



IGNORANTIA NOCET

Nutramigen LGG[®] Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Reckitt Benckiser (Poland) SA

Warszawa, 17.04.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.prusko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 4008 6223

W dniu 17.04.2020 r. analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.4.2020.ML.2, OT.4330.5.2020.ML.2, OT.4330.6.2020.ML.2

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opracowywanie wyników i wniosków • Opis ograniczeń i dyskusji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Reckitt Benckiser (Poland) SA, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	19
2. Metodyka.....	19
3. Przegląd systematyczny	21
3.1. Źródła danych	21
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	22
3.3. Ocena jakości badań.....	22
3.4. Strategia wyszukiwania	23
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	24
3.6. Badania włączone	26
3.6.1. Opracowania wtórne	28
3.6.2. Badania pierwotne	28
3.6.3. Dodatkowe publikacje	48
3.7. Ocena homogeniczności	48
3.1. Ekstrakcja danych	48
3.2. Ocena jakości informacji	50
3.3. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	56
3.1. Ocena skuteczności praktycznej preparatu Nutramigen LGG® Complete w porównaniu z preparatem Babilon pepti DHA®	59

3.1.1. Zmiana preparatu	60
3.1.2. Leczenie zakończone sukcesem	60
3.1.3. Objawy alergii	61
3.1.4. Czas stosowania preparatu	64
3.1.5. Stosowane leki	64
3.2. Ocena bezpieczeństwa preparatu Nutramigen LGG® Complete w porównaniu z preparatem Bebilon pepti DHA®	65
3.2.1. Działania niepożądane	65
3.3. Ocena skuteczności preparatu Nutramigen LGG® Complete na podstawie pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną	66
3.3.1. Nabycie tolerancji na alergen	67
3.3.2. Wyniki testów alergicznych	68
3.3.3. Objawy alergii	70
3.3.1. Wynik SBS	72
3.3.1. Rezygnacja z preparatu	73
3.3.2. Parametry antropometryczne	73
3.3.3. Obecność krwi utajonej w kale	74
3.3.4. Częstość wypróżnień	75
3.3.5. Stężenie kalprotektyny	75
3.3.6. Spożycie i akceptacja preparatu	76
3.3.7. Stężenie maślanów w kale	77
3.3.8. Flora bakteryjna	77

3.4. Ocena bezpieczeństwa preparatu Nutramigen LGG® Complete na podstawie pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną.....	80
3.4.1. Działania niepożądane	80
3.4.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	81
3.4.3. Zdarzenia niepożądane.....	81
3.4.4. Nietolerancja preparatu	82
3.5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	82
3.5.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	83
4. Ograniczenia.....	84
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	87
6. Dyskusja	94
7. Załączniki	98
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	98
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	99
7.1. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	100
7.2. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy	101
7.3. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....	101
7.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	103
7.4.1. <i>THIN</i>	103
7.4.2. <i>Paparo 2018</i>	105
7.4.3. <i>Canani 2017</i>	108
7.4.4. <i>Canani 2016</i>	111

7.4.5. <i>Vandenplas 2013</i>	113
7.4.6. <i>Muraro 2012</i>	116
7.4.7. <i>Baldassarre 2010</i>	119
7.4.8. <i>Sánchez-Valverde 2019</i>	121
7.4.9. <i>Canani 2018</i>	124
7.4.10. <i>Canani 2013</i>	126
7.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	128
7.6. Skale oceny jakości badań.....	131
7.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	137
7.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	138
8. Spis tabel	140
9. Spis rysunków	143
10. Bibliografia	144

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
BEB	<i>Bebilon</i>
BMK	białka mleka krowiego
CFU	ang. <i>colony forming unit</i> – jednostka tworząca kolonię
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DBPCFC	ang. <i>double-blind, placebo-controlled food challenge</i> – podwójnie zaślepiena próba prowokacji alergenem
EHF	ang. <i>extensively hydrolysed formula</i> – preparat mlekozastępczy o wysokim stopniu hydrolizy
EHWF	ang. <i>extensively hydrolyzed whey formula</i> - hydrolizat białka serwatkowego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
IgE	immunoglobulina E
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>key word</i> – słowa kluczowe
LGG	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
NUT	Nutramigen
OBS	okres obserwacji
OFC	ang. <i>oral food challenge</i> – doustna próba prowokacyjna

