



INAR

A CERTARA COMPANY

Neocate Syneo, żywność specjalnego
przeznaczenia medycznego
w postępowaniu dietetycznym
u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii
na białka mleka krowiego oraz
złożonej nietolerancji białek
pokarmowych – analiza kliniczna

Instytut Arcana a Certara Company

Ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Kraków, kwiecień 2021



DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	NUTRICIA Polska Sp. z o.o.	
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 26 36 038 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Kwiecień 2021	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">▪ Metodyka▪ Opracowanie strategii wyszukiwania▪ Przeszukiwanie baz danych▪ Selekcja badań do analizy▪ Ekstrakcja danych▪ Analiza wyników▪ Opublikowane przeglądy systematyczne▪ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa▪ Streszczenie i wnioski▪ Dyskusja i ograniczenia• Synteza jakościowa i ilościowa wyników
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Koordynator prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę NUTRICIA Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY.....	2
SPIS TREŚCI.....	3
Streszczenie.....	7
1. Metodyka.....	17
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	17
1.2. Pytanie kliniczne.....	18
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	18
1.4. Metody identyfikacji badań.....	23
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	23
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	24
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	25
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	31
1.6. Ocena jakości danych.....	31
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna.....	31
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna.....	32
1.7. Analiza ilościowa.....	33
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	33
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych.....	33
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	33
1.8. Metaanaliza statystyczna.....	34
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy.....	34
1.8.2. Analiza heterogeniczności.....	34
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu.....	35
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich.....	35
2. Opublikowane przeglądy systematyczne.....	36
3. Analiza efektywności klinicznej produktu Neocate Syneo w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci – analiza główna.....	39
3.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna.....	40
3.2. Skuteczność kliniczna.....	43
3.2.1. Neocate Syneo vs Neocate.....	43
3.2.2. Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO.....	78
3.3. Bezpieczeństwo.....	84
3.3.1. Neocate Syneo vs Neocate.....	84
3.3.2. Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO.....	100
4. Analiza efektywności praktycznej produktu Neocate syneo w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci.....	102
5. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa.....	103
6. Wnioski.....	105
7. Ograniczenia.....	117
8. Dyskusja.....	119
9. Załączniki.....	125
9.5.1. Ocena wg Cochrane Collaboration.....	154

9.5.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2	156
10. Piśmiennictwo.....	162
11. Spis tabel	168
12. Spis wykresów	170

INDEKS SKRÓTÓW

IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją wg klasyfikacji doniesień naukowych
AAF	Mieszanka elementarna/aminokwasowa (ang. amino acids formula)
AE	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse event)
AMSTAR	Skala do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (ang. A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARA	Kwas arachidonowy (ang. arachidonic acid)
CFU	Jednostka tworząca kolonię (ang. colony-forming unit)
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	Alergia na mleko krowie (ang. cow's milk allergy)
DHA	Kwas dokozaheksaenowy (ang. docosahexaenoic acid)
ECP	Eozynofilowe białko kationowe (ang. eosinophil cationic protein)
EER	Szacowane zapotrzebowanie na energię (ang. estimated energy requirement)
eHF	Hydrolizat białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy, (ang. extensively hydrolyzed formula)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ER/CC	Eubacterium rectale/Clostridium coccoides
FDA	A amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
HBR	Grupa referencyjna zdrowych dzieci karmionych mlekiem matki (ang. healthy breastfed reference)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
IgE	Immunoglobulina typu E
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. intention to treat)
LCP	Długołańcuchowe, wielonienasycone kwasy tłuszczowe (ang. long chain polyunsaturated fatty acids)
LS mean	Średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean)
M-16V	Szczep Bifidobacterium breve
MD	Różnica średnich (ang. mean difference; difference in means)
MeSH	Medical Subject Headings
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
nd.	Nie dotyczy
NNH	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby przyczynić się do wystąpienia dodatkowego negatywnego wyniku (ang. number needed to harm)
NNT	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi (ang. number needed to treat)
ns	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
PICOS	Populacja (ang. population), interwencja (ang. intervention), komparator (ang. comparator), wyniki zdrowotne (ang. outcomes), typ badania (ang. study)
RCT	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized controlled trial)
RWE	Badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real-world evidence)

sAE	Poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event)
SCFA	Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. short-chain fatty acids)
scFOS/lcFOS	Krótkołańcuchowe fruktooligosacharydy/ długołańcuchowe fruktooligosacharydy (ang. short chain fructooligosaccharides /long chain fructooligosaccharides)
SCORAD	Skala oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry (ang. Scoring Atopic Dermatitis)
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	Błąd standardowy (ang. standard error)
synb	synbiotyki
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WHO-UMC	WHO Uppsala Monitoring Centre

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu Neocate Syneo (AAF + synbiotyku) z mieszaną aminokwasową (AAF) bez synbiotyku, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci, z ciężką alergią na białka mleka krowiego oraz złożoną nietolerancją białek pokarmowych.

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym. Analizę kliniczną poprzedzono analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy NUTRICIA Polska Sp. z o.o.

Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”). Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce. Należy mieć jednak na uwadze, iż interwencję ocenianą w niniejszym przeglądzie nie stanowi typowy produkt leczniczy a żywność specjalnego przeznaczenia medycznego.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego oraz przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej, jak i charakterystyki ocenianej technologii medycznej (Neocate Syneo). Wykonano też przegląd rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych. Na podstawie tych informacji dokonano wyboru komparatora oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)*. W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy MEDLINE (via PubMed), EMBASE i *Cochrane Library* oraz rejestry trwających badań klinicznych *clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu* (dodatkowo uwzględniono holenderski rejestr *trialregister.nl*) w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia.

W związku z nieodnalezieniem badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z innymi (niż Neocate LCP) refundowanymi w warunkach polskich reprezentantami mieszanek elementarnych (AAF) bez synbiotyku przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie dla komparatora celem przeprowadzenia analizy pośredniej z Neocate Syneo przez wspólną grupę referencyjną. Heterogeniczność metodologiczna oraz kliniczna zidentyfikowanych dowodów naukowych dla ocenianej interwencji oraz produktu Nutramigen Puramino skutkowało wyborem zestawienia jakościowego danych z dostępnych badań, jako metody analitycznej.

W ramach dodatkowej analizy efektywności praktycznej zamierzono przedstawić dostępne dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa zaczerpnięte z badań typu *real-world evidence*. Natomiast dodatkowa ocena bezpieczeństwa obejmowała identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Etykiety produktu Neocate Syneo, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), brytyjskiej Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) i Centrum Monitorującego Uppsala (WHO-UMC) oraz badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej, a niosących dodatkowe dane z zakresu analizy profilu bezpieczeństwa omawianej terapii.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, jak i włączonych do analiz dodatkowych określono za pomocą narzędzi *Cochrane Collaboration* (badania randomizowane). Natomiast do oceny wiarygodności potencjalnie zidentyfikowanych przeglądów systematycznych posłużyła skala AMSTAR 2. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2016.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

Efektym systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszego opracowania było odnalezienie jednego przeglądu systematycznego spełniającego predefiniowane kryteria włączenia do analizy: *Sorensen 2021*. Celem tego opracowania było porównanie efektywności klinicznej AAF z dodatkiem synbiotyku z AAF bez synbiotyku w populacji pacjentów pediatrycznych z alergią na białko mleka krowiego.

Dodatkowo przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego dostępnego w postaci posteru konferencyjnego *Keulers 2020*, w ramach którego analizowano AAF z dodatkiem synbiotyku (prezentowany na konferencji EAACI a udostępniony przez Zleceniodawcę). Opracowanie to dotyczy wybranego parametru oceny profilu bezpieczeństwa w postaci analizy porównawczej częstości występowania infekcji ucha raportowanych w randomizowanych próbach klinicznych dla Neocate Syneo.

Ponadto zidentyfikowano 3 randomizowane, opublikowane próby kliniczne (*podtyp II A*), w których porównano efektywność kliniczną stosowania AAF+synbiotyku z wybranym komparatorem (AAF bez synbiotyku) we wskazaniu postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci, tj. *PRESTO* ([REDAKTOWANE], *Chatchatee 2019_abstrakt*), *ASSIGN* (*Candy 2018*, *Fox 2019*, *Wopereis 2019*) i *NCT00664768* (*Burks 2015* – publikacja główna i *Harvey 2017*).

W próbach klinicznych *PRESTO* i *ASSIGN*, stanowiących badania główne w niniejszej analizie, zastosowano Neocate LCP (widnieje aktualnie na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w warunkach polskich), natomiast w badaniu *Burks 2015* stosowano w populacji niemowląt z CMA Neocate Infant DHA/ARA (z lub bez dodatku synbiotyku). Mimo iż Neocate Infant DHA/ARA (użyty w próbie *Burks 2015*) nie widnieje aktualnie na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, należy do grupy produktów określanych jako mieszanki elementarne, a wyniki wymienionego badania stanowiąc będą uzupełnienie badania głównego poszerzając zakres przedstawionych danych co niewątpliwie podnosi jakość niniejszej analizy.

W związku z nieodnalezieniem randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio efektywność ocenianej interwencji z innymi niż Neocate adekwatnymi komparatorami (Nutramigen PURAMINO) przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie dla komparatora, które opierało się o synonimy dla AAF. Jedynym zawężeniem wyszukiwania było użycie słów kluczowych mających na celu identyfikację badań z randomizacją, tak aby możliwe było porównanie pośrednie z próbami po stronie Neocate Syneo. Wynikiem tego wyszukiwania było odnalezienie trzech badań RCT, w których postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci z potwierdzoną lub podejrzaną alergią na mleko krowie oparte było o Nutramigen AA/Nutramigen PURAMINO (vs inna mieszanka elementarna): *Burks 2008_study 2*, *Jirapinyo 2017*, *Menna 2009_abstrakt*.

Nie odnaleziono badań oceniających efektywność praktyczną stosowania Neocate Syneo w porównaniu z interwencją alternatywną (AAF bez synbiotyku), w populacji niemowląt i dzieci, które kwalifikują się do zastosowania postępowania dietetycznego. Nie zidentyfikowano również badań nieporównawczych dla ocenianej interwencji.

Celem odszukania potencjalnych doniesień na temat bezpieczeństwa ocenianego produktu, dodatkową ocenę bezpieczeństwa oparto o identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Etykiety produktu, URPLWMIpB, EMA, MHRA, FDA oraz WHO UMC. Nie odnaleziono natomiast badań, które nie spełniałyby kryteriów włączenia do analizy głównej a niosłyby ze sobą informację z zakresu profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji w długim horyzoncie czasowym.

Analiza efektywności klinicznej – analiza główna

Neocate Syneo vs Neocate

Wyniki badania *PRESTO* - skuteczność

Tolerancja na mleko krowie

Brak jest statystycznie istotnych różnic pomiędzy Neocate Syneo a komparatorem (Neocate):

- a) w odsetku pacjentów, u których rozwinęła się tolerancja na mleko krowie (negatywny DBPCFC z mlekiem krowim w proszku) pomiędzy grupami AAF+synb i AAF po 12 miesiącach (45% vs 52%) i po 24 miesiącach (64% vs 59%).

[REDACTED]

Wyniki badania ASSIGN - skuteczność

Statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych:

- 1) Odsetek Bifidobakteria w kale: w 8 tygodniu 35,4% vs 9,7%, odpowiednio dla grup AAF+synbiotyki vs AAF, $p < 0,001$; w 12 tyg. ~56% vs 9% a w 26 tyg. ~48% vs 11% (w obu przypadkach $p < 0,001$). Znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść mieszanki aminokwasowej wzbogaconej o synbiotyki raportowano także dla subpopulacji: pacjenci stosujący produkt do 26 tygodnia badania (~38% vs 13%, $p = 0,003$ w 8 tyg.; ~50% vs 17%, $p = 0,008$ w 12 tyg.; ~49% vs 15%, $p < 0,001$ w 26 tyg.) oraz pacjenci niestosujący antybiotyków ogólnoustrojowych w trakcie trwania badania (~36% vs 14%, $p < 0,001$ w 8 tyg.; ~53% vs 17,5%, $p < 0,001$ w 12 tyg.; ~43% vs 14%, $p < 0,001$ w 26 tyg.);
- 2) Odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccooides w kale: w 8 tygodniu 9,5% vs 24,2% odpowiednio dla grup AAF+synbiotyki vs AAF, $p < 0,001$; w 12 tyg. ~4,5% vs 26% i w 26 tyg. (~13% vs 23% (p odpowiednio $< 0,001$ i $0,001$)). Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść mieszanki elementarnej wzbogaconej o synbiotyki raportowano także dla subpopulacji: pacjenci stosujący produkt do 26 tygodnia badania (~6% vs 25,5%, $p < 0,001$ w 8 tyg.; ~7,5% vs 32%, $p < 0,001$ w 12 tyg.; ~13% vs 34%, $p < 0,001$ w 26 tyg.) oraz pacjenci niestosujący antybiotyków ogólnoustrojowych w trakcie trwania badania (~13% vs 25%, $p = 0,012$ w 8 tyg.; ~10% vs 34%, $p < 0,001$ w 12 tyg.; ~16% vs 32%, $p = 0,002$ w 26 tyg.);

Należy podkreślić, iż odsetki Bifidobakterii oraz Eubacterium rectale/Clostridium coccooides w kale uzyskane w grupie pacjentów, u których stosowano AAF+synbiotyki zawierały się w zakresie wartości referencyjnych (popartych danymi z grupy zdrowych dzieci żywionych mlekiem matki (HBR, ang. *healthy breastfed reference*), dla której wyniki również uwzględniono w próbie ASSIGN. Średnie wyniki raportowane w grupie bez synbiotyku odbiegały od zalecanych norm.

- 3) Różnorodność gatunkowa bakterii: większy wzrost wskaźników różnorodności gatunkowej bakterii notowano w grupie, w której podawano interwencję ocenianą w porównaniu do grupy kontrolnej, Szacowana średnia różnica między AAF+synbiotyku vs AAF była statystycznie istotna w 12 tygodniu (wskaźnik filogenetyczny PD = - 0,349, p=0,031 i indeks Shannona = - 0,236, p=0,049) i w 26 tygodniu (PD = - 0,653, p=0,012 i indeks Shannona = - 0,596, p=0,002);
- 4) Odsetek Clostridium histolyticum w kale: w 8, 12 i 26 tygodniu odpowiednio p=0,002; 0,002 i <0,001.

Podsumowując, podawanie produktu na bazie aminokwasów z dodatkiem probiotyku *Bifidobacterium breve* prowadzi do normalizacji składu mikroflory bakteryjnej jelit u dzieci z CMA (nie-IgE zależnej) do poziomu zbliżonego do wartości zalecanych u dzieci zdrowych.

- 5) Inne parametry kału: odsetki próbek kału, w których wykryto kwas walerianowy (w 8 i 26 tyg.) oraz kwas L-mlekowy (w 26 tyg.); zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych: kwas izomasłowy (p=0,05);
- 6) Parametry wzrostu: w 8 tyg. obwód głowy i Z-score obwodu głowy (p odpowiednio 0,013 i 0,019).

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami stwierdzono w przypadku następujących punktów końcowych: 1) Odsetek Clostridium lituseburense w kale; 2) Markery kałowe: wydzielnicza immunoglobulina A (slgA, ang. *secretory immunoglobulin A*), eozynofilowe białko kationowe (ECP, ang. *eosinophil cationic protein*), kalprotektyna (FC, ang. *calprotectin*), alfa1-antytrypsyna oraz pH kału. Po 8 tyg. wszystkie badane parametry mieściły się w zakresie wartości referencyjnych, obserwowanych u dzieci karmionych mlekiem matki; 3) Kwasu walerianowy (12 tyg.) i kwas L-mlekowy (8 i 12 tyg.) oraz kwas D-mlekowy w trakcie trwania całego w badania (8, 12 i 26 tyg. obserwacji); uzyskane średnie odsetki były zbliżone do wartości referencyjnych; 4) Większość analizowanych krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w próbkach kału (octan, kwas propionowy, kwas masłowy, kwas izowalerianowy – wszystkie punkty czasowe, w których dokonano oceny oraz kwas masłowy – 8 i 12 tyg.); 5) Zmiana liczby punktów w skali SCORAD: mediana całkowitej liczby punktów SCORAD spadła między 0 a 26 tygodniem o 6,0 (Q1–Q3: - 13,0, 0,0) i 7,0 (Q1–Q3: - 13,0, 0,0) odpowiednio w grupie testowej i kontrolnej, objawy skórne (zaczerwienienie, ścżenie, skorupienie/łuszczenie, swędzenie, suchość skóry, pieluszkowe zapalenie skóry), objawy w obrębie układu oddechowego (zatkany nos, kaszel, świszczący oddech), objawy ogólnoustrojowe oraz żołądkowo-jelitowe (łatwość odbijania się po posiłku, wizualne objawy dyskomfortu, płacz z powodu rozdrażnienia, wymioty, ślinienie się) – dla 8 tyg. okresu obserwacji. Zanotowano natomiast wyraźny spadek w obu grupach (AAF+synbiotyku i AAF) względem wartości wyjściowych dla parametru ogólnoustrojowe i żołądkowo-jelitowe objawy alergii (z wartości 2-2,5 punktów do ~1,5-2,0 w zależności od objawu). W trakcie trwania badania średnia liczba punktacji dla wymiotów, ślinienia się i wzdęć obniżyła się w obu grupach do najniższego możliwego wyniku (nie różniły się istotnie statystycznie między grupami). Objawy związane z układem oddechowym z czasem zmniejszały się (kaszel, zatkany nos) lub pozostawały podobnym poziomie względem wartości wyjściowych na początku badania (świszczący oddech – blisko wartości 1). Nasilenie płaczu (z powodu drażliwości), wizualnych oznak dyskomfortu i objawów skórnych obniżyło się w trakcie trwania badania, do wartości najniższych uzyskanych w obu grupach w 26 tygodniu.; 6) Parametry wzrostu: w 12 i 26 tyg. obwód głowy i Z-score obwodu głowy; masa ciała, długość ciała, przyrost masy ciała, przyrost długości ciała, Z-score masy ciała, Z-score długości ciała, Z-score masa ciała/długość ciała we wszystkich analizowanych okresach obserwacji; 7) Kontynuacja stosowania mieszanki w trakcie trwania badania: w 12 i 26 tyg. trwania badania odsetki pacjentów, którzy pozostali w przydzielonych ramionach (Neocate Syneo i Neocate bez synbiotyku) oraz ci, u których zmieniono podawaną mieszankę na mleko krowie, produkty sojowe lub hydrolizaty były bardzo zbliżone.

Dodatkowo autorzy badania ASSIGN odnotowali, iż zmiany w wartościach parametrów wzrostu obserwowane w obu ocenianych grupach były zgodne z rekomendowanymi dla tej grupy wiekowej pacjentów, a mediana Z-scores znajdowała się w zakresie jednego odchylenia standardowego od średniej.

Wyniki badania Burks 2015 - skuteczność

Analiza danych zaczerpniętych z randomizowanego badania Burks 2015 wykazała statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść AAF+B.breve+prebiotyku w porównaniu do AAF bez synbiotyku, w ocenie następujących punktów końcowych:

- 1) Odsetek Bifidobacteria z ogółu bakterii (4 i 16 tyg., odpowiednio p<0,001 i p<0,001);
- 2) Odsetek Clostridium histolyticum z ogółu bakterii (4 i 16 tyg., odpowiednio p=0,007 i p<0,001);
- 3) Odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccoides z ogółu bakterii (4 i 16 tyg., p=0,004 i p<0,001);

- 4) pH stolca (4 i 16 tyg., $p < 0,001$ i $p < 0,001$);
- 5) Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, z ogółu SCFA: kwas octowy (16 tyg., $p = 0,003$), kwas propionowy (4 i 16 tyg., $p = 0,034$ i $p = 0,003$).

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy zastosowanymi interwencjami dietetycznymi (AAF+synb vs AAF) odnotowano w przypadku punktów końcowych: 1) zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD (4 i 16 tyg); 2) odsetek Clostridium lituseburense z ogółu bakterii w kale (4 i 16 tyg); 3) zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, z ogółu SCFA: kwas octowy (4 tyg.) oraz kwas masłowy; 4) zawartość kwasu mlekowego; 5) zmiana w Z-score obwodu głowy (16 tyg); 6) zmiana w Z-score długości ciała (16 tyg); 7) zmiana w Z-score masy ciała (16 tyg); 8) zmiana w standaryzowanej długości ciała w odniesieniu do wieku (Z-score) (2, 4, 8, 12 i 16 tyg) oraz 9) zmiana w standaryzowanej masie ciała w odniesieniu do wieku (Z-score) (2, 4, 8, 12 i 16 tyg).

Należy zauważyć, iż w obu grupach nastąpił porównywalny wzrost obwodu głowy i długości ciała względem wartości wyjściowych oraz spadek liczby punktów w skali SCORAD. Ponadto nasilenie wszystkich innych ocenianych objawów alergii zmniejszało się z czasem i nie notowano istotnych różnic pomiędzy grupami.

W publikacji *Harvey 2017* przedstawiono dodatkowe wyniki badania *NCT00664768*, z zakresu oceny spożycia minerałów oraz statusu mineralnego we krwi w trakcie 16 tyg. stosowania AAF+synbiotyku lub AAF w populacji pacjentów pediatrycznych z alergią na mleko krowie. W związku z faktem, iż wyniki dla ocenianych parametrów przedstawiono łącznie dla obu grup, w ramach niniejszej analizy potraktowano je jako dane uzupełniające. Wyniki tej próby klinicznej wskazują, iż podawanie **AAF z dodatkiem lub bez synbiotyku było skuteczne w zapewnieniu odpowiedniego statusu mineralnego** u niemowląt z CMA. Ponadto zdecydowana większość niemowląt w wieku od 0 do 6 miesięcy (mieszanka elementarna) i od 6 do 12 miesięcy (mieszanka elementarna + synbiotyku) cechowała się odpowiednim spożyciem minerałów mając na względzie obowiązujące normy (wg *European Food Safety Authority - EFSA* i *Amerykański Instytut Medycyny – IOM*).

Wyniki badania PRESTO - bezpieczeństwo

Statystyczną istotność różnic pomiędzy grupami na korzyść ocenianej interwencji notowano w zakresie wystąpienia poważnych infekcji/infestacji prowadzących do hospitalizacji (9% w grupie AAF+synb vs 20% w ramieniu AAF, $p = 0,036$).

Statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami nie stwierdzono w przypadku oceny następujących punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa:

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

Wyniki badania ASSIGN - bezpieczeństwo

Przeprowadzona na podstawie danych z randomizowanego badania wysokiej wiarygodności, ASSIGN, ocena profilu bezpieczeństwa wykazała, iż statystycznie istotnie różnice pomiędzy AAF z dodatkiem synbiotyku vs AAF na korzyść ocenianej interwencji wystąpiły w przypadku punktów końcowych:

- 1) konieczność systemowego stosowania leków przeciwniebezpiecznych (p=0,02), dermatologicznych (p=0,013) oraz z grupy emolientów i innych środków ochronnych na skórę (p=0,02);
- 2) infekcje ucha (p=0,048);
- 3) częstotliwość wypróżnień (p=0,015).

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym zaparcia, biegunki, wzdęcia brzucha, choroba refluksowa przełyku) oraz infekcje i infestacje (zapalenie nosogardzieli, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje ucha). Wszystkie poważne zdarzenia niepożądane uznano za niezwiązane lub mało prawdopodobne, aby były związane z zastosowaniem badanego produktu.

Ponadto analiza wyników wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (AAF+synbiotyku vs AAF) w ocenie następujących punktów końcowych: 1) konieczność stosowania jakichkolwiek leków wspomagających (8 i 26 tyg.), 2) konieczność stosowania antybiotyków i chemioterapeutyków (26 tyg.), 3) konieczność stosowania leków przeciwwgrzybiczych (26 tyg.), 4) konieczność stosowania leków przeciwsłonecznych (26 tyg.), 5) środków aseptycznych i dezynfekujących (26 tyg.), 6) konieczność stosowania kortykosteroidów – preparaty dermatologiczne (26 tyg.), 7) utrata pacjentów z badania ogółem oraz ze względu na poszczególne przyczyny (z powodu AEs, wycofanie zgody, inne) (8 i 26 tyg.); 8) zdarzenia niepożądane ogółem oraz w podziale na: łagodne, umiarkowane i ciężkie (8 i 26 tyg.); 9) poważne AEs (26 tyg.), 10) zaburzenia żołądkowo-jelitowe (8 i 26 tyg.); 11) infekcje i infestacje ogółem (8 i 26 tyg.); 12) spożycie mieszanki (1, 4 i 8 tyg.).

Zdarzenia niepożądane, które stanowiły przyczynę wycofania z leczenia nie były związane z zastosowaną interwencją, lub ich związek z podanym AAF+synbiotykiem był mało prawdopodobny.

Wyniki badania Burks 2015 - bezpieczeństwo

W ramach analizy przeprowadzonej w oparciu o dane zaczerpnięte z próby klinicznej Burks 2015 wykazano, iż statystycznie istotnie różnice pomiędzy porównywanymi grupami (AAF+synb vs AAF) na korzyść mieszanki elementarnej z dodatkiem synbiotyku (w tym B.breve) wystąpiły w przypadku następujących punktów końcowych:

- 1) Infekcje (16 tyg., p=0,02);
- 2) Konieczność stosowania leków - leki stosowane przy zaburzeniach funkcjonowania układu pokarmowego (p=0,03), antybiotyki systemowe (p=0,04), amoksylicyna (0,005) (16 tyg.);
- 3) Kolor stolca (0-2 tyg. p=0,014; 2-4 tyg. p=0,01; 4-12 tyg. p=0,008) (rozpatrywane w badaniu Burks 2015 jako parametr oceny bezpieczeństwa) - w grupie niemowląt, którym podawano mieszankę elementarną z dodatkiem synbiotyku, przeciętnie kolor kału był znacząco różny, tj. odnotowano bardziej preferowany kolor stolca w porównaniu z grupą kontrolną.

Częstości wystąpienia w trakcie trwania badania (16 tyg.) zdarzeń niepożądanych o łagodnym charakterze oraz zdarzeń niepożądanych żołądkowo-jelitowych w postaci biegunki były w sposób statystycznie istotny wyższe w grupie pacjentów, którym podawano produkt na bazie aminokwasów z synbiotykiem w porównaniu z AAF bez synbiotyku. Wyższa częstość raportowanych AEs o łagodnym charakterze w populacji otrzymującej mieszankę aminokwasową z synbiotykiem wynika bezpośrednio z faktu, iż pozostałe zdarzenia niepożądane, tj. o umiarkowanym i ciężkim przebiegu łącznie notowano częściej w grupie AAF bez synbiotyku.

Brak statystycznej istotności różnic pomiędzy analizowanymi grupami, w uwzględnionym okresie obserwacji (16 tyg.) odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: 1) utrata pacjentów z badania – ogółem, z powodu AEs, z innych przyczyn; 2) zdarzenia niepożądane ogółem; 3) zdarzenia niepożądane – umiarkowane; 4) zdarzenia niepożądane – ciężkie; 5) ogólne zaburzenia pracy organizmu; 6) AEs żołądkowo-jelitowe ogółem, 7) zaburzenia słuchu i układu przedsionkowego, zaburzenia metabolizmu i odżywiania; 8) zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego; 9) zaburzenia noworodkowe i niemowlęce 10) zaburzenia krzepnięcia krwi; 11) zaburzenia psychiczne; 12) zaburzenia odporności;

13) zaburzenia układu oddechowego; 14) zaburzenia w obrębie skóry; 15) zaburzenia w obrębie układu moczowego; 16) zaburzenia wzroku; 17) objawy alergiczne – inne; 18) częstotliwość wypróżnień; 19) konsystencja stolca.

Dodatkowo wykazano brak różnic pomiędzy grupami w zakresie częstotliwości wzdęć. Analizy *post hoc* wskazały na nieistotne statystycznie różnice między AAF+synbiotyki vs AAF w wyglądzie kału, zawartości wody i średniej preferowanej konsystencji.

Raportowano również 6 poważnych zdarzeń niepożądanych, z czego 2 wystąpiły w grupie, w której podawano AAF+synbiotyki, a 4 w grupie AAF. Wszystkie sAEs ocenione zostały przez autorów badania Burks 2015, jako niezwiązane z podaną mieszanką.

Dodatkowo warto podkreślić, iż w badaniu *Burks 2015* w większości pacjentów notowano zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanych charakterze. Mieszanki elementarne zastosowane w badaniu były dobrze tolerowane a ich spożycie było porównywalne w obu grupach.

Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami raportowano w przypadku parametrów krwi: hemoglobiny, hematokryt, RBC oraz poziom fosfatazy alkalicznej. Autorzy badania *Burks 2015* nie zaprezentowali szczegółowych danych łącznie z kierunkiem ww. różnic. Podano natomiast, że wartości, które odnotowano mieściły się w zakresach referencyjnych.

Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO – skuteczność

Porównawcze zestawienie głównych wyników badań dla ocenianej interwencji (*PRESTO*, *ASSIGN* i dodatkowo *Burks 2015*) oraz komparatora w postaci produktu Nutramigen PURAMINO (*Burks 2008*, *Jirapinyo 2017*, *Menna 2009_abstrakt*) dla analizowanych punktów końcowych zamieszczono poniżej:

- 1) **Tolerancja na mleko krowie:**
 - a) **Neocate Syneo:** U blisko połowy pacjentów po roku stosowania Neocate Syneo oraz u ponad 60% niemowląt i dzieci w 2-letnim okresie obserwacji raportowano wystąpienie tolerancji na mleko krowie (*PRESTO*).
 - b) **Nutramigen PURAMINO:** Nie oceniano jako parametru skuteczności zastosowanej mieszanki.
- 2) **Tolerancja na zastosowaną mieszankę/ właściwości hipoaergiczne:**
 - a) **Neocate Syneo:** Nie oceniano.
 - b) **Nutramigen PURAMINO:** W 2 badaniach (*Burks 2008_study 2* i *Menna 2008_abstrakt*) wszystkie niemowlęta i dzieci dobrze tolerowały ocenianą mieszankę elementarną, jedynie w próbie *Jirapinyo 2017* wskazano, iż tolerancję na Nutramigen PURAMINO w analizowanej grupie pacjentów notowano w 50% przypadków.
- 3) **Parametry wzrostu (m.in. masa ciała, długość ciała, obwód głowy):**
 - a) **Neocate Syneo:** [redacted] (*PRESTO*). Zmiany w wartościach parametrów wzrostu obserwowane w obu ocenianych grupach były zgodne z rekomendowanymi dla tej grupy wiekowej pacjentów, a mediana Z-scores znajdowała się w zakresie jednego odchylenia standardowego od średniej. Statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść AAF+synbiotyki, raportowano w 8 tygodniu, w przypadku punktów końcowych: obwód głowy i Z-score obwodu głowy. W dalszym okresie obserwacji (12 i 26 tyg. nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w przypadku omawianych parametrów). Nie stwierdzono również statystycznie znamiennych różnic pomiędzy grupami w zakresie następujących wyników zdrowotnych: masa ciała, długość ciała, przyrost masy ciała, przyrost długości ciała, Z-score masy ciała, Z-score długości ciała, Z-score masa ciała/długość ciała w żadnym z analizowanych punktów czasowych (*ASSIGN*). Brak różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny parametrów wzrostu (*Burks 2015*);
 - b) **Nutramigen PURAMINO:** Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny parametrów wzrostu, które, co należy podkreślić, były zbliżone z wartościami referencyjnymi (*Menna 2009_abstrakt*).
- 4) **Objawy alergii/nietolerancji:**
 - a) **Neocate Syneo:** [redacted] (*PRESTO*). Średnia liczba punktacji dla wymiotów, ślinienia się i wzdęć obniżyła się w obu grupach do najniższego możliwego wyniku (1 = brak) i nie różniły się istotnie statystycznie między grupami. Objawy związane z układem oddechowym z czasem zmniejszały się (kaszel, zatkały nos) lub pozostawały na podobnym poziomie względem wartości wyjściowych na początku badania (świszczący oddech – blisko wartości 1). Nasilenie płaczu (z powodu drażliwości), wizualnych oznak dyskomfortu i objawów skórnych obniżało się w trakcie trwania badania, do wartości najniższych uzyskanych

w obu grupach w 26 tygodniu. Mediana całkowitej liczby punktów SCORAD spadła między 0 a 26 tygodniem (ASSIGN). Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w liczbie punktów SCORAD (ASSIGN, Burks 2015).

- b) Nutramigen PURAMINO: Dobra kontrola objawów alergii (Menna 2009_abstrakt). Najczęściej notowane objawy: wysypka, zaparcia, wydzielina z nosa (Jirapinyo 2017).
- 5) **Mikrobiota jelitowa:**
- a) Neocate Syneo: Poprawa na korzyść ocenianej interwencji w zakresie procentowej zawartości Bifidobakterii oraz Eubacterium rectale /Clostridium coccooides w kale (PRESTO, Burks 2015). Normalizacja składu mikroflory bakteryjnej jelit u dzieci z CMA (nie-IgE zależnej) do poziomu zbliżonego jak u dzieci zdrowych, jako efekt produktu na bazie aminokwasów z dodatkiem probiotyku Bifidobacterium breve (ASSIGN).
 - b) Nutramigen PURAMINO: Nie oceniano.

Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO - bezpieczeństwo

Porównawcze zestawienie głównych wyników badań dla ocenianej interwencji (PRESTO, ASSIGN i dodatkowo Burks 2015) oraz komparatora w postaci produktu Nutramigen PURAMINO (jedynie w badaniu Burks 2008_study odniesiono się do profilu bezpieczeństwa) dla analizowanych punktów końcowych zamieszczono poniżej:

- 1) **Zdarzenia niepożądane:**
 - a) Neocate Syneo: [REDACTED] (PRESTO). W trakcie 26 tyg. AEs notowano u ~71% pts w grupie Neocate Syneo i u 80% w ramieniu Neocate (ASSIGN). U 80% badanych w grupie Neocate Syneo vs 68% w ramieniu AAF bez synbiotyku raportowano wystąpienie AEs ogółem (Burks 2015). Warty podkreślenia są notowane w sposób statystycznie istotny rzadziej w grupie AAF+synb w porównaniu do AAF następujące parametry oceny profilu bezpieczeństwa: konieczność systemowego stosowania leków przeciwinfekcyjnych, dermatologicznych oraz z grupy emolientów i innych środków ochronnych na skórę.
 - b) Nutramigen PURAMINO: Brak danych.
- 2) **Poważne zdarzenia niepożądane:**
 - a) Neocate Syneo: [REDACTED] (PRESTO) lub 8,6% pacjentów (ASSIGN) w grupie niemowląt i dzieci stosującej Neocate Syneo. Kluczowym wynikiem była statystyczna istotność różnic pomiędzy grupami na korzyść Neocate Syneo zakresie wystąpienia poważnych infekcji/infestacji prowadzących do hospitalizacji (9% w grupie AAF+synb vs 20% w ramieniu AAF) (PRESTO).
 - b) Nutramigen PURAMINO: Brak poważnych zdarzeń niepożądanych, podczas całego okresu obserwacji wśród pacjentów stosujących Nutramigen AA.
- 3) **Utraty pacjentów z badania:**
 - a) Neocate Syneo: [REDACTED] (PRESTO). Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie utraty pacjentów z badania ogółem oraz ze względu na poszczególne przyczyny (z powodu AEs, wycofanie zgody, inne) (ASSIGN, Burks 2015).
 - b) Nutramigen PURAMINO: 1 pacjent został utracony z okresu obserwacji po zastosowaniu mieszanki elementarnej. Przyczyną nie stanowiła reakcja alergiczna.
- 4) **Ogólna ocena profilu bezpieczeństwa:**
 - a) Neocate Syneo: [REDACTED] oraz informacja o raportowaniu zdarzeń niepożądanych niezależnie od związku z zastosowaną mieszanką (PRESTO, ASSIGN).
 - b) Nutramigen PURAMINO: Nutramigen AA określono jako „dobrze tolerowany”.
- 5) **Spożycie produktu:**
 - a) Neocate Syneo: Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy ramieniem Neocate Syneo a AAF bez synbiotyku w zakresie ilości spożywanych mieszanek (PRESTO, ASSIGN, Burks 2015).
 - b) Nutramigen PURAMINO: Nie oceniano.

Analiza efektywności praktycznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań oceniających efektywność praktyczną stosowania Neocate Syneo w porównaniu z adekwatnym komparatorem, wybranym na potrzeby niniejszej analizy, tj. mieszanki elementarnej bez dodatku synbiotyku (w tym *Bifidobacterium breve*), w populacji niemowląt i dzieci, które kwalifikują się do zastosowania postępowania dietetycznego ze względu na stwierdzoną ciężką alergię na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancję białek pokarmowych. Nie zidentyfikowano również jednoramiennych badań z zakresu analizy efektywności praktycznej ocenianego produktu, także w szerszej populacji niż wnioskowana.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Celem przeprowadzonej dla analizowanej interwencji, którą jest żywność specjalnego przeznaczenia medycznego – produkt Neocate Syneo (AAF+synbiotyki), dodatkowej oceny bezpieczeństwa, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci, była weryfikacja profilu bezpieczeństwa wg etykiety produktu oraz informacji udostępnianych na stronach internetowych urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych, m.in. URPL, EMA, FDA.

Dodatkowych badań, w tym obserwacyjnych, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym, nie zidentyfikowano.

Na etykiecie Neocate Syneo nie zamieszczono informacji na temat zdarzeń niepożądanych, które mogą pojawić w okresie jego stosowania. Należy zaznaczyć, iż zgodnie z zapisami na etykiecie analizowany produkt nie jest przeznaczony do stosowania pozajelitowego. Neocate Syneo stosuje się pod nadzorem lekarza. Nieodzownym jest właściwe przygotowanie i przechowywanie tego produktu przed spożyciem.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo terapii nie odnaleziono informacji dotyczących alertów bezpieczeństwa stosowania Neocate Syneo oraz innych produktów dla dzieci, w których zastosowanym probiotykiem jest *Bifidobacterium breve M-16V*. Jedynie na stronie FDA odnaleziono dokument oceniający bezpieczeństwo *B. breve* w produktach dla dzieci, którego wyniki wykazały, iż dozowanie *B. breve* do mieszanek żywieniowych dla dzieci jest bezpieczne.

Wnioski końcowe

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej produktu Neocate Syneo, którego unikalny skład oparty jest o aminokwasy, odpowiednio skomponowany zestaw tłuszczów oraz węglowodany, witaminy i minerały, z dodatkiem synbiotyku, tj. kompozycją oligosacharydów scFOS/lcFOS oraz *Bifidobacterium breve M-16V* należący do gatunku bakterii naturalnie występujących w jelitach niemowląt i dzieci. Produkt Neocate Syneo, który jest w pełni dostosowany do potrzeb żywieniowych niemowląt i dzieci został porównany z mieszką elementarną AAF bez synbiotyku w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią niemowlęta i dzieci z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych.

Zgodnie z informacjami zawartymi na etykiecie, Neocate Syneo jako w pełni hipoalergiczny produkt mlekozastępczy stanowi kompletną mieszankę składników adekwatną do żywienia niemowląt i dzieci.

Omawiany produkt, tj. Neocate Syneo to żywność specjalnego przeznaczenia medycznego do postępowania dietetycznego u niemowląt i dzieci, w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Mając na uwadze wyniki zidentyfikowanych w procesie systematycznego wyszukiwania badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo mieszanek elementarnych + synbiotyki (AAF+synbiotyki), tj. *B. breve* i scFOS/lcFOS z mieszką aminokwasową AAF bez synbiotyku, a mianowicie prób: *PRESTO*, *ASSIGN* oraz *Burks 2015*, oraz dodatkowych prób pozwalających na zestawienie wyników dotyczących efektywności komparatora z ocenianą interwencją (*Burks 2008*, *Jirapinyo 2017*, *Menna 2009_ abstrakt*), należy wnioskować, iż podawanie produktu **Neocate Syneo u niemowląt i dzieci z CMA rzutuje pozytywnie na uzyskanie tolerancji na mleko krowie oraz preferowanego balansu pod względem zawartości szczepów bakterii w kale (statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie: odsetka *Bifidobacteria***

i *Eubacterium rectale*/*Clostridium coccoides* oraz różnorodności gatunkowej bakterii w kale) zgodnego z wartościami referencyjnymi oraz innych parametrów oceny kału. Podobnie jak AAF, dodanie *B. breve* do tego typu mieszanki wspiera rozwój dziecka w zakresie parametrów antropometrycznych w granicach rekomendowanych norm.

Jednym z kluczowych walorów Neocate Syneo w porównaniu do mieszanek elementarnych bez synbiotyku jest profil bezpieczeństwa. W ramach badania *PRESTO* wykazano bowiem **statystyczną istotność różnic pomiędzy grupami na korzyść ocenianej interwencji w zakresie wystąpienia poważnych infekcji/infestacji prowadzących do hospitalizacji**. Ponadto, niezmiernie ważne są także doniesienia z badania *ASSIGN*, wskazujące na fakt, iż stosowanie AAF z dodatkiem synbiotyku (w tym *B. breve* jako probiotyku) prowadziło do uzyskania **statystycznie istotnych różnic na korzyść Neocate Syneo w zakresie punktów końcowych: infekcje ucha, konieczność systemowego stosowania leków przeciwnieinfekcyjnych, dermatologicznych oraz z grupy emolientów i innych środków ochronnych na skórę**.

Podsumowując, **postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci, które kwalifikują się do objęcia terapią przy użyciu hipoaergicznego mieszanki o unikalnym składzie w postaci produktu Neocate Syneo z powodu ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu z mieszanką elementarną bez zawartości synbiotyku (w tym *B. breve*)**, która stanowi obecną praktykę, stosowaną najczęściej w analizowanej populacji pacjentów, w zakresie istotnych efektów zdrowotnych mających niewątpliwe znaczenie w ocenie efektywności podawania omawianych mieszanek, w szczególności wynikających ze specyfiki omawianej jednostki chorobowej.

Stosowanie produktu Neocate Syneo we wnioskowanej populacji jest dobrze tolerowane. Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest dobry, mając także na uwadze stan pacjentów kwalifikujących się do terapii z udziałem mieszanki elementarnej wzbogaconej o synbiotyki.

Wartym podkreślenia jest fakt, iż obecne dostępne opcje terapeutyczne, w postaci produktów niezawierających szczepów bakterii *Bifidobacterium breve* wraz z prebiotykiem scFOS/lcFOS, nie spełniają w całości oczekiwań w nich pokładanych, w postaci znaczącej poprawy zdrowia niemowląt i dzieci objętych taką terapią. Wnioskuje się zatem, iż **poprawa efektywności postępowania dietetycznego, poprzez poszerzenie dostępu do żywności specjalnego przeznaczenia medycznego o unikalnym składzie, w postaci produktu Neocate Syneo przyczyni się do zmniejszenia problemu alergii pokarmowych oraz co jest niemniej ważne, będzie rzutowało na stan zdrowia pacjentów także w późniejszym życiu**.

Reasumując, **wprowadzenie refundacji ze środków publicznych dla produktu Neocate Syneo w rozważanym wskazaniu klinicznym przyczyni się do poprawy stanu zdrowia pacjentów oraz może pozytywnie rzutować na przyspieszenie procesu terapeutycznego**.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* [5]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [5];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [6].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, z uwagi na niemożność przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego.
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [7].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest porównanie efektywności klinicznej produktu Neocate Syneo (mieszanka elementarna, AAF, ang. *amino acids formula*) + synbiotyku, tj. *Bifidobacterium breve M-16V* jako probiotyka i *scFOS/lcFOS* - krótkie i długie łańcuchy fruktooligosacharydów (ang. *short chain fructooligosaccharides/long chain fructooligosaccharides*) jako prebiotyku) z mieszanką aminokwasową (AAF) bez synbiotyku, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy NUTRICIA Polska Sp. z o.o.

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS) – AAF + synbiotyki

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego, złożonej nietolerancji białek pokarmowych	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
		Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.
Interwencja	Neocate Syneo, żywność specjalnego przeznaczenia medycznego - mieszanka elementarna (ang. <i>amino-acid formula</i> , AAF) wzbogacona o synbiotyki (<i>Bifidobacterium breve M-16V</i> jako probiotyk + scFOS/lcFOS jako prebiotyk)	Odmienne skład (o ile podano), inny schemat podawania – wykluczenie z analizy głównej; włączone jako dane uzupełniające.
Komparatory	Mieszanka elementarna oparta o aminokwasy (ang. <i>amino-acid formula</i> , AAF) bez synbiotyku	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia – wykluczone z analizy głównej, włączone jako dane uzupełniające.
Wyniki	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których wystąpiła tolerancja na mleko krowie; • odsetki <i>Bifidobacterium</i> i <i>Eubacterium rectale/Clostridium coccooides</i> (ER/CC) w kale; • wskaźniki różnorodności gatunkowej bakterii w ślinie i w kale; • odsetki <i>Clostridium histolyticum</i> i <i>Clostridium lituseburense</i> w kale; • wydzielnicza immunoglobulina A, eozynofilowe białko kationowe, kalprotektyna i alfa1-antytrypsyna w kale; • pH kału; • odsetek próbek kału w których wykryto: kwas walerianowy, kwas L- i D-mlekowy; • zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych: kwas propionowy, kwas masłowy, octan, kwas izowalerianowy, kwas izomasłowy; • zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD; • objawy skórne - liczba punktów (zaczerwienienie, świąd, skorupienie/tuszczenie, swędzenie, suchość skóry, pieluszkowe zapalenie skóry); • objawy w obrębie układu oddechowego - liczba punktów (zatkany nos, kaszel, świszczący oddech); • objawy ogólnoustrojowe oraz żołądkowo-jelitowe - liczba punktów (łatwość odbijania się po posiłku, wizualne objawy dyskomfortu, płacz z powodu rozdrażnienia, wymioty, ślinienie się); • kliniczna ocena objawów związanych z CMA; • wyniki testu skórnoego (SPT, ang. skin prick test); • parametry wzrostu (obwód głowy, Z-score obwodu głowy, Z-score masy ciała, Z-score długości ciała, Z-score masy ciała/długości ciała, zmiana w standaryzowanej długości ciała w odniesieniu do wieku (Z score) względem baseline, zmiana w standaryzowanej masie ciała w odniesieniu do wieku (Z score) względem baseline) 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię zastosowanej terapii.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> kontynuacja stosowania mieszanki w trakcie trwania badania; przeżycie; ocena jakości życia; <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (ogółem, poważne); zgony; ciężkość zdarzeń niepożądanych (łagodne, umiarkowane, ciężkie); objawy ogólnoustrojowe; zaburzenia żołądkowo-jelitowe, infekcje i infestacje (ogółem, infekcje ucha itp.); infekcje/infestacje prowadzące do hospitalizacji (poważne AE); spożycie produktu (średnie dzienne); poszczególne typy zdarzeń niepożądanych, m.in. ogólne zaburzenia pracy organizmu, AEs żołądkowo-jelitowe ogółem, biegunka, zaburzenia odporności, zaburzenia układu oddechowego, zaburzenia w obrębie skóry); utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu AEs, wycofanie zgody, naruszenie protokołu, utrata z follow-up, inne przyczyny); konieczność stosowania leków wspomagających (jakiegokolwiek, przeciwniektajne podawane systemowo, dermatologiczne, antybiotyki i chemioterapeutyki, przeciwwgrzybicze, przeciwświądowe, środki antyseptyczne i dezynfekujące, kortykosteroidy - preparaty dermatologiczne, emolienty i inne środki ochronne na skórę); częstotliwość wypróżnień; konsystencja stolca, kolor stolca. 	
Typ badań	<p>Badania z randomizacją</p> <p>Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją)</p> <p>Przeglądy systematyczne</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Krótki okres leczenia (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z krótkim okresem leczenia); ➤ Badania wtórne (w tym przeglądy niesystematyczne); ➤ Badania przedkliniczne.
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania opublikowane; ➤ Badania nieopublikowane, rejestry badań klinicznych; ➤ Publikacje pełnotekstowe (w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne); ➤ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach - także w innych językach); 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dostępne wyłącznie w postaci publikacji typu list, komentarz ,itp.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań porównujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji i wszystkich mieszanek aminokwasowych bez sybiotyku, które w warunkach polskich objęte są refundacją ze środków publicznych oraz stanowią powszechną praktykę. Konieczne zatem było przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla interwencji alternatywnej, celem przeprowadzenia pośredniego porównania efektów klinicznych obu interwencji.

