



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-222 от 10 ноября 2017 г.

1 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

1. Объект экспертизы	Определение чувствительности к терапии коферментом тетрагидробиоптерина у больных с фенилкетонурией.
2. Заявитель	РГП на ПХВ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии, №01.03/58 от 31.01.2017г.
3. Заявленные показания к применению	Лечение пациентов с фенилкетонурией (далее - ФКУ), чувствительных к терапии коферментом тетрагидробиоптерина, при отсутствии задержки умственного развития.
4. Альтернативные методы, применяемые в РК	Соблюдение строгой диеты с резким ограничением фенилаланина.
5. Краткое описание, предварительная стоимость	Метод основан на определении чувствительности к терапии коферментом тетрагидробиоптерина (далее - ВН4) у больных с ФКУ и ГФА. Новым подходом к лечению ФКУ и ГФА является повышение активности остаточной фенилаланингидроксилазы (далее - ФАГ) путем лечения фармакологическими количествами ВН4 или его биологически активной синтетической формой сапроптерина дигидрохлорид (далее - сапроптерин). Сапроптерин является патогенетическим и вспомогательным методом лечения для чувствительных в ВН4-терапии форм ГФА и ФКУ. Применение сапроптерина у пациентов с ГФА и ФКУ, чувствительных к ВН4, заключается в восстановлении активности поврежденной ФАГ и, следовательно, в усилении или восстановлении окислительного метаболизма фенилаланина (далее - ФА) до уровня, достаточного для снижения или удержания его концентрации в крови, в предотвращении или ослаблении дальнейшего накопления Phe, а также в увеличении толерантности к ФА, поступающему с пищей. Предполагаемые затраты включают проведение анализа на определение уровня ФА в крови, приобретение сапроптерина и «L-Фенилаланина», а также консультация врача по специальности «Медицинская генетика». Стоимость определения чувствительности к сапроптерину зависит от возраста и массы тела ребенка. Так для новорожденного (на второй неделе с массой тела 3,5 кг) сумма составит 23 487 тг, а для ребенка до 11 лет (с массой тела 31,4-34,4 кг) от 240 897 до 267 371 тенге. По данным Заявителя количество детей в Казахстане, выявленных путем неонатального скрининга, имеющих сохранный интеллект и рекомендованных к определению чувствительности к терапии сапроптерин-109 человек.
6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства	Республиканская медико-генетическая консультация РГП на ПХВ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ РК имеет необходимую материально-техническую базу: комплекс оборудования и расходных материалов для неонатального скрининга и обученный и специально подготовленный медицинский персонал биохимической генетической лаборатории, включая подготовленного врача по специальности «Медицинская генетика» для интерпретации



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-222 от 10 ноября 2017 г.

2 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

	результатов анализа.
7. Результаты ОМТ	Синтетический аналог ВН4 – сапроптерина дигидрохлорид является патогенетическим методом лечения для ВН4-дефицитных форм ГФА и применяется для лечения чувствительных к ВН4 терапии больных с ФАГ зависимыми ГФА, включая ФКУ. В настоящее время данный лекарственный препарат зарегистрирован в РК под торговым наименованием Куван, регистрационный номер РК-ЛС-5№019261 от 10.10.2017г. Каждому пациенту с недостаточностью ФАГ рекомендуется тестирование сапроптерином для оценки чувствительности к данному препарату. Долговременная (истинная) чувствительность к препарату оценивается в процессе лечения при систематическом мониторинговании уровня ФА в крови и оценке изменения толерантности к пищевому ФА.

1. Описание заболевания

1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков

Гиперфенилаланинемия – группа аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных нарушением обмена незаменимой аминокислоты ФА, поступающей в организм человека с белковой пищей. ГФА объединяет несколько генетически гетерогенных форм нарушения обмена ФА, сходных по клиническим признакам: классическая фенилкетонурия (ФКУ), обусловленная дефицитом фенилаланин-4-гидроксилазы (ФАГ) и гиперфенилаланинемии (ГФА), связанные с нарушением обмена тетрагидробиоптерина (ВН4).

ФКУ I (классическая) была описана А. Folling в 1934 г. заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и вызвано мутацией гена ФАГ. Основными патогенетическими механизмами ФКУ являются прямое токсическое действие на центральную нервную систему фенилаланина и его производных, нарушения в обмене белков, липо- и гликопротеидов, расстройства транспорта аминокислот, нарушение метаболизма гормонов и др., а также перинатальные факторы. В последнее время все большее значение в патогенезе ФКУ придается нарушениям обмена моноаминовых нейромедиаторов (катехоламинов и серотонина). Определенное значение в генезе церебральных расстройств могут играть нарушения функции печени. У большинства больных ФКУ при обследовании обнаруживаются различные биохимические и морфологические изменения, свидетельствующие о вовлеченности этого органа в патологический процесс: диспротеинемия, генерализованная гипераминацидемия, повышение показателя дифениламиновой реакции, компенсированный метаболический ацидоз, признаки белковой и жировой дистрофии печени с нарушением окислительной и белоксинтезирующей функции клеточных органелл.

ФКУ II тип (атипичная): впервые была описана I. Smith в 1974 г., S. Kaufman и др. в 1975 г. обнаружили дефицит дигидроптеридинредуктазы при этом состоянии. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Генный дефект локализуется в коротком плече 4 хромосомы, участке 4p15.3. В результате недостаточности дигидроптеридинредуктазы нарушается восстановление активной формы тетрагидробиоптерина, участвующего в качестве кофактора в гидроксировании фенилаланина, тирозина и триптофана. Вследствие этого развиваются метаболические блоки на путях превращения фенилаланина в тирозин, а также



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-222 от 10 ноября 2017 г.

3 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

образования предшественников нейромедиаторов катехоламинового и серотонинового ряда L-дофы и 5-окситриптофана, что подтверждается резким снижением содержания в тканях и жидкостях пациентов (в том числе в мозге и цереброспинальной жидкости) их конечных продуктов - гомованилиновой и 5-оксиндолуксусной кислот. Существенным для патогенеза заболевания является снижение уровня фолатов в сыворотке крови, эритроцитах и цереброспинальной жидкости. Это объясняется тесной взаимосвязью обмена фолатов и биоптерина, в частности участием дигидроптеринредуктазы в метаболизме тетрагидрофолиевой кислоты.

