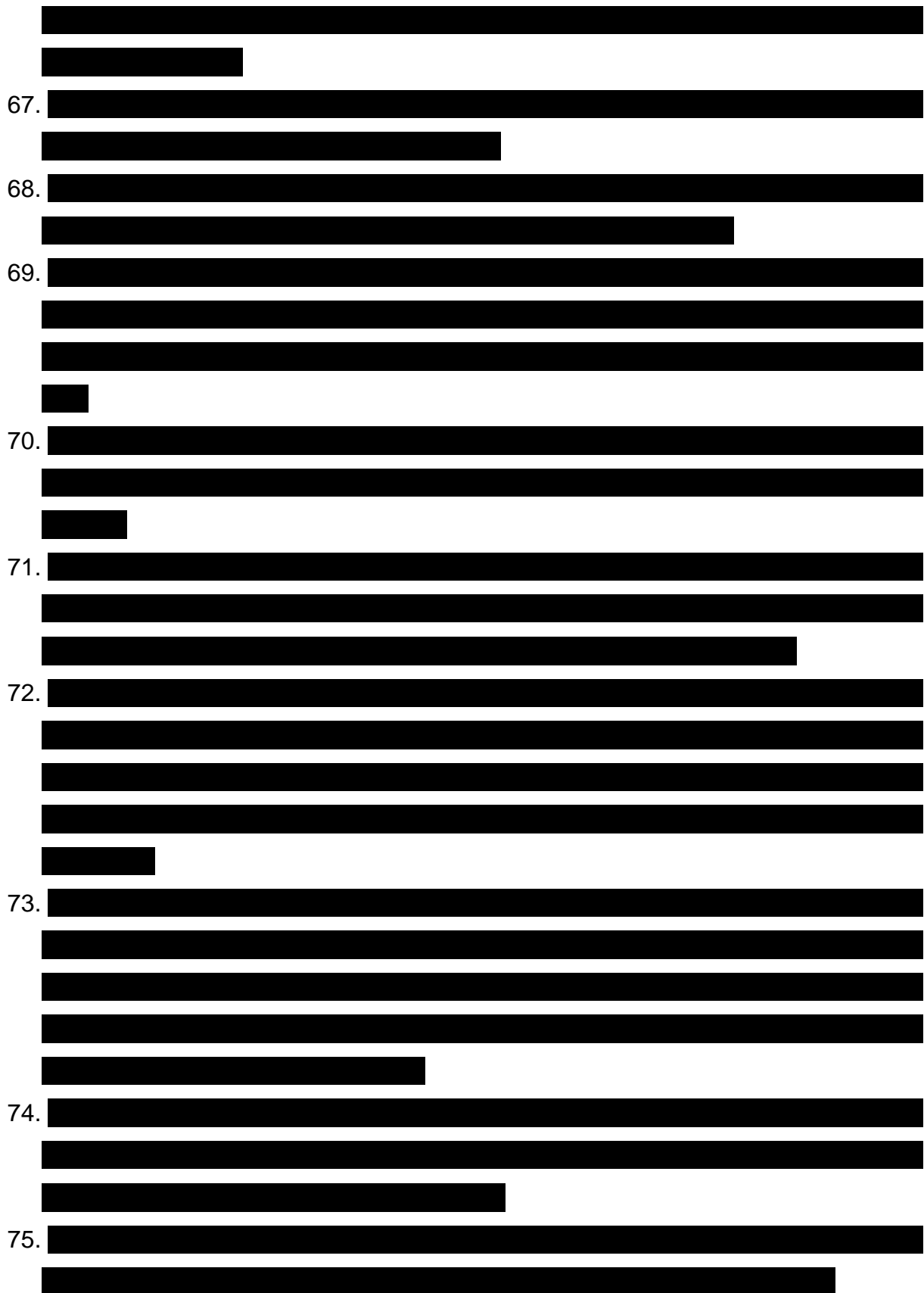
29. [Redacted text block]