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy dla komparatora zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS) – AAF bez synbiotyku

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego, złożonej nietolerancji białek pokarmowych	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.
Interwencja	Mieszanka elementarna oparta o aminokwasy (ang. <i>amino-acid formula</i> , AAF) bez synbiotyku*	Odmienny skład (o ile podano), inny schemat podawania – wykluczenie z analizy głównej; włączone jako dane uzupełniające.
Komparatory	Neocate, a w przypadku niezidentyfikowania prób klinicznych adekwatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego - jakiegokolwiek komparator	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia – wykluczone z analizy głównej, włączone jako dane uzupełniające.
Wyniki	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których wystąpiła tolerancja na mleko krowie; • odsetki <i>Bifidobacterium</i> i <i>Eubacterium rectale/Clostridium coccoides</i> (ER/CC) w kale; • wskaźniki różnorodności gatunkowej bakterii w ślinie i w kale; • odsetki <i>Clostridium histolyticum</i> i <i>Clostridium lituseburense</i> w kale; • wydzielnicza immunoglobulina A, eozynofilowe białko kationowe, kalprotektyna i alfa1-antytrypsyna w kale; • pH kału; • odsetek próbek kału w których wykryto: kwas walerianowy, kwas L- i D-mlekowy; • zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych: kwas propionowy, kwas masłowy, octan, kwas izowalerianowy, kwas izomasłowy; • zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD; • objawy skórne - liczba punktów (zaczerwienienie, ścienienie, skorupienie/tuszczenie, swędzenie, suchość skóry, pieluszkowe zapalenie skóry); • objawy w obrębie układu oddechowego - liczba punktów (zatkany nos, kaszel, świszczący oddech); • objawy ogólnoustrojowe oraz żołądkowo-jelitowe - liczba punktów (łatwość odbijania się po posiłku, wizualne objawy dyskomfortu, płacz z powodu rozdrażnienia, wymioty, ślinienie się); • wyniki testu skórniego (SPT, ang. skin prick test); • kliniczna ocena objawów związanych z CMA; • parametry wzrostu (obwód głowy, Z-score obwodu głowy, Z-score masy ciała, Z-score długości ciała, Z-score masy ciała/długości ciała, zmiana w standaryzowanej długości ciała w 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię zastosowanej terapii.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p>odniesieniu do wieku (Z score) względem baseline, zmiana w standaryzowanej masie ciała w odniesieniu do wieku (Z score) względem baseline);</p> <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja stosowania mieszanki w trakcie trwania badania; przeżycie; ocena jakości życia; <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (ogółem, poważne); zgony; ciężkość zdarzeń niepożądanych (łagodne, umiarkowane, ciężkie); objawy ogólnoustrojowe; zaburzenia żołądkowo-jelitowe, infekcje i infestacje (ogółem, infekcje ucha itp.); infekcje/infestacje prowadzące do hospitalizacji (poważne AE); spożycie produktu (średnie dzienne); poszczególne typy zdarzeń niepożądanych, m.in. ogólne zaburzenia pracy organizmu, AEs żołądkowo-jelitowe ogółem, biegunka, zaburzenia odporności, zaburzenia układu oddechowego, zaburzenia w obrębie skóry); utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu AEs, wycofanie zgody, naruszenie protokołu, utrata z follow-up, inne przyczyny); konieczność stosowania leków wspomagających (jakiegokolwiek, przeciwniekcyjne podawane systemowo, dermatologiczne, antybiotyki i chemioterapeutyki, przeciwgrzybicze, przeciwświądowe, środki antyseptyczne i dezynfekujące, kortykosteroidy - preparaty dermatologiczne, emolienty i inne środki ochronne na skórę); częstotliwość wypróżnień; konsystencja stolca, kolor stolca. 	
Typ badań	<p>Badania z randomizacją</p> <p>Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją dla interwencji ocenianej)</p> <p>Przeglądy systematyczne badań z randomizacją**</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Krótki okres leczenia (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z krótkim okresem leczenia); ➤ Badania wtórne (w tym przeglądy niesystematyczne); ➤ Badania przedkliniczne.
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania opublikowane; ➤ Badania nieopublikowane, rejestry badań klinicznych; ➤ Publikacje pełnotekstowe (w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne); ➤ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach - także w innych językach); 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dostępne wyłącznie w postaci publikacje typu list, komentarz.

*AAF stanowiące praktykę w warunkach polskich i współfinansowane z budżetu płatnika publicznego (poza Neocate LCP, dla którego dostępne są dowody naukowe z bezpośrednim porównaniem z interwencją ocenianą w ramach niniejszej analizy) są: Neocate Junior, Nutramigen PURAMINO oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR [Error! Reference source not found.] – należy dodać, iż Nutramigen PURAMINO dostępny było poprzednio pod nazwą był Nutramigen AA, stąd w przypadku części badań

klinicznych może widnieć właśnie jako Nutramigen AA.**tylko jako weryfikacja zidentyfikowanych badań z randomizacją. Nie włączono ich do pełnego opisu

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone (w przypadku ich zidentyfikowania) dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- Analiza efektywności praktycznej – badania typu *real-life experience*;
- Analiza efektywności klinicznej – dodatkowe badania dla produktów o podobnym składzie do Neocate Syneo jako uzupełnienie doniesień o skuteczności i bezpieczeństwie tego typu mieszanek;
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa wg Etykiety produktu;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA itp.;
 - opublikowane badania obserwacyjne – wykluczone z analizy głównej, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym.

Do analizy zamierzano włączyć także opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność interwencji w postaci produktu Neocate Syneo w analizowanej populacji pacjentów.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - MEDLINE przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*.

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach MEDLINE (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane Library zamieszczono w Załączniku 9.1.

Data ostatniego wyszukiwania badań wtórnych w bazach medycznych to 7.04.2021 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (██████████), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- b) rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>;
 - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.
 - <https://www.trialregister.nl/>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (██████████), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Data ostatniego wyszukiwania badań pierwotnych w bazach medycznych to 7.04.2021 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w Załączniku 9.1.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (██████). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [7].

Wyszukiwanie oraz selekcja badań dla interwencji alternatywnej (w sytuacji nieodnalezienia badań *head-to-head* dla porównania Neocate Syneo vs adekwatne komparatory) przeprowadzone zostały w metodyce zgodnej z powyższą.

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu*. Dodatkowo uwzględniono także badania z rejestru holenderskiego *trialregister.nl*.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okien dialogowych w rejestrach *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu* wpisano słowa kluczowe: „bifidobacterium breve m-16v” OR „bifidobacterium breve” OR „b.breve” OR „b. breve” OR „bifidobacterium parvulorum” (odpowiednio 73 i 5 rekordów), a także „synbiotic” (107 i 1 rekord) i „neocate” (8 i 1 rekord). W przypadku bazy *Clinicaltrials.gov*, w celu zawężenia liczby rekordów zastosowano filtr na populację pediatryczną (dla poszczególnych grup haseł uzyskano wyniki: 23, 32 i 8 rekordów).

W ramach przeszukiwania holenderskiego rejestru badań klinicznych użyto określeń: „bifidobacterium breve”, „synbiotic” i „neocate” i odnaleziono odpowiednio 8, 15 i 3 rekordy.

Zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu scharakteryzowano poniżej, natomiast szczegółowe informacje dotyczące kwerend zamieszczono w załączniku 9.1.

Tabela 3. Badania zidentyfikowane na stronie *www.clinicaltrials.gov* spełniające kryteria włączenia do analizy – Neocate Syneo

Numer NCT	Populacja	Interwencja/typ badania	Status badania
NCT00664768 (A Prospective, Randomized, Double-Blind Controlled Study to Evaluate the Nutritional Safety (Growth) of an	Niemowlęta do 8 miesiąca życia z udokumentowaną alergią na białko mleka krowiego lub z innymi	Mieszanka elementarna (AAF) wzbogacona o synbiotyki vs AAF	Badanie zakończone (publikacja <i>Burks 2015</i>)

Numer NCT	Populacja	Interwencja/typ badania	Status badania
Amino Acid Based Formula With Prebiotics and Probiotics in Infants Diagnosed With Cow Milk Allergy, With or Without Other Food Allergies)	alergiami pokarmowymi IgE-zależnymi lub IgE-niezależnymi (np. alergia wielopokarmowa lub zaburzenia eozynofilowe) (N=126)	(badanie randomizowane)	

Data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2021 r.

Tabela 4. Badania zidentyfikowane na stronie www.trialregister.nl spełniające kryteria włączenia do analizy – Neocate Syneo

Numer Eudract	Populacja	Interwencja/typ badania	Status badania
Trial NL3813 (NTR3979) - ASSIGN I (A randomised, double-blind, controlled study to assess the effect of an Amino Acid based Formula with a synbiotic blend on gut microbiota diversity and clinical effectiveness in infants with suspected gastrointestinal non-IgE mediated Cow's Milk Allergy)	Niemowlęta w wieku < 13 miesięcy z zanotowaną w historii choroby silną reakcją na białko mleka krowiego wraz z wystąpieniem co najmniej jednego kluczowego objawu żołądkowo-jelitowego (N=68)	Mieszanka elementarna (AAF) wzbogacoona o synbiotyki vs AAF (badanie randomizowane)	Zakończone (publikacje: <i>Candy 2018, Fox 2019, Wopereis 2019</i>)
Trial NL3567 (NTR3725) – PRESTO (A prospective double blind randomised controlled study to evaluate the immunological benefits and clinical effects of an elimination diet using an amino acid formula (AAF) with an added pre-probiotic blend in infants with Cow's Milk Allergy (CMA).	Niemowlęta w wieku poniżej 13 miesięcy z zanotowaną w historii choroby nadwrażliwością lub alergią na mleko krowie (N=170)	Mieszanka elementarna (AAF) wzbogacoona o synbiotyki vs AAF (badanie randomizowane)	Zakończona faza włączania pacjentów do badania, okres obserwacji
Trial NL7164 (NTR7387) – SInFoNIA (Specialist Infant Formulas for Non-IgE mediated Cow's Milk Allergy)	Niemowlęta w wieku poniżej 12 miesięcy z podejrzeniem CMA IgE-niezależnym lub objawami wskazującymi na nadwrażliwość na mleko krowie (N=168)	Mieszanka elementarna (AAF) wzbogacoona o synbiotyki vs eHF (badanie randomizowane)	Etap przedrekrutacyjny

Data wyszukiwania: 12.04.2021 r.

Przeprowadzono również wyszukiwanie dla interwencji alternatywnej, tj. mieszanki elementarnej bez synbiotyku (AAF) w celu odnalezienia prób klinicznych potencjalnie przydatnych w sytuacji braku badań head-to-head dla porównania Neocate Syneo vs AAF bez synbiotyku. Do okien dialogowych w rejestrach *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu* wpisano słowa kluczowe: "amino acid formula" OR "amino acid formulae" OR "amino acids formula" OR "amino acids formulae" OR aaf OR "amino acid based formula" OR "amino acid based formulae" OR "amino acid-based formula" OR "amino acid-based formulae" (odpowiednio 44 i 4 rekordów). W przypadku bazy *Clinicaltrials.gov*, w celu zawężenia liczby rekordów zastosowano filtr na populację pediatryczną, uzyskując w ten sposób 36 rekordów).

W ramach przeszukiwania holenderskiego rejestru badań klinicznych użyto określeń: "amino acid formula" oraz AAF i odnaleziono 655 rekordów.

Zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu scharakteryzowano poniżej, natomiast szczegółowe informacje dotyczące kwerend zamieszczono w załączniku 9.1.

Tabela 5. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrials.gov spełniające kryteria włączenia do analizy – AAF

Numer NCT	Populacja	Interwencja/typ badania	Status badania
NCT04327297 (Mineral Status in Infants With Cow's Milk Protein Allergy Before and After Receiving Amino Acid-based Formula (AAF))	Niemowlęta w wieku 1-6 miesięcy z alergią na białko mleka krowiego (N=40)	Mieszanka elementarna (AAF) (badanie kohortowe)	Etap przedrekrutacyjny
NCT04127656 (Symptom Changes in Infants Fed an Amino Acid-based Formula)	Niemowlęta do 12 miesiąca życia z CMPA i/lub złożoną alergią pokarmową, zespołem zapalenia jelit indukowanym białkami pokarmowymi lub eozynofilowe zaburzenia przewodu pokarmowego (N=35)	Mieszanka elementarna (AAF) (badanie jednoramienne)	Etap rekrutacji
NCT03909113 - SINEALLII (Tolerability of the New Hypoallergenic Formula in Children With IgE Mediated Cow's Milk Allergy)	Dzieci w wieku 1-36 miesięcy z IgE-zależną alergią na mleko krowie (N=29)	Mieszanka elementarna (AAF) (badanie jednoramienne)	Etap rekrutacji
NCT03769051 (Study on The Oral Immune Tolerance of CMPA Infants Using Amino Acid Formula)	Niemowlęta w wieku do 6 miesięcy z alergią na białko mleka krowiego (N=200)	Mieszanka elementarna (AAF) (badanie kohortowe)	Zakończone, brak wyników
NCT03661736 – PLATYPUS (Growth of Infants With Cow's Milk Allergy Fed an Amino Acid-based Formula Containing Two Human Milk Oligosaccharides: Comparison With World Health Organization (WHO) Growth Standards in an Observational, Single-arm Study)	Niemowlęta w wieku 1-8 miesięcy z alergią na białko mleka krowiego (N=200)	Mieszanka elementarna (AAF) z dodatkiem dwóch oligosacharydów mleka kobiecego (badanie kohortowe)	Aktywne, brak rekrutacji
NCT03449537 (The Evaluation of the Effects of an Extensive Casein Hydrolysate Containing the Probiotic Lactobacillus Rhamnosus GG as a Possible Step Down Approach Able to Stimulate the Acquisition of	Dzieci w wieku do 6 miesięcy z alergią na mleko krowie (N=60)	Mieszanka elementarna (AAF) vs eHF (na bazie kazeiny) + LGG (badanie randomizowane)	Etap przedrekrutacyjny

Numer NCT	Populacja	Interwencja/typ badania	Status badania
Immunological Tolerance Compared to an Amino Acid Formula in Children Affected by Cow's Milk Protein Allergy)			
NCT02379598 (Effect of Therapy With Aminoacid Based Formula Versus Hydrolyzed Whey Proteins in Children With Cow's Milk Allergy)	Dzieci w wieku 5-12 miesięcy z alergią na mleko krowie (N=50)	Mieszanka elementarna (AAF) vs eHF (badanie kohortowe)	Zakończono, brak wyników w rejestrze (dostępna publikacja <i>Canani 2017</i>)
NCT02414243 (A Multicenter, Randomized, Controlled, Cross-over Study to Assess Hypoallergenicity of a New Amino-acid Based Infant Formula in Children With Cow's Milk Allergy)	Dzieci w wieku do 12 r.ż. z udokumentowaną alergią na białko mleka krowiego (N=41), średnia±SD wieku, 2,4±2,8 (nowy AAF) vs 1,8±2,3 lat (AAF)	Nowa mieszanka elementarna (AAF) vs ogólnie dostępna AAF (badanie randomizowane, cross-over)	Zakończone, dostępne wyniki (brak informacji o okresie wyplukiwania, wyniki z zakresu bezpieczeństwa podano łącznie dla obu grup. Tylko jeden punkt końcowy dotyczący skuteczności w podziale na grupy → po 14 tyg.) – nieadekwatna interwencja, brak informacji czy zastosowano Nutramigen PURAMINO
NCT01940068 (A Double-blind Randomized Controlled Trial of a Thickened Amino-acid-based Formula in Children Allergic to Cow's Milk and to Protein Hydrolysates)	Dzieci w wieku 1-18 miesięcy z alergią na mleko krowie i HF (N=86)	Mieszanka elementarna (AAF) vs zagęszczone AAF (badanie randomizowane)	Zakończone, brak wyników
NCT02536482 (Tolerability to a New Free Amino Acid-based Formula in Children With Cow's Milk Protein Allergy)	Dzieci w wieku do 5 r.ż. z alergią na mleko krowie (N=15)	Mieszanka elementarna (AAF) (badanie jednoramienne)	Zakończone, brak wyników
NCT01637688 (Growth and Plasma Amino Acid Levels in Infants With Cow's Milk Protein Allergy and Treated With a Newly Innovated Amino Acid Formula (NAAF) Compared to a Commercial Amino Acid Formula (AAF))	Niemowlęta do 6 miesiąca życia ze zdiagnozowaną alergią na mleko krowie (N=74)	Nowa mieszanka elementarna (AAF) (badanie kohortowe)	Etap rekrutacji
NCT01622426	Dzieci w wieku 1 miesiąc – 14 r.ż. z potwierdzoną IgE-zależną lub IgE-niezależną	Nowa mieszanka elementarna (AAF) vs ogólnie dostępna AAF	Zakończone, brak wyników

Numer NCT	Populacja	Interwencja/typ badania	Status badania
(Tolerance to a New Free Amino Acid-based Formula in Children With IgE or Non-IgE-mediated Cow's Milk Allergy)	alergią na mleko krowie (N=60)	(badanie randomizowane)	
NCT01584245 (Evaluation of the Efficacy of an Amino Acid Based Formula in Infants)	Dzieci z wieku 1-12 miesięcy z alergią na mleko krowie (N=32)	Mieszanka elementarna (AAF) (badanie jednoramienne)	Badanie przerwane
NCT02711163 (Evaluation of the Hypoallergenicity of a New Thickened Extensively Hydrolyzed Formula in Infants With Confirmed Cow's Milk Protein Allergy)	Dzieci w wieku 1-36 miesięcy z potwierdzoną alergią na białko mleka krowiego (N=30)	Mieszanka elementarna (AAF) vs zagęszczony eHF (badanie randomizowane, cross-over)	Zakończone, brak wyników
NCT01109966 (A Prospective, Double Blind Randomised Controlled Trial to Evaluate the Immunological Benefits and Clinical Effects of an Elimination Diet Using an Amino Acid Based Formula (AAF))	Niemowlęta do 8 miesiąca życia z alergią na mleko krowie (N=34)	Nowa mieszanka elementarna (AAF) vs ogólnie dostępna AAF (badanie randomizowane)	Badanie przerwane
NCT01569776 (Evaluation of Hypoallergenicity of an Amino Acid-Based Infant Formula)	Dzieci w wieku 2 m-ce do 12 lat z udokumentowaną alergią na mleko krowie (N=37)	Nowa mieszanka elementarna (AAF) vs ogólnie dostępna AAF (badanie randomizowane, cross-over)	Zakończone, brak wyników
NCT01470768 (Evaluation of Fatty Acid Levels and Growth in Infants Fed Amino Acid Based Formulas)	Niemowlęta do 6 miesiąca życia z podejrzaną CMA lub nietolerancją na EHF lub mleko matki	AAF + wysoki poziom DHA/ARA vs AAF + niski poziom DHA/ARA (badanie randomizowane)	Badanie przerwane (anulowane przez sponsora)
NCT02719405 (A Prospective Randomized Controlled Trial to Evaluate the Effect of Infant Formula on the Resolution of Cow's Milk Allergy of Infancy)	Niemowlęta w wieku do 120 dni z alergią na mleko krowie (N=49)	Mieszanka elementarna (AAF) vs eHF (kazeinowy z LGG lub bez LGG) (badanie randomizowane)	Badanie przerwane (niewystarczająca liczba pacjentów)
NCT04575298 (To Evaluate the Acceptability, Gastrointestinal Tolerance and Compliance of a Hypoallergenic Powdered Amino Acid Infant)	Niemowlęta w wieku 1-12 miesięcy z alergią na mleko krowie lub złożoną alergią pokarmową (N=15)	Mieszanka elementarna (AAF) z dodatkiem oligosacharydów mleka kobycego	Etap rekrutacji

Numer NCT	Populacja	Interwencja/typ badania	Status badania
Formula With HMOs for the Dietary Management of Cows' Milk Allergy (CMA) and Multiple Food Allergies)		(badanie obserwacyjne)	
NCT02569840 (Amino Acid Feed Children's Study)	Dzieci w wieku do 10 r.ż. z alergią na mleko krowie lub innymi alergiami pokarmowymi (N=30)	Mieszanka elementarna (AAF) (badanie jednoramienne)	Zakończone, brak wyników
NCT04519827 (A Prospective, Randomised, Double-blind Controlled Study, to Evaluate the Safety/Hypoallergenicity of a New Rice-based Hydrolysate Formula With New Ingredient for Infants and Children With Diagnosed Cow's Milk Allergy)	Dzieci w wieku do 10 r.ż. z IgE-zależną alergią na mleko krowie (N=36)	Produkt na bazie ryżu vs placebo (mieszanka elementarna, AAF) (badanie randomizowane, cross-over)	Etap rekrutacji
NCT03861910 (Dietary Choice for the Management of Cow's Milk Allergy Influences the Acquisition of Oral Tolerance and the Occurrence of Other Allergic Manifestations)	Niemowlęta w wieku 1-12 m-cy z alergią na mleko krowie (N=365)	eHF (kazeinowy z LGG lub bez LGG) vs AAF vs produkt na bazie soi vs produkt na bazie ryżu (badanie kohortowe)	Aktywne, brak wyników
NCT01634490 (Effects of Different Dietary Regimens on Tolerance Acquisition in Children With Cow's Milk Allergy)	Niemowlęta w wieku 6-12 m-cy z alergią na mleko krowie (N=300)	eHF (kazeinowy z LGG lub bez LGG) vs AAF vs produkt na bazie soi vs produkt na bazie ryżu (badanie kohortowe)	Zakończone, brak wyników

Data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2021 r.

Tabela 6. Badania zidentyfikowane na stronie www.trialregister.nl spełniające kryteria włączenia do analizy – AAF

Numer EudraCT	Populacja	Interwencja/typ badania	Status badania
Trial NL3889 (NTR4051) – SHINE (A randomized, controlled, cross-over Study to assess Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey protein infant formula in children with cow's milk allergy using amino acid-based infant formula as a reference)	Niemowlęta w wieku < 36 miesięcy z potwierdzoną alergią na mleko krowie (N=25)	Nowy eHF vs mieszanka elementarna (AAF) (badanie randomizowane)	Badanie otwarte na włączanie pacjentów
Trial NL1575 (NTR1654) – CMA (Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey protein infant	Niemowlęta w wieku do 24 miesięcy ze zdiagnozowaną alergią na mleko krowie (N=47)	eHF vs mieszanka elementarna (AAF) (badanie	Zatrzymane

Numer EudraCT	Populacja	Interwencja/typ badania	Status badania
formula in children with cow's milk allergy)		randomizowane, cross-over)	

Data wyszukiwania: 12.04.2021 r.

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [5]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [5], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie istotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [2]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej. Dodatkowo, w przypadku identyfikacji przeglądów systematycznych, wykorzystano skalę AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) [Error! Reference source not found., Error! Reference source not found.]. W ocenie wg skali AMSTAR przyjęto następujące kryteria oceny: (1) < 5 punktów – przegląd o niskiej jakości, (2) 5-8 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości, (3) ≥ 9 punktów – przegląd o wysokiej jakości [Error! Reference source not found.].

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załączniku 9.5.

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [2].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [5, 8, 10, 11].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [5], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [5].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności – wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [5]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodejmowaniu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [5] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [5]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [5]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu w przypadku danych dychotomicznych metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych typu ciągłego metodą *Inverse Variance*. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [5, 12].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [5]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%;
- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj. $0,5 \leq OR \leq 2$;
- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań, jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment),
- MEDLINE przez Pubmed,
- EMBASE.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 7.04.2021 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd systematyczny spełniający predefiniowane kryteria włączenia do analizy:

- *Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, Cooke LH, Stratton RJ. Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients 2021, 13, 935. <https://doi.org/10.3390/nu13030935> [2].*

W tabeli poniżej zestawiono metodykę, kryteria selekcji oraz najważniejsze wyniki zidentyfikowanego przeglądu systematycznego.

Dodatkowo w poniższej tabeli, oprócz odnalezionego ww. przeglądu, przedstawiono informacje dotyczące udostępnionego przez Wnioskodawcę przeglądu systematycznego *Keulers 2020* [1], którego wyniki zaprezentowano w formie posteru na konferencji FAAM – EUROBAT 2020 (*Food Allergy and Anaphylaxis Meeting and the European Consortium on Application of Flow Cytometry in Allergy*) oraganizowanej m.in. przez EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*). Przegląd ten dotyczy wybranego parametru oceny profilu bezpieczeństwa w postaci analizy porównawczej częstości występowania infekcji ucha raportowanych w badaniach dla Neocate Syneo.

Tabela 7. Tabełaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników przeglądów systematycznych (Keulers 2020, Sorensen 2021)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Keulers 2020 [1] <u>Podtyp badania:</u> IB</p> <p>AMSTAR 2 – nie oceniano*</p>	<p>Cel: porównanie AAF z dodatkiem synbiotyku z mieszaną aminokwasową bez synbiotyku w zakresie częstości infekcji ucha oraz konieczności stosowania leków z tym związanych w populacji pacjentów pediatrycznych z alergią na mleko krowie</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: brak danych</p>	<p>Populacja: niemowlęta i dzieci z potwierdzoną CMA lub wysokim podejrzeniem alergii na mleko krowie</p> <p>Interwencja: AAF + synbiotyki</p> <p>Komparatory: AAF bez dodatku synbiotyku</p> <p>Metodyka: badania kliniczno-kontrolne z randomizacją (RCT)</p> <p>Źródła informacji: przeszukano 6 baz medycznych</p> <p>Punkty końcowe: częstość występowania infekcji ucha (OM, otitis media), konieczność stosowania antybiotyków w infekcjach ucha</p>	<p>Włączone badania: dla opisywanego porównania 3 badania: Burks 2015/Harvey 2014 – Study 1, Candy 2018/Fox 2019 (ASSIGN) – Study 2, Chatchatee et al. (PRESTO) – Study 3</p> <p>Wyniki: w ramach trzech analizowanych badań z randomizacją włączono 349 pacjentów.</p> <p>Mediana wieku: 4,4 miesiące (Study 1), 5,5 miesięcy (Study 2), 9,8 miesięcy (Study 3).</p> <p>Typ CMA: (nie)-IgE zależna (Study 1), nie-IgE zależna (Study 2), IgE zależna (Study 3).</p> <p>Czas leczenia: 16 tyg. (Study 1), 8 tyg. (Study 2), 52 tyg. (Study 3)</p> <p>Czas obserwacji: 16 tyg. (Study 1), 26 tyg. (Study 2), 52 tyg. (Study 3).</p> <p><u>Częstość infekcji ucha</u> (AAF+synb vs AAF): 2 vs 18% (Study 1), 0 vs 20% (Study 2), 6 vs 11% (Study 3).</p> <p><u>Konieczność stosowania antybiotyków w infekcjach ucha</u> (AAF+synb vs AAF): 2 vs 16% (Study 1), 0 vs 17% (Study 2), 4 vs 9% (Study 3)</p> <p>Wnioski: wykazano potencjalne korzyści ze stosowania AAF+synb (vs AAF bez dodatku synbiotyku) u dzieci z alergią na mleko krowie, w postaci: 1) rzadziej notowanych infekcji ucha w tej grupie pacjentów, 2) niższych odsetków pacjentów, u których zachodzi konieczność podawania antybiotyków w związku z infekcją ucha.</p>
<p>Sorensen 2021 [2] <u>Podtyp badania:</u> IA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania zewnętrznego</p>	<p>Cel: porównanie efektywności klinicznej AAF z dodatkiem synbiotyku z AAF bez synbiotyku w populacji pacjentów pediatrycznych z alergią na białko mleka krowiego</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p>	<p>Populacja: niemowlęta i dzieci w wieku <3 lat z IgE-zależną lub IgE-niezależną alergią na białko mleka krowiego (CMPA)</p> <p>Interwencja: AAF + synbiotyki, eHF + synbiotyki (brak dostępnych dowodów naukowych dla tej interwencji)</p> <p>Komparatory: AAF bez dodatku synbiotyku</p>	<p>Włączone badania: autorzy przeglądu Sorensen 2021 włączyli 4 badania RCT, opisane w 7 publikacjach, porównujące efektywność kliniczną stosowania AAF+synbiotyku z AAF bez synbiotyku: Harvey 2014, Burks 2015, Candy 2018/Fox 2019/Wopereis 2019 (ASSIGN), Chatchatee 2019/Wopereis 2020 (PRESTO).</p> <p>Wyniki: W ramach czterech analizowanych badań z randomizacją włączono 410 pacjentów ze średniego wieku 8,6 miesięcy, 68% stanowili chłopcy. Średni czas interwencji wynosił 27,3 tygodnie.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): krytycznie niska</p>	<p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do listopada 2020 r.</p>	<p>Punkty końcowe: objawy kliniczne i alergiczność, infekcje, przyjęcia szpitalne, zużycie leków, prosta analiza kosztów oparta na danych dotyczących przyjęć do szpitala, zmiana w profilu mikrobioty jelitowej ocena kału, parametry wzrostu</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania kliniczno-kontrolne z randomizacją (RCT) • przeszukiwane bazy: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, materiały konferencyjne: EAACI; EAACI, PAAM; FAAM-EUROBAT, referencje publikacji pełnotekstowych • słowa kluczowe: Infant Feed [SUBJ] OR Milk [TW] OR Formula [TW] AND Probiotic [SUBJ/TW] OR Prebiotic [SUBJ/TW] OR Synbiotic [SUBJ/TW]. • kryteria wykluczenia: badania w populacji dzieci w wieku >3 lat, dzieci bez alergii na białko mleka krowiego (CMPA), dorosłych oraz zwierząt • język: angielski 	<p>AAF + synbiotyki oraz AAF bez synbiotyku były równie skuteczne w zwalczaniu objawów alergii i utrzymaniu prawidłowego wzrostu. W porównaniu do grupy otrzymującej AAF bez synbiotyku, w grupie przyjmującej AAF + synbiotyki odnotowano zdecydowanie mniej infekcji (OR = 0,35 (95% CI: 0,19; 0,67), p = 0,001). Ogólne stosowanie leków, w tym leków przeciwbakteryjnych i przeciwzapalnych, było niższe wśród niemowląt karmionych AAF + synbiotykiem w porównaniu do niemowląt otrzymujących AAF bez synbiotyku. Częstość przyjęć do szpitala była natomiast niższa w grupie niemowląt karmionych AAF + synbiotykiem (8,8% vs. 20,2%, p = 0,036; 56% redukcja), co prowadzi do potencjalnej oszczędności kosztów w przeliczeniu na niemowlę w wysokości 164,05–338,77 GBP. Stosowanie AAF + synbiotyki wpłynęło na wzrost liczby Bifidobakterii (różnica średniej: 31,75 (95% CI: 26,04; 37,45), p < 0,0001); redukcję Eubacterium rectale i Clostridium coccoides (różnica średniej: -19,06 (95% CI: -23,15; -14,97, p < 0,0001) oraz redukcję różnorodności mikrobiologicznej (p < 0,05), podobną do opisanej u zdrowych niemowląt karmionych piersią, co może się wiązać z poprawą wyników klinicznych.</p> <p>Wnioski: AAF + synbiotyki jest tak samo skuteczny jak AAF bez synbiotyku w łagodzeniu objawów alergii i utrzymaniu prawidłowego wzrostu i może przynieść dodatkowe korzyści kliniczne u niemowląt z alergią na białko mleka krowiego. W grupie niemowląt przyjmujących AAF + synbiotyki odnotowano znacznie mniej infekcji, hospitalizacji oraz mniejsze stosowanie leków, w tym antybiotyków, co prowadzi do potencjalnej oszczędności kosztów, w porównaniu do niemowląt karmionych AAF bez synbiotyku. Ponadto uzyskane wyniki pokazują, że stosowanie AAF + synbiotyki skutkuje poprawą dysbiozy.</p>

*brak opracowania pełnotekstowego, dostępny jest tylko poster konferencyjny

Dyskusję wyników niniejszej analizy z opisanym powyżej przeglądem systematycznym zamieszczono w rozdziale Dyskusja z opublikowanymi przeglądaniami.

3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU NEOCATE SYNEO W POSTĘPOWANIU DIETETYCZNYM U NIEMOWLĄT I DZIECI – ANALIZA GŁÓWNA

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 randomizowane próby kliniczne (podtyp IIA), porównujące efektywność kliniczną stosowania mieszanki aminokwasowej (AAF) + synbiotyku (w tym *Bifidobacterium breve M-16V* jako probiotyk) z mieszanką elementarną (AAF) bez synbiotyku w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci:

- Badanie *PRESTO* (██████████, *Chatchatee 2019_abstrakt* [4] dane ze strony internetowej holenderskiego rejestru badań klinicznych NTR [5]) – AAF + synbiotyku (*B. breve* jako probiotyk oraz oligofruktoza i inulina jako prebiotyk) w populacji dzieci z alergią na mleko krowie;
- Badanie *ASSIGN (NTR3979)* (*Candy 2018* [6], *Fox 2019* [7], *Wopereis 2019* [8], dane ze strony internetowej holenderskiego rejestru badań klinicznych NTR [9]) – AAF + synbiotyku (*B. breve* oraz mieszanka fruktooligosacharydów) w populacji dzieci z alergią na mleko krowie;
- Badanie *NCT00664768* (*Burks 2015* [10], *Harvey 2017* [11], *Harvey 2019* [12]) – mieszanka aminokwasowa (AAF) z dodatkiem *B. breve* oraz prebiotyku (fruktooligosacharydy) w populacji dzieci z alergią na mleko krowie.

Ze względu na komparator oraz produkt stanowiący, po dodatniu synbiotyku interwencję ocenianą, głównymi badaniami w niniejszej analizie będą próby kliniczne o akronimach *PRESTO* i *ASSIGN*. W omawianych eksperymentach zastosowano bowiem Neocate LCP, w przeciwieństwie do badania *Burks 2015*, w ramach którego podawano Neocate Infant DHA/ARA. Neocate LCP widnieje aktualnie na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [**Error! Reference source not found.**]. W ramach analizy głównej przedstawione zostanie, jak wspomniano powyżej, również badanie *Burks 2015*, mimo iż Neocate Infant DHA/ARA nie jest objęty współfinansowaniem ze środków płatnika publicznego, niemniej jednak należy do mieszanek elementarnych, a wyniki analizowanej próby klinicznej stanowiąc będzie uzupełnienie danych badania głównego poszerzając zakres przedstawionych wyników co niewątpliwie podnosi jakość niniejszego opracowania.

Dostępnymi refundowanymi produktami, będącymi mieszankami elementarnymi oprócz wymienionego powyżej Neocate LCP są: Neocate Junior, Nutramigen PURAMINO oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR [**Error! Reference source not found.**] – Nutramigen PURAMINO dostępny był do niedawna pod nazwą Nutramigen AA.

Mając na uwadze powyższe oraz fakt, iż zidentyfikowanymi badaniami były próby porównujące ocenianą interwencję do Neocate LCP (oraz Neocate Infant DHA/ARA), wykonano systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dla pozostałych AAF współfinansowanych z budżetu płatnika publicznego, celem przeprowadzenia porównania pośredniego dla Neocate Syneo vs AAF bez synbiotyku (z puli produktów refundowanych innych niż Neocate) przez wspólną grupę referencyjną Neocate LCP. Odnaleziono w ten sposób 3 randomizowane próby kliniczne z randomizacją:

- badanie *Burks 2008_study 2* [13] z dodatkową publikacją *Vanderhoof 2008* [14] – ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu Nutramigen AA w porównaniu z placebo (Neocate);
- badanie *Jirapinyo 2017* [15] – ocena tolerancji na podawane produkty w postaci nowej mieszanki AAF vs Puramino Nutramigen (w niniejszej analizie przyjęto polską nazwę handlową, tj. Nutramigen PURAMINO);
- badanie *Menna 2009_abstrakt* [16] analizujące bezpieczeństwo i skuteczność AAF + DHA/ARA (Nutramigen AA) vs mieszanka aminokwasowa bliżej nieokreślona.

Zidentyfikowano również przegląd systematyczny *Hill 2007* [20], którego celem była ocena skuteczności mieszanek aminokwasowych (AAF) u pacjentów z alergią na mleko krowie. Do włączenia kwalifikowali się pacjenci w każdym wieku z CMA lub objawami wskazującymi na alergię na mleko krowie. Porównania, które były przedmiotem zainteresowania, obejmowały AAF vs. intensywnie hydrolizowaną mieszankę (eHF), AAF vs. modyfikowane mleko sojowe (SF) oraz AAF vs. mleko krowie lub produkt na bazie mleka krowiego. Przedmiotem zainteresowania były objawy żołądkowo-jelitowe (GI), dermatologiczne, oddechowe i behawioralne oraz parametry wzrostu. W przeglądzie uwzględniono łącznie 20 badań: 3 badania kliniczne *head to head* z randomizacją, 3 RCT w układzie naprzemiennym, 7 badań klinicznych i 7 opisów przypadków. Wykazano, że stosowanie AAF u niemowląt z potwierdzoną lub podejrzaną CMA jest bezpieczne i skuteczne. Metaanaliza wyników nie była możliwa z powodu braku jednolitego raportowania wyników w oryginalnych badaniach. Ten systematyczny przegląd pokazuje korzyści kliniczne ze stosowania AAF zarówno w zakresie objawów, jak i w parametrów wzrostu u niemowląt i dzieci z CMA, które nie tolerują eHF.

Jako że celem niniejszej ekspertyzy jest analiza ocenianej interwencji w postaci Neocate Syneo, a przegląd dla komparatora polegał na identyfikacji badań randomizowanych w kierunku weryfikacji opcjonalnego przygotowania analizy pośredniej (a w przypadku braku możliwości jej przeprowadzenia - również zestawienia jakościowego wyników dostępnych badań) a nie wyszukiwania wszystkich doniesień naukowych (w tym opracowań wtórnych) dla interwencji alternatywnej, publikacja *Hill 2007* została wykluczona z dogłębnej analizy i wymieniona jedynie poglądowo. Dodatkowymi argumentami za brakiem prezentacji szczegółowych wyników pochodzących z tego przeglądu jest też fakt, iż nie uwzględnia on nowszych badań włączonych do niniejszej ekspertyzy i co warto wspomnieć, znaczna część prób klinicznych ujętych w przeglądzie *Hill 2007* została wykluczona z niniejszej analizy z uwagi na brak informacji jaki AAF użyto lub interwencja/komparator były nieadekwatne.

3.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

Włączone w ramach niniejszego przeglądu badania, tj. *PRESTO* (██████████, *Chatchatee 2019_abstrakt*), *ASSIGN* (*Candy 2018, Fox 2019, Wopereis 2019*) oraz *NCT00664768* (*Burks 2015, Harvey 2017*) zaprojektowano, jako badania randomizowane. W analizowanych próbach klinicznych zastosowano podwójne zaślepienie, przy czym opis metodyki maskowania otrzymanej interwencji wskazano w badaniach *PRESTO* i *ASSIGN*. Uwzględnione próby kliniczne były eksperymentami wieloośrodkowymi. W badaniach *PRESTO* i *ASSIGN* podano informację na temat sposobu alokowania pacjentów do grup, tj. zastosowano randomizację blokową. W analizowanych próbach klinicznych nie określono hipotezy badawczej, zamieszczono natomiast informację z zakresu przepływu pacjentów w trakcie okresu leczenia i obserwacji wraz z podaniem przyczyn utraty z badania.

W analizowanych próbach klinicznych, w których populację zdefiniowano jako pacjentów z alergią na mleko (CMA, ang. *cow's milk allergy*) – w badaniu *PRESTO* doprecyzowując ją jako IgE-zależną, podawano mieszankę elementarną (AAF, ang. *amino acids formula*), B.breve M-16V jako probiotyk oraz scFOS/lcFOS (*Burks 2015* i *ASSIGN*) lub mieszankę obojętnej oligofruktozy i długołańcuchowej inuliny (*PRESTO*) jako prebiotyk.

Wiek pacjentów w momencie włączenia do badania wynosił: ≤13 miesiąca życia w przypadku próby *PRESTO* (██████████), <13 m.ż. w *ASSIGN* (średnio 5,67 m-cy w grupie AAF + synb i 6,33 m-cy w ramieniu AAF) oraz 0-8 miesięcy w eksperymencie *Burks 2015* (średnio 4,72 m-cy w grupie AAF + synb i 4,45 m-cy w ramieniu AAF). Należy zatem podkreślić, iż przeciętnie niemowlęta i dzieci włączone do próby *PRESTO* były starsze aniżeli pacjenci z badań *ASSIGN* i *Burks 2015*.

Z uwagi również na dłuższy okres obserwacji (12 miesięcy w ocenie profilu bezpieczeństwa i części parametrów analizy skuteczności oraz 24 miesiące w przypadku kilku punktów końcowych z zakresu skuteczności) wyniki pochodzące z badania *PRESTO* dotyczą populacji dzieci w późniejszym wieku niż dwie pozostałe próby kliniczne uwzględnione w niniejszej analizie.

Innymi kluczowymi różnicami, stanowiącymi podstawę do uznania, iż próby kliniczne włączone do niniejszej analizy cechowała zarówno heterogeniczność kliniczna jak i metodologiczna jest okres podawania porównywanych produktów, a także czas obserwacji pacjentów po zastosowanej terapii (o czym nadmieniono powyżej), różniące się pomiędzy uwzględnionymi badaniami (w kluczowych punktach końcowych oceny skuteczności: 8, 12 i 26 tyg. w badaniu *ASSIGN* oraz 4 i 16 tyg. w *Burks 2015* oraz profilu bezpieczeństwa: 8 i 26 tyg. w *ASSIGN* oraz 16 tyg. w próbie klinicznej *Burks 2015*). Okres leczenia był najdłuższy w próbie *PRESTO* i wyniósł 12 miesięcy, natomiast okres obserwacji 12 lub 24 miesiące. Potencjalne różnice w składzie porównywanych produktów z synbiotykiem i bez synbiotyku, wynikające z ewolucji zaleceń zawartości składników odżywczych w produktach mlekozastępczych na przestrzeni lat w ujętych próbach klinicznych, oraz odmienne AAF wykorzystane w badaniach, tj. Neocate LCP w *PRESTO* i *ASSIGN* oraz Neocate Infant DHA/ARA w próbie *Burks 2015* (badanie dodatkowe), również mogą stanowić o heterogeniczności metodologicznej uwzględnionych w niniejszej analizie doniesień naukowych.

Zbieżne punkty końcowe, których wyniki raportowano w ww. badaniach ze względu na powyższe różnice metodologiczne oraz odmienne cechy kliniczne analizowanych populacji nie kwalifikują się do przeprowadzenia metaanalizy, która mogłaby być obarczona znaczącym błędem, co wiąże się z wysokim ryzykiem niepoprawnego wnioskowania opartego o takie oszacowania.

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration. Przeprowadzona ocena wykazała, iż próby kliniczne *PRESTO* oraz *ASSIGN* cechują się niskim ryzykiem błędu (badania o wysokiej wiarygodności) a badanie *Burks 2015* – umiarkowanym ryzykiem błędu (średnia wiarygodność).

Podsumowując, zidentyfikowano istotne różnice w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy badaniami włączonymi do niniejszego przeglądu, tym samym odnotowano wystąpienie heterogeniczności metodologicznej i klinicznej uniemożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego procesu agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań w ramach metaanalizy.

Heterogeniczność badań dla komparatora (Nutramigen AA/Nutramigen PURAMINO) oraz ich porównanie z próbami klinicznymi dla interwencji ocenianej

Mając na uwadze fakt, iż nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo Neocate Syneo z innymi (aniżeli Neocate bez synbiotyku) adekwatnymi komparatorami, tj. mieszkankami elementarnymi niewzbogaconymi o specjalną kompozycję oligosacharydów scFOS/lcFOS (prebiotyki) oraz *Bifidobacterium breve* (probiotyki), w postaci np. Nutramigen PURAMINO, zaszła konieczność próby przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną Neocate dla ramion Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO. W ramach systematycznego wyszukiwania odnaleziono trzy badania kliniczne dla wspomnianego produktu Nutramigen PURAMINO, tj. *Burks 2008_study 2*, *Jirapinyo 2017* i *Menna 2009_abstrakt*.