ФКУ III тип (диеторезистентная): этот вариант болезни впервые описан S. Kaufman и др. в 1978 г. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и связано с недостаточностью 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы, участвующей в процессе синтеза тетрагидробиоптерина из дигидронеоптерин трифосфата. Ключевую роль в патогенезе играет дефицит тетрагидробиоптерина. Развивающиеся при этом расстройства сходны с нарушениями, наблюдаемыми при ФКУ II.

В последние годы стали известны другие формы атипичной ФКУ, связанные с дефицитом тетрагидробиоптерина. Недостаточность гуанозин 5-трифосфат циклогидролазы (S. Kaufman и др., 1987) описана по крайней мере у пяти больных. Этот фермент катализирует первую ступень синтеза тетрагидробиоптерина и при его дефиците в моче обнаруживается крайне низкая концентрация всех птеринов. N. Blau и соавторы (1989) сообщили о новом варианте атипичной ФКУ - примаптеринурии - у двух детей с легкой гиперфенилаланинемией. Энзиматический дефект пока не известен. В моче обнаруживается в больших количествах продукт изомеризации биоптерина-7 - изобиоптерин (примаптерин) и некоторые другие его производные. Соотношение неоптерин/биоптерин у больных значительно повышено. Нагрузка ВН4 нормализует концентрацию ФА в сыворотке и уровень неоптерина в моче, резко повышает экскрецию биоптерина и примаптерина. Отличием от других атипичных форм ФКУ является нормальная концентрация в цереброспинальной жидкости нейромедиаторных метаболитов - гомованилиновой и 5-оксиндолуксусной кислот.

Материнская ФКУ - заболевание, развивающееся у потомков женщин, страдающих ФКУ и не получающих диету в зрелом возрасте. Тяжесть поражения плода коррелирует с уровнем ФА в плазме матери. Причем в связи с накоплением этой аминокислоты в плаценте, ее содержание в организме плода значительно выше, чем у матери. Это приводит к разнообразным врожденным заболеваниям плода. Спектр заболеваний зависит от выраженности и продолжительности повышения ФА в крови.

Дети с ФКУ рождаются без каких-либо симптомов заболевания, но впервые же недели после рождения в связи с поступлением фенилаланина в организм с молоком матери развиваются клинические проявления. Ребенок с ФКУ выглядит при рождении здоровым. Отставание психического развития может происходить постепенно и стать очевидным лишь через несколько месяцев. Установлено, что нелеченный ребенок теряет около 50 баллов IQ к концу первого года жизни. Отставание психического развития обычно довольно выражено, и большинство детей нуждаются в социальной помощи [1,2].

Классическая клиническая картина складывается из признаков:

- умственная недостаточность;
- судорожный синдром;



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-222 от 10 ноября 2017 г.

4 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

- нарушения пигментного обмена;
- склонность к дерматитам.

Скудная клиническая картина в раннем возрасте, постепенное развитие патологических изменений, приводит к серьезным затруднениям в ранней диагностике этого заболевания. Своевременное начало диетотерапии (в первый месяц жизни ребенка) приводит к уменьшению степени тяжести психических нарушений, способствует адекватному физическому и интеллектуальному развитию в дальнейшем [3-4].

1.2. Популяция (характеристика, количество)

Частота ФКУ значительно варьирует в зависимости от популяции: от 1:4370 в Турции до 1:80500 в Японии [5-6]. Наибольшую распространенность заболевание получило у лиц европеоидной расы, однако, и у них его частота существенно варьирует в различных регионах и этнических группах. По данным европейских центров скрининга ФКУ, частота заболевания в восточно-европейской популяции выше, чем в популяциях запада и юго-запада Европы. Так, частота ФКУ в Ирландии составляет 1:4500 новорожденных, в Югославии 1:7300, тогда как в Италии 1:12280, Греции 1:18640. В Скандинавских популяциях частота ФКУ исключительно низка, особенно в Финляндии (1:71000) и Швеции (1:43230). В России по данным неонатального скрининга частота ФКУ составляет 1:7000 и колеблется в зависимости от региона [7-8].

1.3. Распространённость/заболеваемость

С целью определения распространенности ФКУ в Республике Казахстан (далее - РК) были проанализированы данные массового неонатального скрининга в г. Алматы, проводившегося с 1989 по 1996 годы. Частота ФКУ по данным массового скрининга новорожденных по г. Алматы составила 1:6980, за эти годы в среднем 80-90% новорожденных было охвачено скринингом. В свою очередь, учитывая численность этнических групп г. Алматы по данным переписи населения 1999 г. и этническую принадлежность выявленных в г. Алматы больных ФКУ, распространенность болезни в этнических группах составляет: у русских - 1,56, у казахов - 0,69 на 100 000 населения. Этнический состав выявленных семей составляет: 65% - русские, 25% - казахи и по 5% - азербайджанцы и уйгуры. Полученные данные свидетельствуют о том, что ФКУ распространена в популяциях РК неравномерно и более часто встречается в этнической группе русских [7].

С 2007 года в РК внедрена Государственная программа неонатального скрининга на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз. С 2007 года в рамках неонатального скрининга проскринировано более 2,2 млн новорожденных и выявлено 109 детей с ФКУ, которым своевременно было назначено лечение.

По данным «Заявителя» в РК частота ФКУ по данным Республиканской медико-генетической консультации в среднем составляет 1:22500 новорожденных.

1.4. Последствия для общества, нагрузка на бюджет

У новорожденных и детей раннего возраста нарушенная способность метаболизировать ФА из пищевого белка ведет к высокому уровню ФА в крови, что имеет прямое поражающее действие на развитие и функционирование мозга [9]. Признаки и симптомы нелеченой или



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-222 от 10 ноября 2017 г.