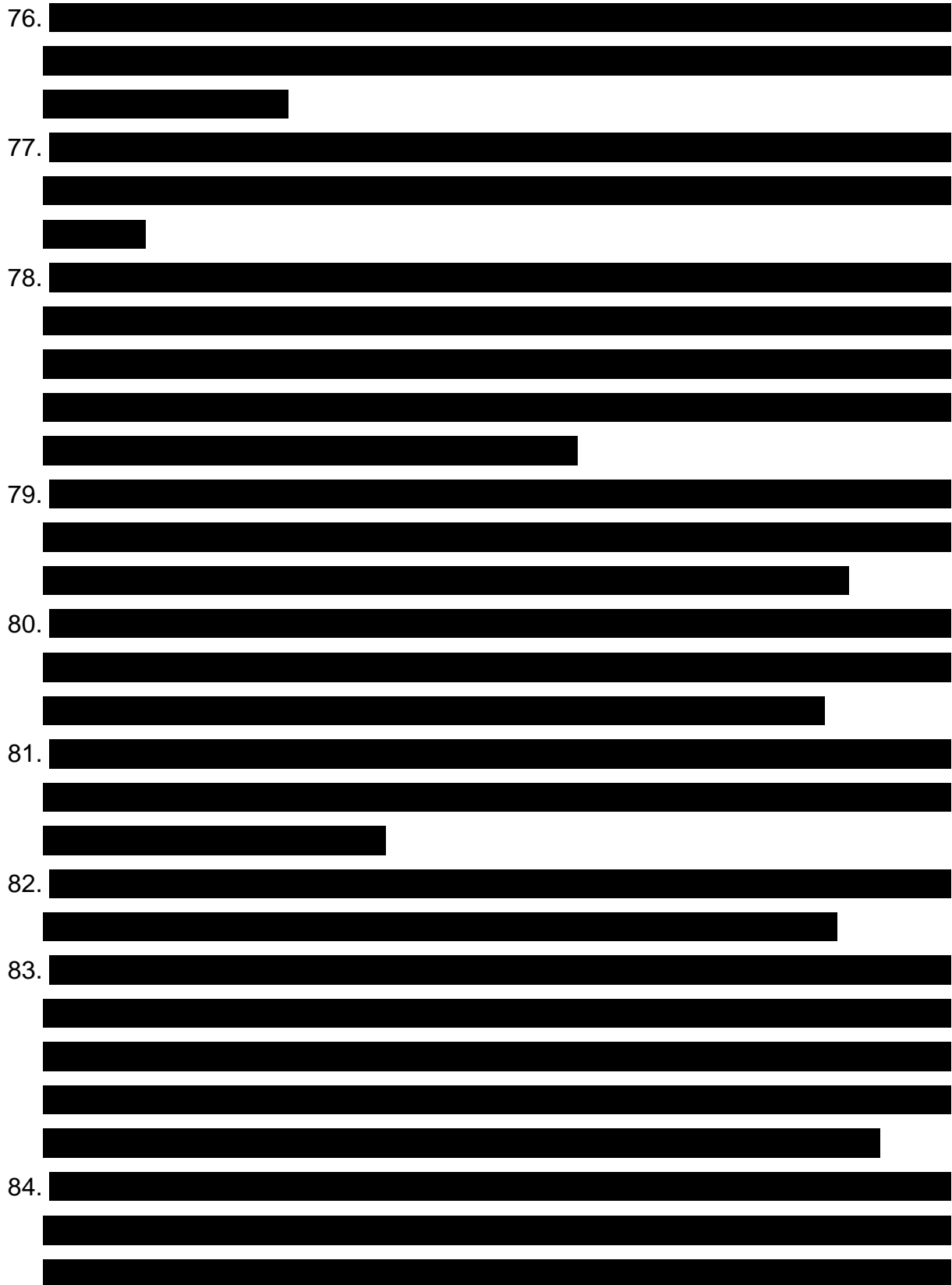


40. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
41. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
42. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
43. [Redacted]
[Redacted]
44. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
45. [Redacted]
[Redacted]
46. [Redacted]
[Redacted]
47. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
48. [Redacted]
[Redacted]