Ww. badania włączone w ramach przeglądu dla komparatora zaprojektowane zostały jako badania randomizowane. W analizowanych próbach klinicznych zastosowano podwójne zaślepienie, przy czym w żadnej z prób nie zamieszczono opisu metodyki zaślepienia otrzymanej interwencji, co niewątpliwie obniża wiarygodność tych eksperymentów. Uwzględniona próba kliniczna *Burks 2008_study 2* oraz *Menna 2009_abstrakt* były eksperymentami wieloośrodkowymi, natomiast badanie *Jirapinyo 2017* przeprowadzone w jednym ośrodku. Jedynym dostępnym źródłem badania *Menna 2009* był abstrakt konferencyjny, w którym ilość danych dotyczących metodyki tej próby jest bardzo ograniczona.

W żadnym z wymienionych badań nie zamieszczono opisu randomizacji. Natomiast jedynie w próbie *Jirapinyo 2017* podano informacje, iż dane o przydzieleniu pacjentów do grup umieszczono w kopertach.

Warto podkreślić, iż próba kliniczna *Jirapinyo 2017* jest badaniem w układzie naprzemiennym (cross-over), tj. po każdej z interwencji była przerwa po której następowało krzyżowe przejście pacjentów do ramion w ramach których stosowano mieszankę z pierwszego etapu badania.

Tylko w badaniu *Burks 2008_study 2* sprecyzowano hipotezę badawczą, polegającą na wykazaniu właściwości hipoaergicznosci ocenianych mieszanek elementarnych. Zarówno w badaniu *Burks 2008* jak i *Jirapinyo 2017* zamieszczono informację z zakresu przepływu pacjentów w trakcie okresu leczenia i obserwacji wraz z podaniem przyczyn utraty z badania.

W analizowanych próbach klinicznych, w których populację zdefiniowano jako pacjentów z rozpoznaną alergią na białko mleka krowiego i atopowym zapaleniem skóry (*Burks 2008*), z podejrzeniem alergii na mleko krowie – (diagnoza potwierdzona przez DBPCFC) (*Jirapinyo 2017, Menna 2009_abstrakt*), podawano Nutramigen AA w porównaniu z placebo (Neocate) (*Burks 2008*), nową mieszankę AAF vs Nutramigen PURAMINO (*Jirapinyo 2017*) lub Nutramigen AA (mieszankę aminokwasową, niezawierającą laktozy, z dodatkiem omega 3 (DHA) i omega 6 (ARA)) vs prosta mieszanka elementarna AAF (*Menna 2009_abstrakt*).

Wiek pacjentów w momencie włączenia do badania wynosił: 8 miesięcy do 10 roku życia w przypadku próby *Burks 2008* (brak informacji o średniej/medianie wieku), 0-4 miesiące w *Jirapinyo 2017* (średnio 2,6 miesiące) oraz poniżej 12 miesięcy w próbie *Menna 2009_abstrakt* (brak danych o średniej/medianie wieku).

Innymi kluczowymi różnicami, stanowiącymi podstawę do uznania, iż próby kliniczne włączone do niniejszej analizy cechowała zarówno heterogeniczność kliniczna jak i metodologiczna jest okres podawania porównywanych produktów, a także czas obserwacji pacjentów po zastosowanej terapii, różniące się pomiędzy uwzględnionymi badaniami: 1) w próbie *Burks 2008* po doustnym teście prowokacji pokarmowej metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo (DBPCFC) następował 90-dniowy etap leczenia prowadzony w warunkach próby otwartej, a następnie 7-dniowy okres obserwacji; 2) w eksperymencie typu cross over – *Jirapinyo 2017*, niemowlęta poddane DBPCFC spożywały każdą z 2 mieszanek testowych przez 14 dni przed przejściem na drugą (naprzemiennie). Po 28-dniowym okresie prowokacji niemowlęta spożywały tolerowaną mieszankę przez 4 tygodnie w domu (*open challenge*), 3) w badaniu *Menna 2009_abstrakt* okres leczenia i obserwacji wynosił 90 dni.

Potencjalne różnice w składzie produktów (Nutramigen PURAMINO), są trudne do oceny z uwagi na fakt, iż szczegółowo zawartość składników odżywczych użytych mieszanek podano jedynie w próbie klinicznej *Jirapinyo 2017*. Ponadto, jak wspomniano powyżej należy mieć na uwadze możliwe zmiany w składzie analizowanej jako komparator mieszanki aminokwasowej, wynikające z ewolucji zaleceń zawartości składników odżywczych w produktach mlekozastępczych na przestrzeni lat. Może to stanowić kolejną przyczynę heterogeniczności metodologicznej uwzględnionych w niniejszej ekspertyzie.

Zbieżne punkty końcowe dotyczące skuteczności mieszanek, których wyniki raportowano w ww. badaniach ze względu na sposób ich prezentacji oraz powyższe różnice metodologiczne i odmienne cechy kliniczne analizowanych populacji, nie kwalifikują się do przeprowadzenia metaanalizy, która mogłaby być obciążona znaczącym błędem, co wiąże się z wysokim ryzykiem niepoprawnego wnioskowania opartego o takie oszacowania. W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa, jedynym źródłem na ten temat po stronie komparatora – Nutramigen PURAMINO jest próba *Burks 2008*.

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu (dla komparatora) była oceniana przy pomocy narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration. Przeprowadzona ocena wykazała, iż próby kliniczne *Burks 2008* oraz *Jirapinyo 2017* cechują się umiarkowanym ryzykiem błędu (badania o średniej wiarygodności). Próby *Menna 2009* nie oceniano przy pomocy ww. narzędzia ze względu na to, iż jedynym dostępnym źródłem była abstrakt konferencyjny, a użycie narzędzia „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*” jest w takich przypadkach bezzasadne.

Podsumowując, zidentyfikowano istotne różnice w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy badaniami włączonymi do przeglądu dla komparatora jak również w porównaniu ich do badań z ramieniem Neocate Syneo, tym samym odnotowano wystąpienie heterogeniczności metodologicznej i klinicznej

uniemożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego procesu agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań w ramach metaanalizy (po stronie interwencji alternatywnej) oraz wiarygodnej analizy pośredniej (dla Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO). W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej w ramach niniejszej ekspertyzy porównanie ocenianej interwencji (Neocate Syneo) i komparatora w postaci produktu Nutramigen PURAMINO ujęto w formie opisowego zestawienia wyników uzyskanych w ramach włączonych prób klinicznych z randomizacją.

3.2. Skuteczność kliniczna

3.2.1. Neocate Syneo vs Neocate

W ramach oceny skuteczności klinicznej stosowania mieszanki elementarnej (AAF) + synbiotyku, tj. *Bifidobacterium breve M-16V* i *scFOS/lcFOS*, z mieszanką aminokwasową (AAF) bez synbiotyku w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci uwzględniono 2 główne randomizowane próby kliniczne, a mianowicie badania: *PRESTO* (██████████, *Chatchatee 2019_abstrakt*) i *ASSIGN* (*Candy 2018*, *Fox 2019*, *Wopereis 2019*). Dodatkowo przedstawiono wyniki badania oceniającego efektywność produktu AAF (w postaci Neocate Infant DHA/ARA) z synbiotykiem lub bez synbiotyku zaczerpnięte z próby klinicznej z randomizacją *NCT00664768* określonej na potrzeby niniejszej analizy jako *Burks 2015*.

Definicje ocenianych punktów końcowych, charakterystykę pacjentów, interwencji oraz badania zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności AAF+synbiotyku w analizowanym wskazaniu pochodzące z badania *PRESTO*.



Tabela 8. Skuteczność kliniczna dla porównania AAF +synbiotyku vs AAF (PRESTO)

Punkt końcowy/populacja	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Ogółem (populacja per protocol) – określona w badaniu jako AST (all-subjects treated)§		Neocate Syneo	█		█ (45)	Z badania 0,689 (0,289; 1,644)	nd	Z badania 0,401
Tolerancja na mleko krowie po 12 miesiącach – negatywny wynik DBPCFC z mlekiem krowim w proszku		Neocate bez synb	█	12 m-cy	█ (52)	Obliczone 0,76 (0,40; 1,44)		Obliczone 0,404
		Neocate Syneo	█		█			█
		Neocate bez synb	█		█			█
		Neocate Syneo	█		█			█
		Neocate bez synb	█		█			█
		Neocate Syneo	█		█			█
		Neocate bez synb	█		█			█
		Neocate Syneo i Neocate bez synb	152 *	12 m-cy	74* (49)*&	Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (szczegółowe dane w podziale na grupy ujęte zostały w wierszach 1-2 niniejszej tabeli)		
		Neocate Syneo i Neocate bez synb	█		█			█
		Neocate Syneo i Neocate bez synb	█		█			█
		Neocate Syneo i Neocate bez synb	█		█			█
		Neocate Syneo i Neocate bez synb	█		█			█
		Neocate Syneo i Neocate bez synb	█		█			█
		Neocate Syneo i Neocate bez synb	█		█			█

[REDACTED]	Neocate Syneo i Neocate bez synb	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo i Neocate bez synb	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate bez synb	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate bez synb	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	■	[REDACTED] (64)	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate bez synb	■	[REDACTED] (59)	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate bez synb	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate bez synb	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate bez synb	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	■	[REDACTED]	[REDACTED]

Tolerancja na mleko krowie po 12 miesiącach (DBPCFC)

24 m-cy



Punkt końcowy/populacja	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	% ogółu bakterii, średnia (SD)/ mediana (rozstęp kwartylny) [zakres]	Różnice pomiędzy grupami MD (95% CI)	Wartość p
[Redacted]	[Redacted]	Neocate bez synb	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate Syneo	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate bez synb	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
PRESTO	[Redacted]	Neocate Syneo	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate bez synb	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate Syneo	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate bez synb	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate Syneo	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate bez synb	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate Syneo	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate bez synb	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate Syneo	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate bez synb	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate Syneo	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate bez synb	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserw.	Średnia (SE) – odczytane z wykresu	MD – względnie baseline (95% CI)*	Wartość p*
[Redacted]	[Redacted]	Neocate Syneo	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate bez sybn	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate Syneo	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate bez sybn	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate Syneo	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate bez sybn	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate Syneo	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate bez sybn	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
PRESTO	[Redacted]	Neocate Syneo	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate bez sybn	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate Syneo	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate bez sybn	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate Syneo	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate bez sybn	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate Syneo	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate bez sybn	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate Syneo	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate bez sybn	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate Syneo	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Neocate bez sybn	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



	Neocate bez sybn				
	Neocate Syneo				
	Neocate bez sybn				
	Neocate Syneo				
	Neocate bez sybn				
	Neocate Syneo				
	Neocate bez sybn				

* oszacowano na podstawie dostępnych danych;

Tolerancja na mleko krowie

U 49% pacjentów po 12 miesiącach interwencji uzyskano tolerancję na mleko krowie, odsetek ten wzrósł po kolejnych roku do 62% (dane dla obu grup łącznie: Neocate Syneo + Neocate). Brak jest statystycznie istotnych różnic w odsetku osób, u których rozwinęła się tolerancja na mleko krowie (negatywny DBPCFC z mlekiem krowim w proszku) pomiędzy grupami AAF+sybn i AAF po 12 miesiącach (45% vs 52%; p=0,401) i po 24 miesiącach (64% vs 59%; p=0,530).

[Redacted Table Content]

Wyniki zaczerpnięte z badania ASSIGN oceniające skuteczność kliniczną AAF + synbiotyku w porównaniu z AAF bez synbiotyku zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Skuteczność kliniczna dla porównania AAF +synbiotyku vs AAF (ASSIGN)

Punkt końcowy/populacja	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	% ogółu bakterii, średnia [95% CI]/ średnia (SD)/ mediana (rozstęp kwartylny) [zakres]	Różnice pomiędzy grupami MD (95% CI)	Wartość p
Odsetek Bifidobakterii w kale	Populacja ITT (Candy 2018 - dane z wykresu)	Neocate Syneo	35	baseline	Mediana (rozstęp kwartylny) [zakres] 19,28 (2,41; 46,39) [0; 75,90]		nd
		Neocate bez synb	36		9,64 (1,2; 40,96) [0; 78,92]		nd



	Neocate Syneo	35	8 tyg.	34,94 (18,67; 53,61) [0; 63,86]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	<0,001
	Neocate bez sybn	36		9,64 (2,41; 19,28) [0; 57,23]		
	Neocate Syneo	29	baseline	Średnia [95% CI] 25,88 [17,36; 34,22]	nd	nd
	Neocate bez sybn	33		20,26 [12,76; 27,75]		
	Neocate Syneo	24	8 tyg.	36,0 (22,4)	21,5 (10,84; 32,16)*	<0,001*
	Neocate bez sybn	31		14,5 (16,4)		
	Neocate Syneo	18	12 tyg.	50,64 [37,87; 63,25]	29,80 (14,61; 44,99)*	<0,001*
	Neocate bez sybn	26		20,84 [12,66; 29,35]		
	Neocate Syneo	21	26 tyg.	42,59 [33,05; 52,13]	24,53 (12,55; 36,51)*	<0,001*
	Neocate bez sybn	23		18,06 [10,91; 25,39]		
	Neocate Syneo	35	8 tyg.	Mediana 35,4	20,94 (10,14; 31,74)	<0,001
	Neocate bez sybn	36		9,7		
	Neocate Syneo	35	baseline	Mediana (rozstęp kwartylny) [zakres] 19,82 (2,64; 45,77) [0,35; 76,12]	nd	nd
	Neocate bez sybn	36		9,72 (1,52; 40,83) [0,0; 79,38]		
	Neocate Syneo	35	8 tyg.	35,04 (18,63; 53,55) [0,12; 63,47]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	<0,001
	Neocate bez sybn	36		9,67 (2,42; 18,84) [0,13; 57,00]		
	Neocate Syneo	35	12 tyg.	56,36 (37,66; 67,62) [0,26; 81,55]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	<0,001
	Neocate bez sybn	36		9,05 (4,66; 38,06) [0,00; 60,96]		
	Neocate Syneo	35	26 tyg.	46,77 (23,29; 59,36) [0,39; 72,34]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	<0,001
	Neocate bez sybn	36		11,48 (5,37; 23,88) [0,2; 65,49]		

Populacja analizowana w publikacji *Wopereis 2019*

Populacja ITT (*Candy 2018* – dane z tekstu)

Populacja ITT (*Fox 2019* – dane z wykresu)



Subpopulacja pacjentów stosujących produkt do 26 tyg. (Fox 2019)	Neocate Syneo	20	baseline	Średnia [95% CI] 26,63 [14,8; 38,4]	nd	0,231
	Neocate bez sybn	19		17,74 [7,9; 27,5]		
	Neocate Syneo	20	8 tyg.	Średnia [95% CI] 38,40 [23,4; 53,4]	25,34 (8,70; 41,98)*	0,003*
	Neocate bez sybn	19		13,06 [5,9; 20,3]		
	Neocate Syneo	20	12 tyg.	49,74 [28,0; 71,5]	32,65 (8,41; 56,89)*	0,008*
	Neocate bez sybn	19		17,09 [6,4; 27,8]		
	Neocate Syneo	20	26 tyg.	48,77 [37,0; 60,6]	33,65 (19,31; 47,99)*	<0,001*
	Neocate bez sybn	19		15,12 [7,0; 23,3]		
	Neocate Syneo	29	baseline	Średnia [95% CI] 28,30 [18,7; 37,9]	nd	0,267
	Neocate bez sybn	25		20,75 [10,8; 30,7]		
	Neocate Syneo	29	8 tyg.	Średnia [95% CI] 36,31 [26,6; 46,0]	21,83 (9,51; 34,15)*	<0,001*
	Neocate bez sybn	25		14,48 [6,9; 22,1]		
Subpopulacja pacjentów niestosujących antybiotyków ogólnoustrojowych w trakcie badania (Fox 2019)	Neocate Syneo	29	12 tyg.	53,09 [40,3; 65,9]	35,48 (18,37; 52,59)*	<0,001*
	Neocate bez sybn	25		17,61 [6,3; 29,0]		
	Neocate Syneo	29	26 tyg.	43,28 [31,5; 55,0]	29,21 (15,48; 42,94)*	<0,001*
	Neocate bez sybn	25		14,07 [7,0; 21,2]		
	Neocate Syneo	35	baseline	Mediana (rozstęp kwartylny) [zakres] 19,84 (7,83; 25,34) [0,34; 64,84]	nd	nd
	Neocate bez sybn	36		8,94 (3,94; 27,94) [0,44; 64,44]		
Odsetek Eubacterium rectale /Clostridium coccoides w kale (ER/CC)	Neocate Syneo	35	8 tyg.	9,56 (4,06; 17,06) [0,06; 38,56]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	<0,001
	Neocate bez sybn	36		24,16 (14,16; 34,16) [0,16; 60,16]		
	Neocate Syneo	29	baseline	Średnia [95% CI] 19,86 [14,26; 25,56]	nd	nd
	Neocate bez sybn	25				

Populacja analizowana w publikacji <i>Wopereis 2019</i>	Neocate bez sybn	33		16,22 [10,62; 21,73]		
	Neocate Syneo	24	8 tyg.	11,93 [7,31; 16,15]	-13,27 (-20,80; -5,74)*	<0,001*
	Neocate bez sybn	31		25,20 [19,10; 31,29]		
Populacja ITT (<i>Candy 2018</i> – dane z tekstu)	Neocate Syneo	18	12 tyg.	10,09 [4,88; 15,20]	-17,49 (-25,94; -9,05)*	<0,001*
	Neocate bez sybn	26		27,58 [20,80; 34,17]		
	Neocate Syneo	21	26 tyg.	15,23 [10,90; 19,55]	-12,68 (-20,19; -5,17)*	<0,001*
Populacja ITT (<i>Fox 2019</i> – dane z wykresu)	Neocate Syneo	35	8 tyg.	Mediana 9,5	-14,12 (-22,21; -6,02)	<0,001
	Neocate bez sybn	36		24,2		
	Neocate Syneo	35	baseline	Mediana (rozstęp kwartylny) 19,40 (8,26; 24,97) [0,06; 64,43]	nd	nd
Subpopulacja pacjentów stosujących produkt do 26 tyg. (<i>Fox 2019</i>)	Neocate bez sybn	36		8,79 (3,83; 27,66) [0,12; 64,65]		
	Neocate Syneo	35	8 tyg.	9,03 (3,62; 17,39) [0,22; 39,36]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	<0,001
	Neocate bez sybn	36		24,10 (14,04; 34,01) [0,27; 60,31]		
Subpopulacja pacjentów stosujących produkt do 26 tyg. (<i>Fox 2019</i>)	Neocate Syneo	35	12 tyg.	4,54 (1,30; 15,06) [0,05; 33,32]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	<0,001
	Neocate bez sybn	36		25,80 (13,73; 34,00) [4,60; 68,20]		
	Neocate Syneo	35	26 tyg.	13,34 (8,24; 22,16) [2,75; 41,35]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,001
Subpopulacja pacjentów stosujących produkt do 26 tyg. (<i>Fox 2019</i>)	Neocate bez sybn	36		23,00 (19,59; 40,48) [4,27; 61,68]		
	Neocate Syneo	20	baseline	23,55 [15,1; 32,0]	nd	0,074
	Neocate bez sybn	19		13,42 [5,5; 21,3]		
Subpopulacja pacjentów stosujących produkt do 26 tyg. (<i>Fox 2019</i>)	Neocate Syneo	20	8 tyg.	6,31 [3,7; 9,0]	-19,21 (-28,31; -10,12)*	<0,001*
	Neocate bez sybn	19		25,52 [16,8; 34,2]		



Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	LS mean (95% CI) – dane z wykresu/średnia (SD)		MD (95% CI)	Wartość p
					12 tyg.	26 tyg.		
Subpopulacja pacjentów niestosujących antybiotyków ogólnoustrojowych w trakcie badania (Fox 2019)	Neocate Syneo	20	20	12 tyg.	7,45 [2,1; 12,7]	-24,66 (-35,63; -13,69)*	<0,001*	
		Neocate bez sybn	19	32,11 [22,5; 41,7]				
	Neocate Syneo	20	20	26 tyg.	13,07 [8,2; 17,9]	-20,85 (-31,16; -10,54)*	<0,001*	
		Neocate bez sybn	19	33,92 [24,8; 43,0]				
	Neocate Syneo	29	29	baseline	18,48 [12,3; 24,7]	nd	0,705	
		Neocate bez sybn	25	16,73 [9,5; 24,0]				
	Neocate Syneo	29	29	8 tyg.	13,44 [8,1; 18,8]	-11,55 (-20,56; -2,54)*	0,012*	
		Neocate bez sybn	25	24,99 [17,7; 32,2]				
	Neocate Syneo	29	29	12 tyg.	10,16 [4,2; 16,1]	-23,96 (-34,87; -13,05)*	<0,001*	
		Neocate bez sybn	25	34,12 [25,0; 43,3]				
	Neocate Syneo	29	29	26 tyg.	15,92 [10,6; 21,2]	-15,80 (-25,61; -5,99)*	0,002*	
		Neocate bez sybn	25	31,72 [23,5; 40,0]				
Wskaźniki różnorodności gatunkowej bakterii (Wopereis 2019)	Wskaźnik PD (flogenetyczny)	Neocate Syneo	35	baseline	4,82 (4,55; 5,11)	nd	nd	
		Neocate bez sybn	36	5,04 (4,75; 5,34)				
	W ślinie	Neocate Syneo	24	8 tyg.	5,16 (4,89; 5,46)	Brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnych obliczeń	ns	
		Neocate bez sybn	30	4,95 (4,64; 5,29)				
	Wskaźnik Shannona	Neocate Syneo	35	baseline	3,59 (3,34; 3,84)	nd	nd	
		Neocate bez sybn	36	3,45 (3,18; 3,71)				
Neocate Syneo	24	24	8 tyg.	3,75 (3,51; 4,00)	Brak możliwości przeprowadzenia	ns		
	Neocate bez sybn	30	3,54 (3,24; 3,82)					



				wiarygodnych obliczeń	
	Neocate Syneo	29	baseline	4,55 (4,21; 4,89)	nd
	Neocate bez sybn	33		4,65 (4,31; 4,99)	nd
Wskaźnik PD (fiogenetyczny)	Neocate Syneo	24		Średnia (SD) 4,89 (1,05) Z wykresu	-0,28 (-0,80; 0,24)
			8 tyg.	4,79 (4,51; 5,08)	Kalkulacje oparto o średnią i SD
	Neocate bez sybn	31		Średnia (SD) 5,17 (0,88) Z wykresu	0,293
				5,05 (4,78; 5,34)	
W kale	Neocate Syneo	18	12 tyg.	4,92 (4,61; 5,22)	-0,349 (bd)
	Neocate bez sybn	26		5,27 (4,96; 5,57)	0,031
	Neocate Syneo	21	26 tyg.	5,34 (4,91; 5,74)	-0,653 (bd)
	Neocate bez sybn	23		5,98 (5,59; 6,38)	0,012
	Neocate Syneo	29	baseline	3,60 (3,37; 3,84)	nd
	Neocate bez sybn	33		3,54 (3,29; 3,78)	nd
Wskaźnik Shannona	Neocate Syneo	24		Średnia (SD) 3,75 (0,67) Z wykresu	-0,26 (-0,63; 0,11)
			8 tyg.	LS mean (95% CI) 3,76 (3,55; 3,98)	Kalkulacje oparto o średnią i SD
	Neocate bez sybn	31		Średnia (SD) 4,01 (0,71) Z wykresu	0,164
				3,89 (3,68; 4,11)	
	Neocate Syneo	18	12 tyg.	3,83 (3,61; 4,05)	-0,236 (bd)
	Neocate bez sybn	26		4,07 (3,86; 4,29)	0,049

Punkt końcowy	Badanie		N	Okres obserw.	Zmiana względem baseline, mediana (Q1-Q3)	Wartość p	
	Interw.	Neocate Syneo					
Odsetek Clostridium histolyticum w kale	Neocate Syneo	21	35	8 tyg.	4,11 (3,80; 4,42)	0,002	
	Neocate bez sybn	23					
	Neocate Syneo	35	36	8 tyg.	-0,5 (-2,4; 0,1)	0,002	
	Neocate bez sybn	36					
	Neocate Syneo	35	36	12 tyg.	bd	0,002	
	Neocate bez sybn	36					
Neocate Syneo	35	36	26 tyg.	bd	<0,001		
Neocate bez sybn	36						
Odsetek Clostridium lituseburense w kale	Neocate Syneo	35	35	8, 12 i 26 tyg.	Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w każdym z analizowanych punktów czasowych		
	Neocate bez sybn	36					
	Wydzielnicza immunoglobulina A w kale (µg/g)	Neocate Syneo	25	32	8 tyg.	1121 (74; 2561)	ns
		Neocate bez sybn	32				
		Neocate Syneo	18	26	12 tyg.	619 (95; 2191)	ns
		Neocate bez sybn	26				
Neocate Syneo		21	24	26 tyg.	554 (248; 1558)	ns	
Neocate bez sybn		24					
Neocate Syneo	25	32	8 tyg.	76 (0; 387)	ns		
Neocate bez sybn	32						
Neocate Syneo	18	18	12 tyg.	108 (0; 419)	ns		
Neocate bez sybn	18						
Neocate Syneo	18	18	12 tyg.	90 (34; 344)	ns		
Neocate bez sybn	18						



	Neocate bez sybn	26		94 (37; 687)			
	Neocate Syneo	21	26 tyg.	76 (20; 753)		ns	
	Neocate bez sybn	24		108 (23; 1039)			
	Neocate Syneo	24	8 tyg.	73 (12; 2718)		ns	
	Neocate bez sybn	31		110 (12; 894)			
Kalprotektyna (µg/g)	Neocate Syneo	18	12 tyg.	86 (24; 2265)		ns	
	Neocate bez sybn	25		147 (12; 882)			
	Neocate Syneo	21	26 tyg.	85 (24; 833)		ns	
	Neocate bez sybn	24		73 (12; 808)			
Alfa1-antytrypsyna (mmol/kg)	Neocate Syneo	25	8 tyg.	580723 (172145; 4121895)		ns	
	Neocate bez sybn	32		468001 (86504; 2456103)			
	Neocate Syneo	18	12 tyg.	375766 (103224; 3344615)		ns	
	Neocate bez sybn	26		480796 (44979; 1733771)			
Punkt końcowy	Neocate Syneo	21	26 tyg.	388562 (7065; 1505186)		ns	
	Neocate bez sybn	24		629941 (30692; 2209622)			
Badanie		Interw.	N	Okres obserw.	Średnia (95% CI)	MD (95% CI)*	Wartość p*
pH kału (Wopereis 2019 – dane z wykresu)	Neocate Syneo		29	baseline	6,21 (5,94; 6,48)		nd
	Neocate bez sybn		33		6,24 (5,99; 6,51)	nd	
	Neocate Syneo	ASSIGN	24	8 tyg.	5,95 (5,52; 6,38)	-0,36 (-0,86; 0,14)	0,158
	Neocate bez sybn		31		6,31 (6,07; 6,58)		
	Neocate Syneo		18	12 tyg.	5,89 (5,48; 6,30)	-0,33 (-0,86; 0,20)	0,222



Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	%	OR (95% CI)	Wartość p
		Neocate bez sybn	26		6,22 (5,89; 6,56)		
		Neocate Syneo	21	26 tyg.	5,98 (5,59; 6,37)	-0,14 (-0,60; 0,32)	0,554
		Neocate bez sybn	23		6,12 (5,88; 6,38)		
		Neocate Syneo	29	baseline	6,15	nd	nd
		Neocate bez sybn	33		7,69		
		Neocate Syneo	24	8 tyg.	12	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,036
		Neocate bez sybn	31		44 (w grupie HBR: 14,87)		
		Neocate Syneo	18	12 tyg.	37,69	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns
		Neocate bez sybn	26		53,08		
		Neocate Syneo	21	26 tyg.	29	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,021
		Neocate bez sybn	23		67		
		Neocate Syneo	29	baseline	40,26	nd	nd
		Neocate bez sybn	33		50,72		
		Neocate Syneo	24	8 tyg.	59,35	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns
		Neocate bez sybn	31		43,14 (w grupie HBR: 32,68)		
		Neocate Syneo	18	12 tyg.	21,70	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns
		Neocate bez sybn	26		6,78		
		Neocate Syneo	21	26 tyg.	38	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,02
		Neocate bez sybn	23		4		
Odsetek próbek kału, w których wykryto badany parametr	Kwas walerianowy	ASSIGN					
	Kwas L-mlekowy	ASSIGN					



Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Mediana (rozstęp kwartylny) [zakres]	MD (CI) względem baseline	Wartość p
Kwas D- mlekowy		Neocate Syneo	29	baseline	33,88	nd	nd
		Neocate bez synb	33		50,82		
		Neocate Syneo	24	8 tyg.	51,43	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns
		Neocate bez synb	31		40,00 (w grupie HBR: 40,61)		
		Neocate Syneo	18	12 tyg.	49,59	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns
		Neocate bez synb	26		37,96		
		Neocate Syneo	21	26 tyg.	51,84	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns
		Neocate bez synb	23		37,14		
Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA, ang. <i>short-chain fatty acids</i>) w mokrych próbkach kału, mmol/kg	ASSIGN	Neocate Syneo	29	baseline	55,05 (44,60; 70,38) [24,39; 98,95]	nd	ns
		Neocate bez synb	33		50,17 (43,21; 73,87) [18,12; 167,94]		
		Neocate Syneo	24	8 tyg.	59,23 (46,69; 78,05) [23,69; 178,40]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns
		Neocate bez synb	31		59,93 (47,39; 83,62) [9,76; 123,34] {HBR 51,57 (31,36; 66,90) [11,85; 124,74]}		
		Neocate Syneo	18	12 tyg.	62,72 (39,72; 78,75) [24,39; 110,10]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns
		Neocate bez synb	26		61,32 (46,69; 79,44) [34,84; 122,65]		
		Neocate Syneo	21	26 tyg.	53,66 (40,42; 73,87) [16,03; 108,71]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns
		Neocate bez synb	23		57,14 (41,81-77,35) [25,09; 128,22]		
Kwas propionowy		Neocate Syneo	29	baseline	11,37 (8,70; 23,15) [0,48; 47,59]	nd	ns
		Neocate bez synb	33		12,46 (5,35; 17,57) [0,46; 38,68]		



	Neocate Syneo	24		10,53 (5,86; 16,97) [0,53; 33,64]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns
	Neocate bez synb	31	8 tyg.	10,29 (7,18; 18,07) [1,40; 40,51] {HBR 8,77 (5,44; 11,88) [0,55; 51,66]}		
	Neocate Syneo	18	12 tyg.	7,93 (5,93; 15,05) [2,16; 26,38]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns
	Neocate bez synb	26		12,80 (8,58; 18,58) [1,92; 25,25]		
	Neocate Syneo	21	26 tyg.	8,43 (7,10; 17,32) [0,65; 45,76]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,062
	Neocate bez synb	23		12,41 (9,08; 17,08) [5,08; 50,86]		
	Neocate Syneo	29	baseline	3,50 (1,78; 6,92) [0,50; 36,93]	nd	ns
	Neocate bez synb	33		4,10 (1,96; 7,53) [0,46; 22,96]		
	Neocate Syneo	24		3,81 (1,45; 5,74) [0,38; 28,88]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns
	Neocate bez synb	31	8 tyg.	5,49 (3,99; 9,99) [0,56; 38,92] {HBR 2,78 (1,49; 7,92) [0,63; 21,85]}		
	Neocate Syneo	18	12 tyg.	5,45 (2,45; 10,38) [0,73; 47,88]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns
	Neocate bez synb	26		7,55 (4,55; 13,12) [1,77; 34,98]		
	Neocate Syneo	21	26 tyg.	6,62 (3,62; 10,90) [1,26; 26,97]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,098
	Neocate bez synb	23		12,15 (8,08; 17,51) [2,29; 40,86]		
	Neocate Syneo	29	baseline	1,10 (0,11; 2,49) [0,08; 6,02]	nd	ns
	Neocate bez synb	33		1,30 (0,08; 2,04) [0,06; 4,30]		
	Neocate Syneo	24		0,17 (0,08-1,92) [0,06; 3,76]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns
	Neocate bez synb	31	8 tyg.	1,13 (0,65; 1,70) [0,08; 3,05] {HBR 0,54 (0,11; 1,13) [0,06; 4,47]}		
	Neocate Syneo	18	12 tyg.	0,68 (0,45; 1,55) [0,11; 4,83]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns
	Neocate bez synb	26		1,30 (0,79; 2,54) [0,11; 6,67]		



A CERTARA COMPANY

		Neocate Syneo	21	0,82 (0,11; 1,92) [0,03; 7,27]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,062	
		Neocate bez sybn	23	2,09 (1,10; 3,17) [0,11; 6,95]			
		Neocate Syneo	29	0,60 (0,05; 1,25) [0,04; 3,66]	nd	ns	
		Neocate bez sybn	33	0,07 (0,05; 1,50) [0,05; 3,26]			
		Neocate Syneo	24	0,11 (0,07; 1,12) [0,04; 2,80]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns	
		Neocate bez sybn	31	0,55 (0,09; 1,23) [0,04; 2,00] {HBR 0,48 (0,09; 0,97) [0,07; 2,55]}			
		Neocate Syneo	18	0,40 (0,09; 1,08) [0,02; 3,13]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns	
		Neocate bez sybn	26	0,86 (0,48; 1,59) [0,07; 4,52]			
		Neocate Syneo	21	0,57 (0,09; 1,32) [0,0; 4,38]	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	0,05	
		Neocate bez sybn	23	1,39 (0,82-2,05) [0,05; 4,27]			
Punkt końcowy / populacja	Badanie	Interw.	N	Średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]*	Wartość p*	
Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD względem <i>baseline</i>	ASSIGN	Neocate Syneo	35	-3,20* (2,81)*^A	4,17 (-3,67; 12,01)	0,30	
		Neocate bez sybn	36	-7,37 (2,85)*^A			
		Neocate Syneo	bd		Zmiana w medianie (Q1; Q2) 6 (-13,0; 0,0)		bd
		Neocate bez sybn	bd		Zmiana w medianie (Q1; Q2) 7 (-13,0; 0,0)		bd
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Średnia liczba punktów (95% CI)	Wartość p		
Objawy skórne, liczba punktów	ASSIGN	Neocate Syneo	35	1,59		bd	
		Neocate bez sybn	36	1,69			



	Neocate Syneo	35		4 tyg.	1,54	bd
	Neocate bez sybn	36			1,66	
	Neocate Syneo	35		8 tyg.	1,74	bd
	Neocate bez sybn	36			1,62	
	Neocate Syneo	35		12 tyg.	1,42	bd
	Neocate bez sybn	36			1,48	
	Neocate Syneo	35		26 tyg.	1,27	bd
	Neocate bez sybn	36			1,28	
	Neocate Syneo	35		baseline	1,07	bd
	Neocate bez sybn	36			1,21	
	Neocate Syneo	35		4 tyg.	1,00	bd
	Neocate bez sybn	36			1,00	
	Neocate Syneo	35		8 tyg.	1,02	bd
	Neocate bez sybn	36			1,00	
	Neocate Syneo	35		12 tyg.	1,00	bd
	Neocate bez sybn	36			1,00	
	Neocate Syneo	35		26 tyg.	1,00	bd
	Neocate bez sybn	36			1,00	
	Neocate Syneo	35		baseline	1,18	bd
	Neocate bez sybn	36			1,26	
	Neocate Syneo	35		4 tyg.	1,18	bd
	Neocate bez sybn	36			1,14	
	sączenie					
	Skorupienie /fuszczenie					



	Neocate Syneo	35	8 tyg.	1,29	bd
	Neocate bez sybn	36		1,12	
	Neocate Syneo	35	12 tyg.	1,01	bd
	Neocate bez sybn	36		1,13	
	Neocate Syneo	35	26 tyg.	1,02	bd
	Neocate bez sybn	36		1,03	
	Neocate Syneo	35	baseline	1,36	bd
	Neocate bez sybn	36		1,46	
	Neocate Syneo	35	4 tyg.	1,54	bd
	Neocate bez sybn	36		1,44	
swędzenie	Neocate Syneo	35	8 tyg.	1,61	bd
	Neocate bez sybn	36		1,37	
	Neocate Syneo	35	12 tyg.	1,42	bd
	Neocate bez sybn	36		1,34	
	Neocate Syneo	35	26 tyg.	1,25	bd
	Neocate bez sybn	36		1,15	
	Neocate Syneo	35	baseline	1,57	bd
	Neocate bez sybn	36		1,83	
suchość skóry	Neocate Syneo	35	4 tyg.	1,72	bd
	Neocate bez sybn	36		1,62	
	Neocate Syneo	35	8 tyg.	1,65	bd
	Neocate bez sybn	36		1,55	



	Neocate Syneo	35	12 tyg.	1,65	bd
	Neocate bez sybn	36		1,52	
	Neocate Syneo	35	26 tyg.	1,46	bd
	Neocate bez sybn	36		1,33	
	Neocate Syneo	35	baseline	1,43	bd
	Neocate bez sybn	36		1,37	
	Neocate Syneo	35	4 tyg.	1,45	bd
	Neocate bez sybn	36		1,46	
pieluszkowe zapalenie skóry	Neocate Syneo	35	8 tyg.	1,40	bd
	Neocate bez sybn	36		1,46	
	Neocate Syneo	35	12 tyg.	1,44	bd
	Neocate bez sybn	36		1,61	
	Neocate Syneo	35	26 tyg.	1,27	bd
	Neocate bez sybn	36		1,33	
	Neocate Syneo	35	baseline	1,51	bd
	Neocate bez sybn	36		1,55	
	Neocate Syneo	35	4 tyg.	1,70	bd
	Neocate bez sybn	36		1,53	
Objawy w obrębie układu oddechowego, liczba punktów	Neocate Syneo	35	8 tyg.	1,71	bd
	Neocate bez sybn	36		1,71	
zatkany nos	Neocate Syneo	35	12 tyg.	1,47	bd
	Neocate bez sybn	36		1,61	



	Neocate Syneo	35		26 tyg.	1,49	bd
	Neocate bez sybn	36			1,63	
	Neocate Syneo	35	baseline		1,93	bd
	Neocate bez sybn	36			1,66	
	Neocate Syneo	35	4 tyg.		2,05	bd
	Neocate bez sybn	36			2,07	
kaszel	Neocate Syneo	35	8 tyg.		2,04	bd
	Neocate bez sybn	36			1,94	
	Neocate Syneo	35		12 tyg.	1,63	bd
	Neocate bez sybn	36			1,83	
	Neocate Syneo	35	26 tyg.		1,31	bd
	Neocate bez sybn	36			1,76	
	Neocate Syneo	35	baseline		1,29	bd
	Neocate bez sybn	36			1,13	
	Neocate Syneo	35	4 tyg.		1,34	bd
	Neocate bez sybn	36			1,24	
	Neocate Syneo	35	8 tyg.		1,28	bd
	Neocate bez sybn	36			1,34	
	Neocate Syneo	35	12 tyg.		1,20	bd
	Neocate bez sybn	36			1,07	
świszczący oddech	Neocate Syneo	35	26 tyg.		1,20	bd
	Neocate bez sybn	36			1,18	



	Neocate Syneo	35	baseline	1,98	bd
	Neocate bez sybn	36		2,09	
	Neocate Syneo	35	4 tyg.	1,71	bd
	Neocate bez sybn	36		1,53	
łatwość odbijania się po posiłku	Neocate Syneo	35	8 tyg.	1,58	bd
	Neocate bez sybn	36		1,42	
	Neocate Syneo	35	12 tyg.	1,18	bd
	Neocate bez sybn	36		1,32	
	Neocate Syneo	35	26 tyg.	1,02	bd
	Neocate bez sybn	36		1,07	
Objawy ogólnoustrojowe oraz żołądkowo-jelitowe, liczba punktów	Neocate Syneo	35	baseline	2,36	bd
	Neocate bez sybn	36		2,27	
	Neocate Syneo	35	4 tyg.	1,87	bd
	Neocate bez sybn	36		1,53	
	Neocate Syneo	35	8 tyg.	1,73	bd
	Neocate bez sybn	36		1,42	
	Neocate Syneo	35	12 tyg.	1,29	bd
	Neocate bez sybn	36		1,43	
	Neocate Syneo	35	26 tyg.	1,13	bd
	Neocate bez sybn	36		1,22	
wizualne objawy dyskomfortu	Neocate Syneo	35	baseline	2,29	bd
	Neocate bez sybn	36		2,20	

płacz z powodu podrażnienia	Neocate Syneo	35	4 tyg.	1,71	bd
	Neocate bez sybn	36		1,62	
	Neocate Syneo	35	8 tyg.	1,58	bd
	Neocate bez sybn	36		1,39	
	Neocate Syneo	35	12 tyg.	1,56	bd
	Neocate bez sybn	36		1,41	
	Neocate Syneo	35	26 tyg.	1,33	bd
	Neocate bez sybn	36		1,33	
	Neocate Syneo	35	baseline	1,80	nd
	Neocate bez sybn	36		1,98	
	Neocate Syneo	35	4 tyg.	1,38	ns
	Neocate bez sybn	36		1,33	
wymioty	Neocate Syneo	35	8 tyg.	1,40	ns
	Neocate bez sybn	36		1,17	
	Neocate Syneo	35	12 tyg.	1,31	ns
	Neocate bez sybn	36		1,08	
	Neocate Syneo	35	26 tyg.	1,13	ns
	Neocate bez sybn	36		1,11	
ślinienie się	Neocate Syneo	35	baseline	2,24	nd
	Neocate bez sybn	36		2,42	
	Neocate Syneo	35	4 tyg.	1,58	ns
	Neocate bez sybn	36		1,82	



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserw.	Średnia (SD)	MD – względem baseline (95% CI)	Wartość p
		Neocate Syneo	35	8 tyg.	1,49		ns
		Neocate bez sybn	36		1,33		
		Neocate Syneo	35	12 tyg.	1,44		ns
		Neocate bez sybn	36		1,43		
		Neocate Syneo	35	26 tyg.	1,16		ns
		Neocate bez sybn	36		1,07		
Obwód głowy, cm		Neocate Syneo	35	8 tyg.	bd	0,57 (0,13; 1,02)	0,013
		Neocate bez sybn	35		bd		
		Neocate Syneo	35	baseline	0,488 (1,184)	nd	nd
		Neocate bez sybn	35		0,430 (1,042)		
		Neocate Syneo	35	8 tyg.	0,954 (0,948)	0,41 (0,07; 0,75)	0,019
		Neocate bez sybn	35		0,495 (1,120)		
Z-score obwodu głowy	ASSIGN	Neocate Syneo	35	12 tyg.	0,927 (0,953)	0,20 (-0,29; 0,69)*	0,43*
		Neocate bez sybn	35		0,672 (0,958)		
		Neocate Syneo	35	26 tyg.	0,872 (1,128)	0,13 (-0,37; 0,64)*	0,61*
		Neocate bez sybn	35		0,683 (0,924)		
		Neocate Syneo	35	baseline	-0,213 (1,122)	nd	nd
		Neocate bez sybn	35		-0,315 (0,895)		
Z-score masy ciała		Neocate Syneo	35	8 tyg.	0,104 (0,877)	0,14 (-0,31; 0,59)*	0,54*
		Neocate bez sybn	35		-0,137 (0,871)		



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obser w.	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Z-score długości ciała	Neocate Syneo	35	12 tyg.	0,220 (0,957)			0,19 (-0,25; 0,63)*	0,40*
	Neocate bez sybn	35		-0,071 (0,726)				
	Neocate Syneo	35	26 tyg.	0,347 (0,930)			0,06 (-0,38; 0,50)*	0,79*
	Neocate bez sybn	35		0,185 (0,789)				
	Neocate Syneo	35	baseline	0,307 (1,486)			nd	nd
	Neocate bez sybn	35		0,269 (0,951)				
	Neocate Syneo	35	8 tyg.	0,570 (1,178)			0,21 (-0,33; 0,75)*	0,44*
	Neocate bez sybn	35		0,322 (0,783)				
	Neocate Syneo	35	12 tyg.	0,661 (1,117)			0,18 (-0,35; 0,71)*	0,51*
	Neocate bez sybn	35		0,446 (0,766)				
	Neocate Syneo	35	26 tyg.	0,328 (1,084)			-0,12 (-0,66; 0,42)*	0,66*
	Neocate bez sybn	35		0,411 (0,924)				
Z-score masy ciała/długości ciała	Neocate Syneo	35	baseline	-0,499 (1,132)			nd	nd
	Neocate bez sybn	35		-0,573 (1,200)				
	Neocate Syneo	35	8 tyg.	-0,178 (0,840)			0,10 (-0,40; 0,60)*	0,68*
	Neocate bez sybn	35		-0,356 (1,011)				
	Neocate Syneo	35	12 tyg.	-0,085 (0,962)			0,19 (-0,31; 0,69)*	0,45*
	Neocate bez sybn	35		-0,349 (0,816)				
	Neocate Syneo	35	26 tyg.	0,322 (0,797)			0,20 (-0,30; 0,69)*	0,44*
	Neocate bez sybn	35		0,053 (0,954)				

Badany produkt	Neocate Syneo	12	28	24 (86)			
	Neocate bez sybn	tyg.	26	24 (92)	0,50 (0,08; 2,99)	nd	0,448
Mleko krowie (w tym pacjenci karmieni mlekiem krowy+produkt na bazie soi)	Neocate Syneo	26	28	20 (71)			
	Neocate bez sybn	tyg.	24	19 (80)	0,66 (0,18; 2,37)	nd	0,522
Mieszanka podawana po 8 tyg. u pacjentów, którzy pozostali w badaniu do 12 tyg./26 tyg.	Neocate Syneo	12	28	2 (7)			
	Neocate bez sybn	tyg.	26	1 (4)	1,92 (0,16; 22,57)	nd	0,603
Produkt na bazie soi	Neocate Syneo	26	28	5 (18)			
	Neocate bez sybn	tyg.	24	2 (8)	2,39 (0,42; 13,64)	nd	0,326
Hydrolizat	Neocate Syneo	12	28	2 (7)			
	Neocate bez sybn	tyg.	26	1 (4)	1,92 (0,16; 22,57)	nd	0,603
ASSIGN	Neocate Syneo	26	28	2 (7)			
	Neocate bez sybn	tyg.	24	3 (13)	0,54 (0,08; 3,53)	nd	0,519
Peto	Neocate bez sybn	26	28	1 (4)	Peto 6,41 (0,13; 326, 62)	nd	Peto 0,355
	Neocate Syneo	tyg.	24	0 (0)			

* oszacowano na podstawie dostępnych danych; ^SE; **brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami

Odsetki Bifidobakteria oraz Eubacterium rectale/Clostridium coccooides w kale

W 8 tygodniu odsetek Bifidobacterium breve w kale był w sposób statystycznie istotny wyższy w grupie pacjentów, w której podawano AAF+symbiotyk w porównaniu do grupy bez symbiotyku (AAF) (35,4% vs 9,7%, p<0,001). Jeszcze bardziej widoczne różnice raportowano w 12 i 26 tygodniu badania. Uzyskano wówczas następujące odsetki B. breve w porównywanych grupach, tj. AAF+symbiotyk vs AAF: ~56% vs 9% w 12 tyg. oraz ~48% vs 11% w 26 tyg. obserwacji. W obu przypadkach zanotowano różnice były statystycznie istotne na korzyść ocenianej interwencji (p<0,001). Zmiannie statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść mieszanki elementarnej wzbogaconej o symbiotyk raportowano także dla subpopulacji (analizowanych w publikacji Fox 2019): pacjenci stosujący produkt do 26 tygodnia badania (~38% vs 13%, p=0,003 w 8 tyg.; ~50% vs 17%, p=0,008 w 12 tyg.; ~49% vs 15%, p<0,001 w 26 tyg.) oraz pacjenci niestosujący antybiotyków ogólnoustrojowych w trakcie trwania badania (~36% vs 14%, p<0,001 w 8 tyg.; ~53% vs 17,5%, p<0,001 w 12 tyg.; ~43% vs 14%, p<0,001 w 26 tyg.).