5 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

поздно выявленной ФКУ могут варьировать, в зависимости от клинического фенотипа и включают в себя задержку нервно-психического развития, олигофрению, нарушение когнитивной функции, микроцефалию и нейромоторные расстройства. Дети старшего возраста и взрослые с ФКУ могут иметь поведенческие проблемы, экзему, сниженные измеряемые коэффициенты умственного развития (IQ), сниженную исполнительную функцию, если уровень ФА не контролируется в дальнейшей жизни [10]. Учитывая вышеперечисленную симптоматику, ранняя диагностика и определение чувствительности к патогенетической терапии позволит своевременно начать необходимое лечение и снизить экономические издержки, связанные с клинической и социальной реабилитацией при поздней диагностике ГФА и ФКУ.

2. Существующие методы лечения/диагностики/реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее

Соблюдение строгой диеты с резким ограничением фенилаланина.

2.2. Стоимость/Затраты: определяется на индивидуальной основе.

2.3. Недостатки: не было найдено информации, касающейся специальной социальной программы по ФКУ в РК, которая бы регламентировала обеспечение пациентов низкобелковыми продуктами питания, аминокислотными смесями, предупреждение инвалидности, социальную адаптацию, психологическую поддержку пациентов подросткового возраста и др.

3. Вмешательство

3.1. Необходимость внедрения

Определение чувствительности к терапии коферментом тетрагидробиоптерина позволит обосновать назначение патогенетического лечения препаратом сапроптерин определенной группе больных с ФКУ, чувствительных к ВН4, что в конечном итоге повысит эффективность терапии у больных с ФКУ и ГФА и, как следствие, улучшит качество жизни данных пациентов.

3.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации

Тестирование потенциальной чувствительности к лечению сапроптеринем проводится и контролирует врач-генетик, который осуществляет лечение и наблюдение пациентов с ФКУ. Цель тестирования — выявить ВН4-зависимые формы ГФА и определить чувствительность к сапроптерину у больных с классической ФКУ. Тестирование на определение потенциальной чувствительности к препарату сапроптерин начинают при стабильном уровне ФА в сыворотке крови не ниже 360 мкмоль/л и при отсутствии у пациента острых воспалительных и других заболеваний (или обострения хронических заболеваний). Определение чувствительности к терапии коферментом тетрагидробиоптерина у больных с ФКУ проводится после получения информированного согласия родителей или опекунов пациентов с ФКУ, в соответствии с Правилами клинической практики, Хельсинкской декларацией и законодательством РК.

Для подтверждения необходимого уровня ФА у пациента перед тестированием в течение как минимум двух суток рекомендуется осуществление мониторинга уровня ФА в крови ежедневно, а для учета физиологических суточных колебаний ФА - каждые 8 часов (3 раза в сутки). В течение 7-10 дней (срок определяется индивидуально) проводится нагрузка ФА. К



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-222 от 10 ноября 2017 г.

6 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

имеющейся диете добавляют ФА в дозе 5 мг/кг/день в виде биологически активной добавки к пище «L-Фенилаланин», ежедневно повышая дозу на 5 мг/кг/день, пока уровень ФА в крови не повысится при классической ФКУ до 20 ± 2 мг/дл, при умеренной ФКУ до 15 ± 2 мг/дл и при гиперфенилаланинемии ≥ 10 мг/дл. При достижении требуемого уровня ФА начинают определение чувствительности согласно алгоритму, представленному в таблице 1.

Таблица 1. Алгоритм проведения нагрузочного тестирования сапроптерином

ВН ₄ нагрузочный тест						
Нагрузка ФА (в среднем 7 – 10 дней)		Нагрузочный тест сапроптерином (4 дня)				Результат
5 мг/кг/день порошок ФА добавляют к диете, дозу порошка с ФА увеличивать на 5мг/кг/день каждый день.	Когда уровень ФА составит: 20 ± 2 мг/дл – это классическая ФКУ 15 ± 2 мг/дл – это средняя ФКУ ≥ 10 мг/дл – это легкая ФКУ	Такая же доза ФА потребляемого в течение периода проведения тестирования (3 дня)				
		1 день	2 день	3 день	4 день	
		09:00 ФА	09:00 ФА 20 мг/кг/д ВН ₄	09:00 ФА 20 мг/кг/д ВН ₄	09:00 ФА (спустя 48 часов)	
		17:00 ФА	17:00 ФА			
		01:00 ФА	01:00 ФА			

Тестирование проводится в течение 4 дней, из них в 1-ый день определяется уровень ФА в крови для исключения суточных флюктуаций (ориентировочно 9:00, 17:00 и 01:00 следующего дня). Во 2-ой день в 09:00 определяется уровень ФА в крови, затем назначается сапроптерин из расчета 20 мг/кг/день, растворенный в 100-200 мл воды, апельсинового или яблочного сока за 5-10 минут до завтрака, с последующим определением уровня ФА в 17:00 и 01:00 ночи следующего дня. В 3-ий день в 09:00 определяется уровень ФА в крови, затем принимается сапроптерин из расчета 20 мг/кг/день. В 4-ый день в 09:00 определяется уровень ФА в крови и оцениваются результаты нагрузочного тестирования сапроптерином.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-222 от 10 ноября 2017 г.

7 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Ответ на лечение препаратом сапроптерин оценивается по степени снижения концентрации ФА в крови больного. Пациент считается чувствительным, если разница уровня ФА, полученного по окончании периода оценки ответа на лечение, и исходного уровня ФА перед началом приема препарата составляет 30% и более. Если в ходе тестирования уровень ФА снижается на 85% и более, необходимо проводить дифференциальную диагностику с ВН4-дефицитными формами гиперфенилаланинемии. Ответ на лечение сапроптерином можно рассчитать по формуле:

$$\frac{(\Phi_{A_1} - \Phi_{A_2}) \times 100}{\Phi_{A_1}},$$

где Φ_{A_1} – исходный уровень ФА (до начала приема препарата),
 Φ_{A_2} – уровень ФА по окончании периода оценки ответа на лечение.

Всем пациентам предписывается продолжать следовать их обычным пищевым привычкам на протяжении всего исследования. Пациенты наблюдаются на предмет наличия нежелательных побочных эффектов посредством медицинского опроса, физического обследования и проведения лабораторных анализов. В случае появления побочных эффектов в виде аллергических реакций, тошноты, рвоты пациенту прекращается проведение нагрузочного тестирования сапроптерином.