Skrót	Rozwinięcie
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
OTU	ang. <i>operational taxonomic unit</i> – operacyjna jednostka taksonomiczna
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
SBS	ang. <i>symptom-based score</i> – skala oceniająca występujące objawy (służy określeniu ilości i nasilenia objawów alergii na BMK)
SCFAs	ang. <i>short-chain fatty acids</i> – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
sRNA	ang. <i>soluble ribonucleic acid</i> – rozpuszczalny kwas rybonukleinowy
THIN	ang. <i>The Health Improvement Network</i> – rejestr zawierający ponad 11 milionów elektronicznych rekordów anonimowych chorych, wprowadzanych przez lekarzy pierwszego kontaktu z ponad 560 placówek w Wielkiej Brytanii. Rejestr jest reprezentatywny dla populacji w Wielkiej Brytanii pod względem danych demograficznych i występowania chorób i teoretycznie zawiera pełny wywiad lekarski. Dane pochodzące z rejestru odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla preparatów mlekozastępczych Nutramigen 1 LGG® Complete, Nutramigen 2 LGG® Complete i Nutramigen 3 LGG® Complete¹ (hydrolizat kazeiny wzbogacony szczepem bakterii *Lactobacillus rhamnosus GG*) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego (BMK), objawami alergii na BMK lub podejrzeniem alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancją laktozy, nietolerancją sacharozy, a także nadwrażliwością na inne białka (np. białka sojowe) wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Nie są dostępne inne hydrolizaty kazeiny (ani preparaty mlekozastępcze ogółem) wzbogacone o LGG.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYNIKI

W związku z uwagami AOTMiT w zakresie aktualności dokumentacji wyrażonymi w piśmie OT.4330.4.2020.ML.2, OT.4330.5.2020.ML.2, OT.4330.6.2020.ML.2, analizę uzupełniono o opublikowane dane z badania *THIN* (pierwotnie analiza bazowała na jeszcze niepublikowanych danych dostarczonych przez Wnioskodawcę). Dodatkowo od Wnioskodawcy otrzymano publikację (*Nocerino 2019*) spełniającą kryteria włączenia do analizy, dlatego też została ona również dołączona do dokumentacji. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹ w dalszych częściach analizy preparaty te będą określane zbiorczo jako Nutramigen LGG® Complete (o ile nie będzie zachodzić potrzeba określenia każdego z nich odrębnie)

Do analizy klinicznej włączono 12 badań pierwotnych przeprowadzonych w populacji z alergią na BMK. Odnaleziono 6 badań eksperymentalnych z grupą kontrolną, z których możliwe było przedstawienie wyników dla preparatu Nutramigen LGG® Complete:

- badanie *Paparo 2018* – otwarte badanie randomizowane;
- badanie *Canani 2017* – zaślepienie badanie randomizowane;
- badanie *Canani 2016* – badanie eksperymentalne;
- badanie *Vandenplas 2013* – podwójnie zaślepienie badanie randomizowane;
- badanie *Muraro 2012* – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, typu *cross-over*, badanie hipoalergicznego;
- badanie *Baldassarre 2010* – podwójnie zaślepienie badanie randomizowane.

Ponadto do analizy włączono trzy badania obserwacyjne:

- badanie *Sánchez-Valverde 2019* – badanie retrospektywne;
- badanie *Canani 2018* – badanie prospektywne;
- badanie *Canani 2013* – badanie prospektywne.

W badaniach tych nie oceniano porównania interwencji z wybranym komparatorem. W ramach pierwotnej wersji analizy Wnioskodawca dostarczył wysokiej jakości, wtedy jeszcze nieopublikowane, retrospektywne, wielośrodkowe, kohortowe badanie przeprowadzone na podstawie rejestru (*THIN*), w którym takie porównanie zostało wykonane. W związku z tym odstąpiono od kolejnego etapu przeglądu, który miałby zostać przeprowadzony, aby odnaleźć badania oceniające Bebilon pepti DHA®, służące następnie do wykonania porównania pośredniego.

W związku z uwagami AOTMiT na etapie weryfikacji wniosku refundacyjnego analizę uzupełniono o opublikowane dane z rejestru *THIN* (publikacja *Guest 2019*).

Dodatkowo w analizie uwzględniono też wyniki dostarczonych przez Wnioskodawcę badań: prospektywnego *Nocerino 2019* (możliwość uwzględnienia pojedynczego ramienia) oraz

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny (*Silva 2014*).

W analizie uwzględniono również dodatkową publikację dotyczącą profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na podstawie danych przedstawionych na stronie zajmującej się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, tj. WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali).