Natomiast odsetek *Eubacterium rectale/Clostridium coccooides* w kale, w 8 tygodniu, był w sposób statystycznie niższy w grupie AAF+synbiotyku (9,5% vs 24,2%, $p < 0,001$), co niewątpliwie stanowi pozytywny efekt, przemawiający na korzyść produktu z synbiotykiem. Statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji raportowano także w 12 tygodniu (~4,5% vs 26%, $p < 0,001$) i 26 tygodniu badania (~13% vs 23% $p = 0,001$) w populacji ogólnej. Warto także zauważyć, iż zmiennie statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść mieszanki elementarnej wzbogaconej o synbiotyki raportowano także dla analizowanych w publikacji Fox 2019 subpopulacji: pacjenci stosujący produkt do 26 tygodnia badania (~6% vs 25,5%, $p < 0,001$ w 8 tyg.; ~7,5% vs 32%, $p < 0,001$ w 12 tyg.; ~13% vs 34%, $p < 0,001$ w 26 tyg.) oraz pacjenci niestosujący antybiotyków ogólnoustrojowych w trakcie trwania badania (~13% vs 25%, $p = 0,012$ w 8 tyg.; ~10% vs 34%, $p < 0,001$ w 12 tyg.; ~16% vs 32%, $p = 0,002$ w 26 tyg.).

Warto podkreślić, iż wyniki punktów końcowych w postaci odsetka *Bifidobacterii* oraz *Eubacterium rectale/Clostridium coccooides* w kale uzyskane w grupie pacjentów, u których stosowano AAF+synbiotyki mieściły się w zakresie zalecanych wartości referencyjnych z grupy 51 zdrowych dzieci żywionych mlekiem matki (HBR, ang. *healthy breastfed reference*), w przeciwieństwie do średnich wyników raportowanych w grupie bez synbiotyku, które poza ten zakres wykazywały.

W podgrupie pacjentów, którzy otrzymywali antybiotyki w trakcie trwania badania, raportowano wyższe odsetki *Bifidobacterii* a niższe ER/CC w kale w ramieniu AAF+synbiotyku vs AAF. Ze względu na bardzo niskie liczebności omawianych podgrup (6 vs 11 pacjentów), wg autorów badania, statystyczna interpretacja wyników jest nieuzasadniona (wyników nieopublikowano). Podobny trend dostrzeżono w przypadku podgrupy pacjentów, którzy stosowali do 26 tyg. okresu *follow-up* inne (produkty na bazie soi, hydrolizaty, mleko krowie) niż przypisane w momencie randomizacji opcje postępowania żywieniowego (9 vs 10 pacjentów).

Statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami w ocenie punktów końcowych: odsetek *Bifidobacterium* ($p < 0,001$) oraz *Eubacterium rectale/Clostridium coccooides* ($p < 0,001$) zidentyfikowano również (dla 8 tygodniowego okresu obserwacji) w podgrupach ze względu na płeć (chłopcy/dziewczynki: $p = 0,037$ / $p < 0,001$ dla *Bifidobacterii* oraz $p = 0,047$ / $p = 0,032$ dla ER/CC). Analiza wrażliwości przeprowadzona przez autorów badania wykazała dodatkowo brak statystycznie istotnych różnic dla innych podgrup (wiek w czasie rozpoczęcia udziału w badaniu, typ porodu, moment zaprzestania karmienia piersią, całkowity czas trwania karmienia piersią, miejsce badania oraz kraj) w przypadku omawianego punktu końcowego.

Różnorodność gatunkowa bakterii

Ocenę wskaźników różnorodności gatunkowej bakterii (PD, ang. *Faith's phylogenetic diversity*; *Shannon index for diversity*) przeprowadzono dla próbek śliny oraz kału. Wartości wyjściowe ww. wskaźników nie różniły się pomiędzy porównywanymi grupami. Z upływem czasu obserwowano wpływ terapii na różnorodność gatunkową bakterii w kale, która zwiększała się stopniowo (od wartości początkowej do 26 tyg.). Większy wzrost wskaźników notowano w grupie, w której podawano interwencję ocenianą w porównaniu do grupy kontrolnej, tj PD – szacowana różnica na tydzień - 0,022 ($p = 0,069$) oraz wskaźnik Shannona (szacowana różnica tygodniowo - 0,026 ($p = 0,005$)). Szacowana średnia różnica między AAF+synbiotykiem vs AAF była statystycznie istotna w 12 tygodniu (PD = - 0,349, $p = 0,031$ i indeks Shannona = - 0,236, $p = 0,049$) i w 26 tygodniu (PD = - 0,653, $p = 0,012$ i indeks Shannona = - 0,596, $p = 0,002$). W 8 tygodniu, w grupie zdrowych dzieci karmionych piersią (HBR) wykazano najniższą średnią różnorodność (PD = 4,37 ± 1,14 i indeks Shannona = 3,63 ± 0,80) w porównaniu do interwencji ocenianej (PD = 4,89 ± 1,05 i indeks Shannona = 3,75 ± 0,67) oraz AAF (PD = 5,17 ± 0,88 i indeks Shannona = 4,01 ± 0,71).

Odsetki *Clostridium histolyticum* i *Clostridium lituseburense* w kale

W 8, 12 i 26 tygodniowym okresie obserwacji raportowano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami, w zmianie odsetka *Clostridium histolyticum* względem wartości wyjściowych, na korzyść mieszanki elementarnej z synbiotykiem (odpowiednio $p=0,002$; $0,002$ i $<0,001$). Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w każdym z analizowanych punktów czasowych w przypadku odsetka *Clostridium lituseburense* w kale.

Podsumowując, podawanie produktu na bazie aminokwasów z dodatkiem probiotyku *Bifidobacterium breve* prowadzi do normalizacji składu mikroflory bakteryjnej jelit u dzieci z CMA (nie-IgE zależnej) do poziomu zbliżonego jak u dzieci zdrowych.

Inne parametry kału

W ramach badania oceniano także wpływ podawania mieszanki elementarnej z synbiotykiem w porównaniu do AAF bez synbiotyku na następujące markery kałowe: wydzielnicza immunoglobulina A (sigA, ang. *secretory immunoglobulin A*), eozynofilowe białko kationowe (ECP, ang. *eosinophil cationic protein*), kalprotektyna (FC, ang. *calprotectin*) i alfa1-antytrypsyna. Po 8 tyg. wszystkie badane parametry mieściły się wartościach referencyjnych, obserwowanych u dzieci karmionych mlekiem matki. Mediana ECP znajdowała się poniżej wartości dla 25 procentyla normy w grupie zdrowych dzieci. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych punktów czasowych. Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy AAF+synbiotykiem vs AAF odnotowano również w przypadku parametru pH kału.

Statystycznie znaczne różnice wykazano w zakresie odsetek próbek kału, w których wykryto kwas walerianowy (w 8 i 26 tyg.) oraz kwas L-mlekowy (w 26 tyg.). W pozostałych punktach czasowych w ocenie kwasu walerianowego i L-mlekowego oraz w trakcie trwania całego w badania w przypadku kwasu D-mlekowego nie raportowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Warto dodać, iż uzyskane średnie odsetki były zbliżone do wartości referencyjnych.

Różnice pomiędzy grupami nie wystąpiły również w ocenie punktu końcowego zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w mokrych próbkach kału. Wyjątek stanowi kwas izomasłowy ($p=0,05$), którego zdecydowanie niższą ilość zanotowano w stolcu dzieci karmionych AAF+synbiotykiem.

Zmiana liczby punktów w skali SCORAD, objawy skórne, objawy w obrębie układu oddechowego, objawy ogólnoustrojowe oraz żołądkowo-jelitowe

W ramach analizowanego badania oceniano także objawy alergii, w postaci: objawów skórnych (zaczernienie, sączenie, skorupienie/luszczenie, swędzenie, suchość skóry, pieluszkowe zapalenie skóry), zmiany całkowitej liczby punktów w skali SCORAD względem wartości wyjściowych, ogólnoustrojowych oraz żołądkowo-jelitowych (łatwość odbijania się po posiłku, wizualne objawy dyskomfortu, płacz z powodu rozdrażnienia, wymioty, ślinienie się) objawów alergii oraz symptomów w obrębie układu oddechowego (zatkany nos, kaszel, świszczący oddech). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w 8-tygodniowym okresie obserwacji. Zanotowano natomiast wyraźny spadek w obu grupach względem wartości wyjściowych dla parametru ogólnoustrojowe i żołądkowo-jelitowe objawy alergii (z wartości 2-2,5 punktów do ~1,5-2,0 w zależności od objawu). Sposób graficznego przedstawienia wyników w publikacji nie pozwalał na dokładne odczytanie wartości z wykresów (przedziały ufności),

a tym samym przeprowadzenie wiarygodnych własnych kalkulacji statystycznych. Odczytano zatem jedynie wartości średnie, przyjmując jednocześnie zapisy zamieszczone w omawianej pracy jako właściwe.

W trakcie trwania badania średnia liczba punktacji dla wymiotów, ślinienia się i wzdęć obniżyła się w obu grupach do najniższego możliwego wyniku (1 = brak) i nie różniły się istotnie statystycznie między grupami. Objawy związane z układem oddechowym z czasem zmniejszały się (kaszel, zatłakany nos) lub pozostawały na podobnym poziomie względem wartości wyjściowych na początku badania (świszczący oddech – blisko wartości 1). Nasilenie płaczu (z powodu drażliwości), wizualnych oznak dyskomfortu (np. wygięcie pleców) i objawów skórnych obniżało się w trakcie trwania badania, do wartości najniższych uzyskanych w obu grupach w 26 tygodniu.

Mediana całkowitej liczby punktów SCORAD spadła między 0 a 26 tygodniem o 6,0 (Q1 – Q3: - 13,0, 0,0) i 7,0 (Q1 – Q3: - 13,0, 0,0) odpowiednio w grupie testowej i kontrolnej.

Parametry wzrostu

Autorzy badania ASSIGN odnotowali, iż zmiany w wartościach parametrów wzrostu obserwowane w obu ocenianych grupach były zgodne z rekomendowanymi dla tej grupy wiekowej pacjentów, a mediana Z-scores znajdowała się w zakresie jednego odchylenia standardowego od średniej.

Statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść AAF+synbiotyku, raportowano w 8 tygodniu, w przypadku punktów końcowych: obwód głowy i Z-score obwodu głowy (wartość p wyniosła odpowiednio 0,013 i 0,019). W 12 i 26 tygodniu badania nie zaobserwowano natomiast statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w przypadku omawianych parametrów. Nie stwierdzono również statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie następujących wyników zdrowotnych: masa ciała, długość ciała, przyrost masy ciała, przyrost długości ciała, Z-score masy ciała, Z-score długości ciała, Z-score masa ciała/długość ciała w żadnym z analizowanych punktów czasowych.

Kontynuacja stosowania mieszanki w trakcie trwania badania

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie kontynuacji karmienia niemowląt zakwalifikowanych do udziału w badaniu ASSIGN, mieszankami przydzielonymi na początku ocenianej próby. U 86% pacjentów w grupie Neocate Syneo vs 92% w grupie Neocate bez synbiotyku, którzy pozostali w badaniu do 12 tyg. podawano oceniane produkty, w pozostałych przypadkach nastąpiło przejście na karmienie mlekiem krowim (7% vs 4%, odpowiednio dla grupy testowej i kontrolnej) lub produktem na bazie soi (7% vs 4%). Natomiast wśród niemowląt, które pozostały w badaniu do 26 tyg., w 71% w grupie ocenianej interwencji kontynuowano podawanie Neocate Syneo, a 80% pacjentów przydzielonych pierwotnie do ramienia komparatora karmiono Neocate bez synbiotykiem. W 18% vs 8% przypadków (w grupach Neocate Syneo vs Neocate bez synb) rozpoczęto podawanie mleka krowiego, u 7% vs 13% produktu sojowego a u 4% pacjentów z grupy ocenianej interwencji zaczęto karmić hydrolizatami (w grupie komparatora takich niemowląt nie było).

W ramach analizy skuteczności klinicznej opartej o dane oceniające efektywność AAF (w postaci produktu Neocate Infant DHA/ARA) z synbiotykiem lub bez synbiotyku zamieszczono dodatkowo wyniki próby klinicznej z randomizacją NCT00664768 określonej na potrzeby niniejszej analizy jako *Burks 2015*.

Definicje ocenianych punktów końcowych, charakterystykę pacjentów, interwencji oraz badania zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań związanych do przeglądu.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności z badania *Burks 2015*.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna dla porównania AAF +synbiotyku vs AAF (*Burks 2015*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserw.	Średnia (SD)	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD**		Neocate Syneo	54	4 tyg.	bd	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns
		Neocate bez synb	56	4 tyg.	bd		
		Neocate Syneo	54	16 tyg.	bd	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	ns
		Neocate bez synb	56	16 tyg.	bd		
Odsetek Bifidobacteria z ogółu bakterii, %	<i>Burks 2015</i>	Neocate Syneo	35	4 tyg.	41,6 (26,6)	32,2 (22,04; 42,36)	<0,001
		Neocate bez synb	38	4 tyg.	9,4 (15,9)		
		Neocate Syneo	39	16 tyg.	51,2 (21,1)	38,2 (29,09; 47,31)	<0,001
		Neocate bez synb	34	16 tyg.	13,0 (18,6)		
Odsetek Clostridium histolyticum z ogółu bakterii, %		Neocate Syneo	35	4 tyg.	4,1 (4,3)	-4,3 (-7,44; -1,16)	0,007
		Neocate bez synb	38	4 tyg.	8,4 (8,8)		
		Neocate Syneo	39	16 tyg.	7,1 (5,3)	-10,5 (-14,25; -6,75)	<0,001
		Neocate bez synb	34	16 tyg.	17,6 (10,0)		
Odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccoides z ogółu bakterii, %		Neocate Syneo	35	4 tyg.	16,4 (15,9)	-11,3 (-19,06; -3,55)	0,004
		Neocate bez synb	38	4 tyg.	27,7 (17,9)		
		Neocate Syneo	39	16 tyg.	13,8 (10,4)	-21,70 (-27,76; -15,64)	<0,001
		Neocate bez synb	39	16 tyg.	35,5 (21,6)		



	Neocate bez synb	34	35,5 (15,2)				
Odsetek Clostridium lituseburensis z ogółu bakterii, %	Neocate Syneo	bd	bd	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń			
	Neocate bez synb	d	bd	ns			
pH stolca	Neocate Syneo	bd	bd	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń			
	Neocate bez synb	bd	bd	ns			
Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, z ogółu SCFA, %	Neocate Syneo	35	5,96 (0,63)	-0,73 (-0,99; -0,48)			
	Neocate bez synb	38	6,69 (0,46)				
	Neocate Syneo	39	5,82 (0,72)				
	Neocate bez synb	35	6,72 (0,47)	-0,90 (-1,17; -0,63)			
Kwas octowy	Neocate Syneo	32	81,0 (10,4)				
	Neocate bez synb	37	77,3 (10,1)	3,70 (-1,16; 8,56)			
Kwas propionowy	Neocate Syneo	37	80,7 (10,7)				
	Neocate bez synb	35	68,6 (21,5)	12,10 (4,19; 20,01)			
Z-score obwodu głowy	Neocate Syneo	32	12,0 (9,2)				
	Neocate bez synb	37	16,8 (9,6)	-4,80 (-9,24; -0,36)			
Burks 2015	Neocate Syneo	37	11,4 (7,3)				
	Neocate bez synb	35	22,6 (21,4)	-11,20 (-18,67; -3,73)			
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	Średnia (SE)	MD (95% CI)	Wartość p
Z-score obwodu głowy	Burks 2015	Neocate Syneo	16 tyg.	54	Brak danych	0,152 (- 0,15; 0, 45)^^^	0,40
		Neocate bez synb	baseline	56	-0,245 (0,157)	nd	nd

	Neocate bez synb	56	0,00 (0,194)		
	Neocate Syneo	54	-0,227 (0,171)		
	Neocate bez synb	56	0,199 (0,190)	-0,18 (-0,68; 0,31)	0,47
	Neocate Syneo	54	0,185 (0,185)		
	Neocate bez synb	56	0,338 (0,190)	0,09 (-0,41; 0,60)	0,72
	Neocate Syneo	54	0,125 (0,153)		
	Neocate bez synb	56	0,273 (0,204)	0,10 (-0,38; 0,59)	0,70
	Neocate Syneo	54	0,106 (0,171)		
	Neocate bez synb	56	0,435 (0,241)	-0,08 (-0,62; 0,46)	0,76
	Neocate Syneo	54	0,380 (0,199)		
	Neocate bez synb	56	0,694 (0,255)	-0,07 (-0,64; 0,51)	0,81
	Neocate Syneo	54			
	Neocate bez synb	56	Brak danych	-0,299 (-0,69; 0,09) ^{^^}	0,21
	Neocate Syneo	54	-0,638 (0,118)*		
	Neocate bez synb	56	-0,570 (0,158)*	nd	nd
	Neocate Syneo	54	-0,652 (0,109)*		
	Neocate bez synb	56	-0,240 (0,163)*	-0,34 (-0,73; 0,04)	0,08
	Neocate Syneo	54	-0,520 (0,122)*		
	Neocate bez synb	56	-0,430 (0,149)*	-0,02 (-0,40; 0,36)	0,91
	Neocate Syneo	54	-0,425 (0,122)*		
	Neocate bez synb	56	-0,222 (0,176)*	-0,14 (-0,54; 0,27)	0,51
	Neocate Syneo	54	-0,195 (0,127)*	0,01 (-0,41; 0,43)	0,95

Zmiana w standaryzowanej długości ciała w odniesieniu do wieku (z-score) względem *baseline*

Z-score długości ciała

Zmiana w standaryzowanej masie ciała w odniesieniu do wieku (z-score) względem *baseline*

Neocate bez sybn	56	-0,140 (0,190)*	
Neocate Syneo	54	-0,05 (0,127)*	
Neocate bez sybn	56	-0,059 (0,163)*	0,08 (-0,32; 0,47)
Neocate Syneo	54		
Neocate bez sybn	56	Brak danych	0,147 (-0,10; 0,39)^
Z-score masy ciała			0,32

* oszacowano na podstawie dostępnych danych; ** dane zamieszczone na wykresie 3 w publikacji Burks 2015 nie pozwalają na przeprowadzenie obliczeń; ^^ dla 90% CI

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z odnalezionego badania z randomizacją (Burks 2015) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji z synbiotykiem (AAF+B.breve+prebiotyki) w porównaniu do AAF bez synbiotyku, w ocenie następujących punktów końcowych analizowanych w postępowaniu dietetycznym u niemowląt z alergią na mleko krowie:

- 1) Odsetek Bifidobacteria z ogółu bakterii (4 i 16 tyg., odpowiednio $p < 0,001$ i $p < 0,001$);
- 2) Odsetek Clostridium histolyticum z ogółu bakterii (4 i 16 tyg., odpowiednio $p = 0,007$ i $p < 0,001$);
- 3) Odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccoides z ogółu bakterii (4 i 16 tyg., $p = 0,004$ i $p < 0,001$);
- 4) pH stolca (4 i 16 tyg., $p < 0,001$ i $p < 0,001$);
- 5) Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, z ogółu SCFA: kwas octowy (16 tyg., $p = 0,003$), kwas propionowy (4 i 16 tyg., $p = 0,034$ i $p = 0,003$).

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy zastosowanymi interwencjami dietetycznymi (AAF+synb vs AAF) wykazała analiza następujących punktów końcowych: 1) zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD (4 i 16 tyg); 2) odsetek *Clostridium lituseburense* z ogółu bakterii w kale (4 i 16 tyg); 3) zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, z ogółu SCFA: kwas octowy (4 tyg.) oraz kwas masłowy; 4) zawartość kwasu mlekowego; 5) zmiana w Z-score obwodu głowy (16 tyg); 6) zmiana w Z-score długości ciała (16 tyg); 7) zmiana w Z-score masy ciała (16 tyg); 8) zmiana w standaryzowanej długości ciała w odniesieniu do wieku (z-score) (2, 4, 8, 12 i 16 tyg) oraz 9) zmiana w standaryzowanej masie ciała w odniesieniu do wieku (z-score) (2, 4, 8, 12 i 16 tyg).

Jak wspomniano powyżej, nie odnotowano również statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w 4. i 16 tyg. w zakresie zarówno spadku liczby punktów względem *baseline*, jak i liczby pacjentów z wynikiem 0 w skali SCORAD. Warto podkreślić, iż w obu grupach nastąpił porównywalny wzrost obwodu głowy i długości ciała względem wartości wyjściowych oraz spadek liczby punktów w skali SCORAD. Ponadto nasilenie wszystkich innych ocenianych objawów alergii zmniejszało się z czasem i nie obserwowano istotnych różnic między grupami.

W publikacji *Harvey 2017* przedstawiono dodatkowe wyniki badania *NCT00664768*, z zakresu oceny spożycia minerałów oraz statusu mineralnego we krwi w trakcie 16 tyg. stosowania AAF+synbiotyku lub AAF w populacji pacjentów pediatrycznych z alergią na mleko krowie. W związku z faktem, iż wyniki dla ocenianych parametrów przedstawiono łącznie dla obu grup, w ramach niniejszej analizy potraktowano je jako dane uzupełniające i ujęto w formie opisowej.

Pomiar poziomu minerałów (wapń, fosfor, chlor, sód, magnez oraz żelazo – w tym przypadku posłużono się biomarkerem ferrytyną) w surowicy krwi przeprowadzono na początku badania (u 82 pacjentów) oraz po 16 tyg. stosowania obu mieszanek (N=66). U części pacjentów wartości wyjściowe odbiegały od rekomendowanych (n=1 w przypadku wapnia, n=1 → fosfor, n=1 → chlor, n=1 → sód, n=6 → ferrytyna), po 16 tyg. podawania wymienionych wyżej mieszanek, jedynie w przypadku ferrytyny wartości uzyskane znajdowały się poniżej zakresu referencyjnego dla tej grupy wiekowej (n=15). Dodatkowo oceniano także poziom hemoglobiny (poza wartości zalecane wykroczało 2 vs 6 pacjentów odpowiednio dla 16-tygodniowego okresu obserwacji i *baseline*), albuminy (wszyscy pacjenci mieścili się w normie po 16 tyg vs 3 poniżej wartości referencyjnych dla wartości *baseline*) oraz całkowitej ilości białka w surowicy (brak odchyień od normy po 16 tyg vs 6 przypadków, w których wartości znajdowały się poniżej rekomendowanych wartości w momencie włączenia do badania).

Mediana dziennego spożycia energii wynosiła od 467 do 588 kcal/dzień u chłopców i od 421 do 515 kcal/dzień u dziewcząt w wieku poniżej 6 miesięcy, czyli nieco poniżej szacowanego zapotrzebowania na energię (EER) dla tej grupy wiekowej. U niemowląt >6 miesiąca życia różnica między poborem energii z mieszanki a zapotrzebowaniem była większa. Było to szczególnie widoczne w przypadku chłopców w wieku 10 i 12 miesięcy, którzy osiągnęli około 60% kalorycznego zapotrzebowania (w porównaniu z 94% w wieku 0–3 miesięcy).

Mediany spożycia minerałów (wapnia, fosforu, żelaza, chorków, sodu, potasu oraz magnezu) dla dzieci w wieku 0-6 miesięcy oraz 7-12 miesięcy mieściły się powyżej zalecanych norm (lub były bardzo zbliżone do wartości referencyjnych w przypadku żelaza, chlorków, potasu i magnezu w grupie dzieci >6 miesiąca życia) co wskazuje na niewielki odsetek przypadków niewystarczającego spożycia tych składników odżywczych.

Wyniki tej próby klinicznej wskazują, że stosowanie AAF z dodatkiem lub bez synbiotyku było skuteczne w zapewnieniu odpowiedniego statusu mineralnego u niemowląt z CMA. Ponadto zdecydowana większość niemowląt w wieku od 0 do 6 miesięcy (mieszanka elementarna) i od 6 do 12 miesięcy (AAF + synbiotyku) cechowała się odpowiednim spożyciem minerałów mając na względzie obowiązujące normy (wg *European Food Safety Authority* - EFSA i Amerykański Instytut Medycyny – IOM).

Warto nadmienić, iż z jednym z czynników, który może negatywnie wpływać na rozpuszczalność i biodostępność składników mineralnych, a tym samym na stan mineralny, jest wysokie pH żołądka. W związku z tym w publikacji *Harvey 2019* [12] stanowiącej retrospektywną analizę do wyżej opisanych *Burks 2015* i *Harvey 2017* przedstawiono dane dotyczące stanu mineralnego podgrupy niemowląt leczonych AAF otrzymujących leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego (inhibitory pompy protonowej/antagoniści H₂), czyli około jednej trzeciej (35%) próbki vs niemowlęta nieotrzymujące takich leków. Mimo iż dawki, podatność na leczenie i działanie neutralizujące leków hamujących wydzielanie kwasu nie były brane pod uwagę, a niemowlęta nie były losowo alokowane do ww. podgrup (brak stratyfikacji randomizacji ze względu na status przyjmowania omawianych leków), to należy podkreślić, że w populacji dzieci z alergią na mleko krowie karmionych mieszanką elementarną przez 16 tygodni, docelowe stężenia fosforu, wapnia i magnezu w surowicy utrzymują się na właściwym, referencyjnym poziomie nawet podczas przyjmowania leków hamujących wydzielanie kwasu żołądkowego.

3.2.2. Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO

W ramach oceny skuteczności porównania Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO, analizowano wyniki uzyskane w trzech badaniach randomizowanych badaniach dla ramienia Neocate Syneo (omówione w rozdziale powyżej), oraz trzech prób klinicznych z randomizacją zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym, przeprowadzonym na potrzeby niniejszej ekspertyzy, a dotyczących produktu Nutramigen PURAMINO (Nutramigen AA), tj. *Burks 2008_study 2*, *Jirapinyo 2017* oraz *Menna 2009_abstrakt*. Z uwagi na fakt, iż, jak wykazano w rozdziale Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna, brak jest możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego efektywności ocenianej interwencji w postaci produktu Neocate Syneo z komparatorem – mieszanką elementarną Nutramigen PURAMINO, w niniejszym rozdziale ujęto wyniki ww. prób klinicznych oraz zestawiono jest zbiorczo z wynikami i wnioskami płynącymi z prób dla Neocate Syneo (*PRESTO*, *ASSIGN*, *Burks 2015*). Zdaniem autorów niniejszego opracowania zasadne jest, tam gdzie to możliwe, przedstawienie wyników przede wszystkim dla ramienia Nutramigen PURAMINO ze względu na to, iż w odnalezionych badaniach brak jest szczegółowych informacji jaki AAF był podawany jako interwencja alternatywna (*Jirapinyo 2017*, *Menna 2009_abstrakt*) lub jest nim Neocate (*Burks 2008_study 2*), dla którego dostępne są badania z bezpośrednim porównaniem Neocate Syneo vs wymieniony Neocate. Brak jest zatem uzasadnienia, aby przedstawiać pełny zakres dowodów naukowych dla Neocate. Nie stanowi to bowiem celu analizy.

Poniżej przedstawiono wyniki kliniczne uzyskane w ramach badań: *Burks 2008_study 2*, *Jirapinyo 2017*, *Menna 2009_abstrakt*. W związku ze skrótołą formą prezentacji dostępnych danych w ww. publikacjach dla omawianych prób, w znacznej mierze wyniki te mają charakter opisowy.

Burks 2008_study 2

Pośród 32 zrekrutowanych niemowląt i dzieci 29 ukończyło zarówno próbę DBPCFC, jak i otwartą prowokację (*open challenge*). 27 z nich zakończyło pełny 7-dniowy okres karmienia produktem Nutramigen AA (i Neocate). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badania *Burks 2008_study 2*.

Tabela 11. Analiza skuteczności Nutramigen PURAMINO – *Burks 2008_study 2*

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Wyniki
Alergia na białko mleka krowiego	<i>Burks 2008_study 2</i>	Nutramigen AA i Neocate	U wszystkich 29 pacjentów, którzy ukończyli zarówno DBPCFC, jak open challenge potwierdzono CMPA.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Wyniki
			24 pts miało pozytywne wyniki diagnostyczne IgE swoiste dla mleka krowiego, a 5 miało pozytywny wynik DBPCFC dla mleka krowiego.
Właściwości hipoalergiczne			Brak reakcji alergicznych zarówno podczas DBPCFC i <i>open challenge</i> u 100% niemowląt i dzieci karmionych Nutramigen AA (oraz w ramieniu Neocate).

Alergia na białko mleka krowiego (CMPA)

Alergia na mleko krowie została potwierdzona u wszystkich 29 pacjentów, którzy ukończyli zarówno DBPCFC, jak *open challenge*; 24 z tych osób miało dodatnie wartości diagnostyczne IgE swoiste dla mleka krowiego, a 5 miało pozytywny wynik DBPCFC dla mleka krowiego, z których wszyscy mieli w wywiadzie alergię na mleko krowie. Wszyscy ci pacjenci mieli również pozytywne reakcje skórne na histaminę i mleko krowie, ale negatywne odpowiedzi na nową mieszankę elementarną (Nutramigen AA) i Neocate.

Właściwości hipoalergiczne

W przypadku wszystkich niemowląt oraz dzieci zakwalifikowanych do obu grup terapeutycznych: Neocate vs Nutramigen AA odnotowano negatywny wynik testu (brak reakcji alergicznych) zarówno podczas doustnej prowokacji metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo (DBPCFC), jak również podczas testu prowokacji pokarmowej przeprowadzonej metodą otwartej próby ang. *open challenge*.

Zatem biorąc pod uwagę wyniki uzyskane w badaniu można stwierdzić, iż założona hipoteza dotycząca właściwości hipoalergicznych została spełniona.

Dodatkowo, zamieszczono informację, iż w przypadku 29 niemowląt oraz dzieci, które ukończyły badanie u 79% z nich rozpoznano złożoną nietolerancją białek pokarmowych. Natomiast u 66% niemowląt oraz dzieci miało alergię na ≥ 2 dodatkowe składniki pokarmowe oprócz CMPA. Jako uzupełniającą informację, należy traktować notkę autorów badania, iż inne częste alergie pokarmowe zgłoszone w momencie włączenia do badania obejmowały alergie na jajka, orzeszki ziemne, soję, pszenicę, orzechy i wołowinę. 24 z 29 pacjentów, którzy ukończyli obie prowokacje (83%), miało ciągłe objawy alergiczne na początku badania, w tym atopowe zapalenie skóry, astmę, alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek lub objawy żołądkowo-jelitowe.

Reasumując, badanie wykazało hipoalergiczność nowego AAF w postaci produktu Nutramigen AA (czyli dzisiejszy Nutramigen PURAMINO) u niemowląt i dzieci z udokumentowaną CMA, z których wiele miało złożoną alergię pokarmową.

Jirapinvo 2017

Z uwagi na fakt, iż celem niniejszego rozdziału jest porównanie Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO, z próby klinicznej oceniającej efektywność stosowania produktu Nutramigen PURAMINO vs nowy AAF (nie określono jaki), zacytowano jedynie wyniki dotyczące komparatora dla Neocate Syneo, czyli mieszanki elementarnej Nutramigen PURAMINO.

Po zakończeniu podwójnie ślepej próby krzyżowej, spośród 36 niemowląt, które ukończyły badanie, u 18 (50%) pacjentów stwierdzono nietolerancję na Nutramigen PURAMINO (cAAF), w tym 8, którzy otrzymywali ten produkt jako pierwszy oraz 10 niemowląt, które stosowały Nutramigen PURAMINO naprzemiennie (po przejściu krzyżowym cross-over) po innej nowej mieszance elementarnej (nAAF).

Najczęstszymi objawami nietolerancji wśród pacjentów stosujących Nutramigen PURAMINO były w analizowanym okresie obserwacji: wysypka grudkowo-plamista (u $\sim 72\%$ niemowląt), wydzielina z dróg oddechowych ($\sim 28\%$) oraz zaparcia notowane u ok. 55% pacjentów. Dodatkowo należy wymienić raportowaną u co trzeciego pacjenta eozynofilię (≥ 450 komórek/mm³) oraz u blisko 45% niemowląt obecność swoistych IgE

dla białka mleka krowiego ($\geq 0,35$ kUA/l), jako manifestację nietolerancji w postaci nieprawidłowości w zakresie badań laboratoryjnych. Szczegółowe wyniki omawianej próby klinicznej zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 12. Analiza skuteczności Nutramigen PURAMINO - Jirapinyo 2017

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)*
Tolerancja na zastosowaną mieszankę			14 dni	16	8 (50)
			14 dni (po nAAF i 14 dniach przerwy)	20	10 (50)
Objawy nietolerancji oraz dane laboratoryjne wśród pacjentów z nietolerancją	Jirapinyo 2017	Nutramigen Puramino		18	2 (11,1)
			Wymioty		2 (11,1)
			Zaparcia		10 (55,6)
			Wysypka grudkowo-plamista		13 (72,2)
			Wydzielina z dróg oddechowych		5 (27,8)
			Wyciek z nosa		1 (5,6)
			Kolka		1 (5,6)
			Krwawo-śluzowy stolec		1 (5,6)
			Eozynofilia (≥ 450 komórek/mm ³)		6 (33,3)
Obecność swoistych IgE dla białka mleka krowiego ($\geq 0,35$ kUA/l)	8 (44,4)				

Menna 2009 abstrakt

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badania Menna 2009_abstrakt.

Tabela 13. Analiza skuteczności Nutramigen Puramino - Jirapinyo 2017

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Wyniki
Tolerancja na zastosowaną mieszankę			15 pacjentów (100%) tolerowało obie podawane mieszanki elementarne
Parametry wzrostu	Menna 2009_abstrakt	Nutramigen AA i inny AAF	Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami
			Masa ciała
			Długość ciała
			Obwód głowy
Objawy alergii			Dobra kontrola objawów w ciągu 2 tygodni

Wszystkie włączone do badania niemowlęta (15 pacjentów poniżej 12 miesiąca życia) tolerowały obie zastosowane mieszanki elementarne, tj. Nutramigen AA oraz inny AAF i zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej jeden z tych rodzajów mieszanki przez 90 dni. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie parametrów wzrostu (oceny co 4 tygodnie), takich jakich jak masa ciała, długość ciała i obwód głowy, których wartości były podobne do europejskich standardów

wzrostu niemowląt. W obu grupach uzyskano dobrą kontrolę objawów w ciągu 2 tygodni terapii dietetycznej. Autorzy badania wskazali zatem na jednoznaczne korzyści wynikające ze stosowania produktu Nutramigen AA w badanej grupie niemowląt z alergią na mleko krowie, poprzez ocenę objawów alergii oraz parametrów wzrostu.

Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO

Porównując skuteczność mieszanek elementarnych Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w oparciu o dostępne próby kliniczne należy mieć na uwadze, iż w zakresie dostępnych efektów zdrowotnych wnioskowanie może być obarczone błędem, wynikającym nie tylko z odmiennych definicji punktów końcowych (i sposobu prezentacji wyników w badaniach – opisowy charakter wyników w próbach dla komparatora), ale także innych heterogeniczności metodologicznych i klinicznych pomiędzy porównywanymi badaniami (opisanych w rozdziale Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna).

W związku z powyższym w celu zestawienia oceny skuteczności interwencji wnioskowanej i produktu Nutramigen PURAMINO zasadne jest, zdaniem autorów niniejszej analizy, porównawcza analiza jedynie głównych przesłanek i wniosków płynących z dostępnych dowodów naukowych dla obu mieszanek aminokwasowych: AAF + synbiotyki (PRESTO, ASSIGN oraz jako źródło dodatkowe Burks 2015) vs AAF bez dodatku synbiotyku (Burks 2008_study 2, Jirapinyo 2017, Menna 2008_abstrakt).

Tabela 14. Analiza skuteczności Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO

Punkt końcowy	Neocate Syneo	Nutramigen PURAMINO
Tolerancja na mleko krowie	U blisko połowy pacjentów po roku stosowania Neocate Syneo oraz u ponad 60% niemowląt i dzieci w 2-letnim okresie obserwacji raportowano wystąpienie tolerancji na mleko krowie (PRESTO)	Nie oceniano jako parametru skuteczności zastosowanej mieszanki
Tolerancja na zastosowaną mieszankę/ właściwości hipoałergiczne	Nie oceniano	W 2 badaniach (Burks 2008_study 2 i Menna 2008_abstrakt) wszystkie niemowlęta i dzieci dobrze tolerowały ocenianą mieszankę elementarną, jedynie w próbie Jirapinyo 2017 wskazano, iż tolerancję na Nutramigen PURAMINO w analizowanej grupie pacjentów notowano w 50% przypadków
Parametry wzrostu (m.in. masa ciała, długość ciała, obwód głowy)	<p>[REDACTED] (PRESTO)</p> <p>Zmiany w wartościach parametrów wzrostu obserwowane w obu ocenianych grupach były zgodne z rekomendowanymi dla tej grupy wiekowej pacjentów, a mediana Z-scores znajdowała się w zakresie jednego odchylenia standardowego od średniej. Statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść AAF+synbiotyki, raportowano w 8 tygodniu, w przypadku punktów końcowych: obwód głowy i Z-score obwodu głowy. W dalszym okresie obserwacji (12 i 26 tyg. nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w przypadku omawianych parametrów. Nie stwierdzono również statystycznie</p>	Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny parametrów wzrostu, które, co należy podkreślić, były zbliżone z wartościami referencyjnymi (Menna 2009_abstrakt).

Punkt końcowy	Neocate Syneo	Nutramigen PURAMINO
	<p>znamiennych różnic pomiędzy grupami w zakresie następujących wyników zdrowotnych: masa ciała, długość ciała, przyrost masy ciała, przyrost długości ciała, Z-score masy ciała, Z-score długości ciała, Z-score masa ciała/długość ciała w żadnym z analizowanych punktów czasowych. (ASSIGN)</p> <p>Brak różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny parametrów wzrostu (Burks 2015)</p>	
Objawy alergii/nietolerancji	<p>[REDACTED] (PRESTO).</p> <p>Średnia liczba punktacji dla wymiotów, ślinienia się i wzdęć obniżyła się w obu grupach do najniższego możliwego wyniku (1 = brak) i nie różniły się istotnie statystycznie między grupami. Objawy związane z układem oddechowym z czasem zmniejszyły się (kaszel, zatłany nos) lub pozostawały na podobnym poziomie względem wartości wyjściowych na początku badania (świszczący oddech – blisko wartości 1). Nasilenie płaczu (z powodu drażliwości), wizualnych oznak dyskomfortu (np. wygięcie pleców) i objawów skórnych obniżało się w trakcie trwania badania, do wartości najniższych uzyskanych w obu grupach w 26 tygodniu. Mediana całkowitej liczby punktów SCORAD spadła między 0 a 26 tygodniem (ASSIGN). Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w liczbie punktów SCORAD (ASSIGN, Burks 2015)</p>	<p>Dobra kontrola objawów alergii (Menna 2009_abstrakt)</p> <p>Najczęściej notowane objawy: wysypka, zaparcia, wydzielina z nosa (Iirapinyo 2017)</p>
Mikrobiota jelitowa	<p>Poprawa na korzyść ocenianej interwencji w zakresie procentowej zawartości Bifidobakterii oraz Eubacterium rectale /Clostridium coccoides w kale (PRESTO, Burks 2015).</p> <p>Normalizacja składu mikroflory bakteryjnej jelit u dzieci z CMA (nie-IgE zależnej) do poziomu zbliżonego jak u dzieci zdrowych, jako efekt produktu na bazie aminokwasów z dodatkiem probiotyku Bifidobacterium breve (ASSIGN).</p>	<p>Nie oceniano.</p>

3.3. Bezpieczeństwo

3.3.1. Neocate Syneo vs Neocate

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania mieszanki elementarnej (AAF) + synbiotyku, tj. *Bifidobacterium breve* M-16V oraz oligofruktoza i długołańcuchowa inulina, z mieszanką aminokwasową AAF bez synbiotyku w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci uwzględniono 2 główne randomizowane próby kliniczne, a mianowicie badania: *PRESTO* (██████████) *Chatchatee 2019_abstrakt*) i *ASSIGN (Candy 2018, Fox 2019, Wopereis 2019)*. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla AAF (w postaci produktu Neocate Infant DHA/ARA) z synbiotykiem lub bez synbiotyku zaczerpnięte z próby klinicznej z randomizacją *Burks 2015*.

Definicje ocenianych punktów końcowych, charakterystykę pacjentów, interwencji oraz badania zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa pochodzące z badania *PRESTO* (porównanie Neocate Syneo vs AAF).

Tabela 15. Ocena bezpieczeństwa dla porównania Neocate Syneo vs AAF (*PRESTO*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
██████████	██████████	Neocate Syneo	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
		Neocate bez synb	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	Neocate Syneo	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
		Neocate bez synb	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	Neocate Syneo	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
		Neocate bez synb	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	Neocate Syneo	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
		Neocate bez synb	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	Neocate Syneo	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
		Neocate bez synb	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████



[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Neocate bez synb	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Neocate bez synb	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Neocate bez synb	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Neocate bez synb	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Neocate bez synb	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Neocate bez synb	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Neocate bez synb	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Neocate bez synb	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Neocate bez synb	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Neocate bez synb	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Neocate bez synb	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]	Neocate bez synb	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate bez synb	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate bez synb	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate bez synb	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate bez synb	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate bez synb	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate bez synb	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate bez synb	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate bez synb	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate bez synb	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]
[REDACTED]	Neocate bez synb	[REDACTED]



Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Średnia (SD)	MD [95% CI]*	Wartość p*
[REDACTED]	Neocate Syneo	Neocate Syneo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		Neocate bez synb	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Neocate Syneo	Neocate Syneo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		Neocate bez synb	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Neocate Syneo	Neocate Syneo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		Neocate bez synb	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PRESTO	[REDACTED]	Neocate Syneo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		Neocate bez synb	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		Neocate Syneo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		Neocate bez synb	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* oszacowano na podstawie dostępnych danych; **Autorzy badania przedstawili wartości liczbowe dla 2 najczęściej raportowanych typów AEs (spośród 16); ^prowadzące do hospitalizacji; #poważne infekcje/infestacje prowadzące do hospitalizacji (głównie infekcje żołądkowo-jelitowe/biegunka) były najczęściej raportowanymi poważnymi AEs (spośród 9 typów); \$ wartości odczytane z wykresu za pomocą narzędzia WebPlotDigitizer (<https://apps.automeris.io/wpd/>)

Zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane, które przedstawiono w powyższej tabeli, [REDACTED]. Ze względu na wcześniejsze zgłaszane wyniki badań klinicznych (ASSIGN, Burks 2015) wykazano szczególne zainteresowanie poważnymi infekcjami, a badaczy poproszono o wskazanie, czy dany AE należy uznać za infekcję. [REDACTED].

Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: 1 [REDACTED]. [REDACTED]. [REDACTED]. [REDACTED].

[REDACTED]. Statystyczną istotność różnic pomiędzy grupami na korzyść ocenianej interwencji notowano natomiast w zakresie wystąpienia [REDACTED].

poważnych infekcji/infestacji prowadzących do hospitalizacji (9% w grupie AAF+synb vs 20% w ramieniu AAF, p=0,036).
 Stosunkowo szeroki zakres przedziału ufności parametru NNH pozwala wnioskować o umiarkowanej istotności klinicznej przedstawionych wyników.

[Redacted text block]

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa pochodzące z badania ASSIGN (porównanie Neocate Syneo vs AAF).