Показания к применению: определение чувствительности к сапроптерину у пациентов с ФКУ с целью обоснования патогенетического лечения, при отсутствии задержки умственного развития. Противопоказания: выраженная задержка умственного развития у пациентов с ФКУ.

3.3. История создания, различные модели/версии/модификации

Открытие ФКУ связывают с именем норвежского врача Ивара Асбьёрна Фёллинга, описавшего в 1934 году гиперфенилаланинемию, ассоциированную с задержкой умственного развития. В Норвегии заболевание также известно под названием «болезни Фёллинга» в честь автора открытия. Успешное лечение впервые было разработано и проведено в Англии (Бирмингемский детский госпиталь) группой медиков под руководством Хорста Биккеля в начале 50-х годов XX века, однако наиболее значимые результаты лечения были получены только после широкого применения ранней диагностики ФКУ по повышенному содержанию ФА в крови у новорождённых (метод Гатри, разработанный и внедренный в 1958—1961 гг). Со временем и накоплением опыта в диагностике и лечении ФКУ стало очевидным, что за это заболевание «отвечает» единственный ген, называемый РАН 12q23.2, ген ФАГ. С середины XX века в странах, где проводится неонатальный скрининг, основным методом лечения ФКУ является диетотерапия с ограничением пищевого ФА и натурального белка. Результат лечения считается положительным при адекватном нервно-психическом развитии больного ФКУ, что наблюдается при рано начатом лечении. Наряду с исследованиями и совершенствованием диеты ведутся разработки и клинические испытания альтернативных методов терапии. Одним из наиболее активно изучаемых является синтетический аналог тетрагидробиоптерина - сапроптерин, эффективность и безопасность которого оценивается при использовании у больных ФКУ. Указанный препарат является патогенетической терапией в случаях генетически обусловленного дефицита ВН4 и рекомендуется также при умеренных формах ФКУ и ГФА,



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-222 от 10 ноября 2017 г.

8 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

сопровождающихся резидуальной активностью ФАГ и предположительно чувствительных к терапии сапроптерином. Аргументы в пользу применения сапроптерина основаны на его потенциальной способности повышать толерантность к пищевому ФА, что дает возможность расширить диету пациентов с ФКУ за счет натуральных продуктов и снизить квоту специализированного продукта в суточном рационе больных.

3.4. Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения

При проведении методики новой технологии используется стандартное лабораторное оборудование и реактивы генетической лаборатории неонатального скрининга в Республиканской медико-генетической консультации РГП на ПХВ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» (далее - НЦАГиП). Республиканская медико-генетическая консультация имеет обученный врачебный персонал, владеющий методами диагностики и современного патогенетического лечения ФКУ, поэтому имеет организационные и материально-технические ресурсы для предоставления данной технологии для всех регионов РК.

3.5. Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления

Определение чувствительности к терапии коферментом ВН4 позволит обосновать назначение патогенетического лечения препаратом сапроптерин определенной группе больных с ФКУ, чувствительных к ВН4, что в конечном итоге повысит эффективность терапии и улучшит качество жизни пациентов с ФКУ в РК.

Неправильная процедура отбора, неправильное хранение образцов, несоблюдение температурного режима, загрязнение пробы внешними загрязнителями могут приводить к ошибочным результатам диагностики. Все эти причины легко устранимы при соблюдении стандартных процедур преаналитического этапа. При появлении побочных эффектов сапроптерина в виде тошноты, рвоты, головной боли, ринита и др. тестирование прекращается.

3.6. Опыт использования в мире (какие производители)

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали, что сапроптерин, синтетический 6R-диастереоизомер ВН4, может улучшить контроль концентрации ФА в крови и позволяет увеличить потребление ФА у пациентов с чувствительной к ВН4 терапии. Сапроптерин был одобрен для лечения пациентов с ФКУ с декабря 2007 года в США; с июля 2008 года в Японии, с декабря 2008 года в Европе (для пациентов в возрасте от 4 лет) и с апреля 2010 года в Канаде. Сапроптерин одобрен для лечения пациентов всех возрастов с дефицитом ВН4 в Европе и Японии [11-12].