W analizie nie wykonano oceny homogeniczności włączonych badań.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo – porównanie bezpośrednie Nutramigen LGG[®] Complete vs Bebilon pepti DHA[®] na podstawie badania *THIN*

Ocena skuteczności

Zmiany preparatu w czasie leczenia nie dokonano u 76% niemowląt z grupy badanej i 69% z grupy kontrolnej. Sukces terapii odnotowano u 77% niemowląt i dzieci stosujących preparat Nutramigen LGG^{®2} Complete oraz u 63% badanych przyjmujących Bebilon pepti DHA[®]. W obu przypadkach różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W 24. miesiącu leczenia **objawy ze strony układu pokarmowego obserwowano rzadziej w grupie przyjmującej Nutramigen LGG[®] Complete (3%) niż w grupie kontrolnej (6%)**. Z kolei częstość występowania poszczególnych objawów alergii ze strony układu pokarmowego oceniano dla całego okresu obserwacji (tj. wystąpienie co najmniej raz w ciągu 24 miesięcy). W tym czasie istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej występowała jedynie krew w stolcu (odpowiednio 32% i 22%). Należy jednak zauważyć, że w odniesieniu do tego punktu końcowego obserwowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy badanej już na początku badania. Wynik ten jest zatem obarczony

² we włączonych badaniach oceniano preparat Nutramigen LGG[®], który uznano za tożsamy z preparatem Nutramigen LGG[®] Complete pod względem zamierzonego zastosowania oraz oczekiwanej skuteczności, ponieważ źródło i poziom hydrolizatu kazeiny oraz *Lactobacillus rhamnosus* GG w obu preparatach są takie same. Opis wyników pochodzących z badań oraz metodyki tych badań przedstawiano zatem jako odnoszący się do ocenianej interwencji, tj. Nutramigen LGG[®] Complete. Szczegóły znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego.

niepewnością. W tym samym okresie w grupie badanej rzadziej niż w grupie kontrolnej obserwowano wymioty i biegunkę (odpowiednio 16% i 28%). Niska wartość NNT w przypadku tego punktu końcowego świadczy o dużej sile interwencji. Pozostałe objawy ze strony układu pokarmowego w czasie całego okresu badania występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach. Kluczowy do wnioskowania o skuteczności preparatu Nutramigen LGG® Complete jest jednak wynik po 24 miesiącach, ponieważ na jego podstawie można wnioskować, że tylko u niewielkiego odsetka chorych objawy takie występowały po zastosowaniu terapii, a dodatkowo był to odsetek znamienne mniejszy niż w grupie kontrolnej.

Wyprysk w 24. miesiącu obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie badanej, tj. odpowiednio u 16% i 5%.

W 24. miesiącu trwania badania astma występowała znamienne statystycznie rzadziej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, niezależnie od występowania pokrzywki na początku badania. Ogółem astmę obserwowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (3% vs 7%).

Nutramigen LGG® Complete był stosowany istotnie statystycznie krócej niż Bebilon pepti DHA®, co może świadczyć o większej skuteczności preparatu Nutramigen LGG® Complete, tj. o szybszym uzyskiwaniu tolerancji na alergen.

W grupie przyjmującej preparat Nutramigen LGG® Complete liczba przepisywanych leków w związku z objawami alergii była niższa niż w grupie kontrolnej. Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej wykazano w przypadku doustnych i wziewnych leków przeciwhistaminowych, emolientów, kremów przeciwwzakaźnych lub inhibitorów kalcyneuryny stosowanych miejscowo, steroidów stosowanych miejscowo oraz leków na astmę.

Ocena bezpieczeństwa

W czasie 24 miesięcy nie obserwowano działań niepożądanych zarówno w grupie przyjmującej Nutramigen LGG® Complete, jak i w grupie stosującej Bebilon pepti DHA®.

Ocena skuteczności preparatu Nutramigen LGG® Complete na podstawie pojedynczych ramion z badań eksperymentalnych i obserwacyjnych

Nabycie tolerancji

Tolerancję na BMK uzyskało 42% badanych z IgE-zależną alergią na BMK po 12 mies. leczenia preparatem Nutramigen LGG® Complete w badaniu eksperymentalnym. Rozwój tolerancji na BMK może być wspierany przez wpływ na skład flory bakteryjnej jelit. W tym samym okresie obserwacji w badaniach randomizowanych u niemowląt z IgE-zależną alergią na BMK tolerancję uzyskało 40-60%. Po 24 mies. i po 36 mies. leczenia tolerancja rozwinęła się odpowiednio u 69% i 80% niemowląt. W badaniu obserwacyjnym po 12 mies. postępowania dietetycznego tolerancja na BMK rozwinęła się u 79% badanych. U badanych z alergią IgE-niezależną odsetek ten był wyższy (niemal 89%), a u niemowląt z alergią IgE-zależną wynosił 56%. W jednym z badań obserwacyjnych tolerancję nabyło 93,4% badanych, jednak nie sprecyzowano dokładnie okresu obserwacji.