Tabela 16. Ocena bezpieczeństwa dla porównania Neocate Syneo vs AAF (ASSIGN)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNH /NNH (95% CI)*	Wartość p*
Utrata pacjentów z badania	ASSIGN	Neocate Syneo	8 tyg.	35	7 (20,0)*	2,00 (0,53; 7,56)	nd	0,31
		Neocate bez synb		36	4 (11,1)*			
		Neocate Syneo	26 tyg.	35	9 (25,7)*	1,73 (0,54; 5,52)	nd	0,35
		Neocate bez synb		36	6 (16,7)*			
Z powodu AEs#		Neocate Syneo	8 tyg.	35	3* (8,6)*	Peto	nd	0,08
		Neocate bez synb		36	0 (0)	8,07 (0,81; 80,22)		

	Neocate Syneo	26 tyg.	35	3* (8,6)*	Peto	Peto
	Neocate bez synb		36	0 (0)*	8,07 (0,81; 80,22)	nd
	Neocate Syneo	8 tyg.	35	2 (5,6)*	0,67 (0,10; 4,25)	nd
	Neocate bez synb		36	3 (8,3)*		0,67
Wycofanie zgody	Neocate Syneo	26 tyg.	35	3 (8,6)*	0,75 (0,16; 3,62)	nd
	Neocate bez synb		36	4 (11,1)*		0,72
	Neocate Syneo	8 tyg.	35	2* (5,6)*	2,12 (0,18; 24,51)	nd
	Neocate bez synb		36	1 (2,8)*		0,55
Inne	Neocate Syneo	26 tyg.	35	3* (8,6)*	1,59 (0,25; 10,17)	nd
	Neocate bez synb		36	2* (0,6)*		0,622
	Neocate Syneo	8 tyg.	35	20 (57,1)	0,75 (0,29; 1,96)	nd
	Neocate bez synb		36	23 (65,7)		0,56
Zdarzenia niepożądane	Neocate Syneo	26 tyg.	35	25 (71,4)	0,63 (0,21; 1,89)	nd
	Neocate bez synb		35	28 (80)		0,41
	Neocate Syneo	26 tyg.	35	3 (8,6)	1,55 (0,24; 9,88)	nd
	Neocate bez synb		35	2 (5,7)		0,65
Powazne^{^^}	Neocate Syneo	8 tyg.	35	15 (42,9)	1,05 (0,41; 2,69)	nd
	Neocate bez synb		36	15 (42,9)		0,92
Łagodne	Neocate Syneo	26 tyg.	35	18 (51,4)	1,26 (0,49; 3,22)	nd
	Neocate bez synb		35	16 (45,7)		0,63
Umiarkowane	Neocate Syneo	8 tyg.	35	4 (11,4)	0,54 (0,14; 2,02)	nd
	Neocate bez synb		36	7 (20,0)		0,36



	Neocate Syneo	35	6 (17,1)	0,52 (0,17; 1,63)	nd	0,259
	Neocate bez synb	35	10 (28,6)			
	26 tyg.					
Ciężkie^	Neocate Syneo	35	1 (2,9)	1,03 (0,06; 17,13)	nd	0,98
	Neocate bez synb	36	1 (2,9)			
	8 tyg.					
	Neocate Syneo	35	1 (2,9)	0,49 (0,04; 5,61)	nd	0,56
	Neocate bez synb	35	2 (5,7)			
	26 tyg.					
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Neocate Syneo	35	11 (31,4)	0,81 (0,30; 2,17)	nd	0,68
	Neocate bez synb	36	13 (37,1)			
	8 tyg.					
	Neocate Syneo	35	15 (42,9)	0,79 (0,31; 2,04)	nd	0,63
	Neocate bez synb	35	17 (48,6)			
	26 tyg.					
Ogółem	Neocate Syneo	35	10 (28,6)	0,80 (0,29; 2,19)	nd	0,67
	Neocate bez synb	36	12 (34,3)			
	8 tyg.					
	Neocate Syneo	35	15 (42,9)	0,44 (0,17; 1,16)	nd	0,096
	Neocate bez synb	35	22 (62,9)			
	26 tyg.					
Infekcje i infestacje	Neocate Syneo	35	0 (0)	0,05 (0,003; 0,98)	5 (3; 18)	0,048
	Neocate bez synb	35	7 (20)			
	26 tyg.					
	Neocate Syneo	35	21 (60,0)	0,43 (0,15; 1,21)	nd	0,11
	Neocate bez synb	36	28 (80,0)			
	8 tyg.					
Koniczność stosowania leków wspomagających	Neocate Syneo	35	25 (71,4)	0,52 (0,17; 1,63)	nd	0,259
	Neocate bez synb	35	29 (82,9)			
	26 tyg.					
	Neocate Syneo	35	3 (8,6)	0,19 (0,05; 0,74)	5 (3; 15)	0,02
	Neocate bez synb	35	7 (20)			
	8 tyg.					

Przeciwiinfekcyjne i podawane systemowo	Neocate bez synb	36	12 (33,3)*				
Dermatologiczne	Neocate Syneo	35	6 (17,1)	0,25 (0,08; 0,74)	4 (3; 13)	0,013	
	Neocate bez synb	35	16 (45,7)				
Antybiotyki i chemioterapeut yki	Neocate Syneo	35	1 (2,9)	0,49 (0,04; 5,61)	nd	0,56	
	Neocate bez synb	35	2 (5,7)				
Przeciwi grzybicze	Neocate Syneo	35	0 (0)	0,078 (0,004; 1,47)	nd	0,089	
	Neocate bez synb	35	5 (14,3)				
Przeciwiwiałdow e	Neocate Syneo	35	0 (0)	Peto	nd	Peto	
	Neocate bez synb	35	2 (5,7)	0,13 (0,01; 2,14)	nd	0,15	
Środki antyseptyczne i dezynfekujące	Neocate Syneo	35	1 (2,9)	0,23 (0,02; 2,15)	nd	0,197	
	Neocate bez synb	35	4 (11,4)				
Kortykosteroidy, preparaty dermatologiczne	Neocate Syneo	35	6 (17,1)	0,60 (0,19; 1,91)	nd	0,39	
	Neocate bez synb	35	9 (25,7)				
Emolienty i inne środki ochronne na skórę	Neocate Syneo	35	2 (5,7)	0,15 (0,03; 0,75)	5 (3; 17)	0,021	
	Neocate bez synb	35	10 (28,6)				
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obser.	Średnia (SD)	MD [95% CI]*	Wartość p*
	ASSIGN	Neocate Syneo	35	1 tydz.	602 (247)	-25,00 (-130,74; 80,74)	0,64

	Neocate bez synb	36	627 (205)	
Spożycie produktu, ml/dzień	Neocate Syneo	35	629 (213)	
	Neocate bez synb	36	660 (238)	-31,00 (-136,00; 74,00)
	Neocate Syneo	35	652 (176)	
	Neocate bez synb	36	639 (212)	13,00 (-77,53; 103,53)
Częstotliwość wypróżnień	Neocate Syneo	35	Średnia zmiana 1,88 (0,19)	
	Neocate bez synb	36	1,98 (0,15)	
				-0,10 (-0,18; -0,02) 0,015

* oszacowano na podstawie dostępnych danych; ^Ciężkie AEs, które zanotowano w obu grupach to: zaburzenia karmienia w grupie AAF+syneb oraz ostre zapalenie oskrzelików i zaburzenia żywienia w AAF; ^u 3 pacjentów w grupie badanej zanotowano 3 poważne AEs: choroba refluksowa przełyku, wirusowe zapalenie krtni i zapalenie oskrzelików wymagające hospitalizacji i przyjmowania leków), natomiast u 2 niemowląt raportowano 2 poważne zdarzenia niepożądane w postaci zapalenia oskrzelików wymagających hospitalizacji oraz reakcji anafaktycznej na spożytego ananasa); #wśród AEs prowadzących do wycofania z leczenia zanotowano: biegunkę (n=1), kolkę niemowlęcą (n=1), a wśród sAEs - wirusowe zapalenie krtni (n=1)

Na podstawie obliczeń przeprowadzonych w oparciu o wyniki badania ASSIGN należy wnioskować, iż w sposób statystycznie istotny rzadziej w grupie AAF+syneb w porównaniu do AAF notowano: konieczność systemowego stosowania leków przeciwinfekcyjnych (p=0,02), dermatologicznych (p=0,013) oraz z grupy emolientów i innych środków ochronnych na skórę (p=0,02). Mimo braku statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których konieczne było stosowanie dodatkowego leczenia w postaci preparatów przeciwwgrzybiczych, obserwowano iż takie leki podawano częściej w grupie AAF (14% vs 0% w grupie AAF+syneb).

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym zaparcia, biegunki, wzdęcia brzucha, choroba refluksowa przełyku) oraz infekcje i infestacje (zapalenie nosogardzieli, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje ucha). Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami, na korzyść analizowanej interwencji odnotowano w przypadku infekcji ucha (p=0,048). Wszystkie poważne zdarzenia niepożądane uznano za niezwiązane lub prawdopodobnie niezwiązane z zastosowaniem badanego produktu.

Ponadto analiza wyników wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (AAF+syneb vs AAF) w ocenie następujących punktów końcowych: 1) konieczność stosowania jakichkolwiek leków wspomagających (8 i 26 tyg.), 2) konieczność stosowania antybiotyków i chemioterapeutyków (26 tyg.), 3) konieczność stosowania leków przeciwwgrzybiczych (26 tyg.), 4) konieczność stosowania leków przeciwwiświądowych (26 tyg.), 5) środków aseptycznych i dezynfekujących (26 tyg.), 6) konieczność stosowania kortykosteroidów – preparaty dermatologiczne (26 tyg.), 7) utrata pacjentów z badania ogółem oraz ze względu na poszczególne przyczyny (z powodu AEs, wycofanie zgody, inne) (8 i 26 tyg.); 8) zdarzenia niepożądane ogółem oraz w podziale na: łagodne, umiarkowane i ciężkie (8 i 26 tyg.); 9) poważne AEs (26 tyg.), 10) zaburzenia żołądkowo-jelitowe (8 i 26 tyg.); 11) infekcje i infestacje ogółem (8 i 26 tyg.); 12) spożycie produktu (1, 4 i 8 tyg.).

Zdarzenia niepożądane, które stanowiły przyczynę wycofania z leczenia nie były związane z zastosowaną interwencją, lub ich związek z podanym AAF+synbiotykiem był mało prawdopodobny.

Analiza punktu końcowego częstotliwość wypróżeń wykazała, iż statystycznie istotnie niższą punktację odnotowano w grupie AAF z dodatkiem synbiotyku (0,015).

W ramach analizy bezpieczeństwa opartej o dane zaczerpnięte z badania oceniającego efektywność AAF (w postaci produktu Neocate Infant DHA/ARA) z synbiotykiem lub bez synbiotyku zamieszczono dodatkowo wyniki próby klinicznej *Burks 2015*.

Definicje ocenianych punktów końcowych, charakterystykę pacjentów, interwencji oraz badania zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa z badania *Burks 2015*.

Tabela 17. Ocena bezpieczeństwa dla porównania AAF +synbiotyku vs AAF (*Burks 2015*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Ogółem		Neocate Syneo		54	11 (20,4)*	1,34 (0,51; 3,54)	nd	0,56
		Neocate bez synb		56	9 (16,1)*			
Utrata pacjentów z badania		Neocate Syneo		54	6 (11,1)*	2,21 (0,52; 9,32)	nd	0,28
		Neocate bez synb		56	3 (5,4)*			
Inne przyczyny*^^	<i>Burks 2015</i>	Neocate Syneo	16 tyg.	54	5 (9,3)*	0,85 (0,24; 2,97)	nd	0,80
		Neocate bez synb		56	6 (10,7)*			
Zdarzenia niepożądane ogółem		Neocate Syneo		54	43 (80)	1,85 (0,78; 4,41)	nd	0,16
		Neocate bez synb		56	38 (68)			
Zdarzenia niepożądane łagodne		Neocate Syneo		54	24 (44)	2,40 (1,07; 5,39)	6 (3; 50)	0,03
		Neocate bez synb		56	14 (25)			
Umiarkowane		Neocate Syneo		54	14 (26)	0,68 (0,30; 1,55)	nd	0,36

	Neocate bez synb	56	19 (34)		
Ciężkie	Neocate Syneo	54	5 (9)	1,04 (0,28; 3,82)	nd
	Neocate bez synb	56	5 (9)		0,95
Ogólne zaburzenia pracy organizmu	Neocate Syneo	54	5 (9)		
	Neocate bez synb	56	7 (13)	0,71 (0,21; 2,41)	nd
Zaburzenia rozwoju płodu	Neocate Syneo	54	0 (0)	Peto	
	Neocate bez synb	56	1 (2)	0,14 (0,003; 7,07)	nd
Ogółem	Neocate Syneo	54	23 (43)		
	Neocate bez synb	56	18 (32)	1,57 (0,72; 3,41)	nd
AEs żołądkowo- jelitowe	Neocate Syneo	54	12 (22)		
	Neocate bez synb	56	2 (4)	7,71 (1,64; 36,36)	6 (4; 16)
Zaburzenia słuchu i układu przedstonkowego	Neocate Syneo	54	1 (2)		
	Neocate bez synb	56	2 (4)	0,51 (0,05; 5,79)	nd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Neocate Syneo	54	2 (4)		
	Neocate bez synb	56	1 (2)	2,12 (0,19; 24,03)	nd
Zaburzenia układu mięśniowo- szkieletowego	Neocate Syneo	54	1 (2)	Peto	
	Neocate bez synb	56	0 (0)	7,67 (0,15; 386,71)	nd
Zaburzenia noworodkowe i niemowlęce	Neocate Syneo	54	0 (0)	Peto	
	Neocate bez synb	56	1 (2)	0,14 (0,003; 7,07)	nd
Zaburzenia krzepnięcia krwi	Neocate Syneo	54	1 (2)		
	Neocate bez synb	56	1 (2)	1,04 (0,06; 17,02)	nd
Zaburzenia psychiczne	Neocate Syneo	54	2 (4)	2,12 (0,19; 24,03)	nd
					0,55

	Neocate bez synb	56	1 (2)		
Zaburzenia odporności	Neocate Syneo	54	12 (22)		
	Neocate bez synb	56	15 (27)	0,78 (0,33; 1,87)	nd
					0,58
Infekcje	Neocate Syneo	54	1 (2)		
	Neocate bez synb	56	10 (18)	0,09 (0,01; 0,70)	7 (4; 19)
Zaburzenia układu oddechowego	Neocate Syneo	54	29 (54)		
	Neocate bez synb	56	23 (41)	1,66 (0,78; 3,54)	nd
Secondary terms	Neocate Syneo	54	3 (6)		
	Neocate bez synb	56	0 (0)	7,97 (0,81; 78,24)	nd
Zaburzenia w obrębie skóry	Neocate Syneo	54	20 (37)		
	Neocate bez synb	56	14 (25)	1,77 (0,78; 4,00)	nd
Zaburzenia w obrębie układu moczowego	Neocate Syneo	54	0 (0)	Peto	
	Neocate bez synb	56	3 (5)	0,14 (0,01; 1,33)	nd
Zaburzenia wzroku	Neocate Syneo	54	1 (2)		
	Neocate bez synb	56	3 (5)	0,33 (0,03; 3,31)	nd
Leki stosowane przy zaburzeniach funkcjonowania układu pokarmowego	Neocate Syneo	54	2* (4)		
	Neocate bez synb	56	10* (18)	0,18 (0,04; 0,85)	8 (4; 35)
Konieczność stosowania leków	Neocate Syneo	54	9* (17)		
	Neocate bez synb	56	19* (34)	0,39 (0,16; 0,96)	6 (4; 74)
Amoksycylina	Neocate Syneo	54	5* (9)		
	Neocate bez synb	56	18* (32)	0,22 (0,07; 0,63)	5 (3; 12)
					0,005

Objawy alergiczne – inne	Neocate Syneo	54	bd	Brak różnic pomiędzy grupami	ns
	Neocate bez synb	56	bd		
Spożycie produktu	Neocate Syneo	54	bd	Brak danych liczbowych – porównywalne spożycie mieszanek w obu grupach	
	Neocate bez synb	56	bd		
Częstość wypróżnień (liczba wypróżnień dziennie)	Neocate Syneo	54	bd	Brak różnic pomiędzy grupami	ns
	Neocate bez synb	56	bd		
Konsystencja stolca	Neocate Syneo	54	d	Brak różnic pomiędzy grupami	ns
	Neocate bez synb	56	bd		
Kolor stolca	Neocate Syneo	54	bd	W grupie interwencji ocenianej preferowany kolor stolca występował istotnie częściej aniżeli w grupie kontrolnej: tyg. 0-2: p = 0,014, tyg. 2-4: p = 0,010, tyg. 4-12: p = 0,008	
	Neocate bez synb	56	bd		

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; **W części z badań, spożycie produktu traktowane jest jako parametr oceny bezpieczeństwa. ^^wśród innych przyczyn utraty pacjentów z badania wymieniono: wycofanie zgody, utracenie dane, naruszenie protokołu, utrata z okresu obserwacji, inne nieokreślone przyczyny. AEs związane z leczeniem = zdecydowanie, prawdopodobnie lub możliwy związek. AEs niezwiązane z leczeniem = mało prawdopodobne lub niezwiązane.

Na podstawie analizy przeprowadzonej w oparciu o dane pochodzące z próby klinicznej *Burks 2015* wykazano, iż statystycznie istotnie różnice pomiędzy porównywanymi grupami (AAF+synb vs AAF) na korzyść interwencji na bazie aminokwasów z dodatkiem synbiotyku (w tym B.breve) wystąpiły w przypadku następujących punktów końcowych:

- 1) Infekcje (16 tyg., p=0,02) – wąski przedział parametru NNT wskazuje na kliniczną istotność uzyskanego wyniku;
- 2) Konieczność stosowania leków - leki stosowane przy zaburzeniach funkcjonowania układu pokarmowego (p=0,03), antybiotyki systemowe (p=0,04), amoksycylina (0,005) (16 tyg.);
- 3) Kolor stolca (0-2 tyg. p=0,014; 2-4 tyg. p=0,01; 4-12 tyg. p=0,008) (rozpatrywane w badaniu *Burks 2015* jako parametr oceny bezpieczeństwa) - w grupie niemowląt, którym podawano mieszanekę elementarną z dodatkiem synbiotyku, przeciętnie kolor kału był znacząco różny, tj. odnotowano bardziej preferowany kolor stolca w porównaniu z grupą kontrolną.

Częstości wystąpienia w trakcie trwania badania (16 tyg) zdarzeń niepożądanych o łagodnym charakterze oraz zdarzeń niepożądanych żołądkowo-jelitowych – biegunka były w sposób statystycznie istotny wyższe w grupie pacjentów, którym podawano produkt na bazie aminokwasów z synbiotykiem w porównaniu z AAF bez synbiotyku.

Interpretując powyższe wyniki, należy mieć na uwadze szerszy kontekst, tj. podział zdarzeń niepożądanych ze względu na ich charakter, a mianowicie: łagodny, umiarkowany i ciężki. W przypadku AEs o łagodnym charakterze, rzeczywiście istotnie częściej notowano ich wystąpienie w grupie AAF+synb, natomiast w grupie AAF raportowano częściej AEs o umiarkowanym charakterze (brak istotnych statystycznie różnic), z kolei ciężkie AEs notowano równie często w obu grupach. Innymi słowy wyższa częstość raportowania AEs o łagodnym charakterze w populacji otrzymującej AAF+synb wynika bezpośrednio z faktu, iż pozostałe zdarzenia niepożądane, tj. o umiarkowanym i ciężkim przebiegu łącznie notowano częściej w grupie AAF bez synbiotyku.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami, w analizowanym okresie obserwacji (16 tyg.) odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: 1) utrata pacjentów z badania – ogółem, z powodu AEs, z innych przyczyn; 2) zdarzenia niepożądane ogółem; 3) zdarzenia niepożądane – umiarkowane; 4) zdarzenia niepożądane – ciężkie; 5) ogólne zaburzenia pracy organizmu; 6) AEs żołądkowo-jelitowe ogółem; 7) zaburzenia słuchu i układu przedsionkowego, zaburzenia metabolizmu i odżywiania; 8) zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego; 9) zaburzenia noworodkowe i niemowlęce 10) zaburzenia krzepnięcia krwi; 11) zaburzenia psychiczne; 12) zaburzenia odporności; 13) zaburzenia układu oddechowego; 14) zaburzenia w obrębie skóry; 15) zaburzenia w obrębie układu moczowego; 16) zaburzenia wzroku; 17) objawy alergiczne – inne; 18) częstotliwość wypróżnień; 19) konsystencja stolca.

Dodatkowo wykazano brak różnic pomiędzy grupami w zakresie częstotliwości wzdęć oraz oddawania stolca. Analizy *post hoc* wskazały na nieistotne statystycznie różnice między AAF+synbiotykiem vs AAF w wyglądzie kału, zawartości wody i średniej preferowanej konsystencji.

Raportowano również 6 poważnych zdarzeń niepożądanych, z czego 2 wystąpiły w grupie, w której podawano AAF+synbiotyki, a 4 w grupie AAF. Wszystkie sAEs ocenione zostały przez autorów badania *Burks 2015*, jako niezwiązane z podanym produktem.

Dodatkowo warto podkreślić, iż w badaniu *Burks 2015* u większości pacjentów notowano zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanych charakterze. Mieszanki zastosowane w badaniu były dobrze tolerowane a ich spożycie było porównywalne w obu grupach.

Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami raportowano w przypadku parametrów krwi: hemoglobiny, hematokryt, RBC oraz poziom fosfatazy alkalicznej. Autorzy badania *Burks 2015* nie zaprezentowali szczegółowych danych łącznie z kierunkiem ww. różnic. Podano natomiast, że wartości, które odnotowano mieściły się w zakresach referencyjnych.

W publikacji *Harvey 2017* analizowano dodatkowe wyniki badania *NCT00664768* w oparciu o dane pochodzące od 66 pacjentów (w tym 37 z grupy AAF+synbiotyki oraz 29 z grupy AAF). Z 110 niemowląt, które poddano randomizacji, utracono zatem 17 w grupie AAF+synbiotyki oraz 27 z grupy AAF. W związku z tym, iż wartości liczbowe pacjentów, niepoddanych ocenie w zakresie spożycia minerałów i statusu mineralnego, nie pokrywają się z liczebnością osób utraconych z badania *NCT00664768* (*Burks 2015*), przedstawiono je odrębnie.

Tabela 18. Utrata pacjentów z analizy *Harvey 2017*

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
---------------	---------	-------------	---------------	---	-------	--------------	-------------------	------------

Utrata pacjentów z analizy (punktów końcowych ocenianych w Harvey 2017)	Ogółem		0,49 (0,23; 1,07)	nd	0,075
	Neocate Syneo	Neocate bez sybn			
Z powodu użycia antybiotyków w trakcie badania	54	17* (31,5)*	0,39 (0,16; 0,96)	6 (4; 109)	0,041
	56	27* (48,2)*			
Z powodu sAEs	54	9 (16,7)*	2,21 (0,52; 9,32)	nd	0,281
	56	19 (33,9)*			
Inne przyczyny [^]	54	6 (11,1)*	0,39 (0,07; 2,12)	nd	0,276
	56	3 (5,4)*			
		16 tyg.			

* oszacowano na podstawie dostępnych danych; [^] wśród innych przyczyn utraty pacjentów z badania wymieniono: wycofanie zgody (n=1 w AAF+sybn, n=3 w AAF), utrata z okresu obserwacji (n=1 w AAF+sybn, n=1 w AAF), naruszenie protokołu (n=1 w AAF).

Statystycznie istotną różnicę pomiędzy analizowanymi grupami (AAF+synbiotyki vs AAF) na korzyść ocenianej interwencji odnotowano w przypadku utraty pacjentów z powodu użycia antybiotyków w trakcie badania (odpowiednio ~17% vs 34%, p=0,04). Szeroki zakres przedziału ufności parametru NNT wskazuje na brak istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

W pozostałych punktach końcowych, tj. utraty pacjentów ogółem z analizy, z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz innych przyczyn (wycofanie zgody, utrata z okresu obserwacji, naruszenie protokołu) nie zidentyfikowano statystycznie znaczących różnic pomiędzy mieszanką elementarną z dodatkiem synbiotyku a AAF.

3.3.2. Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa dla porównania Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO uwzględniono trzy próby kliniczne dla ramienia interwencji wnioskowanej oraz analizowano 3 badania dotyczące produktu Nutramigen PURAMINO, tj. *Burks 2008_study 2*, *Jirapinyo 2017* oraz *Menna 2009_abstrakt*. Jedynie w próbie klinicznej *Burks 2008_study 2* zamieszczono z informacji z zakresu bezpieczeństwa, które w formie opisowej ujęto poniżej.

Burks 2008 study 2

Ogólny profil bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące ogólnego profilu bezpieczeństwa zostały zaprezentowane wyłącznie dla produktu Nutramigen AA. Na podstawie informacji uzyskanych od rodziców dzieci uczestniczących w badaniu *Burks 2008_study 2* produkt Nutramigen AA określono jako „dobrze tolerowany”. Ponadto, nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych, podczas całego okresu obserwacji wśród pacjentów stosujących Nutramigen AA.

Utrata pacjentów z badania

Dwudziestu dziewięciu spośród 32 pacjentów losowo zakwalifikowanych do udziału w badaniu *Burks 2008_study 2* uczestniczyło zarówno w teście DBPCFC oraz teście prowokacji pokarmowej wykonanej metodą otwartej próby. Z okresu obserwacji po zastosowaniu analizowanych mieszanek elementarnych utracono 2 pacjentów (po jednym pacjencie z grupy otrzymującej produkty Neocate i Nutramigen AA). Autorzy badania podkreślają, iż żaden pacjent nie został wycofany z udziału w eksperymencie z powodu reakcji alergicznych. U jednego pacjenta nie zastosowano żadnej z ocenianych interwencji oraz 1 pacjent został utracony podczas 7-dniowego okresu określonego jako ang. *long term tolerance*.

Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO

Z uwagi na bardzo ograniczony zakres wyników charakteryzujących profil bezpieczeństwa dla komparatora, porównanie interwencji wnioskowanej z Nutramigen PURAMINO ma jedynie charakter krótkiego zestawienia głównych przesłanek płynących z badań dla Neocate Syneo (*PRESTO*, *ASSIGN* oraz jako źródło dodatkowe *Burks 2015*) z konkluzjami zaczerpniętymi z próby klinicznej *Burks 2008_study 2*, które ujęto w poniższej tabeli.

Tabela 19. Analiza bezpieczeństwa Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO

Punkt końcowy	Neocate Syneo	Nutramigen PURAMINO
Zdarzenia niepożądane	<p>[REDACTED]</p> <p>(<i>PRESTO</i>)</p> <p>W trakcie 26 tyg. AEs notowano u ~71% pts w grupie Neocate Syneo i u 80% w ramieniu Neocate (<i>ASSIGN</i>).</p> <p>U 80% badanych w grupie Neocate Syneo vs 68% w ramieniu AAF bez synbiotyku raportowano wystąpienie AEs ogółem (<i>Burks 2015</i>).</p> <p>Wartym podkreślenia są notowane w sposób statystycznie istotny rzadziej w grupie AAF+synb w porównaniu do AAF następujące parametry oceny profilu bezpieczeństwa: konieczność systemowego stosowania leków przeciwniekcyjnych, dermatologicznych oraz z grupy emolientów i innych środków ochronnych na skórę.</p>	Brak danych

Punkt końcowy	Neocate Syneo	Nutramigen PURAMINO
Poważne zdarzenia niepożądane	<p>[REDAKTED] (PRESTO) lub 8,6% pacjentów (ASSIGN) w grupie niemowląt i dzieci stosującej Neocate Syneo. Kluczową różnicą pomiędzy ocenianą interwencją a produktem Neocate bez synbiotyku była statystycznie istotność różnic pomiędzy grupami na korzyść Neocate Syneo zakresie wystąpienia poważnych infekcji/infestacji prowadzących do hospitalizacji (9% w grupie AAF+synb vs 20% w ramieniu AAF) (PRESTO).</p>	<p>Brak poważnych zdarzeń niepożądanych, podczas całego okresu obserwacji wśród pacjentów stosujących Nutramigen AA.</p>
Utraty pacjentów z badania	<p>[REDAKTED] (PRESTO). Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie utraty pacjentów z badania ogółem oraz ze względu na poszczególne przyczyny (z powodu AEs, wycofanie zgody, inne) (ASSIGN, Burks 2015)</p>	<p>1 pacjent został utracony z okresu obserwacji po zastosowaniu mieszanki elementarnej Przyczyną nie stanowiła reakcja alergiczna.</p>
Ogólna ocena profilu bezpieczeństwa	<p>Neocate Syneo oceniono jako mieszankę bezpieczną w analizowanej populacji niemowląt i dzieci. [REDAKTED] oraz informacja o raportowaniu zdarzeń niepożądanych niezależnie od związku z zastosowaną mieszanką (PRESTO, ASSIGN)</p>	<p>Nutramigen AA określono jako „dobrze tolerowany”.</p>
Spożycie produktu	<p>Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy ramieniem Neocate Syneo a AAF bez synbiotyku w zakresie ilości spożywanych mieszanek (PRESTO, ASSIGN, Burks 2015)</p>	<p>Nie oceniano</p>

4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ PRODUKTU NEOCATE SYNEO W POSTĘPOWANIU DIETETYCZNYM U NIEMOWLĄT I DZIECI

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań oceniających efektywność praktyczną stosowania Neocate Syneo w porównaniu z adekwatnym komparatorem, wybranym na potrzeby niniejszej analizy, tj. AAF bez synbiotyku, w populacji niemowląt i dzieci, które kwalifikują się do zastosowania postępowania dietetycznego ze względu na alergię na białka mleka krowiego oraz nietolerancję białek pokarmowych. Nie zidentyfikowano również doniesień nieporównawczych.

5. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

5.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji – podawania produktu Neocate Syneo, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci.

W związku z tym, przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania żywności specjalnego przeznaczenia medycznego w postaci produktu Neocate Syneo w analizowanym wskazaniu. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2].

5.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakresu oceny

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [4], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z etykiety produktu Neocate Syneo oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych: *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu), *Food and Drug Administration* (www.fda.gov), *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency), WHO Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org/>) oraz polski *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (www.urpl.gov.pl).

5.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie etykiety produktu Neocate Syneo

Na etykiecie Neocate Syneo nie zamieszczono informacji na temat zdarzeń niepożądanych, które mogą pojawić w okresie jego stosowania. Należy zaznaczyć, iż zgodnie z zapisami na etykiecie analizowany produkt nie jest przeznaczony do stosowania pozajelitowego. Neocate Syneo stosuje się pod nadzorem lekarza. Nieodzownym jest właściwe przygotowanie i przechowywanie tego produktu przed spożyciem.

5.4. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa

Wykonano przegląd informacji na temat zdarzeń niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych: *European Medicines Agency*, *Food and Drug Administration*, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (WHO Uppsala Monitoring Centre oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych). Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo terapii, nie odnaleziono alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Neocate Syneo. Wyszukiwanie wykonane zostało 12. kwietnia 2021 roku z zastosowaniem nazwy handlowej produktu „Neocate Syneo” oraz nazwy probiotyku „*Bifidobacterium breve*”. Na stronie internetowej FDA zidentyfikowano jedynie dokument dotyczący oceny profilu bezpieczeństwa *Bifidobacterium breve* M-16V dodawanego do mieszanek dla niemowląt, a mianowicie „*Generally Recognized As Safe (GRAS) Determination for Bifidobacterium breve M-16V in Term Infant Formulas and Exempt Term Infant Formulas*” [18], który przygotowany został w 2012 roku. Znaczną część tego opracowania stanowią wyniki opublikowanych w latach 1992-2012 badań, które wykazały, iż dodanie *B. breve* M-16V do formuł dla niemowląt było dobrze tolerowane, nie notowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem takich produktów. Autorzy ww. dokumentu wnioskujeją, iż *B. breve* M-16V spełnia normy bezpieczeństwa wymienione

w wytycznych *Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization* (FAO/WHO), dotyczących oceny stosowania drobnoustrojów jako probiotyków w żywności. Wyniki wykazały, że *B. breve* M-16V nie jest toksyczny lub chorobotwórczy i został uznany jako bezpieczną część składową produktów żywieniowych [18].

6. WNIOSKI

6.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu Neocate Syneo, którego unikalny skład oparty jest o aminokwasy (AAF, ang. *amino acids formula*), odpowiednio skomponowany zestaw tłuszczów oraz węglowodany, witaminy i minerały z dodatkiem synbiotyku, tj. opatentowanej przez firmę NUTRICIA kompozycji oligosacharydów scFOS/lcFOS (prebiotyk) oraz *Bifidobacterium breve* (probiotyk) należący do gatunku bakterii naturalnie występujących w jelitach niemowląt i dzieci. Produkt Neocate Syneo został porównany z mieszanką elementarną AAF bez synbiotyku w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci.

Szczegółowy opis składu analizowanego produktu zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego oraz w tabelach zawierających szczegółową charakterystykę badań włączonych do analizy głównej niniejszego opracowania, tam gdzie taka charakterystyka była dostępna.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią niemowlęta i dzieci z ciężką alergią na białka mleka krowiego oraz złożoną nietolerancją białek pokarmowych.

Zgodnie z informacjami zawartymi na etykietach, Neocate Syneo jako w pełni hipoalergiczny produkt mlekozastępczy stanowi kompletną mieszankę składników adekwatną do żywienia niemowląt i dzieci.

Omawiany produkt, tj. Neocate Syneo to żywność specjalnego przeznaczenia medycznego do postępowania dietetycznego u niemowląt i dzieci, w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 randomizowane próby kliniczne (podtyp IIA), porównujące efektywność kliniczną stosowania mieszanki elementarnej (AAF) + synbiotyk (w tym *Bifidobacterium breve M-16V* jako probiotyk) z mieszanką aminokwasową AAF bez synbiotyku (Neocate) w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci:

- Badanie *PRESTO* (██████████, *Chatchatee 2019_abstrakt*, dane ze strony internetowej holenderskiego rejestru badań klinicznych NTR) – AAF + synbiotyk (*B. breve* jako probiotyk oraz oligofruktoza i inulina jako prebiotyk) w populacji dzieci z alergią na mleko krowie;
- Badanie *ASSIGN* (*Candy 2018, Fox 2019, Wopereis 2019*) – AAF + synbiotyk (*B. breve* oraz mieszanka fruktooligosacharydów) w populacji dzieci z alergią na mleko krowie;
- Badanie *NCT00664768* (*Burks 2015, Harvey 2017*) – mieszanka aminokwasowa (AAF) z dodatkiem *B. breve* oraz prebiotyku (fruktooligosacharydy) w populacji dzieci z alergią na mleko krowie.

W próbach klinicznych *PRESTO* i *ASSIGN*, stanowiących badania główne w niniejszej analizie, zastosowano Neocate LCP (widnieje aktualnie na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych), w przeciwieństwie do badania *Burks 2015*, w ramach którego podawano Neocate Infant DHA/ARA. Mimo iż Neocate Infant DHA/ARA nie jest objęty współfinansowaniem ze środków płatnika publicznego, niemniej jednak należy do mieszanek elementarnych, a wyniki próby klinicznej *Burks 2015* stanowią uzupełnienie danych badania głównego. Takie poszerzenie zakresu przedstawionych wyników niewątpliwie podnosi jakość niniejszego opracowania. Oprócz produktu Neocate adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji jest Nutramigen PURAMINO (pełna argumentacja wyboru

komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego dołączonej do niniejszego wniosku). Jako że nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących Neocate Syneo z ww. mieszanką Nutramigen PURAMINO, zasadne było przeprowadzenie systematycznego wyszukiwania dla komparatora (AAF bez synbiotyku). Rezultatem tego przeglądu było odnalezienie trzech prób klinicznych z randomizacją, a mianowicie: 1) *Burks 2008_study 2* (z publikacją *Vanderhoof 2008*) – ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu Nutramigen AA w porównaniu z placebo (Neocate); 2) *Jirapinyo 2017* – ocena tolerancji na podawane produkty w postaci nowej mieszanki AAF vs Puramino Nutramigen (w niniejszej analizie przyjęto polską nazwę handlową, tj. Nutramigen PURAMINO) oraz 3) *Menna 2009_abstrakt* analizujące porównanie AAF + DHA/ARA (Nutramigen AA) vs nieokreślona bliżej mieszanka aminokwasowa. Ze względu na wysoką heterogeniczność badań dla Neocate Syneo vs próby dla produktu Nutramigen PURAMINO, nie było możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej. Porównawcze zestawienie wyników tych prób ma charakter jakościowy.

W celu przedstawienia pełnego profilu efektywności klinicznej dla porównania AAF+synbiotyki vs AAF w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w analizowanym wskazaniu, uwzględniono wszystkie okresy obserwacji zaprezentowane w próbach klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

W badaniu klinicznym *PRESTO* efektami zdrowotnymi, które stanowiły podstawę oceny skuteczności Neocate Syneo były: tolerancja na mleko krowie po 12 i 24 miesiącach, [REDACTED]

[REDACTED] skład mikrobiotyczny kału w postaci odsetka Bifidobakteria oraz Eubacterium rectale/Clostridium coccooides (ER/CC).

Głównymi punktami końcowymi z zakresu skuteczności klinicznej podstawowego badania *ASSIGN* były: odsetki Bifidobakteria i Eubacterium rectale/Clostridium coccooides (ER/CC) w kale, wskaźniki różnorodności gatunkowej bakterii w ślinie i w kale, odsetki Clostridium histolyticum i Clostridium lituseburense w kale, inne parametry kału (wydzielnicza immunoglobulina A; eozynofilowe białko kationowe; kalprotektyna; alfa1-antytrypsyna; pH kału; odsetek próbek kału, w których wykryto: kwas walerianowy, kwas L- i D-mlekowy; zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (octan, kwas propionowy, kwas masłowy, kwas izowalerianowy, kwas izomasłowy), zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD względem baseline, objawy skórne – liczba punktów (zaczerwienienie, ścżenie, skorupienie/łuszczenie, swędzenie, suchość skóry, pieluszkowe zapalenie skóry), objawy w obrębie układu oddechowego – liczba punktów (zatkany nos, kaszel, świszczący oddech), objawy ogólnoustrojowe oraz żołądkowo-jelitowe – liczba punktów (łatwość odbijania się po posiłku, wizualne objawy dyskomfortu, płacz z powodu rozdrażnienia, wymioty, ślinienie się) oraz parametry wzrostu (obwód głowy, Z-score obwodu głowy, Z-score masy ciała, Z-score długości ciała, Z-score masy ciała/długości ciała).

W badaniu *NCT00664768*, które także uwzględniono w ramach analizy skuteczności oceniano natomiast następujące efekty zdrowotne: zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD, parametry wzrostu (Z-score obwodu głowy, zmiana w standaryzowanej długości ciała w odniesieniu do wieku (z-score) względem baseline, Z-score długości ciała, zmiana w standaryzowanej masie ciała w odniesieniu do wieku (z-score) względem baseline, Z-score masy ciała), odsetek Bifidobakteria z ogółu bakterii, odsetki Clostridium histolyticum i Clostridium lituseburense z ogółu bakterii, odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccooides z ogółu bakterii, pH stolca oraz zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, z ogółu SCFA (kwas octowy, kwas propionowy).

Wpływ podawania AAF z dodatkiem synbiotyku w porównaniu do AAF, we wnioskowanej populacji pacjentów, na profil bezpieczeństwa analizowano w badaniu *PRESTO* w oparciu o: [REDACTED]

[REDACTED] poważne infekcje/infestacje prowadzące do hospitalizacji, [REDACTED].

W badaniu *ASSIGN* oceny bezpieczeństwa dokonano natomiast na podstawie następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu AEs, wycofanie zgody, inne przyczyny), zdarzenia niepożądane (ogółem, poważne), ciężkość zdarzeń niepożądanych (łagodne, umiarkowane, ciężkie), zaburzenia żołądkowo-jelitowe, infekcje i infestacje (ogółem, infekcje ucha), konieczność stosowania leków wspomagających (jakiegokolwiek, przeciwniektymiczne podawane systemowo, dermatologiczne, antybiotyki i chemioterapeutyki, przeciwgrzybicze, przeciwświądowe, środki antyseptyczne i dezynfekujące, kortykosteroidy - preparaty dermatologiczne, emolienty i inne środki ochronne na skórę), częstotliwość wypróżnień oraz spożycie produktu.

W publikacjach *Burks 2015* i *Harvey 2017* do badania *NCT00664768* ujętego w niniejszej analizie jako uzupełniające, profil bezpieczeństwa analizowano w oparciu o następujące punkty końcowe: utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu sAEs, inne przyczyny), zdarzenia niepożądane ogółem oraz w podziale na łagodne, umiarkowane i ciężkie, poszczególne typy zdarzeń niepożądanych (m.in. ogólne zaburzenia pracy organizmu, AEs żołądkowo-jelitowe ogółem, biegunka, infekcje, zaburzenia odporności, zaburzenia układu oddechowego, zaburzenia w obrębie skóry), konieczność stosowania leków (leki stosowane przy zaburzeniach funkcjonowania układu pokarmowego, antybiotyki systemowe, amoksycylina), objawy alergiczne – inne, spożycie produktu, częstotliwość wypróżnień (liczba wypróżnień dziennie), konsystencja stolca, kolor stolca.

Wyniki badań dla komparatora oparto o następujące efekty zdrowotne: 1) *Burks 2008_study 2*: alergia na białko mleka krowiego (CMPA), właściwości hipoalergiczne, utrata pacjentów z badania, ogólny profil bezpieczeństwa; 2) *Jirapinyo 2017*: tolerancja zastosowanej mieszanki, objawy nietolerancji, utrata pacjentów z badania; 3) *Menna 2009_abstrakt*: tolerancja zastosowanej mieszanki, parametry wzrostu (masa ciała, długość ciała i obwód głowy), objawy alergii.

Neocate Syneo vs Neocate

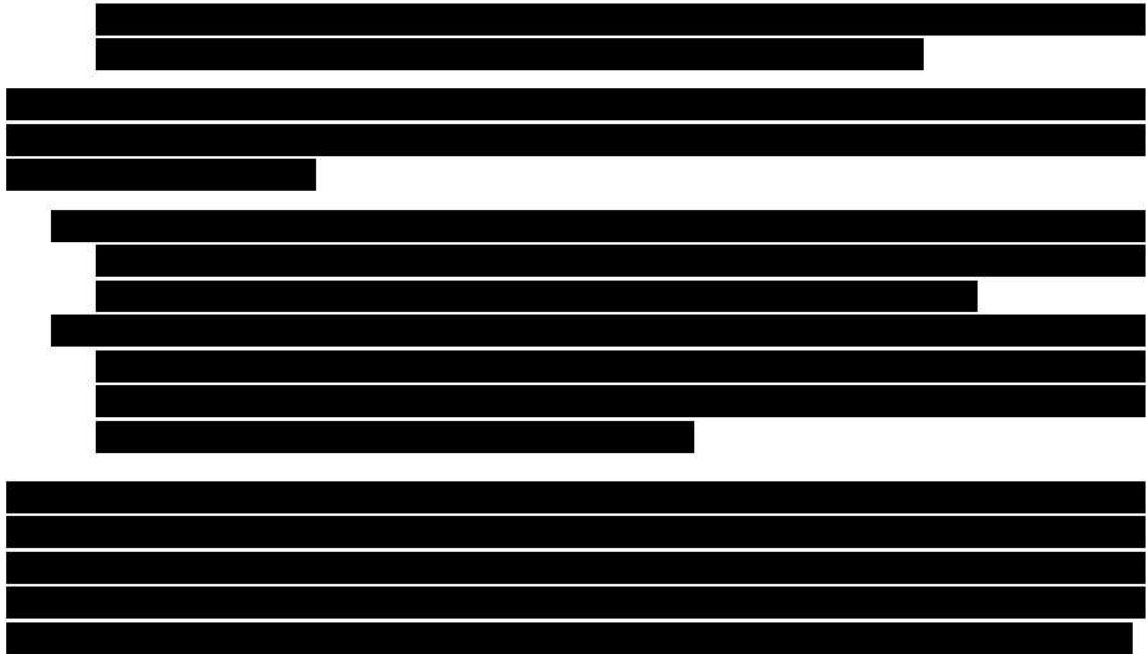
Wyniki badania PRESTO - skuteczność

Tolerancja na mleko krowie

Brak jest statystycznie istotnych różnic pomiędzy Neocate Syneo a komparatorem (Neocate):

- e) w odsetku pacjentów, u których rozwinęła się tolerancja na mleko krowie (negatywny DBPCFC z mlekiem krowim w proszku) pomiędzy grupami AAF+synb i AAF po 12 miesiącach (45% vs 52%; $p=0,401$) i po 24 miesiącach (64% vs 59%; $p=0,530$).

[Redacted content]



Wyniki badania ASSIGN - skuteczność

Statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych:

- 1) Odsetek Bifidobakteria w kale: w 8 tygodniu 35,4% vs 9,7%, odpowiednio dla grup AAF+synbiotyki vs AAF, $p < 0,001$; w 12 tyg. ~56% vs 9% a w 26 tyg. ~48% vs 11% (w obu przypadkach $p < 0,001$). Znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść mieszanki aminokwasowej wzbogaconej o synbiotyki raportowano także dla subpopulacji: pacjenci stosujący produkt do 26 tygodnia badania (~38% vs 13%, $p = 0,003$ w 8 tyg.; ~50% vs 17%, $p = 0,008$ w 12 tyg.; ~49% vs 15%, $p < 0,001$ w 26 tyg.) oraz pacjenci niestosujący antybiotyków ogólnoustrojowych w trakcie trwania badania (~36% vs 14%, $p < 0,001$ w 8 tyg.; ~53% vs 17,5%, $p < 0,001$ w 12 tyg.; ~43% vs 14%, $p < 0,001$ w 26 tyg.);
- 2) Odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccoides w kale: w 8 tygodniu 9,5% vs 24,2% odpowiednio dla grup AAF+synbiotyki vs AAF, $p < 0,001$; w 12 tyg. ~4,5% vs 26% i w 26 tyg. (~13% vs 23% (p odpowiednio $< 0,001$ i $0,001$)). Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść mieszanki elementarnej wzbogaconej o synbiotyki raportowano także dla subpopulacji: pacjenci stosujący produkt do 26 tygodnia badania (~6% vs 25,5%, $p < 0,001$ w 8 tyg.; ~7,5% vs 32%, $p < 0,001$ w 12 tyg.; ~13% vs 34%, $p < 0,001$ w 26 tyg.) oraz pacjenci niestosujący antybiotyków ogólnoustrojowych w trakcie trwania badania (~13% vs 25%, $p = 0,012$ w 8 tyg.; ~10% vs 34%, $p < 0,001$ w 12 tyg.; ~16% vs 32%, $p = 0,002$ w 26 tyg.);

Należy podkreślić, iż **odsetki Bifidobakterii oraz Eubacterium rectale/Clostridium coccoides w kale uzyskane w grupie pacjentów, u których stosowano AAF+synbiotyki zawierały się w zakresie wartości referencyjnych** (popartych danymi z grupy zdrowych dzieci żywionych mlekiem matki (HBR), dla której wyniki również uwzględniono w próbie ASSIGN w przeciwieństwie do średnich wyników raportowanych w grupie bez synbiotyku.