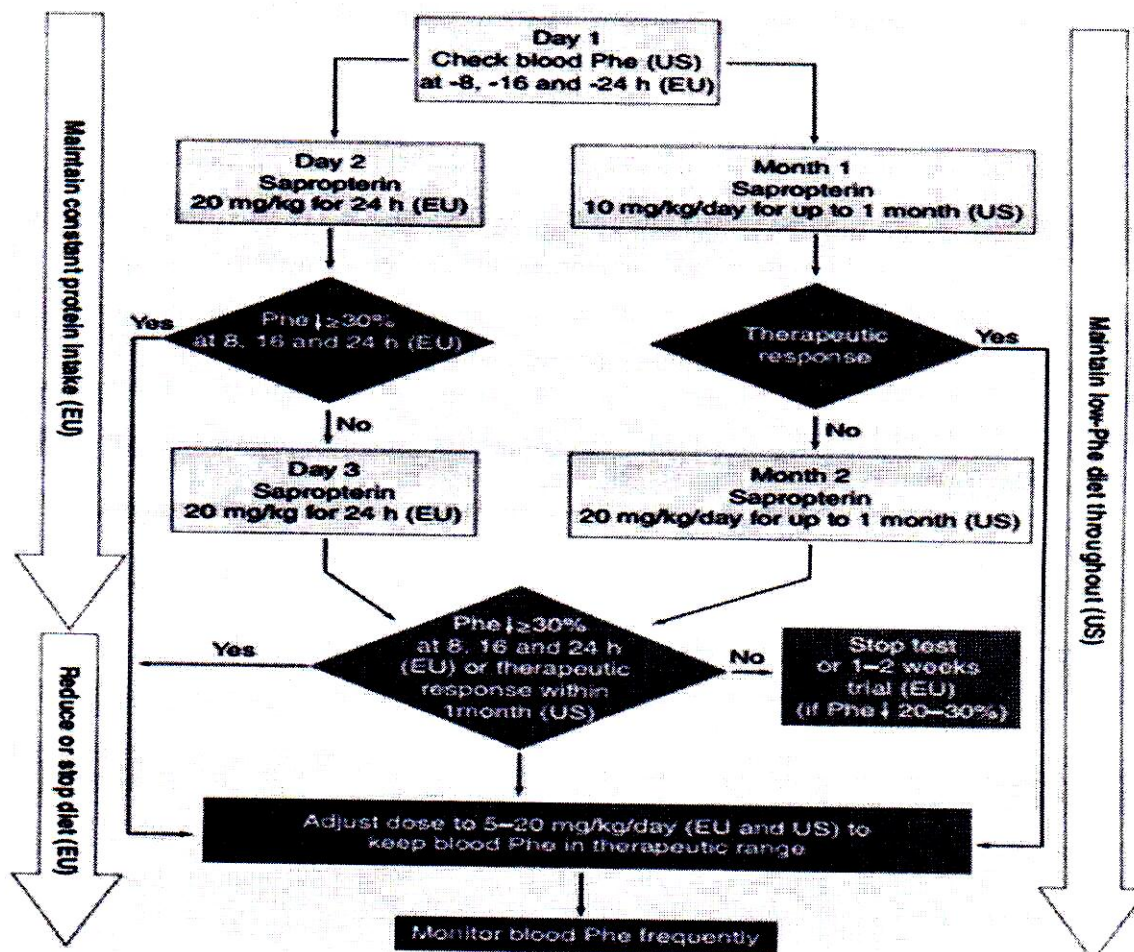


Рис. 1 Алгоритм тестирования и начала лечения сапроптерином пациентов с ФКУ в США и Европе [13].

3.7. Опыт использования в Казахстане

Представлен первый опыт проведения нагрузочного тестирования у пациентов с ФКУ в РК на базе Республиканской медико-генетической консультации. При подготовке к проведению теста пациенты прошли клиническое обследование с оценкой уровня исходного ФА, при необходимости была проведена коррекция диетотерапии.

В исследование были включены 3 пациента казахской национальности, мужского пола с диагнозом: классическая ФКУ. Все пациенты были старше 4 лет с сохраненным интеллектом и без клинических проявлений заболевания на фоне строго соблюдения диетотерапии. Нагрузочный тест проводится на базе Республиканской медико-генетической консультации НЦАГиП МЗСР РК с соблюдением всех норм современной биоэтики.

Для проведения тестирования был выбран стандартный четырехдневный алгоритм проведения оценки чувствительности к терапии сапроптерином в дозе 20мг/кг веса пациента.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-222 от 10 ноября 2017 г.

10 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

При оценке результатов нагрузочного теста учитывались молекулярно-генетические особенности пациента в гене PАН (ген ФАГ).

Таблица 2 Результаты проведения нагрузочного тестирования сапроптерином

Пациент/ год рождения	Генотип гена PАН	Снижение ФА (%)	Результат
Ж., 2004 г.р.	R243Q/R243Q	13,2%	Невосприимчивость
К., 2009 г.р.	R408W/P281L	29,8%	Частичная чувствительность
Р., 2011 г.р.	R408W/P281L	35,2%	Чувствительность

Как представлено в таблице 2, носительство в гомозиготном состоянии миссенс-мутации R243Q гена PАН оказалось невосприимчиво к сапроптерину и назначение данного лечения пациенту нецелесообразно. Носительство в компаунд-гетерозиготном состоянии миссенс-мутаций R408W и R281L при проведении нагрузочного теста дало у пациентов частичную и полную чувствительность к терапии сапроптерином, поэтому этим пациентам было рекомендовано лечение данным препаратом.

3.8. Затраты/Стоимость

Предполагаемые затраты включают проведение анализа на определение уровня ФА в крови, приобретение сапроптерина и «L-Фенилаланина», а также консультацию врача по специальности «Медицинская генетика». Определение чувствительности к сапроптерину зависит от возраста и массы тела ребенка, так для новорожденного (на второй неделе с массой тела 3,5 кг) стоимость составит 23 487 тенге, а для ребенка 11 лет (с массой тела 31,4-34,9 кг) от 240 897 до 267 371 тенге.

По данным Заявителя количество детей в Казахстане, выявленных путем неонатального скрининга, имеющих сохранный интеллект и рекомендованных к определению чувствительности к терапии сапроптерином-109 человек.

3.9. Правовой статус на территории Казахстана

Согласно Приказам МЗ РК №704 09.09.2010, №183 от 19.03.2012 РМГК является координирующим и контролирующим органом проведения генетического скрининга беременных и новорожденных во всех регионах РК, приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 9 сентября 2010 года № 704 «Об утверждении Правил организации скрининга». Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 ноября 2011 года № 786 «Об утверждении Перечня лекарственных средств и изделий медицинского назначения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, в том числе отдельных категорий граждан с определенными заболеваниями (состояниями) бесплатными или льготными лекарственными средствами и специализированными лечебными продуктами на амбулаторном уровне» (с 01.01.18 г. вводится в действие приказ Министра здравоохранения РК от 29.08.2017 № 666), согласно которому пациентам с ФКУ лекарственные средства выдаются бесплатно.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-222 от 10 ноября 2017 г.

11 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

4. Поиск доказательств

4.1. *Поиск (Ключевые слова).* Поиск проводился в базах данных MEDLINE, Tripdatabase, CADTH, Embase, NICE, The Cochrane Library, HTAI, Clinical Trials, PubMed, по следующим ключевым словам: фенилкетонурия (phenylketonuria), фенилаланин (phenylalanine), гиперфенилаланинемия (hyperphenylalaninemia), сапроптерин (sapropterin), экономическая эффективность (cost-effectiveness).

4.2. *Эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.).*

Тетрагидробиоптерин-чувствительная гиперфенилаланинемия представляет собой вариант дефицита фенилаланингидроксилазы. В отличие от пациентов с классической ФКУ, эти пациенты реагируют на нагрузочные тесты ВН4 (20мг/кг) с уменьшением уровня ФА в плазме через 4 и 8 часов после введения, в связи с чем их можно лечить монотерапией ВН4. Vernegger С. с соавт. (2002г.) в ретроспективном исследовании оценили 1919 нагрузочных тестов, представленных из 33 стран в период с 1988 по 2002 годы, из которых 278 нагрузочных тестов проводились с 6R-ВН4, что на 33% более активно, чем ранее использовавшиеся 6R, S-ВН4. Возрастные ограничения от 1 недели до 4,6 лет в дозе 2,6-30,0 мг 6R, S- или 6R-ВН4/кг. Уровень ФА в плазме перед тестом варьировал от 121 до 4,705 мкмоль/л. По итогам нагрузочного теста более 70% пациентов с легкой ГФА (<800 мкмоль/л) оказались чувствительными. Терапия ВН4 в дозе в среднем 10 мг/кг/день была начата у нескольких пациентов вместо диеты с низким содержанием ФА. По данным авторов, нагрузочные тесты ВН4 позволяют проводить патогенетическое лечение только пациентам, чувствительным к ВН4 [14].