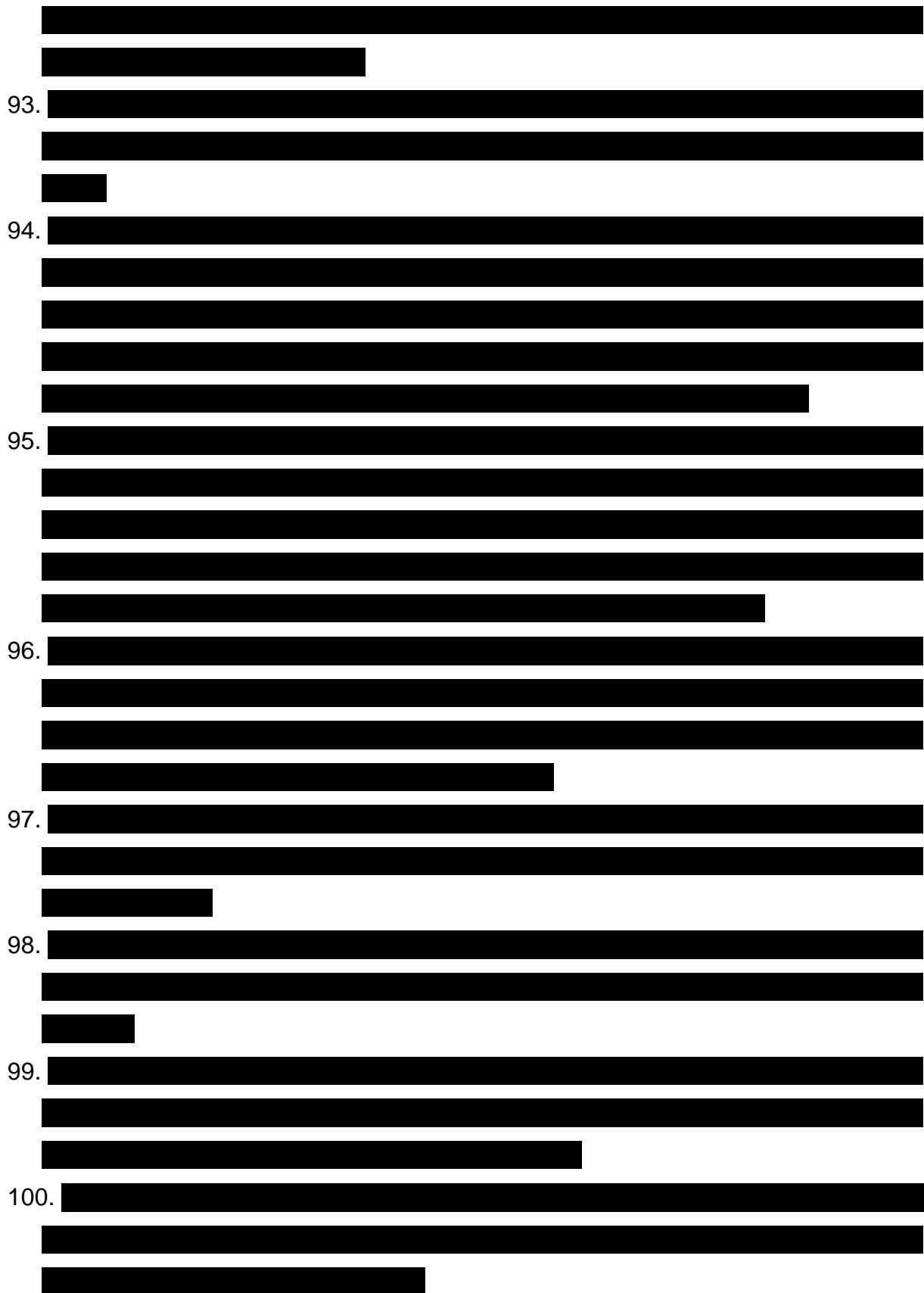












101. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

102. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

103. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

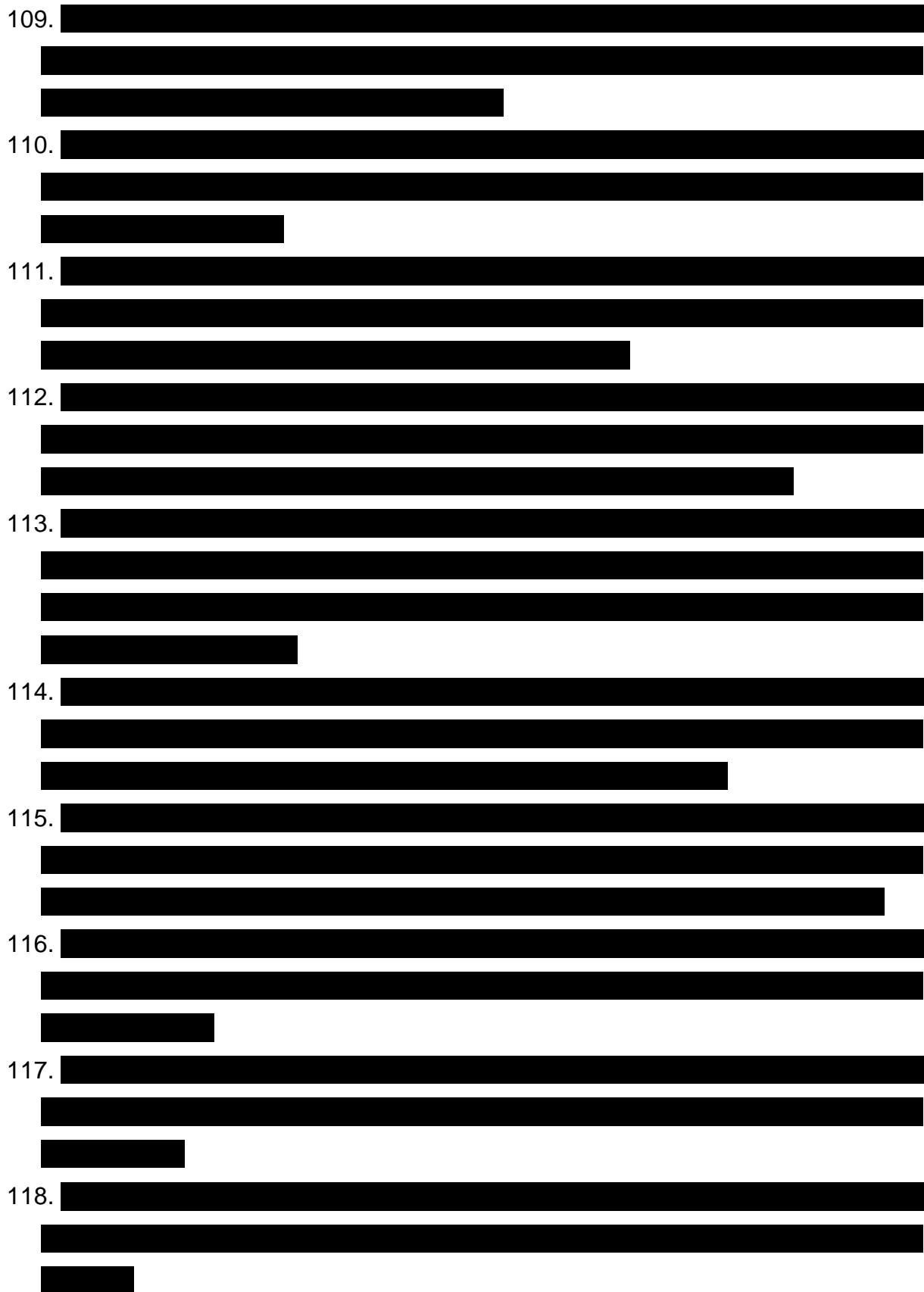
104. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

105. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

106. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

107. [REDACTED]
[REDACTED]

108. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



- 119. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
- 120. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
- 121. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
- 122. [Redacted]
[Redacted]
- 123. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
- 124. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
- 125. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
- 126. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

127. [redacted]
[redacted]
[redacted]
128. [redacted]
[redacted]
[redacted]
129. [redacted]
[redacted]
[redacted]
130. [redacted]
[redacted]
[redacted]
131. [redacted]
[redacted]
[redacted]
132. [redacted]
[redacted]
[redacted]
133. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
134. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
135. [redacted]
[redacted]

[Redacted text block]

136. [Redacted text block]