- 3) Różnorodność gatunkowa bakterii: większy wzrost wskaźników różnorodności gatunkowej bakterii notowano w grupie, w której podawano interwencję ocenianą w porównaniu do grupy kontrolnej.

Szacowana średnia różnica między AAF+synbiotyki vs AAF była statystycznie istotna w 12 tygodniu (PD = -0,349, p=0,031 i indeks Shannona = - 0,236, p=0,049) i w 26 tygodniu (PD = - 0,653, p=0,012 i indeks Shannona = - 0,596, p=0,002);

- 4) Odsetek Clostridium histolyticum w kale: w 8, 12 i 26 tygodniu odpowiednio p=0,002; 0,002 i <0,001.

Podsumowując, **podawanie produktu stanowiącego mieszankę elementarną z dodatkiem probiotyku Bifidobacterium breve prowadzi do normalizacji składu mikroflory bakteryjnej jelit** u dzieci z CMA (nie-IgE zależne) do poziomu zalecanego u dzieci zdrowych.

- 5) Inne parametry kału: odsetki próbek kału, w których wykryto kwas walerianowy (w 8 i 26 tyg.) oraz kwas L-mlekowy (w 26 tyg.); zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych: kwas izomasłowy (p=0,05);
6) Parametry wzrostu: w 8 tyg. obwód głowy i Z-score obwodu głowy (p odpowiednio 0,013 i 0,019).

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami stwierdzono w przypadku następujących punktów końcowych:

- 1) Odsetek Clostridium lituseburense w kale;
- 2) Markery kałowe: wydzielnicza immunoglobulina A (sIgA), eozynofilowe białko kationowe (ECP), kalprotektyna (FC) i alfa1-antytrypsyna. Po 8 tyg. wszystkie badane parametry mieściły się w wartościach referencyjnych, obserwowanych u dzieci karmionych mlekiem matki. Mediana ECP znajdowała się poniżej wartości dla 25 percentyla normy w grupie zdrowych dzieci. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych punktów czasowych. Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy AAF+synbiotyki vs AAF odnotowano również w przypadku parametru pH kału;
- 3) Zawartość kwasu walerianowego (12 tyg.) i L-mlekowego (8 i 12 tyg.) w oraz w trakcie trwania całego w badania (8, 12 i 26 tyg. obserwacji) w przypadku kwasu D-mlekowego (uzyskane średnie odsetki były zbliżone do wartości referencyjnych);
- 4) Większość analizowanych krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w próbkach kału (octan, kwas propionowy, kwas masłowy, kwas izowalerianowy – wszystkie punkty czasowe, w których dokonano oceny oraz kwas masłowy – 8 i 12 tyg.);
- 5) Zmiana liczby punktów w skali SCORAD: mediana całkowitej liczby punktów SCORAD spadła między 0 a 26 tygodniem o 6,0 (Q1 – Q3: - 13,0, 0,0) i 7,0 (Q1 – Q3: - 13,0, 0,0) odpowiednio w grupie testowej i kontrolnej, objawy skórne (zaczerwienienie, ścienienie, skorupienie/luszczenie, swędzenie, suchość skóry, pieluszkowe zapalenie skóry), objawy w obrębie układu oddechowego (zatłokany nos, kaszel, świszczący oddech), objawy ogólnoustrojowe oraz żołądkowo-jelitowe (łatwość odbijania się po posiłku, wizualne objawy dyskomfortu, płacz z powodu rozdrażnienia, wymioty, ślinienie się) – dla 8 tyg. okresu obserwacji. Zanotowano natomiast wyraźny spadek w obu grupach (AAF+synbiotyki i AAF) względem wartości wyjściowych dla parametru ogólnoustrojowe i żołądkowo-jelitowe objawy alergii (z wartości 2-2,5 punktów do ~1,5-2,0 w zależności od objawu). W trakcie trwania badania średnia liczba punktów dla wymiotów, ślinienia się i wzdęć obniżyła się w obu grupach do najniższego możliwego wyniku i nie różniły się istotnie statystycznie między grupami. Objawy związane z układem oddechowym z czasem zmniejszały się (kaszel, zatłokany nos) lub pozostawały na podobnym poziomie w stosunku do wartości wyjściowych (świszczący oddech – blisko wartości 1). Nasilenie płaczu (z powodu drażliwości), wizualnych oznak dyskomfortu i objawów skórnych obniżyło się w trakcie trwania badania, do wartości najniższych uzyskanych w obu grupach w 26 tygodniu;
- 6) Parametry wzrostu: w 12 i 26 tyg. obwód głowy i Z-score obwodu głowy; masa ciała, długość ciała, przyrost masy ciała, przyrost długości ciała, Z-score masy ciała, Z-score długości ciała, Z-score masa ciała/długość ciała we wszystkich analizowanych okresach obserwacji;
- 7) Kontynuacja stosowania mieszanki w trakcie trwania badania: w 12 i 26 tyg. trwania badania odsetki pacjentów, którzy pozostali w przydzielonych ramionach (Neocate Syneo i Neocate bez synbiotyku) oraz

ci, u których zmieniono podawaną mieszankę na mleko krowie, produkty sojowe lub hydrolizaty były bardzo zbliżone.

Dodatkowo autorzy badania *ASSIGN* odnotowali, iż zmiany w wartościach parametrów wzrostu obserwowane w obu ocenianych grupach były zgodne z rekomendowanymi dla tej grupy wiekowej pacjentów, a mediana Z-scores znajdowała się w zakresie jednego odchylenia standardowego od średniej.

Wyniki badania *Burks 2015* - skuteczność

Analiza danych zaczerpniętych z randomizowanego badania *Burks 2015* wykazała statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść AAF+B.breve+prebiotyk w porównaniu do AAF bez synbiotyku, w ocenie następujących punktów końcowych:

- 1) Odsetek Bifidobacteria z ogółu bakterii (4 i 16 tyg., odpowiednio $p<0,001$ i $p<0,001$);
- 2) Odsetek Clostridium histolyticum z ogółu bakterii (4 i 16 tyg., odpowiednio $p=0,007$ i $p<0,001$);
- 3) Odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccoides z ogółu bakterii (4 i 16 tyg., $p=0,004$ i $p<0,001$);
- 4) pH stolca (4 i 16 tyg., $p<0,001$ i $p<0,001$);
- 5) Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, z ogółu SCFA: kwas octowy (16 tyg., $p=0,003$), kwas propionowy (4 i 16 tyg., $p=0,034$ i $p=0,003$).

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy zastosowanymi interwencjami dietetycznymi (AAF+synb vs AAF) odnotowano w przypadku punktów końcowych: 1) zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD (4 i 16 tyg); 2) odsetek Clostridium lituseburense z ogółu bakterii w kale (4 i 16 tyg); 3) zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, z ogółu SCFA: kwas octowy (4 tyg.) oraz kwas masłowy; 4) zawartość kwasu mlekowego; 5) zmiana w Z-score obwodu głowy (16 tyg); 6) zmiana w Z-score długości ciała (16 tyg); 7) zmiana w Z-score masy ciała (16 tyg); 8) zmiana w standaryzowanej długości ciała w odniesieniu do wieku (z-score) (2, 4, 8, 12 i 16 tyg) oraz 9) zmiana w standaryzowanej masie ciała w odniesieniu do wieku (z-score) (2, 4, 8, 12 i 16 tyg).

Należy zauważyć, iż w obu grupach nastąpił porównywalny wzrost obwodu głowy i długości ciała względem wartości wyjściowych oraz spadek liczby punktów w skali SCORAD. Ponadto nasilenie wszystkich innych ocenianych objawów alergii zmniejszało się z czasem i nie notowano istotnych różnic pomiędzy grupami.

W publikacji *Harvey 2017* przedstawiono dodatkowe wyniki badania *NCT00664768*, z zakresu oceny spożycia minerałów oraz statusu mineralnego we krwi w trakcie 16 tygodni podawania AAF+synbiotyku lub AAF w populacji pacjentów pediatrycznych z alergią na mleko krowie. Wyniki tej próby klinicznej wskazują, iż stosowanie AAF z dodatkiem lub bez synbiotyku było skuteczne w zapewnieniu odpowiedniego statusu mineralnego u niemowląt z CMA. Ponadto zdecydowana większość niemowląt w wieku od 0 do 6 miesięcy (mieszanka elementarna) i od 6 do 12 miesięcy (mieszanka aminokwasowa + synbiotyki) cechowała się odpowiednim spożyciem minerałów mając na względzie aktualnie rekomendowane normy.

Wyniki badania *PRESTO* - bezpieczeństwo

Statystycznie istotność różnic pomiędzy grupami na korzyść ocenianej interwencji notowano w zakresie wystąpienia poważnych infekcji/infestacji prowadzących do hospitalizacji (9% w grupie AAF+synb vs 20% w ramieniu AAF, $p=0,036$).

Stosunkowo szeroki zakres przedziału ufności parametru NNH pozwala wnioskować o umiarkowanej istotności klinicznej przedstawionych wyników.

Statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami nie stwierdzono w przypadku oceny następujących punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa:

[Redacted content]

Wyniki badania ASSIGN - bezpieczeństwo

Przeprowadzona na podstawie danych z randomizowanego badania wysokiej wiarygodności, tj. ASSIGN, ocena profilu bezpieczeństwa wykazała, iż statystycznie istotnie różnice pomiędzy AAF z dodatkiem synbiotyku vs AAF na korzyść ocenianej interwencji wystąpiły w przypadku punktów końcowych:

- 1) konieczność systemowego stosowania leków przeciwnieinfekcyjnych ($p=0,02$), dermatologicznych ($p=0,013$) oraz z grupy emolientów i innych środków ochronnych na skórę ($p=0,02$);
- 2) infekcje ucha ($p=0,048$);
- 3) częstotliwość wypróżnień ($p=0,015$).

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym zaparcia, biegunki, wzdęcia brzucha, choroba refluksowa przełyku) oraz infekcje i infestacje (zapalenie nosogardzieli, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje ucha). Wszystkie poważne zdarzenia niepożądane uznano za niezwiązane lub mało prawdopodobne, aby były związane z zastosowaniem badanego produktu.

Ponadto analiza wyników wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (AAF+synbiotyki vs AAF) w ocenie następujących punktów końcowych: 1) konieczność stosowania jakichkolwiek leków wspomagających (8 i 26 tyg.), 2) konieczność stosowania antybiotyków i chemioterapeutyków (26 tyg.), 3) konieczność stosowania leków przeciwgrzybiczych (26 tyg.), 4) konieczność stosowania leków przeciwświądowych (26 tyg.), 5) środków aseptycznych i dezynfekujących (26 tyg.), 6) konieczność stosowania kortykosteroidów – preparaty dermatologiczne (26 tyg.), 7) utrata pacjentów z badania ogółem oraz ze względu na poszczególne przyczyny (z powodu AEs, wycofanie zgody, inne) (8 i 26 tyg.); 8) zdarzenia niepożądane ogółem oraz w podziale na: łagodne, umiarkowane i ciężkie (8 i 26 tyg.); 9) poważne AEs (26 tyg.), 10) zaburzenia żołądkowo-jelitowe (8 i 26 tyg.); 11) infekcje i infestacje ogółem (8 i 26 tyg.); 12) spożycie produktu (1, 4 i 8 tyg.).

Zdarzenia niepożądane, które stanowiły przyczynę wycofania z leczenia nie były związane z zastosowaną interwencją, lub ich związek z podanym AAF+synbiotykiem był mało prawdopodobny.

Wyniki badania *Burks 2015* - bezpieczeństwo

W ramach analizy przeprowadzonej w oparciu o dane z próby klinicznej *Burks 2015* wykazano, iż statystycznie istotnie różnice pomiędzy porównywanymi grupami (AAF+synb vs AAF) na korzyść mieszanki elementarnej z dodatkiem synbiotyku (w tym *B.breve*) wystąpiły w przypadku następujących punktów końcowych:

- 1) Infekcje (16 tyg., $p=0,02$);
- 2) Konieczność stosowania leków - leki stosowane przy zaburzeniach funkcjonowania układu pokarmowego ($p=0,03$), antybiotyki systemowe ($p=0,04$), amoksycylina (0,005) (16 tyg.);
- 3) Kolor stolca (0-2 tyg. $p=0,014$; 2-4 tyg. $p=0,01$; 4-12 tyg. $p=0,008$) (rozpatrywane w badaniu *Burks 2015* jako parametr oceny bezpieczeństwa) - w grupie niemowląt, którym podawano mieszankę elementarną z dodatkiem synbiotyku, przeciętnie kolor kały był znacząco różny, tj. odnotowano bardziej preferowany kolor stolca w porównaniu z grupą kontrolną.

Częstości wystąpienia w trakcie trwania badania (16 tyg) zdarzeń niepożądanych o łagodnym charakterze oraz zdarzeń niepożądanych żołądkowo-jelitowych – biegunka, były w sposób statystycznie istotny wyższe w grupie pacjentów, którym podawano produkt na bazie aminokwasów z synbiotykiem w porównaniu z AAF bez synbiotyku. Wyższa częstość raportowanych AEs o łagodnym charakterze w populacji otrzymującej mieszankę aminokwasową z synbiotykiem wynika bezpośrednio z faktu, iż pozostałe zdarzenia niepożądane, tj. o umiarkowanym i ciężkim przebiegu łącznie notowano częściej w grupie AAF bez synbiotyku.

Brak statystycznej istotności różnic pomiędzy analizowanymi grupami, w uwzględnionym okresie obserwacji (16 tyg.) odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: 1) utrata pacjentów z badania – ogółem, z powodu AEs, z innych przyczyn; 2) zdarzenia niepożądane ogółem; 3) zdarzenia niepożądane – umiarkowane; 4) zdarzenia niepożądane – ciężkie; 5) ogólne zaburzenia pracy organizmu; 6) AEs żołądkowo-jelitowe ogółem; 7) zaburzenia słuchu i układu przedsionkowego, zaburzenia metabolizmu i odżywiania; 8) zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego; 9) zaburzenia noworodkowe i niemowlęce 10) zaburzenia krzepnięcia krwi; 11) zaburzenia psychiczne; 12) zaburzenia odporności; 13) zaburzenia układu oddechowego; 14) zaburzenia w obrębie skóry; 15) zaburzenia w obrębie układu moczowego; 16) zaburzenia wzroku; 17) objawy alergiczne – inne; 18) częstotliwość wypróżnień; 19) konsystencja stolca.

Dodatkowo wykazano brak różnic pomiędzy grupami w zakresie częstotliwości wzdęć. Analizy *post hoc* wskazały na nieistotne statystycznie różnice między AAF+synbiotykiem vs AAF w wyglądzie kału, zawartości wody i średniej preferowanej konsystencji.

Raportowano również 6 poważnych zdarzeń niepożądanych, z czego 2 wystąpiły w grupie, w której podawano AAF+synbiotykiem, a 4 w grupie AAF. Wszystkie sAEs ocenione zostały przez autorów badania *Burks 2015*, jako niezwiązane z podaną mieszanką.

Dodatkowo warto podkreślić, iż w badaniu *Burks 2015* u większości pacjentów notowano zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym charakterze. Mieszanki zastosowane w badaniu były dobrze tolerowane a ich spożycie było podobne w obu grupach.

Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami raportowano w przypadku parametrów krwi: hemoglobiny, hematokrytu, RBC oraz poziomu fosfatazy alkalicznej. Autorzy badania *Burks 2015* nie zaprezentowali szczegółowych danych łącznie z kierunkiem ww. różnic. Podano natomiast, że wartości, które odnotowano mieściły się w zakresach referencyjnych.

Mając na uwadze wyniki badań, *PRESTO*, *ASSIGN* oraz *Burks 2015*, które cechowały się wysoką wiarygodnością, należy wnioskować, iż podawanie produktu Neocate Syneo u niemowląt i dzieci z CMA rzutuje pozytywnie na uzyskanie preferowanego balansu pod względem zawartości szczepów bakterii w kale oraz innych parametrów oceny kału. Podobnie jak AAF, dodanie *B. breve* do tego typu produktu wspiera rozwój dziecka w zakresie parametrów antropometrycznych w granicach rekomendowanych norm.

Niezmierne ważne są także doniesienia z badania *ASSIGN*, wskazujące na fakt, iż stosowanie AAF z dodatkiem synbiotyku (w tym *B. breve* jako probiotyku) charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i było dobrze tolerowane.

Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO – skuteczność

Porównawcze zestawienie głównych wyników badań dla ocenianej interwencji (*PRESTO*, *ASSIGN* i dodatkowo *Burks 2015*) oraz komparatora w postaci produktu Nutramigen PURAMINO (*Burks 2008_study*, *Jirapinyo 2017*, *Menna 2009_abstrakt*) dla analizowanych punktów końcowych zamieszczono poniżej:

- 6) **Tolerancja na mleko krowie:**
 - c) Neocate Syneo: U blisko połowy pacjentów po roku stosowania Neocate Syneo oraz u ponad 60% niemowląt i dzieci w 2-letnim okresie obserwacji raportowano wystąpienie tolerancji na mleko krowie (*PRESTO*).
 - d) Nutramigen PURAMINO: Nie oceniano jako parametru skuteczności zastosowanej mieszanki.
- 7) **Tolerancja na zastosowaną mieszankę/ właściwości hipoalergiczne:**
 - c) Neocate Syneo: Nie oceniano.
 - d) Nutramigen PURAMINO: W 2 badaniach (*Burks 2008_study 2* i *Menna 2009_abstrakt*) wszystkie niemowlęta i dzieci dobrze tolerowały ocenianą mieszankę elementarną, jedynie w próbie *Jirapinyo 2017* wskazano, iż tolerancję na Nutramigen PURAMINO w analizowanej grupie pacjentów notowano w 50% przypadków.
- 8) **Parametry wzrostu (m.in. masa ciała, długość ciała, obwód głowy):**
 - c) Neocate Syneo: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (*PRESTO*). Zmiany w wartościach parametrów wzrostu obserwowane w obu ocenianych grupach były zgodne z rekomendowanymi dla tej grupy wiekowej pacjentów, a mediana Z-scores znajdowała się w zakresie jednego odchylenia standardowego od średniej. Statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść AAF+synbiotyku, raportowano w 8 tygodniu, w przypadku punktów końcowych: obwód głowy i Z-score obwodu głowy. W dalszym okresie obserwacji (12 i 26 tyg. nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w przypadku omawianych parametrów. Nie stwierdzono również statystycznie znamiennej różnic pomiędzy grupami w zakresie następujących wyników zdrowotnych: masa ciała, długość ciała, przyrost masy ciała, przyrost długości ciała, Z-score masy ciała, Z-score długości ciała, Z-score masa ciała/długość ciała w żadnym z analizowanych punktów czasowych. (*ASSIGN*). Brak różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny parametrów wzrostu (*Burks 2015*);
 - d) Nutramigen PURAMINO: Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny parametrów wzrostu, które, co należy podkreślić, były zbliżone z wartościami referencyjnymi (*Menna 2009_abstrakt*).
- 9) **Objawy alergii/nietolerancji:**
 - c) Neocate Syneo: [REDACTED]
[REDACTED] (*PRESTO*). Średnia liczba punktacji dla

wymiotów, ślinienia się i wzdęć obniżyła się w obu grupach do najniższego możliwego wyniku (1 = brak) i nie różniły się istotnie statystycznie między grupami. Objawy związane z układem oddechowym z czasem zmniejszały się (kaszel, zatknięty nos) lub pozostawały na podobnym poziomie względem wartości wyjściowych na początku badania (świszczący oddech – blisko wartości 1). Nasilenie płaczu (z powodu drażliwości), wizualnych oznak dyskomfortu i objawów skórnych obniżało się w trakcie trwania badania, do wartości najniższych uzyskanych w obu grupach w 26 tygodniu. Mediana całkowitej liczby punktów SCORAD spadła między 0 a 26 tygodniem (ASSIGN). Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w liczbie punktów SCORAD (ASSIGN, Burks 2015).

- d) Nutramigen PURAMINO: Dobra kontrola objawów alergii (Menna 2009_abstrakt). Najczęściej notowane objawy: wysypka, zaparcia, wydzielina z nosa (Jirapinyo 2017).

10) **Mikrobiota jelitowa:**

- c) Neocate Syneo: Poprawa na korzyść ocenianej interwencji w zakresie procentowej zawartości Bifidobakterii oraz Eubacterium rectale /Clostridium coccoides w kale (PRESTO, Burks 2015). Normalizacja składu mikroflory bakteryjnej jelit u dzieci z CMA (nie-IgE zależnej) do poziomu zbliżonego jak u dzieci zdrowych, jako efekt produktu na bazie aminokwasów z dodatkiem probiotyku Bifidobacterium breve (ASSIGN).
- d) Nutramigen PURAMINO: Nie oceniano.

Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO - bezpieczeństwo

Porównawcze zestawienie głównych wyników badań dla ocenianej interwencji (PRESTO, ASSIGN i dodatkowo Burks 2015) oraz komparatora w postaci produktu Nutramigen PURAMINO (jedynie w badaniu Burks 2008_study odniesiono się do profilu bezpieczeństwa) dla analizowanych punktów końcowych zamieszczono poniżej:

6) **Zdarzenia niepożądane:**

- c) Neocate Syneo: [REDACTED] (PRESTO).
W trakcie 26 tyg. AEs notowano u ~71% pts w grupie Neocate Syneo i u 80% w ramieniu Neocate (ASSIGN). U 80% badanych w grupie Neocate Syneo vs 68% w ramieniu AAF bez synbiotyku raportowano wystąpienie AEs ogółem (Burks 2015). Warty podkreślenia są notowane w sposób statystycznie istotny rzadziej w grupie AAF+synb w porównaniu do AAF następujące parametry oceny profilu bezpieczeństwa: konieczność systemowego stosowania leków przeciwnieinfekcyjnych, dermatologicznych oraz z grupy emolientów i innych środków ochronnych na skórę.

- d) Nutramigen PURAMINO: Brak danych.

7) **Poważne zdarzenia niepożądane:**

- c) Neocate Syneo: [REDACTED] (PRESTO) lub 8,6% pacjentów (ASSIGN) w grupie niemowląt i dzieci stosującej Neocate Syneo. Kluczowym wynikiem była statystyczna istotność różnic pomiędzy grupami na korzyść Neocate Syneo zakresie wystąpienia poważnych infekcji/infestacji prowadzących do hospitalizacji (9% w grupie AAF+synb vs 20% w ramieniu AAF) (PRESTO).
- d) Nutramigen PURAMINO: Brak poważnych zdarzeń niepożądanych, podczas całego okresu obserwacji wśród pacjentów stosujących Nutramigen AA.

8) **Utraty pacjentów z badania:**

- c) Neocate Syneo: [REDACTED]

- [REDACTED] (PRESTO). Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie utraty pacjentów z badania ogółem oraz ze względu na poszczególne przyczyny (z powodu AEs, wycofanie zgody, inne) (ASSIGN, Burks 2015).
- d) Nutramigen PURAMINO: 1 pacjent został utracony z okresu obserwacji po zastosowaniu mieszanki elementarnej. Przyczyną nie stanowiła reakcja alergiczna.
- 9) **Ogólna ocena profilu bezpieczeństwa:**
- c) Neocate Syneo: Neocate Syneo oceniono jako mieszankę bezpieczną w analizowanej populacji niemowląt i dzieci. [REDACTED] oraz informacja o raportowaniu zdarzeń niepożądanych niezależnie od związku z zastosowaną mieszanką (PRESTO, ASSIGN).
- d) Nutramigen PURAMINO: Nutramigen AA określono jako „dobrze tolerowany”.
- 10) **Spożycie produktu:**
- c) Neocate Syneo: Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy ramieniem Neocate Syneo a AAF bez synbiotyku w zakresie ilości spożywanych mieszanek (PRESTO, ASSIGN, Burks 2015).
- d) Nutramigen PURAMINO: Nie oceniano.

Wnioski końcowe

Podsumowując, **postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci, które kwalifikują się do objęcia terapią przy użyciu hipoalergicznej mieszanki o unikalnym składzie w postaci produktu Neocate Syneo z powodu ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu z mieszanką bez zawartości synbiotyku (w tym B.brewe), która stanowi obecną praktykę, stosowaną najczęściej w analizowanej populacji pacjentów, w zakresie istotnych wyników zdrowotnych.**

Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest dobry, mając także na uwadze stan pacjentów kwalifikujących się do terapii z udziałem mieszanki elementarnej wzbogaconej o synbiotyki.

Wartym podkreślenia jest fakt, iż obecne dostępne opcje terapeutyczne, w postaci mieszanek aminokwasowych niezawierających szczepów bakterii *Bifidobacterium breve* wraz z prebiotykiem scFOS/lcFOS, nie spełniają w pełni oczekiwań w nich pokładanych, w postaci znaczącej poprawy zdrowia niemowląt i dzieci objętych taką terapią. Wnioskuje się zatem, iż poprawa efektywności postępowania dietetycznego, poprzez poszerzenie dostępu do żywności specjalnego przeznaczenia medycznego o unikalnym składzie, w postaci produktu Neocate Syneo przyczyni się do zmniejszenia problemu alergii pokarmowych oraz co jest niemniej ważne, będzie rzutowało na stan zdrowia pacjentów także w późniejszym życiu.

Reasumując, **wprowadzenie refundacji ze środków publicznych dla produktu Neocate Syneo w rozważanym wskazaniu klinicznym przyczyni się do poprawy stanu zdrowia pacjentów i wpłynie pozytywnie na ich rozwój.**

6.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Celem przeprowadzonej dla analizowanej interwencji, którą jest żywność specjalnego przeznaczenia medycznego – produkt Neocate Syneo (AAF+synbiotyki), dodatkowej oceny bezpieczeństwa, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci, była weryfikacja profilu bezpieczeństwa wg etykiety produktu oraz informacji udostępnianych na stronach internetowych urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych, m.in. URPL, EMA, FDA.

Nie zidentyfikowano dodatkowych doniesień, których celem byłoby zbadanie rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym.

Na etykiecie Neocate Syneo nie zamieszczono informacji na temat zdarzeń niepożądanych, które mogą pojawić w okresie jego stosowania. Należy podkreślić, iż analizowany produkt nie jest przeznaczony do stosowania pozajelitowego. Neocate Syneo stosuje się pod nadzorem lekarza. Nieodzownym jest właściwe przygotowanie i przechowywanie tego produktu przed spożyciem.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo terapii nie odnaleziono informacji dotyczących alertów bezpieczeństwa stosowania Neocate Syneo oraz innych produktów dla dzieci, w których zastosowanym probiotykiem jest *Bifidobacterium breve M-16V*. Jedynie na stronie FDA odnaleziono dokument oceniający bezpieczeństwo *B. breve* w produktach dla niemowląt, którego wyniki wykazały, iż dodanie *B. breve* do mieszanek żywieniowych dla dzieci jest bezpieczne.

7. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [2].

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Brak badań *head-to-head* porównujących efektywność kliniczną Neocate Syneo z inną (aniżeli Neocate) refundowaną interwencją alternatywną uznaną za adekwatny komparator dla wnioskowanej, a mianowicie z produktem Nutramigen PURAMINO. W związku z tym aby zidentyfikować próby kliniczne w celu porównania pośredniego, przeprowadzono dodatkowe systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych dotyczących komparatora (AAF bez synbiotyku);
- Do randomizowanej próby klinicznej *ASSIGN* zakwalifikowano pacjentów pediatrycznych (do 13 miesiąca życia) z alergiczną IgE-niezależną reakcją na białko mleka krowiego z objawami typowymi dla tej jednostki chorobowej. Natomiast do badania *Burks 2015* włączono niemowlęta w wieku 0-8 miesięcy z IgE-zależną lub niezależną alergią na białko mleka krowiego. Niepełną zgodność populacji pacjentów uwzględnionych w ramach badań *ASSIGN* i *Burks 2015* z populacją docelową niniejszej analizy (wnioskowanym wskazaniem jest: postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych) stanowi ograniczenie, które należy traktować, jako stosunkowo częste w ocenie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego. Wynika to bezpośrednio ze specyfiki tych produktów, ewolucji ich składu i kryteriów kwalifikacji pacjentów do badań nie zawsze tożsamyh zarówno z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, ale także z wnioskowanym czy zatwierdzonym po zakończeniu procedowania wskazaniem refundacyjnym danego produktu;
- Ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną nie przeprowadzono agregacji danych pochodzących ze zidentyfikowanych badań włączonych do analizy, tj. *PRESTO*, *ASSIGN* i *Burks 2015*. Uwzględnienie w ramach metaanalizy statystycznej, wyników z badań o odmiennej metodologii, charakterystyce klinicznej populacji oraz różnic w samych interwencjach niesie, bowiem za sobą wysokie ryzyko błędnego wnioskowania. Heterogeniczność kliniczna i metodologiczna polegała na różnicach w: składzie porównywanych produktów z synbiotykiem i bez synbiotyku w ujętych próbach klinicznych; czasie podawania formuł i okresach obserwacji pacjentów (w kluczowych punktach końcowych oceny skuteczności: 8, 12 i 26 tyg. w badaniu *ASSIGN* oraz 4 i 16 tyg. w *Burks 2015* oraz profilu bezpieczeństwa: 8 i 26 tyg. w *ASSIGN* oraz 16 tyg. w próbie klinicznej *Burks 2015*); sposobie przedstawienia wyników dla poszczególnych punktów parametrów oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Znaczną heterogeniczność metodologiczną oraz kliniczną zaobserwowano także w przypadku prób klinicznych po stronie komparatora (*Burks 2008_study 2*, *Jirapinyo 2017*, *Menna 2009_abstrakt*). Odmienne charakterystyka włączonych pacjentów (bardzo skrótowo ujęta w ww. źródłach), różnice w sposobie zaprojektowania badania oraz sposób przedstawienia wyników (znaczną część w postaci opisowej) stanowiły nie tylko przyczynę braku agregacji statystycznej rezultatów z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa zaczerpniętych z tych 3 eksperymentów ale również podważały możliwość przeprowadzenia analizy pośredniej dla porównania Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO. Wyniki porównawcze dla interwencji ocenianej i alternatywnej w postaci produktu Nutramigen PURAMINO mają zatem formę jakościowego zestawienia kluczowych wyników i przesłanek płynących z dostępnych dowodów naukowych;

- Przeprowadzona przy użyciu narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration, ocena jakości głównego badania klinicznego zakwalifikowanego do niniejszego przeglądu wykazała, iż dodatkowo analizowane dowody naukowe w postaci randomizowanego badania *Burks 2015*, cechowało umiarkowane ryzyko błędu (średnia wiarygodność). Obniżona jakość tego badania wynikała z braku szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia oraz opisu sposobu randomizacji, co skutkuje nieznanym ryzykiem błędu metody wygenerowania kodu randomizacji oraz metody ukrycia reguły alokacji do grupy. Poza tym oceniono, iż w próbie tej w sposób wybiórczy raportowano wyniki badania, co polega nie uwzględnieniu wyników dla wszystkich założonych pierwotnie punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nieplanowanych wcześniej). Średnią wiarygodność prezentują również dwie próby kliniczne po stronie komparatora, tj. *Burks 2008_study 2* oraz *Jirapinyo 2017* z uwagi na nieznanne ryzyko wystąpienia błędu selekcji (brak danych na temat użytej metody wygenerowania kodu randomizacji. Autorzy tych publikacji nie podali także opisu metody zaślepienia, co obniża wiarygodność badań;
- W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań z rzeczywistej praktyki klinicznej (typu *real-world evidence*), oceniających efektywność stosowania wnioskowanej mieszanki elementarnej (AAF+synbiotyku, w tym B. breve: Neocate Syneo) w porównaniu z analogiczną mieszanką aminokwasową bez dodatku synbiotyku. Mając na uwadze brak dostępu do porównawczych danych z zakresu efektywności praktycznej, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia w postaci adekwatnej populacji pacjentów oraz interwencji, bazy informacji medycznej przeszukano także pod kątem badań jednoramiennych typu RWE dla ocenianej interwencji. Również takich doniesień naukowych nie odnaleziono;
- W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do analizy ilościowej. Wielokrotnie wyniki analizowanych parametrów przedstawiono w dostępnych publikacjach jedynie w formie graficznej, co wiązało się z koniecznością odczytania wartości w wykresach. Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych (błąd przybliżeń). W niektórych przypadkach autorzy niniejszego przeglądu nie podjęli próby odczytywania wartości z wykresu ze względu na niską jakość graficznego przedstawienia części wyników;
- Brak obliczeń statystycznych z powodu niedokładnego sposobu prezentacji otrzymanych efektów w kilku analizowanych przypadkach (np. brak miar rozrzutu).

8. DYSKUSJA

8.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji, w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń czy zawężeń dotyczących populacji, rodzaju punktów końcowych, czy rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, przeglądnięto również piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Natomiast celem odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, www.trialregister.nl) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Systematyczne wyszukiwanie oparte zostało zatem o synonimy dotyczące ocenianej interwencji, tj. "Neocate Syneo" OR Neocate oraz "amino acid formula" OR "amino acid formulae" OR "amino acids formula" OR "amino acids formulae" OR aaf OR "amino acid based formula" OR "amino acid based formulae" OR "amino acid-based formula" OR "amino acid-based formulae".

Wyniki wyszukiwania zawężono dodatkowo do publikacji, w których ujęto zostały słowa kluczowe informujące o zastosowaniu synbiotyku (w tym *B. breve*), tj. "bifidobacterium breve m-16v" OR "bifidobacterium breve" OR *B. breve* OR "B. breve" OR "Bifidobacterium parvulorum" OR oraz synbiotic OR synbiotics, prebiotic OR prebiotics i probiotic OR probiotics.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych). Wykluczanie badań ze względu na nieadekwatny język publikacji może obniżyć wartość analizy.

W toku wyszukiwania publikacji wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO, odnaleziono jeden przegląd systematyczny spełniający te predefiniowane kryteria włączenia: *Sorensen 2021*. Celem tego opracowania było porównanie efektywności klinicznej AAF z dodatkiem synbiotyku z AAF bez synbiotyku w populacji pacjentów pediatrycznych z alergią na białko mleka krowiego.

Dodatkowo przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego dostępnego w postaci posteru konferencyjnego *Keulers 2020*, w ramach którego analizowano AAF z dodatkiem synbiotyku (prezentowany na konferencji EAACI a udostępniony przez Zleceniodawcę). Opracowanie to dotyczy wybranego parametru oceny profilu bezpieczeństwa w postaci analizy porównawczej częstości występowania infekcji ucha raportowanych w randomizowanych próbach klinicznych dla Neocate Syneo.

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono ponadto 3 randomizowane, opublikowane próby kliniczne (*podtyp II A*), w których porównano efektywność kliniczną stosowania AAF+synbiotyku z wybranym komparatorem (Neocate - AAF bez synbiotyku) we wskazaniu postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci, tj. *PRESTO*, *ASSIGN* i *Burks 2015*.

Niemniej jednak ze względu na komparator oraz produkt stanowiący, po dodaniu synbiotyku interwencję ocenianą, głównymi badaniami w niniejszej analizie są eksperymenty *PRESTO* oraz *ASSIGN*. W omawianych próbach klinicznych podawano bowiem Neocate LCP, w przeciwieństwie do badania *Burks 2015*, w ramach którego stosowano Neocate Infant DHA/ARA. Neocate LCP jest obecnie objęty refundacją z budżetu płatnika publicznego, a Neocate Infant DHA/ARA nie widnieje aktualnie na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, niemniej jednak należy do

mieszanek elementarnych, a wyniki próby klinicznej Burks 2015 stanowią uzupełnienie danych badania głównego poszerzając zakres przedstawionych wyników i podnosząc tym samym jakość niniejszej analizy.

W związku z nieodnalezieniem randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio efektywność ocenianej interwencji z innymi niż Neocate adekwatnymi komparatorami (Nutramigen PURAMINO) przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie dla komparatora, które opierało się o synonimy dla AAF. Jedynym zawężeniem wyszukiwania było użycie słów kluczowych mających na celu identyfikację badań z randomizacją, tak aby możliwe było porównanie pośrednie z próbami po stronie Neocate Syneo. Wynikiem tego wyszukiwania było odnalezienie trzech badań RCT, w których postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci z potwierdzoną lub podejrzaną alergią na mleko krowie oparte było o Nutramigen AA/Nutramigen PURAMINO (vs inna mieszanka elementarna): *Burks 2008_study 2, Jirapinyo 2017, Menna 2009_abstrakt*.

Nie odnaleziono publikacji przedstawiających efektywność praktyczną analizowanej interwencji we wnioskowanej populacji pacjentów (zarówno badań porównawczych jak i nieporównawczych).

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa oparto o identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Etykiety produktu, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

8.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3, 4] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [2].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania danej terapii, jej koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [2]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 4].

W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu Neocate Syneo właściwym komparatorem we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci z ciężką alergią na białka mleka krowiego oraz złożoną nietolerancją białek pokarmowych jest mieszanka elementarna (AAF) bez synbiotyku w postaci produktów: Neocate LCP, Neocate Junior, Nutramigen PURAMINO oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR, stanowiących żywność specjalnego przeznaczenia medycznego.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie najlepszego żywienia standardowego, jako komparatora, znajdują się w Analizie problemu decyzyjnego [18].

8.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową, w opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły postępowania dietetycznego u niemowląt i dzieci.

W ramach uwzględnionych prób klinicznych, tj. *PRESTO*, *ASSIGN* i *Burks 2015* włączono niemowlęta z alergią na białko mleka krowiego w wieku od urodzenia do 13 miesięcy życia przy czym wartości te dość znacznie różnią się pomiędzy poszczególnymi eksperymentami (*PRESTO* i *ASSIGN*: do 13 m-ca, *Burks 2015*: 0-8 m-cy).

[REDAKOWANE], 5,7 miesięcy w grupie AAF+synbiotyki i 6,3 miesięcy w AAF w badaniu *ASSIGN* oraz 4,7 m-cy w AAF+synb vs 4,5 m-cy w grupie z mieszanką elementarną bez dodatku synbiotyku w badaniu *Burks 2015*.

Natomiast w próbach klinicznych dla komparatora (Nutramigen PURAMINO) wiek pacjentów w momencie włączenia do badania wynosił: 8 miesięcy do 10 roku życia (*Burks 2008* - brak informacji o średniej/medianie wieku), 0-4 miesiące w *Jirapinyo 2017* (średnio 2,6 miesięcy) oraz poniżej 12 miesięcy w próbie *Menna 2009_abstrakt* (brak danych o średniej/medianie wieku).

W analizowanych próbach klinicznych wskazano, iż populację docelową stanowią dzieci urodzone w terminie (po 37 tygodniu ciąży) o masie ciała powyżej 2500 g ([REDAKOWANE]), a liczebności pacjentów włączonych wyniosły: 169, 71 i 110, odpowiednio w próbach *PRESTO*, *ASSIGN* i *Burks 2015*.

W badaniu dla komparatora nie sprecyzowano tak szczegółowych kryteriów włączenia/wykluczenia z zakresu urodzeniowej masy ciała i wieku płodowego, natomiast liczebności badanych niemowląt włączone do tych prób były następujące: 31, 44 i 15, odpowiednio dla badań *Burks 2008*, *Jirapinyo 2017* i *Menna 2009_abstrakt*.

Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do analizowanych badań RCT były jasno sprecyzowane. Główne badania *PRESTO* i *ASSIGN* oraz dodatkowe *Burks 2015*, spełniały zatem populacyjne kryterium włączenia do przeglądu. Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych jest zatem w dużej mierze zbieżna z populacją docelową, zdefiniowaną w APD.

Populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada zatem w znaczny sposób populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu Neocate Syneo w analizowanych wskazaniach, a ich reprezentatywność należy ocenić jako umiarkowanie wysoką.

Analizowane badania dla interwencji ocenianej charakteryzują się odpowiednio długim okresem leczenia (do 12 miesięcy) i obserwacji (do 12 miesięcy, a w przypadku części punktów końcowych badania *PRESTO* nawet do 24 miesięcy obserwacji). Okres podawania mieszanek w próbach dla interwencji alternatywnej (Nutramigen PURAMINO), a także czas obserwacji różniły się pomiędzy uwzględnionymi badaniami. W próbie *Burks 2008* po DBPCFC następował 90-dniowy etap terapeutycznego stosowania mieszanki prowadzony w warunkach próby otwartej, a następnie 7-dniowy okres obserwacji. W badaniu typu cross over – *Jirapinyo 2017*, niemowlęta poddane DBPCFC spożywały każdą z 2 mieszanek testowych przez 14 dni przed przejściem na drugą (naprzemiennie). Po 28-dniowym okresie prowokacji niemowlęta spożywały tolerowaną mieszankę przez 4 tygodnie w domu (*open challenge*). W badaniu *Menna 2009_abstrakt* okres leczenia i obserwacji wynosił 90 dni. Czas leczenia i obserwacji opisany powyżej, uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej

i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne i rekomendacje oraz dostępne próby kliniczne. W niniejszej analizie oceniano, zatem następujące grupy punktów końcowych:

1) W ramach analizy skuteczności klinicznej:

- odsetek pacjentów, u których wystąpiła tolerancja na mleko krowie;
- odsetki Bifidobacterium i Eubacterium rectale/Clostridium coccoides (ER/CC) w kale;
- wskaźniki różnorodności gatunkowej bakterii w ślinie i w kale;
- odsetki Clostridium histolyticum i Clostridium lituseburense w kale;
- wydzielnicza immunoglobulina A, eozynofilowe białko kationowe, kalprotektyna i alfa1-antytrypsyna w kale;
- pH kału;
- odsetek próbek kału w których wykryto: kwas walerianowy, kwas L- i D-mlekowy;
- zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych: kwas propionowy, kwas masłowy, octan, kwas izowalerianowy, kwas izomasłowy;
- zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD;
- objawy skórne - liczba punktów (zaczerwienienie, śczerzenie, skorupienie/luszczenie, swędzenie, suchość skóry, pieluszkowe zapalenie skóry);
- objawy w obrębie układu oddechowego - liczba punktów (zatkany nos, kaszel, świszczący oddech);
- objawy ogólnoustrojowe oraz żołądkowo-jelitowe - liczba punktów (łatwość odbijania się po posiłku, wizualne objawy dyskomfortu, płacz z powodu rozdrażnienia, wymioty, ślinienie się);
- kliniczna ocena objawów związanych z CMA;
- parametry wzrostu (obwód głowy, Z-score obwodu głowy, Z-score masy ciała, Z-score długości ciała, Z-score masy ciała/długości ciała, zmiana w standaryzowanej długości ciała w odniesieniu do wieku (Z score) względem baseline, zmiana w standaryzowanej masie ciała w odniesieniu do wieku (Z score) względem baseline);

2) W analizie profilu bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane (ogółem, poważne);
- ciężkość zdarzeń niepożądanych (łagodne, umiarkowane, ciężkie);
- objawy ogólnoustrojowe;
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe, infekcje i infestacje (ogółem, infekcje ucha itp.);
- infekcje/infestacje prowadzące do hospitalizacji (poważne AE);
- spożycie produktu (średnie dzienne);
- poszczególne typy zdarzeń niepożądanych, m.in. ogólne zaburzenia pracy organizmu, AEs żołądkowo-jelitowe ogółem, biegunka, zaburzenia odporności, zaburzenia układu oddechowego, zaburzenia w obrębie skóry);
- utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu AEs, wycofanie zgody, inne przyczyny);
- konieczność stosowania leków wspomagających (jakiegokolwiek, przeciwinfekcyjne podawane systemowo, dermatologiczne, antybiotyki i chemioterapeutyki, przeciwgrzybicze,

przeciwwiądowe, środki antyseptyczne i dezynfekujące, kortykosteroidy - preparaty dermatologiczne, emolienty i inne środki ochronne na skórę);

- częstotliwość wypróżnień;
- konsystencja stolca, kolor stolca.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, kiedy wyniki oceniane są na podstawie zastępczych punktów końcowych (tj. surogat), należy przedstawić związek pomiędzy użytymi surogatami, a klinicznie istotnymi punktami końcowymi. W związku z faktem, iż nie mamy do czynienia z typową analizą efektywności klinicznej dla technologii lekowej, lecz celem niniejszego opracowania jest zbadanie i przedstawienie dowodów naukowych dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego we wnioskowanej populacji pacjentów, należy mieć na uwadze, iż wszystkie ww. punkt końcowe są surogatami. Nie odnaleziono natomiast doniesień potwierdzających bezpośredni związek ocenianych wyników z twardymi punktami końcowymi, co wynika zapewne ze specyfiki analizowanej populacji docelowej, ale także celu jaki stawiany jest samej interwencji, tj. poprawa stanu niemowląt i dzieci z ciężką postacią alergii na białka mleka krowiego oraz złożoną nietolerancją białek pokarmowych. Zatem, reprezentatywność ocenianej interwencji można uznać za umiarkowanie wysoką.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają wysokie odniesienie do populacji docelowej.

8.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne, a zarazem w pełni obiektywne dane porównujące efektywność kliniczną produktu Neocate Syneo (AAF+synbiotyku, w tym B.breve) vs mieszanka na bazie AAF bez synbiotyku, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT) podstawowe badania *PRESTO* i *ASSIGN* włączone do analizy głównej zakwalifikowano jako typ IIA, czyli poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją, która zapewniają równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach. Badanie dodatkowe *Burks 2015* określono również jako typ IIA w hierarchi dowodów naukowych. Uwzględnione eksperymenty były wielośrodkowymi próbami co podnosi wiarygodność wyników w nich przedstawionych.

Jakość badań klinicznych z randomizacją zakwalifikowanych do przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez Cochrane Collaboration. Przeprowadzona ocena wykazała, iż próby kliniczne *PRESTO* oraz *ASSIGN*, stanowiące podstawę wnioskowania niniejszego opracowania, charakteryzują się niskim ryzykiem błędu (badanie o wysokiej wiarygodności) z pełnym opisem sposobu zaślepienia i losowej alokacji pacjentów do grup. Zarówno badacze jak i rodzice/opiekunowie włączonych do badania niemowląt nie posiadali wiedzy do którego ramienia terapeutycznego zostali przydzieleni.

Umiarkowane ryzyko błędu oceniono wg narzędzia Cochrane Collaboration (średnia wiarygodność) w badaniu *Burks 2015*. Obniżona jakość badań włączonych do przeglądu wynikała m.in. z braku szczegółowych informacji o metodzie zaślepienia oraz braku opisu sposobu przeprowadzenia randomizacji. Dodatkowo wybiórcze raportowanie wyników badania obniża jakość analizowanej próby. Wymienione parametry oceny wiarygodności nie miały jednak wpływu na ocenę głównych, obiektywnych punktów końcowych.

Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego, a zatem średnią wiarygodność prezentują dwie próby dla ramienia komparatora w postaci produktu Nutramigen PURAMINO, tj. *Burks 2008_study 2* oraz *Jirapinyo 2017*. Nie oceniono wiarygodności badania *Menna 2009* ze względu na formę tego opracowania (abstrakt konferencyjny), co jest w pełni uzasadnione z powodu bardzo ograniczonych informacji z zakresu metodologii zamieszczonych w abstrakcie.

8.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W toku wyszukiwania publikacji wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO, odnaleziono jeden przegląd systematyczny spełniający te predefiniowane kryteria włączenia: *Sorensen 2021*. W przeglądzie *Sorensen 2021*, wykazano, iż AAF + synbiotyki jest tak samo skuteczny jak AAF bez synbiotyku w łagodzeniu objawów alergii i utrzymaniu prawidłowego wzrostu i może przynosić dodatkowe korzyści kliniczne u niemowląt z alergią na białko mleka krowiego. W grupie niemowląt przyjmujących AAF + synbiotyki odnotowano znacznie mniej infekcji, hospitalizacji oraz rzadsze stosowanie leków, w tym antybiotyków, co prowadzi do potencjalnych oszczędności kosztów, w porównaniu do niemowląt karmionych AAF bez synbiotyku. Ponadto uzyskane wyniki pokazują, że stosowanie AAF + synbiotyki skutkuje poprawą dysbiozy. Prezentowane w przeglądzie wyniki są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie (włączono te same badania kliniczne). Należy mieć jednak na uwadze, iż autorzy przeglądu *Sorensen 2021*, pomimo znacznej heterogeniczności włączonych badań, przeprowadzili metaanalizę. Natomiast autorzy niniejszego przeglądu odstąpili od procesu agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań w ramach metaanalizy ze względu na zidentyfikowane istotne różnice w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy włączonymi badaniami.

Dodatkowo przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego dostępnego w postaci posteru konferencyjnego *Keulers 2020*, w ramach którego analizowano AAF z dodatkiem synbiotyku (prezentowany na konferencji EAACI a udostępniony przez Zleceniodawcę). Zidentyfikowany przegląd systematyczny: *Keulers 2020*, w ramach którego ocenie poddano częstość raportowania infekcji ucha oraz stosowanie antybiotyków związane z tymi infekcjami w populacji niemowląt i dzieci z alergią na mleko krowie, u których podawano mieszkankę elementarną z dodatkiem synbiotyku lub AAF bez prebiotyków i probiotyków. Włączonymi badaniami dla opisywanego porównania były: *Burks 2015/Harvey 2014*, *Candy 2018/Fox 2019 (ASSIGN)* oraz *Chatchatee et al. (PRESTO)*. Wszystkie uwzględnione w przeglądzie *Keulers 2020* próby kliniczne zostały zidentyfikowane również na potrzeby niniejszej ekspertyzy.

W ramach omawianego przeglądu wykazano zauważalne korzyści ze stosowania AAF+synb (vs AAF bez dodatku synbiotyku) w populacji pediatrycznej z alergią na mleko krowie, w postaci niższych odsetków wystąpienia infekcji ucha w tej grupie pacjentów oraz niższych odsetków dzieci, u których zainstniała konieczność stosowania antybiotyków w związku z infekcjami ucha.

Powyższe wyniki potwierdzają wnioskowanie płynące z oceny profilu bezpieczeństwa interwencji przeprowadzonej w niniejszej analizie. Warto w tym miejscu podkreślić, że jest to szczególnie istotne w kontekście poważnych infekcji prowadzących do hospitalizacji, które, jak wykazały wyniki próby *PRESTO* również notowano istotnie rzadziej w populacji niemowląt i dzieci, którym podawano Neocate Syneo zamiast AAF bez synbiotyku. Należy bowiem pamiętać, iż każda hospitalizacja stanowi ogromny stres dla wzrastającego organizmu i niewątpliwie wpływa negatywnie na rozwój zarówno fizyczny jak i psychiczny pacjenta pediatrycznego.

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – AAF + synbiotyki

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed – AAF + synbiotyki

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Neocate" [Supplementary Concept] OR "Neocate Syneo" OR Neocate	44
2.	"amino acid formula" OR "amino acid formulae" OR "amino acids formula" OR "amino acids formulae" OR aaf OR "amino acid based formula" OR "amino acid based formulae" OR "amino acid-based formula" OR "amino acid-based formulae"	6436
3.	#1 OR #2	6,452
4.	"bifidobacterium breve m-16v" OR "bifidobacterium breve" OR B.breve OR "B. breve" OR "Bifidobacterium parvulorum" OR "Bifidobacterium breve"[Mesh]	901
5.	synbiotic OR synbiotics OR "Synbiotics"[Mesh]	1718
6.	prebiotic OR prebiotics OR "Prebiotics"[Mesh]	10139
7.	probiotic OR probiotics OR "Probiotics"[Mesh]	31879
8.	#6 AND #7	3915
9.	#5 OR #8	4,651
10.	#4 OR #9	5456
11.	#3 AND #10	33

Data ostatniego wyszukiwania: 7.04.2021 r.

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – AAF + synbiotyki

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Neocate Syneo" OR Neocate	24
2.	"amino acid formula" OR "amino acid formulae" OR "amino acids formula" OR "amino acids formulae" OR aaf OR "amino acid based formula" OR "amino acid based formulae" OR "amino acid-based formula" OR "amino acid-based formulae"	175
3.	#1 OR #2	189
4.	"bifidobacterium breve m-16v" OR "bifidobacterium breve" OR b.breve OR "b. breve" OR "bifidobacterium parvulorum" OR MeSH descriptor: [Bifidobacterium breve]	401
5.	synbiotic or synbiotics OR MeSH descriptor: [Synbiotics]	816
6.	prebiotic or prebiotics OR MeSH descriptor: [Prebiotics]	1739
7.	probiotic or probiotics OR MeSH descriptor: [Probiotics]	7478

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
8.	#6 AND #7	794
9.	#5 OR #8	1314
10.	#4 OR #9	1602
11.	#3 AND #10	27 (23 Trials)

Data ostatniego wyszukiwania: 7.04.2021 r.

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Embase – AAF + synbiotyki

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'neocate syneo' OR neocate OR 'amino acid mixture plus carbohydrates plus lipids plus minerals plus vitamins'/exp	145
2.	'amino acid formula' OR 'amino acid formulae' OR 'amino acids formula' OR 'amino acids formulae' OR aaf OR 'amino acid based formula' OR 'amino acid based formulae' OR 'amino acid-based formula' OR 'amino acid-based formulae'	2993
3.	#1 OR #2	3087
4.	'bifidobacterium breve m-16v' OR 'bifidobacterium breve' OR b.breve OR 'b. breve' OR 'bifidobacterium parvulorum' OR 'bifidobacterium breve'/exp	1845
5.	synbiotic OR synbiotics OR 'synbiotic agent'/exp	2682
6.	prebiotic OR prebiotics OR 'prebiotic agent'/exp	14602
7.	probiotic OR probiotics OR 'probiotic agent'/exp	47922
8.	#6 AND #7	7026
9.	#5 OR #8	8104
10.	#4 OR #9	9627
11.	#3 AND #10	32

Data ostatniego wyszukiwania: 7.04.2021 r.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – AAF + synbiotyki

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	"bifidobacterium breve m-16v" OR "bifidobacterium breve" OR "b.breve" OR "b. breve" OR "bifidobacterium parvulorum"	73 (23 po nałożeniu filtra "Child")
		synbiotic	107 (32 po nałożeniu filtra "Child")

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
		neocate	8 (8 po nałożeniu filtra "Child")
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	"bifidobacterium breve m-16v" OR "bifidobacterium breve" OR "b.breve" OR "b. breve" OR "bifidobacterium parvulorum"	5
		synbiotic	1
		neocate	1
3.	https://www.trialregister.nl/trials	bifidobacterium breve	8
		synbiotic	15
		neocate	3

Data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2021 r.

9.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – AAF

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed – AAF

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"amino acid formula" OR "amino acid formulae" OR "amino acids formula" OR "amino acids formulae" OR aaf OR "amino acid based formula" OR "amino acid based formulae" OR "amino acid-based formula" OR "amino acid-based formulae"	6436
2.	random* [tiab] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Single-Blind Method"[Mesh] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR single blind method OR double blind method	1424825
3.	#1 AND #2	770

Data ostatniego wyszukiwania: 7.04.2021 r.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – AAF

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"amino acid formula" OR "amino acid formulae" OR "amino acids formula" OR "amino acids formulae" OR aaf OR "amino acid based formula" OR "amino acid based formulae" OR "amino acid-based formula" OR "amino acid-based formulae"	175
2.	(random*):ti,ab,kw OR MeSH descriptor: [Random Allocation] OR MeSH descriptor: [Single-Blind Method] OR MeSH descriptor: [Double-Blind Method] OR single blind method OR double blind method	1100837
3.	#1 AND #2	129 (118 Trials)

Data ostatniego wyszukiwania: 7.04.2021 r.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Embase – AAF

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'amino acid mixture plus carbohydrates plus lipids plus minerals plus vitamins'/exp	65
2.	'amino acid formula' OR 'amino acid formulae' OR 'amino acids formula' OR 'amino acids formulae' OR aaf OR 'amino acid based formula' OR 'amino acid based formulae' OR 'amino acid-based formula' OR 'amino acid-based formulae'	2993
3.	#1 OR #2	3037
4.	randomization OR randomized OR 'randomization'/exp OR 'double blind procedure'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR single blind method OR double blind method	1293461
5.	#3 AND #4	133
6.	#3 AND ('double blind procedure'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	76
7.	#5 OR #6	133

Data ostatniego wyszukiwania: 7.04.2021 r.

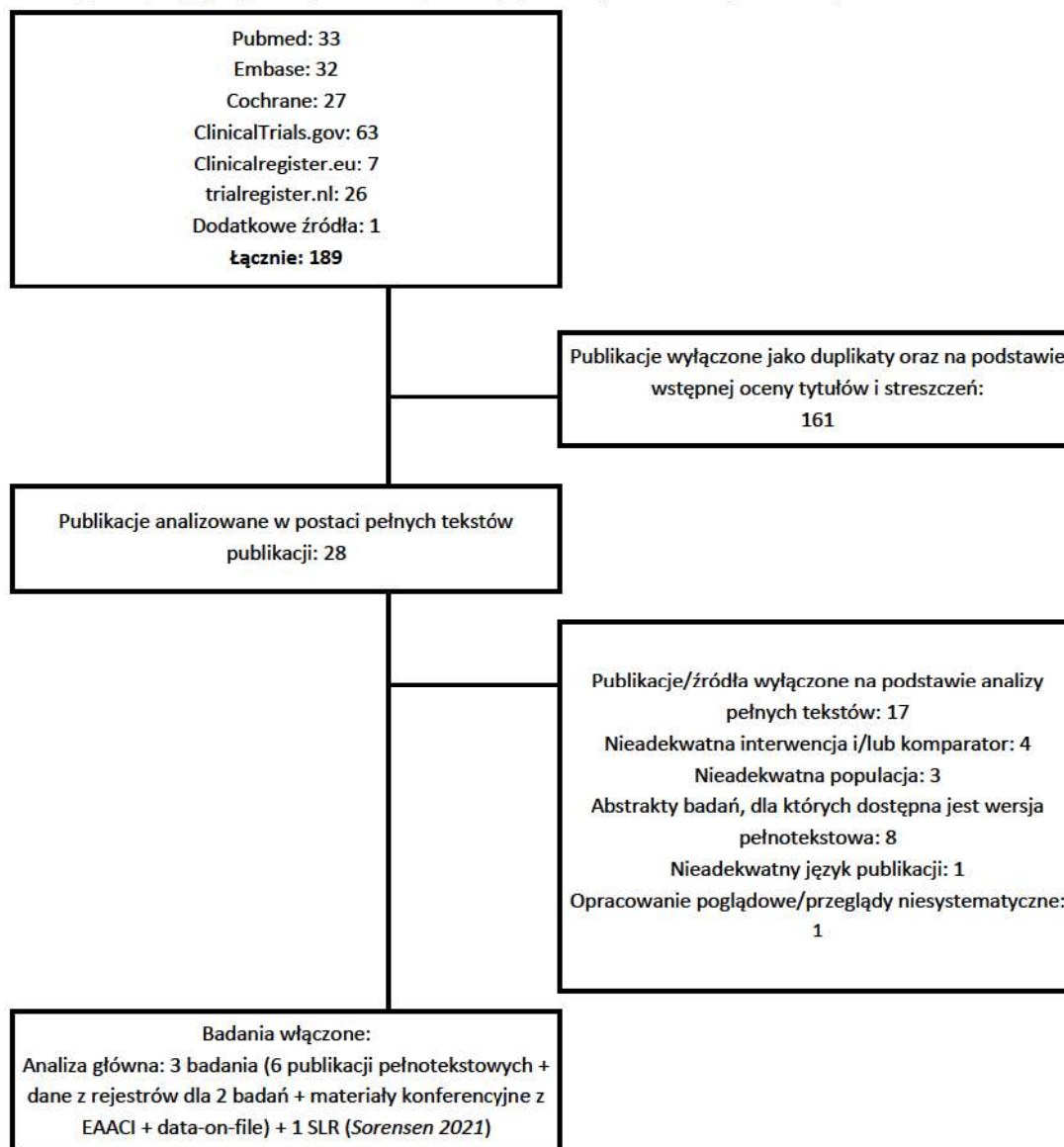
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – AAF

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	"amino acid formula" OR "amino acid formulae" OR "amino acids formula" OR "amino acids formulae" OR aaf OR "amino acid based formula" OR "amino acid based formulae" OR "amino acid-based formula" OR "amino acid-based formulae"	44 (36 po nałożeniu filtra "Child")
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	"amino acid-based formulae"	4
3.	https://www.trialregister.nl/trials	"amino acid formula" aaf	655

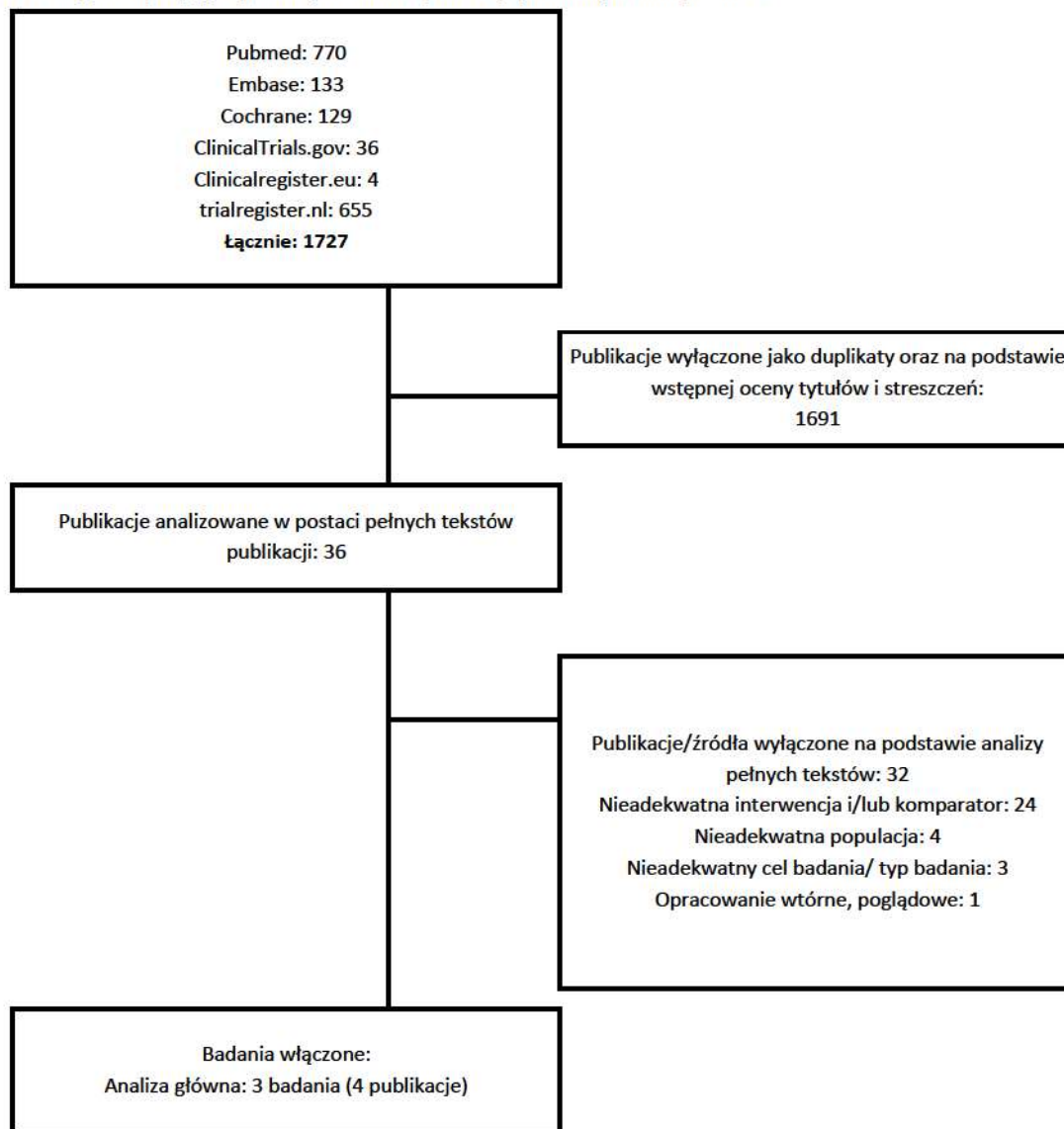
Data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2021 r.

9.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji



Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla komparatora



9.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz ocenianych punktów końcowych.

Badania w analizie głównej: 1) PRESTO: [REDACTED], *Chatchatee 2019_abstrakt*, <https://www.trialregister.nl/trial/3567>; 2) ASSIGN: *Candy 2018, Fox 2019, Wopereis 2019*, <https://www.trialregister.nl/trial/3813>; 3) NCT00664768: *Burks 2015, Harvey 2017, Harvey 2019*.

Tabela 28. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; PRESTO: [REDACTED], *Chatchatee 2019_abstrakt*, <https://www.trialregister.nl/trial/3567>)

Badanie	PRESTO
Charakterystyka badania	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 29. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; *ASSIGN (Candy 2018, Fox 2019, Wopereis 2019)*

Badanie	ASSIGN
Charakterystyka badania	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu (badanie wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków	11 ośrodków w Wlk. Brytanii, Włoszech, Belgii, Szwecji
Typ badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, typu <i>double-blind</i> , typ IIA
Randomizacja	<p>Losową alokację przeprowadzono za pomocą centralnego systemu odpowiedzi w postaci interaktywnej platformy (Orca Pharma, Heesch, Holandia). Kod randomizacji wygenerowany został przez specjalną sekwencję/algorytm przy użyciu randomizacji blokowej w celu zapewnienia, że przypisanie do obu grup jest równe i niezależne.</p> <p>Dodatkową grupę referencyjną, nie poddaną randomizacji, stanowiły zdrowe niemowlęta karmione wyłącznie piersią do ukończenia 7. miesiąca życia (HBR, ang. <i>healthy breastfed reference group</i>). Po 7. miesiącu dzieci karmiono posiłkami stałymi, których skład raportowano w dziennikach dietetycznych. Ponadto dzieci z grupy HBR nie mieli żadnych chorób lub wcześniejszych alergii, nie otrzymywali leczenia lub interwencji żywieniowej oraz były w podobnym przedziale wiekowym w porównaniu do niemowląt w grupach randomizowanych.</p>
Zaślepienie	<p>Zastosowano podwójnie zaślepienie (badanie typu <i>double-blind</i>).</p> <p>Mieszanki były identycznie zapakowane w puszki po 400 g i oznakowane jednoliterowym kodem, tak aby rodzice/opiekunowie oraz osoby oceniające nie miały wiedzy na temat przydziału pacjentów do grup.</p>
Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano (w publikacji głównej). Celem badania była ocena efektywności stosowania AAF+synbiotyk vs AAF w populacji pacjentów z alergią na mleko krowie (IgE-niezależną). W publikacji <i>Wopereis 2019</i> postawiono hipotezę, że AAF wzbogacony o synbiotyk ma bardziej kompleksowy wpływ na skład mikroflory.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek bifidobakterii w kale (wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii) w populacji ogólnej oraz subpopulacjach; • Odsetek <i>Eubacterium rectale/Clostridium coccoides</i> w kale (ER/CC) (wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii) w populacji ogólnej oraz subpopulacjach. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wydzielnicza immunoglobulina A w kale; • Eozynofilowe białko kationowe; • Kalprotektyna; • Alfa1-antytrypsyna; • pH kału; • Odsetek próbek kału w których wykryto badany parametr (kwas walerianowy, kwas L-mlekowy, kwas D-masłowy); • Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w mokrych próbkach kału (octan, kwas propionowy, kwas masłowy, kwas izowalerianowy, kwas izomasłowy); • Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD względem <i>baseline</i>;

	<ul style="list-style-type: none"> • Charakterystyka stolca (kolor, konsystencja); • Objawy alergiczne (skórne, w obrębie układu oddechowego, ogólnoustrojowe i żołądkowo-jelitowe); • Parametry wzrostu (obwód głowy, standaryzowany obwód głowy w odniesieniu do wieku (Z-score), długość ciała, masa ciała, przyrost długości ciała, przyrost masy ciała, standaryzowana długość ciała w odniesieniu do wieku (Z-score), standaryzowana masa ciała w odniesieniu do wieku (Z-score), standaryzowana masa ciała w odniesieniu do długości ciała (Z-score); • Wskaźniki różnorodności gatunkowej bakterii w ślinie i kale (wskaźnik PD – filogenetyczny oraz wskaźnik Shannona); • Odsetek Clostridium histolyticum w kale; • Odsetek Clostridium lituseburense w kale; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane (ogółem oraz z podziałem łagodne, umiarkowane i ciężkie); • Utrata pacjentów z badania (ogółem oraz z podziałem na przyczyny); • Zaburzenia żołądkowo-jelitowe; • Infekcje i infestacje (w tym infekcje ucha); • Spożycie produktu; • Częstotliwość wypróżnień; • Konieczność stosowania leków wspomagających (jakichkolwiek przeciwniekcyjne podawane systemowo, dermatologiczne, antybiotyki i chemioterapeutyki, przeciwgrzybicze, przeciwświądowe, środki antyseptyczne i dezynfekujące, kortykosteroidy i preparaty dermatologiczne, emolienty i inne środki ochronne).
Informacja o utracie pacjentów z badania	Zamieszczono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Zachowana w analizie skuteczności. Nie zachowana w analizie bezpieczeństwa.
Utrata pacjentów z badania	Randomizacji poddano 71 pacjentów (AAF+synb n=35; AAF n=36). Badanie ukończyło 60 pacjentów (AAF+synb n=28; AAF n=35). Z grupy AAF+synb utracono 7 pacjentów, w tym 3 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 z innych przyczyn, natomiast z grupy AAF utracono łącznie 4 pacjentów, w tym 1 z powodu naruszenia protokołu, a 3 z powodu wycofania zgody.
Źródła finansowania	Nutricia Research BV
Publikacje do badania	Candy 2018, Fox 2019, Wopereis 2019, dane z Netherlands Trial Register
Kryteria włączenia	
	<ul style="list-style-type: none"> • wiek poniżej 13 miesięcy; • kliniczna historia lub silne podejrzenie alergicznej reakcji na białko mleka krowiego z co najmniej jednym z wymienionych objawów (żołądkowo-jelitowych) w momencie włączenia do badania: <ol style="list-style-type: none"> a. słabe przybieranie na wadze po włączeniu białka mleka krowiego do diety, b. częste ulewanie lub wymioty związane ze spożyciem białka mleka krowiego, c. długotrwałe biegunki z negatywnymi wynikami badań stolca, d. zaparcia o stolcu miękkim, e. krew w stolcu, f. niedokrwistość z niedoboru żelaza spowodowana ukrytą lub makroskopową utratą krwi w stolcu, niespowodowana infekcją lub niedoborami w diecie, g. enteropatia eozynofilowa, h. przewlekła kolka (>3 godziny na dzień, co najmniej 3 dni w tygodniu w ponad 3-tygodniowym okresie czasu),

- jeżeli wyniki testu na specyficzne IgE (RAST) dla białka mleka krowiego i/lub testu skórniego na mleko krowie są dostępne, wynik jest negatywny lub brak wykrywalnego poziomu IgE we krwi (<0,1 kU/l);
- oczekiwane minimalne spożycie produktu (dienne):
 - a. 0-6 miesięcy: 500 ml,
 - b. 6-8 miesięcy: 450 ml,
 - c. 9 i więcej miesięcy: 350 ml,
- pisemna zgoda dostarczona przez rodziców/opiekunów, zgodnie z lokalnym prawem.

Kryteria wykluczenia

- masa urodzeniowa poniżej 2500 g;
- niemowlęta urodzone wcześniej niż w 37. tygodniu ciąży, które wymagają podawania produktu dla wcześniaków w momencie włączenia do badania;
- poważne choroby współistniejące;
- niemowlęta z czynnościowymi objawami żołądkowo-jelitowymi, u których nie podejrzewa się atopii i alergii pokarmowej;
- autoimmunologiczna lub glutenozależna enteropatia;
- zespół zapalenia jelit wywołany przez białka pokarmowe;
- ostra lub przewlekła biegunka wtórna do potwierdzonego, zakażenia przewodu pokarmowego;
- zaburzenia behawioralne z jadłowstrętem lub lękiem przed jedzeniem;
- niemowlęta, które przeszły zabieg chirurgiczny układu pokarmowego taki jak resekcja jelita czy umieszczenie stomii;
- zespół Down'a lub inne zespoły przy których czynnościowe zaburzenia żołądkowo-jelitowe są powszechne;
- stosowanie bakterii probiotycznych lub napojów/suplementów zawierających probiotyki 4 tygodnie przed włączeniem do badań i w trakcie trwania badań;
- stosowanie systemowych antybiotyków lub antymikotyków 4 tygodnie przed włączeniem do badań i w trakcie trwania badań;
- niepewność badacza co do chęci lub zdolności badanego do postępowania zgodnie z protokołem;
- uczestnictwo w innych badaniach dotyczących innych produktów jednocześnie lub na 2 tygodnie przed włączeniem do badań.

		Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr		Neocate Syneo	Neocate	HBR
Liczebność, n		35	36	51
Wiek w miesiącach, średnia (SD)	średnia (SD)	5,67 (3,24)	6,33 (2,71)	7,84 (3,25)
	zakres	1,8 - 12,8	1,2 - 11,6	2,6 - 14,2
Płeć, n (%)	żeńską	10* (28,6)	9* (25)	23* (45,1)
	męską	25* (71,4)	27* (75)	28* (54,9)
Rasa, n (%)	Azjaci	2* (5,7)	1* (2,8)	0* (0,0)
	Czarna	1* (2,9)	0 (0,0)	0* (0,0)
	Biała/kaukaska	31* (88,6)	32* (88,9)	47* (92,2)
	Mieszana/inna	1* (2,9)	3* (8,3)	4* (7,8)
Typ porodu, n (%)	cesarskie cięcie	7* (20,0)	15* (41,7)	7* (13,7)
	waginalny	28* (80,0)	21* (58,3)	44* (86,3)
Miejsce zamieszkania, n (%)	Belgia	6* (17,1)	5* (13,9)	0* (0,0)
	Wlk. Brytania	21* (60,0)	25* (69,4)	15* (29,4)
	Włochy	6* (17,1)	5* (13,9)	6* (11,8)

Szwecja	2* (5,7)	1* (2,8)	30* (58,8)
*oszacowano na podstawie dostępnych danych			
Charakterystyka interwencji			
Cecha populacji/parametr	Neocate Syneo	Neocate	
Dawkowanie	Hipoalergiczny produkt dla niemowląt oparty na aminokwasach (AAF) Neocate LCP; (Nutricia Advanced Medical Nutrition) wzbogacony o synbiotyki: Bifidobacterium breve M-16 V (Morinaga Milk Industry) w stężeniu $1,47 \times 10^9$ CFU/100 ml mieszanki jako probiotyk oraz mieszanka oligofruktozy oraz długołańcuchowej inuliny w proporcji 9:1 (BENEO-Orafti SA, Oreye) w stężeniu 0,63 g/100 ml) jako prebiotyk. Ilość podawanego produktu była zależna od wieku (od końca drugiego tygodnia) i wynosiła minimum 500 ml: 0-6 miesięcy, 450 ml:6-8 miesięcy, 350 ml: >9 miesięcy.	Produkt dla niemowląt oparty na aminokwasach bez dodatku synbiotyku (AAF) - Neocate LCP; Nutricia Advanced Medical Nutrition. Ilość podawanego produktu była zależna od wieku (od końca drugiego tygodnia) i wynosiła minimum 500 ml: 0-6 miesięcy, 450 ml:6-8 miesięcy, 350 ml: >9 miesięcy.	
Sposób podawania produktu	Doustnie		
Okres leczenia	26 tygodni		
Okres obserwacji	26 tygodni		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Odsetek Bifidobakterii w kale	Odsetek Bifidobakterii w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii, raportowany w populacji ogólnej oraz subpopulacjach: pacjentów stosujących produkt do 26 tyg. oraz pacjentów niestosujących antybiotyków ogólnoustrojowych w trakcie badania.	%	
Odsetek <i>Eubacterium rectale</i> / <i>Clostridium coccooides</i> w kale (ER/CC)	Odsetek <i>Eubacterium rectale</i> / <i>Clostridium coccooides</i> w kale wyrażony jako procent całkowitej liczby bakterii, raportowany w populacji ogólnej oraz subpopulacjach: pacjentów stosujących produkt do 26 tyg. oraz pacjentów niestosujących antybiotyków ogólnoustrojowych w trakcie badania.	%	
Wydzielnicza immunoglobulina A, eozynofilowe białko kationowe, kalprotektyna, alfa1-antytrypsyna w kale	Ilość: wydzielniczej immunoglobuliny A ($\mu\text{g/g}$), eozynofilowego białka kationowego (mmol/kg), kalprotektyny ($\mu\text{g/g}$) oraz alfa1-antytrypsyny (mmol/kg) w analizowanych próbkach kału.	Mediana (zakres)	
pH kału	Odczyn badanych próbek kału	Średnia (95% CI)	
Odsetek próbek kału, w których wykryto badany parametr (kwas walerianowy, kwas L-mlekowy, kwas D-masłowy)	Procent badanych próbek kału, w których wykryte zostały: kwas walerianowy, kwas L-mlekowy lub kwas D-masłowy (każdy z parametrów analizowano oddzielnie)	%	
Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA, ang.	Ilość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, tj. octanu, kwasu propionowego, kwasu masłowego,	Mediana (zakres)	

<p><i>short-chain fatty acids</i>) w mokrych próbkach kału (octan, kwas propionowy, kwas masłowy, kwas izowalerianowy, kwas izomasłowy)</p>	<p>kwasu izowalerianowego, kwasu izomasłowego w próbkach kału</p>	
<p>Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD względem <i>baseline</i></p>	<p>Zmiana liczby punktów w skali SCORAD względem wartości wyjściowych potraktowana została jako jeden z parametrów oceniających objawy skórne alergii.</p>	<p>średnia (SD)</p>
<p>Objawy alergiczne (skórne, w obrębie układu oddechowego, ogólnoustrojowe i żołądkowo-jelitowe)</p>	<p>Raportowane przez rodziców objawy alergiczne oceniane wg 4-stopniowej skali specyficznej dla każdego symptomu. Wartość 1 jest najniższą z możliwych.</p> <p><u>Objawy skórne</u> (zaczerwienienie, ścżenie, skorupienie/luszczenie, swędzenie, suchość skóry, pieluszkowe zapalenie skóry): 1 – brak, 2 – niewielkie, 3 – kilka, 4 –dużo</p> <p><u>Objawy w obrębie układu oddechowego:</u> 1 - brak, 2 - łagodne, 3 - umiarkowane i 4 - ciężkie w przypadku zatkanego nosa i świszczącego oddechu oraz 1 - brak, 2 – 1-2 razy/dzień, 3 – 3-5 razy/dzień i 4 - >5 razy/dzień w przypadku kaszlu.</p> <p><u>Objawy ogólnoustrojowe oraz żołądkowo-jelitowe:</u></p> <p>łatwość odbijania się po posiłku: 1 – bez problemu za każdym razem, 2 – niewielkie trudności, 3 – średnie trudności, 4 – duże trudności</p> <p>wizualne objawy dyskomfortu (np. wyginanie pleców): 1 – brak, 2 – niewielkie, 3 – kilka, 4 – dużo</p> <p>plącz z powodu rozdrażnienia: 1 – brak, 2 - < 1 godziny, 3 – 1-3 godziny, 4 - > 3 godziny</p> <p>wymioty: 1 – brak, 2 – 1-2 razy/dzień, 3 – 3-4 razy/dzień, 4 - >4 razy/dzień</p> <p>ślinienie się: 1 – brak, 2 – po niektórych karmieniach, 3 – po wszystkich karmieniach, 4 – pomiędzy karmieniami i po karmieniach</p> <p>wzdęcia: 1 – brak, 2 – niewielkie, 3 – kilka, 4 –dużo</p> <p>rytm snu ostatniej nocy: 1 – w normie, 2 – jedno przebudzenie, 3 – 2-3 przebudzenia, 4 - >3 przebudzenia</p> <p>Przedstawiono graficznie i opisowo. Ze względu na słabą jakość wykresów i duże ryzyko nieprecyzyjnego odczytania wartości z wykresu, w analizie przyjęto interpretację opisową autorów badania (z wykresów odczytano jedynie te wartości, których raportowanie w ten sposób obarczone było stosunkowo niewielkim ryzykiem błędu).</p>	<p>średnia (95% CI)</p>
<p>Parametry wzrostu (obwód głowy, Z-score obwodu głowy, Z-score masy ciała, Z-score masy ciała, Z-score długości ciała, Z-score masy ciała/długości ciała)</p>	<p>Oceniano standardowe parametry antropometryczne w postaci: obwodu głowy, Z-score obwodu głowy, Z-score masy ciała, Z-score masy ciała, Z-score długości ciała, Z-score masy ciała/długości ciała.</p>	<p>średnia (SD)</p>
<p>Wskaźniki różnorodności gatunkowej bakterii w ślinie i kale (wskaźnik PD – filogenetyczny oraz wskaźnik Shannona)</p>	<p>Liczba punktów wg wskaźników różnorodności gatunkowej bakterii w ślinie i kale: wskaźnik filogenetyczny (PD – ang. <i>Faith's phylogenetic</i></p>	<p>średnia LS (95% CI)</p>

	<i>diversity</i>) oraz wskaźnik Shannona (ang. <i>Shannon index for diversity</i>).	
Odsetek <i>Clostridium histolyticum</i> w kale Odsetek <i>Clostridium lituseburense</i> w kale	Procent bakterii <i>Clostridium histolyticum</i> i <i>Clostridium lituseburense</i> (ocenianych oddzielnie) w analizowanych próbkach kału	zmiana względem baseline, mediana (Q1-Q3)
Kontynuacja stosowania mieszanki w trakcie trwania badania	Procent i odsetek pacjentów, u których kontynuowano stosowanie badanej mieszanki oraz tych, u których zmieniono dietę.	n (%)
Spożycie produktu	Ilość spożytego produktu w ml/dzień.	średnia (SD)
Częstotliwość wypróżnień	Średnia liczba punktów w zależności od liczby wypróżnień. Nie zdefiniowano jaka liczba punktów przyznawana jest za konkretne częstotliwości wypróżnień.	Średnia (SD)
Konieczność stosowania leków wspomagających	Liczba i odsetek pacjentów, którym podawano leczenie wspomagające: jakichkolwiek przeciwniekcyjne podawane systemowo, dermatologiczne, antybiotyki i chemioterapeutyki, przeciwgrzybicze, przeciwświądowe, środki antyseptyczne i dezynfekujące, kortykosteroidy i preparaty dermatologiczne, emolienty i inne środki ochronne.	n (%)
Utrata pacjentów z badania	Liczby pacjentów w każdej z grup, którzy ukończyli badanie posłużyły do kalkulacji liczby pacjentów, których utracono z badania.	n
Zdarzenia niepożądane (ogółem oraz z podziałem łagodne, umiarkowane i ciężkie)	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem oraz w podziale na łagodne, umiarkowane i ciężkie.	n (%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe.	n (%)
Infekcje i infestacje	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje (w tym infekcje ucha) i infestacje.	n (%)

Tabela 30. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; *NCT00664768: Burks 2015, Harvey 2017*

Badanie		<i>Burks 2015 i Harvey 2017</i>
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Umiarkowane ryzyko błędu (badanie średniej wiarygodności)	
Liczba ośrodków	29 ośrodków	
Metodyka	Typ badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, typu <i>double-blind</i> , typ IIA
	Randomizacja	Brak informacji na temat metody randomizacji.
	Zaślepienie	Zastosowano podwójnie zaślepienie (badanie typu <i>double-blind</i>). Badacze/obsługa medyczna oraz rodzice/opiekunowie nie mieli informacji na temat zastosowanej interwencji. Brak szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia.
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano

<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parametry wzrostu: Z-score obwodu głowy, Z-score długości ciała, Z-score masy ciała; zmiana w standaryzowanej długości ciała w odniesieniu do wieku (z-score), zmiana w standaryzowanej masie ciała w odniesieniu do wieku (z-score); • Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD; • Odsetek Bifidobacteria z ogółu bakterii, odsetek Clostridium histolyticum z ogółu bakterii, odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccooides z ogółu bakterii, odsetek Clostridium lituseburense z ogółu bakterii; • pH stolca; • Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, z ogółu SCFA; • Spożycie minerałów i energii oraz status mineralny we krwi (Harvey 2017); <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane (ogółem, poszczególne rodzaje AEs oraz w podziale na łagodne, umiarkowane i ciężkie); • Utrata pacjentów z badania (ogółem oraz w podziale na przyczyny); • Spożycie produktu; • Częstotliwość wzdęć i wypróżnień (liczba wypróżnień dziennie); • Konsystencja, kolor stolca; • AEs żołądkowo-jelitowe (ogółem, biegunka); • Objawy alergiczne – inne; • Konieczność stosowania leków (leki stosowane przy zaburzeniach funkcjonowania układu pokarmowego, antybiotyki systemowe, amoksycylina); • Parametry krwi (albumina, pre-albumina, ferrytyna, całkowita zdolność wiązania żelaza, hemoglobina, hematokryt, azot mocznika, potas, wapń, fosfataza alkaliczna, białe krwinki, czerwone krwinki, średnia objętość komórki, płytki krwi, sód, kreatynina, chlorki).
<p>Informacja o utracie pacjentów z badania</p>	<p>Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.</p>
<p>Analiza ITT</p>	<p>Zachowana w analizie skuteczności i bezpieczeństwa</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Randomizacji poddano 110 pacjentów.</p> <p>Utracono 20 pacjentów z powodu: braku danych odnośnie wyników leczenia (n=2); zdarzeń niepożądanych (n=9); naruszeń protokołu (n=1); wycofania zgody (n=3); innych przyczyn (n=3); zaginięcia (n=1)</p> <p>W publikacji <i>Harvey 2017</i> analizowano dodatkowe wyniki badania <i>NCT00664768</i> w oparciu o dane pochodzące od 66 pacjentów (w tym 37 z grupy AAF+synbiotyku oraz 29 z grupy AAF). Z 110 niemowląt, które poddano randomizacji, utracono zatem 17 w grupie AAF+synbiotyku (przyczyny: użycie antybiotyków w trakcie badania n=9; sAEs n=6; wycofanie zgody n=1; utrata z okresu obserwacji n=1) oraz 27 z grupy AAF (przyczyny: użycie antybiotyków w trakcie badania n=19; sAEs n=3; wycofanie zgody n=3; utrata z okresu obserwacji n=1; naruszenie protokołu n=1). W związku z tym, iż wartości liczbowe pacjentów, nie poddanych ocenie w zakresie spożycia minerałów i statusu mineralnego, nie pokrywają się z liczebnością osób utraconych z badania <i>NCT00664768</i> (<i>Burks 2015</i>), przedstawiono je odrębnie.</p>
<p>Źródła finansowania</p>	<p>Nutricia Research</p>
<p>Publikacje do badania</p>	<p><i>Burks 2015, Harvey 2017</i></p>
<p>Kryteria włączenia</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: 0-8 miesięcy życia; • alergia na białka mleka krowiego zależna lub niezależna od IgE potwierdzona na podstawie: podwójnie zaślepionej, kontrolowanej przez placebo próby prowokacji pokarmowej; historii ostrej reakcji po spożyciu 	

mleka krowiego połączonej z pozytywnym wynikiem testu IgE; historii reakcji na białko mleka krowiego potwierdzonej przez specyficzne IgE>5 kU/l lub test skórny (SPT średnica≥3mm); nie potwierdzonej historii reakcji na białko mleka krowiego lecz z średnicą SPT≥6mm lub ze związanym z mlekiem krowim, alergicznym, eozynofilowym zapaleniem żołądka i jelit lub niezależną od IgE alergią na białko mleka krowiego.

Kryteria wykluczenia

- masa urodzeniowa poniżej 2,5 kg;
- narodziny wcześniej niż w 37 tygodniu ciąży;
- poważne, współistniejące choroby;
- poważne wady wrodzone;
- systemowe lub wrodzone infekcje;
- stosowanie systemowych antybiotyków, prebiotyków lub probiotyków 2 tygodnie przed włączeniem do badań.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Burks 2015)

Cecha populacji/parametr	AAF+synb	AAF
Liczebność, n	54	56
Wiek w miesiącach, średnia (SD)	4,72 (2,29)	4,45 (2,61)
Płeć męska, n (%)	33 (61)	35 (63)
Grupa etniczna, n (%)	Azjaci	1 (2)
	Czarnoskórzy	5 (9)
	Latynosi	9 (16)
	Inna	9 (16)
	Biali	39 (70)
Wynik SCORAD, mediana (zakres)	0,0 (0,0-62,0)	4,5 (0,0-78,6)
Masa ciała, g (SD)	6559 (1415)	6441 (1665)
Długość ciała, cm (SD)	63,8 (5,1)	63,5 (6,2)
Obwód głowy, cm (SD)	41,7 (2,5)	41,6 (3,0)

Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Harvey 2017)

Cecha populacji/parametr	AAF+synb i AAF łącznie	
Liczebność, n	110	
Wiek w miesiącach, średnia (SD)	4,55 (2,42)	
Płeć męska, n (%)	68* (61,8)	
Grupa etniczna, n (%)	Azjaci	4* (4)
	Czarnoskórzy	15* (14)
	Latynosi	14* (13)
	Biali	68* (62)
	Inna	8* (7)
Masa ciała, kg	6,54 (1,50)	
Długość ciała, cm	63,08 (5,42)	
Produkt stosowane przed	AAF	63* (57)
	eHF	9* (8)

rozpoczęciem udziału w badaniu, n (%)	Oparta na soi	34* (31)
	Inne/brak	4* (4)
Potwierdzona IgE-zależna alergia na białko mleka krowiego, n (%)		36 (33)
Charakterystyka interwencji		
Cecha populacji/parametr	AAF+synb	AAF
Dawkowanie	Produkt Neocate Infant (mieszanka aminokwasowa, AAF) DHA and ARA wzbogacona o synbiotyki (Neo-Syn, Nutricia) w następującej postaci: Bifidobacterium breve M-16V (Morinaga Milk Industry, Tokyo, Japan) w dawce 1.47×10^9 jednostek tworzących kolonię (CFU)/100 ml formuły jako probiotyk oraz oligofruktoza pochodząca z cykorii, długołańcuchowa inulina (BENEO-Orafti SA, Oreje, Belgia) i kwaśny oligosacharyd pochodzenia pektynowego (pAOS, ang. <i>pectin-derived acidic oligosaccharide</i>) w całkowitej ilości 8 g/l (6,8 g/l oligofruktozy: inulina w stosunku 9: 1; 1,2 g/l pAOS)	Produkt Neocate Infant DHA and ARA
Sposób podawania produktu	Doustnie	
Okres leczenia	Produkt podawany był przez 16 tygodni	
Okres obserwacji	16 tygodni	
Szczegółowy skład produktów	AAF+synb	AAF
Energia, kcal/100 ml	67	67
Białko, g	2,8	3,1
Węglowodany, g	11,3	11,7
Tłuszcze, g	4,8	4,5
Błonnik, g	1,1	-
Bifidobacterium breve M16-V, CFU	$2,11 \times 10^9$	-
Sód, mg	40	37
Potas, mg	105	155
Chlor, mg	75	77
Wapń, mg	90	124
Fosfor, mg	63	93
Magnez, mg	11,2	12,4
Żelazo, mg	1,5	1,9
Cynk, mg	1,1	1,7
Miedź, µg	76	124
Mangan, µg	76	90
Selen, µg	2,8	3,7

Jod, µg	17,5	15,4
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zmiana w standaryzowanej masie ciała w odniesieniu do wieku (z-score)	Różnica w standaryzowanej masie ciała (z-score) między interwencją ocenianą (AAF+synb), a kontrolą (AAF)	średnia różnica (90% CI)
Zmiana w standaryzowanej długości ciała w odniesieniu do wieku (z-score)	Różnica w standaryzowanej długości ciała (z-score) między interwencją ocenianą (AAF+synb), a kontrolą (AAF)	średnia różnica (90% CI)
Z score obwodu głowy	Różnica w Z-score obwodu głowy między interwencją ocenianą (AAF+synb), a kontrolą (AAF)	średnia (SE)
Z score długości ciała	Różnica w Z-score długości ciała między interwencją ocenianą (AAF+synb), a kontrolą (AAF)	średnia (SE)
Z score masy ciała	Różnica w Z-score masy ciała między interwencją ocenianą (AAF+synb), a kontrolą (AAF)	średnia (SE)
Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD	Zmiana współczynnika SCORAD. SCORAD (ang. Scoring Atopic Dermatitis) narzędzie służące do oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry. Całkowity SCORAD oblicza się jako: $A/5+7B/2+C$ gdzie: A-wynik dla powierzchni; B-wynik dla nasilenia; C-subiektywna ocena objawów.	Opisowo
Odsetek Bifidobacteria z ogółu bakterii	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 16 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ przy użyciu specyficznych sond. Wynik stanowi odsetek całkowitej liczby bakterii.	średnia (SD)
Odsetek Clostridium histolyticum z ogółu bakterii	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 16 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ przy użyciu specyficznych sond. Wynik stanowi odsetek całkowitej liczby bakterii.	średnia (SD)
Odsetek Clostridium lituseburense z ogółu bakterii	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 16 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ przy użyciu specyficznych sond. Wynik stanowi odsetek całkowitej liczby bakterii.	nd
Odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccoides z ogółu bakterii	Oznaczono w próbkach kału pobranych w 1 i 16 tygodniu, za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ przy użyciu specyficznych sond. Wynik stanowi odsetek całkowitej liczby bakterii.	średnia (SD)
pH stolca	Zmierzone bezpośrednio w temperaturze pokojowej za pomocą Handylab pH meter (Schott Glas)	średnia (SD)
Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu, %	Zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (octowego, propionowego, masłowego) wyrażona jako odsetek całkowitej ilości SCFA. Oznaczono za pomocą chromatografii gazowej.	średnia (SD)
AEs żołądkowo-jelitowe	Odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie AEs żołądkowo-jelitowych (ogółem, biegunka)	n (%)

Objawy alergiczne - inne	Odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie innych objawów alergii	n (%)
Spożycie produktu	Brak danych liczbowych (dla populacji ogólnej włączonej do badania). Wyniki przedstawiono opisowo.	
Zdarzenia niepożądane ogółem	Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem	n (%)
Zdarzenia niepożądane w podziale na łagodne, umiarkowane i ciężkie	Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane łagodne, umiarkowane i ciężkie	n (%)
Poważne zdarzenia niepożądane	Liczba poważnych zdarzeń niepożądanych w podziale na grupy.	n zdarzeń
Konsystencja stolca	Konsystencja stolca określona w skali od najbardziej do najmniej preferowanej: 1) miękki jak budyń, 2) miękki uformowany, 3) suchy uformowany, 4) suche, twarde peletki, 5) wodnisty	nd
Kolor stolca	Kolor stolca określony w skali od najbardziej do najmniej preferowanego: 1) żółty, 2) żółto-brązowy, 3) zielony, 4) ciemno brązowy, 5) czarny.	wartość p
Częstotliwość wypróżnień (liczba wypróżnień dziennie)	Częstotliwość wypróżnień (liczba wypróżnień dziennie) określona w kategoriach: „brak wypróżnień”, „1-4”, „5-8”, „9-12”, „ponad 12”	nd
Konieczność stosowania leków	Odsetek pacjentów przyjmujących leki stosowane przy zaburzeniach funkcjonowania układu pokarmowego, antybiotyki systemowe, amoksycylina	%
Utrata pacjentów z badania	Liczba pacjentów w każdej z grup, których utracono z badania, ogółem oraz w podziale na przyczyny	n
Parametry krwi	Wyniki zostały pominięte w publikacji <i>Burks 2015</i> . W publikacji <i>Harvey 2017</i> zamieszczono dane bez podziału na grupy. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki w formie opisowej.	
Spożycie minerałów i energii oraz status mineralny we krwi	W publikacji <i>Harvey 2017</i> ujęto wyniki bez podziału na grupy (AAF+synb vs AAF). W niniejszej analizie przedstawiono je w formie opisowej jako dane uzupełniające.	