С целью сравнения прогностического значения неонатального теста (тест 1) и 48-часового нагрузочного теста (тест 2) было проведено когортное исследование Anjema К. и др. (2016г.). Данные по тесту 1 (>1991, 20 мг/кг) при Т=8ч. (n=85) и Т=24ч. (n=5) собирались и сравнивались с тестом 2 и долговременной ответной реакцией на ВН4 в более позднем возрасте, при этом снижение ФА на $\geq 30\%$ расценивалось как чувствительность к терапии. Средний возраст пациентов (тест 1) составлял 9 (7-11) дней, а возраст при проведении теста 2 составлял 11,8 (6,6-13,7) года. Базовые концентрации ФА при тесте 1 были значительно выше по сравнению с тестом 2 (1309 (834-1710) против 514 (402-689) мкмоль/л, соответственно, $p=0,000$). У 15/85 пациентов был положительный тест 1 при Т=8 ч. Все, за исключением одного пациента, который не тестировался на долговременную ответную реакцию ВН4, показали долговременную ответную реакцию ВН4. У 20/70 пациентов с отрицательным тестом 1 при Т=8 подтверждена долгосрочная ответная реакция ВН4. Из 5 пациентов с тестом 1 Т=24 ч., 1/5 были положительными в обоих тестах и показали длительную ответную реакцию на ВН4, у 2/5 были отрицательные результаты при обоих тестах, а у 2/5 был отрицательный тест 1 Т=24ч., но положительный тест 2 у 1/2, показывающий долговременную ответную реакцию на ВН4. Авторы пришли к выводу, что положительный неонатальный 8- и 24-часовой тест на нагрузку ВН4 являются прогностическими для долгосрочной ответной реакции на ВН4. Однако отрицательный тест не исключает долговременной реакции ВН4, в связи с чем авторы рекомендуют изучить другие альтернативы тестирования на чувствительность ВН4 в неонатальном возрасте [15].



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-222 от 10 ноября 2017 г.

12 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Heintz С. с соавт. (2013г.) в обзорной статье обобщили молекулярные и метаболические основы ФКУ и указали на важность проведения нагрузочного теста тетрагидриоптерином [16].

ВН4 является кофактором фермента фенилаланингидроксилазы, снижающим уровень ФА в плазме у некоторых пациентов с ФКУ. Чувствительность к данной терапии должна определяться эмпирически с помощью нагрузочного теста ВН4. Serone R. и др. (2013г.) в систематическом обзоре проанализировали нагрузочные тесты, которые используются в настоящее время. Для анализа были отобраны работы, в которых принимали участие не менее 25 пациентов и опубликованные на английском языке. Обоим критериям соответствовали 14 исследований, в которых использовался сапроптерин. Как показал анализ, определение снижения ФА в крови на > 30% и более является хорошим компромиссом между чувствительностью и специфичностью для начального скринингового теста. Однако, при интерпретации результатов, необходимо учитывать индивидуальные характеристики пациента, особенно у пациентов с низким уровнем ФА [17].

Цель сравнительного исследования Fiege В. и Blau Н. (2007г.) – определение распространенности и выявление пациентов с ФКУ, реагирующих на 6R-B4, и установление критериев отбора для потенциального лечения ВН4. Уровни ФА в крови у 557 новорожденных детей с разной степенью ФКУ (ФА крови 301-4473 мкмоль/л) анализировали через 8 и 24 часа после введения ВН4. Сравнивались 2 модальности восстановления ФА. Общая распространенность ответной реакции на ВН4 у пациентов с ФКУ составила 20, 30, 40, 50 и 48, 38, 31, 24 процентов соответственно при 8-ми часовом режиме и 55, 46, 41 и 33 процента соответственно при 24-ти часовом режиме. Ответ на ВН4 был одинаковым вне зависимости от модальности у пациентов с ГФА (79-83% пациентов), легкой ФКУ (49-60% пациентов) и классической ФКУ (7-10% пациентов). Авторы пришли к выводу, чувствительность на ВН4 имеет большую распространенность, чем предполагалось ранее, особенно у пациентов с легкой ГФА и мягкой ФКУ. В зависимости от тяжести ГФА критериями отбора для потенциального лечения ВН4 могут составлять 20-40% снижение ФА в крови через 24 часа [18].

Пациентам с ГФА в качестве патогенетической терапии можно использовать назначение ВН4 вместо или в дополнение к низкофенилаланиновой диете. По данным Fiege В. с соавт. (2005г.) в настоящее время используют различные протоколы нагрузочного теста. Данные о чувствительности пациентов с умеренной ФКУ и/или более тяжелыми фенотипами демонстрируют высокую вариабельность, в связи с чем, необходимо определить более чувствительный и стандартизированный протокол нагрузочного теста ВН4. Авторы проспективного исследования модифицировали текущий стандартный нагрузочный тест ВН4 (20 мг/кг) до 2-го введения 20 мг/кг через 24 ч. и расширили отбор проб крови до 48 ч. у 24 пациентов с дефицитом ФАГ. Используя расширенный протокол нагрузочного теста (2 x 20 мг ВН4/кг), скорость ответа была рассчитана через 8, 24 и 48 часов после введения ВН4. В результате были определены 3 группы чувствительности: «высокая чувствительность» у 10/24 пациентов (4 с мягкой ГФА, 2 с мягкой ФКУ, 2 с умеренной ФКУ и 2 с классической ФКУ); «умеренная чувствительность» у 4/24 пациентов (4 с классической ФКУ); «низкая чувствительность» (у 4 с мягкой ФКУ). Было установлено, что 6 пациентов из 24 (1 с умеренной ГФА, 1 с умеренной ФКУ и 4 с классической ФКУ) не были чувствительными к ВН4. Индивидуальные профили ФА демонстрируют различные вариации ответа в различные



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-222 от 10 ноября 2017 г.

13 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

временные промежутки, а выборка в течение 48 часов была более информативной, чем в течение 24 часов у пациентов с умеренной и легкой ФКУ, в сравнении с легкой ГФА. Анализ нагрузочного теста ВН4 у 209 пациентов со стандартным протоколом испытаний на ВН4 подтверждает лишь незначительную важность 24-часового ответа: скорость реагирования на ВН4 через 24 часа была показана равной или даже ниже, чем при 8 часов наблюдении среди большинства фенотипов [19].

Bóveda M.D. и др. (2007г.) в проспективном исследовании предоставили результаты нагрузочного теста ВН4 (20 мг/кг/день) в группе из 36 пациентов с дефицитом ФАГ и фенотипами, представленными легкой ГФА, легкой ФКУ или классической ФКУ. Возраст пациентов варьировал от новорожденности (7-15 дней) до взрослых (до 32 лет), которые получали диету с низким содержанием ФА. 10 из 36 пациентов продемонстрировали снижение ФА в крови более, чем на 30% в течение 24 часов после нагрузки (в пределах от 33,7 до 90,2%; в среднем на 59,2%). Все пациенты с легкой ГФА (100%) показали положительный ответ (чувствительность); 57% пациентов с мягкой ФКУ (4 из 7) также были чувствительными. Особый интерес, по данным авторов, представили положительные ответы 2-х пациентов с классической ФКУ, у 1-го с мутациями гена ФАГ, которые до настоящего времени не были зарегистрированы как ВН4-чувствительные (p.S303A и p.G46S). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости применения нагрузочного теста ВН4 у всех пациентов с ГФА или ФКУ, независимо от генотипа, фенотипа или возраста [20].

Согласно Европейским рекомендациям по ФКУ (2017г.) чувствительность на ВН4 должна определяться на индивидуальной основе. Степень чувствительности будет характеризоваться степенью улучшения биохимического контроля и увеличением потребления натурального белка. Чувствительность на ВН4 определяется как «установление увеличения естественной устойчивости к белкам на $\geq 100\%$ с концентрациями ФА крови, которые остаются неизменными в пределах целевого диапазона». Чувствительность к ВН4 также может быть определена путем улучшения контроля метаболизма «> 75% концентрации ФА в крови, оставшаяся в пределах целевого диапазона, без какого-либо снижения потребления естественного белка, связанного с лечением ВН4». ВН4 следует назначать только в случаях доказанной чувствительности к ВН4 [21].

4.3. *Безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.)* В доступной литературе работ, связанных с изучением безопасности нагрузочного теста ВН4 при ГФА и ФКУ не обнаружено. Однако, безопасность данного теста косвенно подтверждается включением его в руководства по ФКУ как обязательного компонента, необходимого для назначения патогенетической терапии ВН4 [21].

4.4. *Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)* Результаты экономической оценки. В доступной литературе работ, связанных с изучением экономической эффективности нагрузочного теста ВН4 при ГФА и ФКУ не обнаружено. Несмотря на это, можно предположить, что ранняя диагностика и определение чувствительности к патогенетической терапии позволит своевременно начать необходимое лечение и снизить экономические издержки, связанные с клинической и социальной реабилитацией при поздней диагностике ГФА и ФКУ. В то же время определение чувствительности у детей старшего



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-222 от 10 ноября 2017 г.

14 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

возраста приведет к рациональному использованию лекарственных средств и более мягкой социальной адаптации.

	До 1 года (3,5кг-10,0кг)	До 2 лет (10-12,6кг)	До 3 лет (12,6-14,8кг)	До 4 лет (14,8-16,4кг)	До 5 лет (16,4-18,3кг)	До 6 лет (18,3-20,4кг)	До 7 лет (20,4-22,9кг)	До 8 лет (22,9-25,5кг)	До 9 лет (25,5-28,1кг)	До 10 лет (28,1-31,4кг)	До 11 лет (31,4-34,9кг)
Проведение анализа на определение уровня ФА	2 121, 04										
Стоимость сапроптерина Из расчета 20 мг/кг/день Стоимость сапроптерина (Куван) 100мг=14360,45 Курс рассчитан на 2 дня	140-200мг /1+2 день= 20,104-57,44тг (21,827-28,720тг)	200-252мг/1+2 день= 57,44-72,376тг (28,720-36,188)	252-296 мг/1+2 день= 72,376-85,012тг (36,188-42,506тг)	296-328 мг/1+2 день= 85,012-94,204тг (42,506-47,102 тг)	328-366 мг/1+2 день= 94,204-105,118 тг (47,102-52,559 тг)	366-408 мг/1+2 день= 105,118-117,18 тг (52,559-58,590тг)	408-458 мг/1+2 день= 117,18-131,54 тг (58,590-65,770тг)	458-510 мг/1+2 день= 131,54-146,476 тг (65,770-73,238тг)	510-562 мг/1+2 день= 146,476 - 161,41тг (73,238-80,705тг)	562-628 мг/1+2 день= 161,41-180,366тг (80,705-90,183 тг)	628-698 мг/1+2 день= 180,366 -200,47 тг (90,183-100,235 тг)
Стоимость L-фенилаланина (по данным открытых источников=50 Омг=6500 тг). Начиная с 5 мг до 35мг (7 дней)	0-1400мг 0-18,200 тг	1400-1764 мг 18,200-22,932 тг	1764-2071мг 22,932-26,936 тг	2072-2296мг 26,936-29,848 тг	2296-2562мг 29,848-33,306 тг	2562-2856мг 33,306-37,128 тг	2856-3206мг 37,128-41,678 тг	3206-3570мг 41,678-46,410 тг	3570-3934 мг 46,410-51,142 тг	3934-4396 мг 51,142-57,148 тг	4396-4886 мг 57,148-63,518 тг
Консультация врача по специальности «Медицинская генетика»	1261,98										
ИТОГО	23,487-79,023	79,023-98,691	98,691-115,331	115,331-127,435	127,435 - 141,807	141,807-157,691	157,691-176,601	176,601 - 196,269	196,269 - 215,935	215,935-240,897	240,897 - 267,371
Количество детей, выявленных в неонатальном скрининге (109)	8 детей	15 детей	18 детей	12 детей	7 детей	12 детей	13 детей	5 детей	8 детей	8 детей	3 детей
Необходимая сумма из бюджета страны	187,896 - 632,184	1 185 345- 1 480 365	1 776 438- 2 075 958	1 383 972- 1 529 22	892 045 - 992 649	1 701 684- 1 892 292	2 049 983- 2 295 813	883 005 - 981 345	1 570 15 2-1 727 48	1 727 48- 1 927 176	722 691 -802 113