Badania w analizie głównej (komparator): 1) *Burks 2008_study 2* (i publikacja *Vanderhoof 2008*), 2) *Jirapinyo 2017*, 3) *Menna 2009_abstrakt*.

Tabela 31. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; *Burks 2008_study 2* (*Burks 2008, Vanderhoof 2008*)

Badanie		<i>Burks 2008_study 2</i>
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Umiarkowane ryzyko błędu (badanie średniej wiarygodności)	
Liczba ośrodków	3 ośrodki w USA	
Metodyka	Typ badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, typu <i>double-blind</i> , typ IIA (II etap badania; test DBPCFC), po którym następuje III etap diety prowadzony w warunkach próby otwartej (ang. <i>open challenge</i>), a następnie 7-dniowy okres obserwacji (ang. <i>long term tolerance</i>)
	Randomizacja	Brak informacji w zakresie opisu metody randomizacji oraz ukrycia kodu randomizacji.

Zaślepienie	Zastosowano podwójnie zaślepienie (badanie typu <i>double-blind</i>). Brak opisu metody zaślepienia.	
Hipoteza badawcza	Wykazanie właściwości hipoalergicznym ocenianym mieszanek elementarnych. W celu wykazania hipoalergicznym właściwości produktu powinno się wykazać, że co najmniej 95% przedziałem ufności, że 90% pacjentów będzie miało negatywny wynik testu nadwrażliwości. Statystycznie, aby spełnić powyższe kryteria do udziału w badaniu niezbędne jest włączenie 29 pacjentów z potwierdzonym CMPA oraz negatywnym wynikiem testu nadwrażliwości (ang. <i>negative challenges</i>).	
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> właściwości hipoalergicznym; alergia na białko mleka krowiego (CMPA); utrata pacjentów z badania; ogólny profil bezpieczeństwa; 	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Zamieszczono informacje na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Zachowana w analizie skuteczności i bezpieczeństwa.	
Utrata pacjentów z badania	Z okresu obserwacji po zastosowaniu analizowanych produktów utracono 2 pacjentów (po 1 pacjencie z grupy otrzymującej Neocate oraz Nutramigen AA).	
Źródła finansowania	<i>Mead Johnson Nutritionals</i>	
Publikacje do badania	<i>Burks 2008, Vanderhoof 2008</i>	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> niemowlęta oraz dzieci ≤ 10 roku życia z rozpoznaną alergią na białko mleka krowiego* (CMPA) oraz chorobami alergicznymi znajdującymi się pod dobrą kontrolą lekarską; niemowlęta oraz dzieci z atopowym zapaleniem skóry znajdujące się pod dostateczną kontrolą pozwalającą stwierdzić pozytywną odpowiedź na leczenie; alergia na białko mleka krowiego potwierdzona za pomocą doustnej prowokacji metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo (DBPCFC) lub pozytywny wynik testu fluorescencyjnego (CAP-RAST). 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> zastosowanie beta blokerów w ciągu 12 godzin przed DBPCFC; zastosowanie leków przeciwhistaminowych co najmniej raz w ciągu od 3 dni do 6 tygodni przed wykonaniem DBPCFC; zastosowanie doustnych steroidów w ciągu 3 tygodni przed wykonaniem DBPCFC. 		
<p>*Ocena diagnostyczna mleka krowiego zdefiniowana jako ≥ 5 kUA/L u pacjentów ≤ 2 r.ż. lub ≥ 15 kUA/L u pacjentów >2 r.ż. w ciągu 90 dni od włączenia do badania oraz w historii choroby „<i>convincing</i>” lub „<i>suggestive</i>” reakcja alergicznym na mleko krowie. Przekonywująca historia choroby (ang. <i>convincing</i>) definiowana jako natychmiastowa reakcja alergicznym na mleko krowie w ciągu ostatnich 2 lat rozwijająca się po izolowanym spożyciu mleka krowiego i wymagająca interwencji lekarza. Sugestywna historia choroby „<i>suggestive</i>” definiowana jako bezpośrednia reakcja alergicznym na mleko krowie niekoniecznie związana z izolacją występująca 1 lub więcej razy lecz nie wymagająca interwencji lekarza.</p>		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	AAF+synb i AAF	
Opis populacji	<p>Podano wyłącznie informacje, iż do badania łącznie zrekrutowano 32 niemowląt oraz dzieci w wieku od 8 miesięcy do 10 lat. Oprócz alergii na mleko krowie włączone do badania niemowlęta i dzieci miały alergię na jajka, orzechy ziemne, soję, pszenicę, orzechy oraz mięso.</p> <p>24 pacjentów, którzy ukończyli 2 pierwsze etapy badania wykazywało reakcje alergicznym włączając atopowe zapalenie skóry, astmę, alergicznym nieżyt nosa, alergicznym zapalenie spojówek lub objawy żołądkowo-jelitowe.</p>	
Charakterystyka interwencji		
Cecha populacji/parametr	Nutramigen AA	Neocate

Opis interwencji	Proces randomizacji do grup (Neocate vs Nutramigen AA) został dokonany po wstępnym okresie stosowania diety eliminacyjnej ang. <i>prechallenge elimination period</i> . W przypadku, gdy u niemowląt oraz dzieci nie wystąpiła reakcja alergiczna (test DBPCFC) poddawano je testowi prowokacji pokarmowej wykonanej metodą otwartej próby (ang. <i>open challenge</i>). Pacjenci byli monitorowani przez bezpośrednią obserwację do jakiegokolwiek wskazania z alergią (zakres oraz stopień ciężkości wysypki, świąd lub pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy, objawy górnych i dolnych dróg oddechowych, objawy żołądkowo-jelitowe) oraz monitorowano działania niepożądane przez cały okres trwania ang. <i>double blind</i> oraz ang. <i>open challenge</i> . Jeśli podczas testu prowokacji pokarmowej wykonanej metodą otwartej próby (ang. <i>open challenge</i>) również nie wystąpiła reakcja alergiczna, pacjentów poddano 7-dniowemu okresowi karmienia w domu, gdzie podawano dzieciom <i>Nutramigen AA</i> . Podczas pobytu dziecka w domu rodzice lub opiekunowie prowadzili dzienniczek, w którym rejestrowano: akceptację i tolerancję produktów oraz jakiegokolwiek działania niepożądane. Końcowa ocena została zakończona pod koniec 7-dniowego okresu karmienia w domu lub w trakcie rezygnacji z badania.		
Sposób podawania produktu/ Okres leczenia/ Okres obserwacji	Doustny test prowokacji pokarmowej metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo (DBPCFC), po którym następował 90-dniowy etap leczenia prowadzony w warunkach próby otwartej (ang. <i>open challenge</i>), a następnie 7-dniowy okres obserwacji (ang. <i>long term tolerance</i>).		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
	Właściwości hipoalergiczne	Liczby pacjentów, u których podczas okresu obserwacji odnotowano wystąpienie reakcji alergicznej.	opisowy
	Alergia na białko mleka krowiego (CMPA)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie alergii na białko mleka krowiego.	opisowy
	Utrata pacjentów	Liczby pacjentów wycofanych z udziału w badaniu bez względu na przyczynę.	opisowy
	Ogólny profil bezpieczeństwa	Nie dotyczy	opisowy

Tabela 32. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; *Jirapinyo 2017*

Badanie		<i>Jirapinyo 2017</i>
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration		Umiarkowane ryzyko błędu (badanie średniej wiarygodności)
Liczba ośrodków		1 ośrodek w Tajlandii
Metodyka	Typ badania	Randomizowane, jednoośrodkowe, z podwójnym zaślepieniem, typu cross-over, z referencyjną grupą kontrolną (typ IIA)
	Randomizacja	Brak opisu metody randomizacji. Podano natomiast informacje, iż dane o przydzieleniu pacjentów do grup umieszczono w kopertach.
	Zaślepienie	Zastosowano podwójnie zaślepienie (badanie typu <i>double-blind</i>). Brak opisu metody zaślepienia.
	Hipoteza badawcza	Nie sprecyzowana. Celem badania była ocena efektywności stosowania dostępnej komercyjnie mieszanki elementarnej cAAF (Nutramigen PURAMINO) w porównaniu do nowej mieszanki aminokwasowej nAAF.

Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> tolerancja zastosowanej mieszanki; objawy nietolerancji; utrata pacjentów z badania; 	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Zamieszczono informacje na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Niezachowana w analizie skuteczności. Nie oceniano profilu bezpieczeństwa.	
Utrata pacjentów z badania	Do badania 44 niemowlęta z potwierdzoną CMA. Dziewiętnaście niemowląt zostało przydzielonych do grupy, w której podawano Nutramigen PURAMINO i 25 do ramienia nAAF (nowy AAF). Trzech pacjentów z Nutramigen PURAMINO i 5 z grupy nAAF zostało utraconych z okresu obserwacji. Badanie ukończyło odpowiednio 16 pacjentów z ramienia Nutramigen PURAMINO i 20 z grupu stosującej nAAF.	
Źródła finansowania	Siriraj Research Development Fund a Chalermphrakiat i grant z the Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University	
Publikacje do badania	Jirapinyo 2017	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> niemowlęta w wieku 0-4 miesiące; podejrzanie alergii na mleko krowie - diagnoza potwierdzona przez podwójnie ślełą próbą pokarmową kontrolowaną placebo (DBPCFC); pacjenci, u których z objawami CMA podczas karmienia mieszankami dla niemowląt, byli umieszczani na diecie eliminacyjnej, a następnie karmiono ich dostępną w handlu mieszanką opartą na aminokwasach (Neocate). Niemowlęta, u których objawy utrzymywały się podczas karmienia tym produktem, otrzymywały całkowite żywienie pozajelitowe (TPN). Gdy niemowlęta stały się wolne od objawów, przydzielano je losowo do grupy otrzymującej nAAF lub cAAF (Nutramigen PURAMINO). Niemowlętom nie przepisano EHF, ponieważ większość z nich miała historie reakcji alergicznych na eHF przed skierowaniem ośrodka. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (z CMA, którzy ukończyli badanie)		
Cecha populacji/parametr	Nutramigen PURAMINO i nowy AAF	
Liczność, n	36	
Płeć, n (%)	żeńską	14 (39)
	męską	22 (61)
Wiek, miesiące, średnia (SD)	2,62 (1,68)	
Objawy, n (%)	dermatologiczne	32 (89)
	oddechowe	32 (89)
	żołądkowo-jelitowe	33 (92)
Historia alergii u rodziców, n (%)	brak	9 (25)
	u ojca	6 (17)
	u matki	10 (28)
	u obojga rodziców	11 (30)
Hematokryt <34%, n (%)	23 (64)	
	<450	23 (64)
	450-700	6 (17)

Eozynofile, komórki/mm ³ , n (%)	>700	7 (19)
IgE specyficzne dla białka mleka krowiego, n (%)	pozytywny (≥0,35 kUA/l)	6 (17)
	negatywny (<0,35 kUA/l)	30 (83)
Charakterystyka interwencji		
Cecha/parametr/składnik na 1000 ml	Nutramigen PURAMINO	nAAF
Energia, kcal	670	680
Zawartość białka, g (w postaci aminokwasów)	19	15
Tłuszcz, g	36	40
Węglowodany, polimery glukozy, g	70 (ze skrobi kukurydzianej)	70 (ze skrobi ryżowej)
Sód, mg	320	198
Potas, mg	740	680
Chlor, mg	580	440
Wapń, mg	630	688
Fosfor, mg	350	460
Magnez, mg	74	70
Żelazo, mg	12	13
Cynk, mg	6,7	7
Jod, mcg	100	400
Miedź, mcg	510	600
Witamina A, mcg	610	550
Witamina D, mcg	8,5	20
Witamina E, mg	12	17
Witamina C, mg	81	78
Witamina B1, mcg	540	220
Witamina B2, mcg	610	850
Witamina B6, mcg	410	1688
Niacyna, mg	6,8	8,8
Kwas foliowy, mcg	108	158

Kwas pantotenowy, mg	3,4	4
Biotyna, mg	0,02	0,02
Sposób podawania produktu/ Okres leczenia/ Okres obserwacji	Niemowlęta zostały poddane doustnej podwójnie ślepej próbie żywieniowej kontrolowanej placebo. Spożywali każdą z 2 mieszanek testowych przez 14 dni przed przejściem na drugą (cross-over). Po 28-dniowym okresie prowokacji niemowlęta spożywały tolerowaną mieszankę przez 4 tygodnie w domu (<i>open challenge</i>)*	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Tolerancja zastosowanej mieszanki	Liczby pacjentów u których występiała tolerancja na zastosowane mieszanki.	n (%)
Objawy nietolerancji	Liczby pacjentów z objawami nietolerancji notowanymi w trakcie badania.	n (%)
Utrata pacjentów z badania	Liczby pacjentów wycofanych z udziału w badaniu bez względu na przyczynę.	n (%)

*Niemowlęta rekrutowano natychmiast po postawieniu diagnozy CMA. Niemowlęta przydzielono do otrzymywania cAAF lub nAAF przez 14 dni. Jeśli objawy przypisywane CMA wystąpiły w tym okresie, odstawiano mieszankę aminokwasową i podawano TPN do czasu ustąpienia objawów u niemowlęcia. Następnie drugą formułę testową podawano przez 14 dni. Jeśli niemowlę tolerowało przepisaną mieszankę podczas pierwszego 14-dniowego okresu, drugą mieszankę podawano na dodatkowy 14-dniowy okres. Jeśli niemowlę nie tolerowało pierwszej mieszanki, ale tolerowało drugą, to niemowlę zostało poddane drugiej próbie z pierwszą mieszanką, aby potwierdzić rozpoznanie nietolerancji. Jeśli jednak niemowlę wykazywało jakiegokolwiek oznaki lub objawy nietolerancji po wprowadzeniu drugiej mieszanki, przerwano jej stosowanie. Następnie proces wznowiono, podając pierwszą formułę przez 14 dni. Jeśli nie było oznak nietolerancji, drugą formułę podawano przez dodatkowe 14 dni. Jeśli niemowlę wykazywało objawy CMA podobne do tych z pierwszej prowokacji, rozpoznanie alergii na drugą mieszankę zostało potwierdzone. Po zakończeniu drugiego okresu testowania mieszanki, rodzice decydowali o kontynuacji stosowania jednej z dwóch mieszanek aminokwasowych, a następnie ich niemowlęta przyjmowały tę mieszankę przez jeden miesiąc jako próbę otwartą w domu. Trzech doświadczonych klinicystów jednocześnie oceniali pacjentów pod kątem reakcji nietolerancji na produktów podczas DBPCFC i po otwartej prowokacji.

Tabela 33. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; *Menna 2009_abstrakt*

Badanie	<i>Menna 2009_abstrakt</i>
Charakterystyka badania	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Nie oceniono – dostępny tylko abstrakt
Liczba ośrodków	Brak danych
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane, z kontrolną grupą referencyjną; test DBPCFC), po którym następował etap diety trwający 90 dni
Randomizacja	Brak informacji w zakresie opisu metody randomizacji oraz ukrycia kodu randomizacji.
Zaślepienie	Podwójnie zaślepienie zastosowano podczas próby DBPCFC. Brak szczegółowego opisu na temat metody maskowania.
Hipoteza badawcza	Nie sprecyzowano. Celem badania było porównanie parametrów takich jak tolerancja i wzrost niemowląt z alergią na białko mleka krowiego karmionych nową, mieszanką aminokwasową, nie zawierającą laktozy, z dodatkiem omega 3 (DHA) i omega 6 (ARA) - Nutramigen AA, z tymi, którzy byli karmieni prostą mieszanką elementarną (AAF).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> tolerancja zastosowanej mieszanki; parametry wzrostu (masa ciała, długość ciała i obwód głowy); objawy alergii

Informacja o utracie pacjentów z badania	Brak danych	
Analiza ITT	Brak możliwości stwierdzenia czy analiza ITT została zachowana.	
Utrata pacjentów z badania	Brak danych	
Źródła finansowania	Brak danych	
Publikacje do badania	Menna 2009_abstrakt	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • dzieci poniżej 12 miesięcy; • podejrzenie alergii na białko mleka krowiego – u 5 z tych dzieci CMPA zostało potwierdzone przez doustną prowokację w podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo prowokacji pokarmowej (DBPCFC), u pozostałych rozpoznano ciężką reakcję alergiczną na mleko krowie w wywiadzie oraz zanotowano pozytywny wynik testu skórniego lub pozytywny wynik testu radioalergosorpcji (RAST). 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Nutramigen AA i AAF	
Opis populacji	15 niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy z podejrzeniem CMPA. u 5 z tych dzieci CMPA zostało potwierdzone przez doustną prowokację w podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo prowokacji pokarmowej (DBPCFC), u pozostałych rozpoznano ciężką reakcję alergiczną na mleko krowie w wywiadzie oraz zanotowano pozytywny wynik testu skórniego lub pozytywny wynik testu radioalergosorpcji (RAST) – 10% badanych niemowląt.	
Charakterystyka interwencji		
Cecha populacji/parametr	Nutramigen AA	AAF
Opis interwencji	Mieszanka aminokwasowa, nie zawierająca laktozy, z dodatkiem omega 3 (DHA) i omega 6 (ARA)	Prosta mieszanka elementarna
Sposób podawania produktu/ Okres leczenia/ Okres obserwacji	90 dni doustnego podawania mieszanek i obserwacji	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Tolerancja zastosowanej mieszanki	Nie zdefiniowano	opisowy
Parametry wzrostu (masa ciała, długość ciała i obwód głowy)	Masę ciała, długość ciała i obwód głowy oceniano co 4 tygodnie (względem standardów dla parametrów wzrostu obowiązujących w Europie)	opisowy
Objawy alergii	Objawy alergii oceniano jeden raz w miesiącu	opisowy

9.5. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

9.5.1. Ocena wg Cochrane Collaboration

Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *PRESTO* zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Nieznane (?)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 35. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *ASSIGN* zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 36. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Burks 2015* zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 37. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Burks 2008_study 2* zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Nieznane (?)

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 38. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Jirapinyo 2017* zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Nieznane (?)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

9.5.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Tabela 39. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [9]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <input type="checkbox"/> Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK: Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych:		Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane:		
		<input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy oraz <input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności		

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć | <input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu |
| <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania | |
| <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia | |
| <input type="checkbox"/> ocena ryzyka błędu systematycznego | |

3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?

Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych:

- wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT
- lub wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT)
- lub wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT

4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?

Jeśli TAK:

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):

- przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego)
- podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania
- wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)

Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe:

- przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych
- przeszukano rejestry badań/prób klinicznych
- zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie
- przeszukano szarą literaturę w danym temacie
- przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu

5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?

Jeśli TAK, jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej
- lub co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka

6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?

Jeśli TAK, jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych
- lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:

- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu

Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:

- wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań

8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):

- opis populacji
- opis interwencji
- opis komparatorów
- opis punktów końcowych

Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK):

- szczegółowy opis populacji
- szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> opis metodyki badań | <input type="checkbox"/> opis ośrodków badania |
| | <input type="checkbox"/> zakres czasowy okresu obserwacji |

9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (*risk of bias, RoB*) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?

RCTs

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:

- z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, *i*
- z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny)

Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):

- z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, *i*
- z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego

nRCTs

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:

- z czynników zakłócających, *i*
- z błędów selekcji

Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK)::

- metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, *i*
- z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego

10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?

Jeśli TAK:

- wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)

11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?

nRCTs

Jeśli TAK:

RCTs

Jeśli TAK:

- autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych
- oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna
- oraz autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności

- autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych
- oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna
- oraz autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych
- oraz autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie

12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?

Jeśli TAK:

- włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu
- lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu

13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?

Jeśli TAK:

- włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu
- lub, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?

Jeśli TAK:

- nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach
- lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu

15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?

Jeśli TAK:

- przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu

16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?

Jeśli TAK:

- autorzy raportowali brak konfliktu interesów lub,
- autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów

*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 40. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Tabela 41. Ocena jakości przeglądu systematycznego w oparciu o skalę AMSTAR 2 (Sorensen 2021)

Ocena jakości badań wtórnych/Domena*	Sorensen 2021
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Częściowo tak: przeszukano bazy danych <i>MEDLINE</i> , <i>EMBASE</i> , <i>Cochrane Library</i> , materiały konferencyjne: <i>EAACI</i> ; <i>EAACI</i> , <i>PAAM</i> ; <i>FAAM-EUROBAT</i> , przeszukiwano listę referencji, podano słowa kluczowe, data wyszukiwania: do listopada 2020 r.
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK (brak finansowania zewnętrznego)
PODSUMOWANIE OCENY	Krytycznie niska


10. PIŚMIENNICTWO

Przeglądy systematyczne

1. Keulers LSMM, Geerts AT, Swinkels SHN, Garssen J, Nowak-Węgrzyn AH, Synbiotic-containing Amino-acid-based Formula and Ear Infection Outcomes: Explorative Systematic Review, FAAM – EUROBAT 2020 Digital 2020, Poster/abstract session 5.
2. Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, Cooke LH, Stratton RJ. Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2021, 13, 935. <https://doi.org/10.3390/nu13030935>

Badanie uwzględnione w ramach analizy głównej

PRESTO

3. 
4. Chatchatee P, Nowak-Węgrzyn A, Lange L, Benjaponpitak S, Chong KW, Sangsupawanich P, van Ampting M, Nijhuis MO, Harthoorn L, Langford J, Knol K, Knipping K, Garssen J, Trendelenburg V, Pesek R, Davis C, Muraro A, Erlewyn-Lajeunesse M, Fox AT, Michaelis LJ, Beyer K, Tolerance development in infants with IgE-mediated cow's milk allergy receiving amino acid-based formula including specific synbiotics: a multi-center randomized controlled clinical trial (PRESTO), abstract EAACI-PAAM 2019, <http://webcast.eaaci.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediald=79370&channel=8518>
5. Dane ze strony internetowej holenderskiego rejestru badań klinicznych <https://www.trialregister.nl/trial/3567>

ASSIGN

6. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Fox AT, Shah N, West CE, Garssen J, Harthoorn LF, Knol J, Michaelis LJ, ASSIGN study group, A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants, *Pediatr Res.* 2018,. Vol. 83 | Nr 3; 677-686.
7. Fox AT, Wopereis H, van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Candy DCA, Shah N, West CE, Garssen J, Harthoorn LF, Knol J, Michaelis LJ, ASSIGN study group, A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial, *Clin Transl Allergy*, 2019, 9:5, doi: 10.1186/s13601-019-0241-3.
8. Wopereis H, van Ampting MTJ, Cetinyurek-Yavuz A, Slump R, Candy DCA, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Fox AT, Shah N, Roeselers G, Harthoorn LF, Michaelis LJ, Knol J, West CE, ASSIGN study group, A specific synbiotic-containing amino acid-based formula restores gut microbiota in non-IgE mediated cow's milk allergic infants: a randomized controlled trial, *Clin Transl Allergy* (2019) 9:27, doi: 10.1186/s13601-019-0267-6.
9. Dane ze strony internetowej holenderskiego rejestru badań klinicznych <https://www.trialregister.nl/trial/3813>

NCT00664768

10. Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MT, Oude Nijhuis MM, Langford JE, Wopereis H, Goldberg SB, Ong PY, Essink BJ, Scott RB, Harvey BM Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 2015 Jun;26(4): 316 – 322.
11. Harvey BM, Eussen SRBM, Harthoorn LF, Burks AW, Mineral intake and status of Cow's milk allergic infants consuming an amino acid-based formula, *JPGN* 2017; 645 (3): 346-349.
12. Harvey, B., Eussen, S., Helvoort, A. and Harthoorn, L. Cow's milk allergic infants on elemental formula maintain adequate mineral status despite the use of acid-suppressive medication. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2019. 69, nr 5.

Badania dla komparatora

13. Burks, W., Jones, S. M., Berseth, C. L., Harris, C., Sampson, H. A. and Scalabrin, D. M. Hypoallergenicity and effects on growth and tolerance of a new amino acid-based formula with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr.* 2008. 153(2):266-71.

14. Vanderhoof, J. A. Hypoallergenicity and effects on growth and tolerance of a new amino acid-based formula with DHA and ARA. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008. 47 Suppl 2(S60-1).
15. Jirapinyo, P., Densupsoontorn, N., Kangwanpornisiri, C., Wongarn, R., Tirapongporn, H., Chotipanang, K. and Phuangphan, P. Reconfirmation of improved tolerance to a new amino acid-based formula by infants with cow's milk protein allergy. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017. 26(6):1088-1091.
16. Menna, G. New hydrolysed formulas in infants suffering from severe milk allergy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2009. 64(370.).

Badania uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej

Nie odnaleziono

Publikacje wykorzystane w częściach opisowych, metodyce, dodatkowej ocenie bezpieczeństwa oraz dyskusji analizy efektywności klinicznej

1. Etykieta produktu Neocate Syneo - materiały udostępnione przez Zleceniodawcę.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
5. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
6. [Redacted]
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
8. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008
10. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375
11. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
12. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-18.
13. Miller John J., The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation, *The American Statistician*, Vol. 32, No. 4 (Nov., 1978), p. 138.
14. European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>)
15. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>)
16. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org/>)
17. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency)
18. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>)

19. Spherix Consulting, Generally Recognized As Safe (GRAS) Determination for Bifidobacterium breve M-16V in Term Infant Formulas and Exempt Term Infant Formulas, 2012 <http://wayback.archive-it.org/7993/20171031043458/https://www.fda.gov/downloads/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/UCM346877.pdf>
20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.
21. Hill, D. J., Murch, S. H., Rafferty, K., Wallis, P. and Green, C. J. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. Clin Exp Allergy. 2007. 37(6):808-22.

Publikacje wykluczone z analizy głównej

Wyszukiwanie dla interwencji ocenianej

Nieadekwatna interwencja i/lub komparator

1. Osborn, D. A. and Sinn, J. K. H. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007. 4).
2. Costeloe, K., Bowler, U., Brocklehurst, P., Hardy, P., Heal, P., Juszczak, E., King, A., Panton, N., Stacey, F., Whiley, A., Wilks, M. and Millar, M. R. A randomised controlled trial of the probiotic Bifidobacterium breve BBG-001 in preterm babies to prevent sepsis, necrotising enterocolitis and death: the Probiotics in Preterm infantS (PiPS) trial. Health technology assessment (Winchester, England). 2016. 20(66):1-194.
3. Foolad, N., Brezinski, E. A., Chase, E. P. and Armstrong, A. W. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids. JAMA Dermatol. 2013. 149(3):350-5.
4. Mennini, M., Reddel, S., Del Chierico, F., et al. Gut Microbiota Profile in Children with IgE-Mediated Cow's Milk Allergy and Cow's Milk Sensitization and Probiotic Intestinal Persistence Evaluation. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 1649.

Nieadekwatna populacja

1. Gordon, M., Biagioli, E., Sorrenti, M., Lingua, C., Moja, L., Banks, S. S. C., Ceratto, S. and Savino, F. Dietary modifications for infantile colic. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018. 10).
2. Makrgeorgou, A., Leonardi-Bee, J., Bath-Hextall, F. J., Murrell, D. F., Tang, M. L. K., Roberts, A. and Boyle, R. J. Probiotics for treating eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018. 11).
3. Kok CR, Brabec B, Chichlowski M et al., Stool microbiome, pH and short/branched chain fatty acids in infants receiving extensively hydrolyzed formula, amino acid formula, or human milk through two months of age, BMC Microbiology (2020) 20:337.

Abstrakty badań, dla których dostępna jest wersja pełnotekstowa/publikacje w których są wyniki cząstkowe, a dostępna jest publikacja z pełnymi wynikami dla większej liczby pacjentów

1. Harvey, B. M., Gillman, S. M., Langford, J. E., Green, T. D., Schwartz, R. H. and Burks, A. W. Hypoallergenicity, Growth and tolerance of an amino acid based formula (AAF) with synbiotics in allergic and healthy infants and children. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2012. 129(2):AB369.
2. Harvey, B. M., Harthoorn, L. F. and Burks, A. W. Mineral status of infants requiring dietary management of cow's milk allergy by using an amino acid-based formula. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2016. 63.
3. Harvey, B. M., Langford, J. E., Harthoorn, L. F., Gillman, S. A., Green, T. D., Schwartz, R. H. and Burks, A. W. Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics. Pediatr Res. 2014. 75(2):343-51.
4. Fox, A., Van Ampting, M., Nijhuis, M. O., Wopereis, H., Butt, A., Peroni, D., Vandenplas, Y., Candy, D., Shah, N., West, C., Garssen, J., Knol, J., Harthoorn, L. and Michaelis, L. Acid-based formula with synbiotics modifies gut microbiota in non-IgE mediated cow's milk allergic infants. Internal medicine journal. 2017. 47(15).
5. Fox, A. T., Wopereis, H., Van Ampting, M. T., Oude Nijhuis, M. M., Butt, A. M., Peroni, D. G., Vandenplas, Y., Candy, D. C., Shah, N., West, C. E., Garssen, J., Harthoorn, L. F., Knol, J. and Michaelis, L. J. Amino acid-based formula including specific synbiotics modifies the gut microbiota and reduces clinical symptoms in non-IgE mediated cow's milk allergic infants. Allergy. 2017. 72(102-103).

6. Michaelis, L. J., Wopereis, H., Van Ampting, M. T., Oude Nijhuis, M. M., Candy, D. C., Butt, A. M., Peroni, D. G., Fox, A. T., Shah, N., Harthoorn, L. F. and Knol, J. An amino acid-based formula with synbiotics affects faecal microbiota in Non-IgE mediated cow's milk allergic infants. *Allergy*. 2016. 71(58).
7. Wopereis, H., Van Ampting, M., Candy, D. C. A., Peroni, D., Vandenplas, Y., Fox, A., Oude Nijhuis, M. M., Harthoorn, L., Michaelis, L. J., Knol, J. and West, C. E. Gut microbiota composition of non-ige mediated cow's milk allergic infants before and after dietary management with a synbiotics-supplemented amino acid-based formula. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. 139(2):AB53.
8. Wopereis, H., Van Ampting, M. T. J., Candy, D. C. A., Peroni, D., Vandenplas, Y., Fox, A. T., Shah, N., Yavuz, A. C., Harthoorn, L. F., Michaelis, L. J., Knol, J. and West, C. E. Amino-acid based formula including synbiotics effectively modulates gut microbiota of non-IgE mediated Cow's Milk Allergic infants. *Clinical and translational allergy*. 2018. 8.

Opracowanie poglądowe/przeglądy niesystematyczne

1. Vandenplas, Y. Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in Non-Exclusively Breastfed Infants. *Nutrients*. 2017. 9(7).

Nieadekwatny język publikacji

1. Karásková, E. The role of synbiotics treatment management cow's milk protein allergy infants: Can pre/probiotics be helpful in the treatment? *Pediatric pro Praxi*. 2017. 18(5):320-322.

Wyszukiwanie dla interwencji alternatywnej

Nieadekwatna interwencja i/lub komparator

1. Osborn, D. A. and Sinn, J. K. H. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007. 4)10.1002/14651858.CD006475.pub2.
2. Barros, K. V., Flor Silveira, V. L., Laranjeira, M. S., Wandalsen, N. F., Passeti, S., de Oliveira, R., Munkata, R. V., Noakes, P. S., Miles, E. A. and Calder, P. C. Evidence for Involvement of IL-9 and IL-22 in Cows' Milk Allergy in Infants. *Nutrients*. 2017. 9(10)10.3390/nu9101048.
3. Berni Canani, R., Nocerino, R., Leone, L., Di Costanzo, M., Terrin, G., Passariello, A., Cosenza, L. and Troncone, R. Tolerance to a new free amino acid-based formula in children with IgE or non-IgE-mediated cow's milk allergy: a randomized controlled clinical trial. *BMC Pediatr*. 2013. 13(24).
4. Canani, R. B., Nocerino, R., Frediani, T., Lucarelli, S., Di Scala, C., Varin, E., Leone, L., Muraro, A. and Agostoni, C. Amino Acid-based Formula in Cow's Milk Allergy: Long-term Effects on Body Growth and Protein Metabolism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017. 64(4):632-638.
5. Dahdah, L., Fierro, V., Banzato, C., Zudaire, L. A. E., Plaza, A. M., García, M. B., Ibero, M. and Mazzina, O. Hypoallergenicity and tolerance of a new amino acid-based formula in children with cow's milk allergy. *World Allergy Organization Journal*. 2017. 10(10.1186/s40413-017-0170-3).
6. Dupont, C., Kalach, N., Soulaïnes, P., Bradatan, E., Lachaux, A., Payot, F., de Blay, F., Guenard-Bilbault, L., Hatahet, R. and Mulier, S. A thickened amino-acid formula in infants with cow's milk allergy failing to respond to protein hydrolysate formulas: a randomized double-blind trial. *Paediatric drugs*. 2014. 16(6):513-522.
7. Dupont, C., Kalach, N., Soulaïnes, P., Bradatan, E., Lachaux, A., Payot, F., De Blay, F., Guenard-Bilbault, L., Hatahet, R., Mulier, S., Kapel, N., Waligora-Dupriet, A. J. and Butel, M. J. Safety of a New Amino Acid Formula in Infants Allergic to Cow's Milk and Intolerant to Hydrolysates. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015. 61(4):456-463.
8. Fierro, V., Valluzzi, R. L., Banzato, C., Plaza, M. A., Bosque, M., Ibero, M., Echeverría, L. A. Z., Mennini, M., Dahdah, L., de Castellar, R., Tort, G. and Jiménez, J. A well-tolerated new amino acid-based formula for cow's milk allergy. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2020. 8(2):140-149.
9. Hernandez-Trujillo, V. P., Nguyen, W. T., Belleau, J. T., Jeng, M., Conley, M. E. and Lew, D. B. Cow's milk allergy in a patient with hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004. 92(4):469-74.
10. Hill, D. J., Cameron, D. J., Francis, D. E., Gonzalez-Andaya, A. M. and Hosking, C. S. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 1995. 96(3):386-94.
11. Isolauri, E., Sütas, Y., Mäkinen-Kiljunen, S., Oja, S. S., Isosomppi, R. and Turjanmaa, K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr*. 1995. 127(4):550-7.

12. Jirapinyo, P., Densupsoontorn, N., Kangwanpornsir, C., Wongarn, R., Tirapongporn, H., Chotipanang, K. and Phuangphan, P. Improved Tolerance to a New Amino Acid-Based Formula by Infants With Cow's Milk Protein Allergy. *Nutr Clin Pract.* 2016. 31(6):824-828.
13. Kalach, N., Bradatan, E., Lachaux, A., Payot, F., De Blay, F., Guenard-Bilbault, L., Hatahet, R., Mulier, S. and Dupont, C. A double-blind randomized controlled trial of a thickened amino-acid-based formula in children allergic to cow's milk and to protein hydrolyzates. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2014. 133(2):AB210-.
14. Leung, T. F., Ma, K. C., Cheung, L. T., Lam, C. W., Wong, E., Wan, H. and Hon, E. K. A randomized, single-blind and crossover study of an amino acid-based milk formula in treating young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004. 15(6):558-61.
15. McLeish, C. M., MacDonald, A. and Booth, I. W. Comparison of an elemental with a hydrolysed whey formula in intolerance to cows' milk. *Arch Dis Child.* 1995. 73(3):211-5.
16. Niggemann, B., Schnabel, D., Grüters, A. and Wahn, U. Influence of dietary intervention on serum growth factors in infants with atopic dermatitis and cow's milk allergy - A pilot study. *Allergo Journal.* 2002. 11(1):48-53.
17. Niggemann, B., von Berg, A., Bollrath, C., Berdel, D., Schauer, U., Rieger, C., Haschke-Becher, E. and Wahn, U. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008. 19(4):348-54.
18. Nowak-Wagrzyn, A., Czerkies, L. A., Collins, B. and Saavedra, J. M. Evaluation of hypoallergenicity of a new, amino acid-based formula. *Clinical Pediatrics.* 2015. 54(3):264-272.
19. Payot, F., Lachaux, A., Lalanne, F. and Kalach, N. Randomized Trial of a Yogurt-type Amino Acid-based Formula in Infants and Children With Severe Cow's Milk Allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018. 66(1):135-140.
20. Sicherer, S. H., Noone, S. A., Koerner, C. B., Christie, L., Burks, A. W. and Sampson, H. A. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. *J Pediatr.* 2001. 138(5):688-93.
21. Terheggen-Lagro, S. W., Khouw, I. M., Schaafsma, A. and Wauters, E. A. Safety of a new extensively hydrolysed formula in children with cow's milk protein allergy: a double blind crossover study. *BMC Pediatr.* 2002. 2(10).
22. Niggemann B, Binder C, Dupont C, Hadji S, Arvola T, Isolauri E. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12:78–82.
23. Caffarelli C, Plebani A, Poiesi C, Petroccione T, Spattini A, Cavagni G. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid derived formula in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:74–9.
24. Sampson HA, James JM, Bernhisel-Broadbent J. Safety of an amino acid-derived infant formula in children allergic to cow milk. *Pediatrics* 1992; 90:463–5.

Nieadekwatna populacja

1. de Mattos, A. P., Ribeiro, T. C., Mendes, P. S., Valois, S. S., Mendes, C. M. and Ribeiro, H. C., Jr. Comparison of yogurt, soybean, casein, and amino acid-based diets in children with persistent diarrhea. *Nutr Res.* 2009. 29(7):462-9.
2. Gao, Q., Ren, Y. X., Liu, Y. G., Ma, L., Gu, X. H., Zhang, W. X., Liu, L., Zhai, X. J., Xiang, L. and Shen, K. L. Allergy march of Chinese children with infantile allergic symptoms: a prospective multi-center study. *World J Pediatr.* 2017. 13(4):335-340.
3. Hill, D. J., Heine, R. G., Cameron, D. J., Catto-Smith, A. G., Chow, C. W., Francis, D. E. and Hosking, C. S. Role of food protein intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux esophagitis. *J Pediatr.* 2000. 136(5):641-7.
4. Hill, D. J., Heine, R. G., Cameron, D. J., Francis, D. E. and Bines, J. E. The natural history of intolerance to soy and extensively hydrolyzed formula in infants with multiple food protein intolerance. *J Pediatr.* 1999. 135(1):118-21.

Nieadekwatny cel badania/ typ badania

1. Niggemann, B., Binder, C., Klettke, U. and Wahn, U. In vivo and in vitro studies on the residual allergenicity of partially hydrolysed infant formulae. *Acta Paediatr.* 1999. 88(4):394-8.
2. Petrus, N. C., Schoemaker, A. F., van Hoek, M. W., Jansen, L., Jansen-van der Weide, M. C., van Aalderen, W. M. and Sprikkelman, A. B. Remaining symptoms in half the children treated for milk allergy. *Eur J Pediatr.* 2015. 174(6):759-65.

3. Vandenplas, Y., Mukherjee, R., Dupont, C., Eigenmann, P., Host, A., Kuitunen, M., Ribes-Koninkx, C., Shah, N., Szajewska, H., Von Berg, A., Heine, R. G. and Zhao, Z. Y. Protocol for the validation of sensitivity and specificity of the Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) against open food challenge in a single-blinded, prospective, multicentre trial in infants. *BMJ open*. 2018. 8(5).
4. Nocerino R, Bedogni G, Carucci L et al., The Impact of Formula Choice for the Management of Pediatric Cow's Milk Allergy on the Occurrence of Other Allergic Manifestations: The Atopic March Cohort Study, *J Pediatr* 2021: 1-9.

Opracowanie wtórne, pogładowe

1. Hill, D. J., Murch, S. H., Rafferty, K., Wallis, P. and Green, C. J. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2007. 37(6):808-22.

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS) – AAF + synbiotyki.....	18
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS) – AAF bez synbiotyku	21
Tabela 3. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrials.gov spełniające kryteria włączenia do analizy – Neocate Syneo	25
Tabela 4. Badania zidentyfikowane na stronie www.trialregister.nl spełniające kryteria włączenia do analizy – Neocate Syneo.....	26
Tabela 5. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrials.gov spełniające kryteria włączenia do analizy – AAF.....	27
Tabela 6. Badania zidentyfikowane na stronie www.trialregister.nl spełniające kryteria włączenia do analizy – AAF....	30
Tabela 7. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników przeglądów systematycznych (<i>Keulers 2020, Sorensen 2021</i>).....	37
Tabela 8. Skuteczność kliniczna dla porównania AAF +synbiotyki vs AAF (<i>PRESTO</i>)	44
Tabela 9. Skuteczność kliniczna dla porównania AAF +synbiotyki vs AAF (<i>ASSIGN</i>).....	49
Tabela 10. Skuteczność kliniczna dla porównania AAF +synbiotyki vs AAF (<i>Burks 2015</i>)	73
Tabela 11. Analiza skuteczności Nutramigen PURAMINO – <i>Burks 2008_study 2</i>	78
Tabela 12. Analiza skuteczności Nutramigen PURAMINO - <i>Jirapinyo 2017</i>	80
Tabela 13. Analiza skuteczności Nutramigen Puramino - <i>Jirapinyo 2017</i>	80
Tabela 14. Analiza skuteczności Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO.....	82
Tabela 15. Ocena bezpieczeństwa dla porównania Neocate Syneo vs AAF (<i>PRESTO</i>)	84
Tabela 16. Ocena bezpieczeństwa dla porównania Neocate Syneo vs AAF (<i>ASSIGN</i>)	89
Tabela 17. Ocena bezpieczeństwa dla porównania AAF +synbiotyki vs AAF (<i>Burks 2015</i>)	94
Tabela 18. Utrata pacjentów z analizy <i>Harvey 2017</i>	98
Tabela 19. Analiza bezpieczeństwa Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO.....	100
Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> – AAF + synbiotyki.....	125
Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> – AAF + synbiotyki	125
Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> – AAF + synbiotyki.....	126
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – AAF + synbiotyki.....	126
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> – AAF	127
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> – AAF.....	127
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> – AAF	128
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – AAF	128
Tabela 28. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; <i>PRESTO</i> : [REDACTED], <i>Chatchatee 2019_abstrakt</i> , https://www.trialregister.nl/trial/3567).....	131
Tabela 29. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; <i>ASSIGN</i> (<i>Candy 2018, Fox 2019, Wopereis 2019</i>)	137
Tabela 30. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; <i>NCT00664768: Burks 2015, Harvey 2017</i>	142
Tabela 31. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; <i>Burks 2008_study 2</i> (<i>Burks 2008, Vanderhoof 2008</i>)	147
Tabela 32. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; <i>Jirapinyo 2017</i>	149

Tabela 33. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych; <i>Menna 2009_abstrakt</i>	152
Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>PRESTO</i> zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	154
Tabela 35. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>ASSIGN</i> zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	154
Tabela 36. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Burks 2015</i> zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	155
Tabela 37. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Burks 2008_study 2</i> zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	155
Tabela 38. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Jirapinyo 2017</i> zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	156
Tabela 39. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [9].....	156
Tabela 40. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2	159
Tabela 42. Ocena jakości przeglądu systematycznego w oparciu o skalę AMSTAR 2 (<i>Sorensen 2021</i>)	160

12. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji	129
Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla komparatora	130