По данным Заявителя количество детей, выявленных путем неонатального скрининга, имеющих сохраненный интеллект и рекомендованных к определению чувствительности к терапии сапроптерином-109 человек. Нагрузка на бюджет составит от 23 487 (для



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-222 от 10 ноября 2017 г.

15 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

новорожденного) до 267 371 тысячи тенге (ребенок 11 лет) на одного ребенка с учетом возраста и массы тела ребенка.

4.5. Другие аспекты (Социальные/правовые/этические аспекты).

ФКУ – заболевание, которое поддается коррекции. Своевременная диагностика позволяет вовремя начать диетотерапию и избежать серьезных последствий для здоровья пациентов. В подходе к лечению данной патологии необходим комплексный подход: обязательное обследование новорожденных в первые дни жизни (скрининг), при увеличении ФА в сыворотке крови – назначение специальной диеты, а при положительном ответе на ВН4 - включение синтетического аналога ВН4 (сапроптерин) в качестве основной терапии или как дополнение к диете. Несмотря на наличие НПА, регламентирующих скрининг новорожденных на ФКУ в РК, единственный разработанный протокол диагностики и лечения ФКУ в настоящее время утратил силу, в связи с чем, особую актуальность приобретает необходимость разработки соответствующего протокола. К сожалению, не было найдено информации, касающейся специальной социальной программы по ФКУ в РК, которая бы регламентировала обеспечение пациентов низкобелковыми продуктами питания, аминокислотными смесями, предупреждение инвалидности, социальную адаптацию, психологическую поддержку пациентов подросткового возраста и др.

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности

Проведенный поиск доказательной базы касательно клинической эффективности предлагаемого метода проведения нагрузочного теста на ВН4 (синтетический аналог - сапроптерин) показал необходимость проведения данного теста всем пациентам с ГФА и ФКУ вне зависимости от генотипа, фенотипа или возраста.

5.2. Выводы о клинической безопасности

Безопасность нагрузочного теста на ВН4 подтверждается включением его в руководства по ФКУ как обязательного компонента, необходимого для назначения патогенетической терапии ВН4.

5.3. Выводы об экономической эффективности

Ранняя диагностика и определение чувствительности к ВН4 (сапроптерин) позволит своевременно начать необходимое лечение и снизить экономические издержки, связанные с клинической и социальной реабилитацией при поздней диагностике ГФА и ФКУ.

5.4. Преимущества и недостатки метода

Преимущества:

- своевременно начатое лечение;
- предотвращение осложнений, связанных с поздней терапией ФКУ и ГФА;
- улучшение качества жизни;
- экономия ресурсов здравоохранения (уменьшение затрат на лечение последствий заболевания и т.д.).

Недостатки:

- отсутствие стандартного протокола проведения теста;
- индивидуальный подход в интерпретации результатов.

5.5. Конфликт интересов

Эксперты заявляют об отсутствии конфликта интересов.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-222 от 10 ноября 2017 г.

16 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

6. Список использованных источников

1. Бушуева Т.В. Современный взгляд на проблему фенилкетонурии у детей: диагностика, клиника, лечение // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – т.9.- №1. – С. 157-160.
2. Матулевич С.А., Денисенкова Е.В., Бакулина Е.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фенилкетонурии и нарушений обмена тетрагидробиоптерина, – «Академиздат», Москва, 2014. 70 с.
3. Студеникин В.М., Бушуева Т.В., Боровик Т.Э. Фенилкетонурия у детей и ее лечение. Лечащий врач. 2011; 9: С. 45–47.
4. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Грибакин С.Г. и др. Лечебное питание при наследственных нарушениях обмена (E70.0-E74.2). В кн.: Клиническая диетология детского возраста. Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. М.: МИА. 2008. С. 330–383.
5. Özalp I., Coskun T., Seyhan M., Tokol S., Oran O., Erdem G., Takinalp G., Durmus Z., Tarikahya Y. Incidence of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in a sample of the Turkish newborn population. J. Inher. Metab. Dis. 1986; 9 (2): 237–239.
6. Shigematsu Y., Hirano S., Hata I., Tanaka Y., Sudo M., Sakura N., Tajima T., Yamaguchi S. Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2002; 776 (1): 39–48.
7. <http://www.dissercat.com/content/analiz-gena-fenilalaningidroksilazy-u-bolnykh-fenilketonurie-i-v-populyatsiyakh-respubliki-#ixzz4w7GTBkrq>
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17616847/>
9. A. Regnault, A. Burlina, et al. Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria – quality of life (PKU-QOL) questionnaires. Orphanet Journal of Rare Diseases (2015). Doi.10.1186/s13023-015-0261-6.
10. P. Strisciuglio and D. Concolino. New Strategies for the Treatment of Phenylketonuria (PKU). Metabolites 2014, 4, 1007-1017; doi:10.3390/metabo4041007.
11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693179/>
12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261295/>
13. http://www.biopku.org/pdf/blau_2010_erep.pdf
14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468276>
15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4731980/>
16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23559577>
17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23436109>
18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17517248>
19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16290003>
20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17603758>
21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639803/>

Эксперт по оценке
медицинских технологий

Г.М.Гурцкая

Специалист отдела
Оценки медицинских технологий

А.Б.Карагизова



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-222 от 10 ноября 2017 г.

17 из 17

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

**Начальник отдела
оценки медицинских технологий**

**Руководитель Центра рациональной
клинической практики**

К.К.Гаитова

А.В.Костюк