Wyniki testów alergicznych

W badaniu randomizowanym odsetek badanych z dodatnim wynikiem testu skórniego systematycznie się zmniejszał, a po 3 latach badania dodatni wynik testu skórniego odnotowano u mniej niż 19% chorych. W badaniu obserwacyjnym u niemowląt z IgE-zależną alergią na BMK dodatni wynik testu skórniego odnotowano u 89% badanych przed rozpoczęciem leczenia. Po 12 mies. terapii odsetek ten zmniejszył się do 56%. Różnica w porównaniu z wartością początkową była istotna statystycznie. U niemowląt z IgE-niezależną alergią na BMK dodatni wynik atopowego testu płatkowego odnotowano u 66% badanych przed rozpoczęciem leczenia. Po 12 mies. terapii odsetek niemowląt z dodatnim wynikiem testu skórniego zmniejszył się istotnie statystycznie w porównaniu do wartości początkowej do 18%.

Zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego

Ogółem zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego u dzieci w wieku 4-6 lat, u których w 1. roku życia odnotowano alergię, lecz w czasie włączenia do badania nie wykazywały objawów alergii, po co najmniej 12 miesiącach uprzedniej terapii występowały u 16% badanych dzieci, z czego do najczęstszych należały: ból brzucha (7%), zaparcia (6%) oraz aerofagia (6%). Średnia częstość występowania zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego wynosiła 0,16, z uwzględnieniem długości okresu obserwacji.

Objawy alergii

W 12. miesiącu leczenia w badaniu randomizowanym nie obserwowano przedmiotowych i podmiotowych objawów alergicznych u żadnego z badanych. W badaniu eksperymentalnym trwającym 9 dni nie odnotowano reakcji alergicznych na preparat.

Badanie eksperymentalne

W badaniu eksperymentalnym w 36. miesiącu nieżyt nosa i spojówek oraz pokrzywkę obserwowano u 2%, natomiast wyprysk i astmę odnotowano u 1% badanych. W badaniu przedstawiono również wyniki po 24 miesiącach, dzięki czemu możliwe jest ich odniesienie do wyników przedstawionych w badaniu *THIN* o tym samym okresie obserwacji, w którym porównano preparat Nutramigen LGG® Complete oraz Bebilon pepti DHA®. Po 24 miesiącach w omawianym badaniu wyprysku nie odnotowano u żadnego z badanych, a pokrzywkę i astmę u 2%. W badaniu *THIN* odsetki te w grupie badanej wynosiły odpowiednio 5%, 0% i 2,8%. Na podstawie tych wyników można wnioskować o porównywalnie niskim odsetku chorych, u których występowała astma, co może wskazywać na wysoką wiarygodność danych rejestru *THIN* w tym zakresie.

Przez 36 miesięcy badania łączny odsetek innych alergii pokarmowych wynosił 33% (w tym łącznie innych alergii z objawami alergii 49%), a zdarzenia alergiczne ogółem odnotowano u 23,5%. Należy mieć jednak na uwadze, że dane te podano dla całego okresu badania, niezależnie od czasu, kiedy wystąpiły. Ocena na podstawie tych punktów końcowych może nie być zatem miarodajna.

Wynik SBS

W badaniu eksperymentalnym wynik SBS (skala oceniająca występujące objawy) uległ poprawie w zakresie wszystkich objawów już po pierwszych 4 miesiącach terapii. Różnica

w porównaniu z wartością początkową była istotna statystycznie. Różnicę w tej skali, mającą znaczenie w praktyce, odnotowano w przypadku płaczu oraz wyniku ogółem.

Rezygnacja z preparatu

W badaniu eksperymentalnym u żadnego z badanych nie przzerwano stosowania preparatu Nutramigen LGG® Complete w czasie całego okresu obserwacji. Można zatem wywnioskować, iż preparat ten spotkał się z wysoką akceptacją w badanej populacji. Chęć dalszego stosowania preparatu Nutramigen LGG® Complete jest także najprawdopodobniej powiązana nie tylko z brakiem negatywnych aspektów jego stosowania, ale także z pozytywnym działaniem jakie wykazuje w łagodzeniu objawów alergii.

Parametry antropometryczne

W badaniu eksperymentalnym średnia zmiana masy ciała po 4 tyg. stosowania preparatu Nutramigen LGG® Complete wynosiła 457,5 g. Przyrost masy ciała wydaje się zatem prawidłowy. Średnia masa ciała w 12. mies. badania eksperymentalnego mieściła się w przyjętych normach.

Obecność krwi w kale

Krew w stolcu była obecna u wszystkich badanych niemowląt na początku badania eksperymentalnego, natomiast po 4 tyg. leczenia nie stwierdzono obecności krwi w stolcu u żadnego z niemowląt.

Częstość wypróżnień

W badaniu eksperymentalnym częstość oddawania stolca była zbliżona do wartości typowych dla niemowląt karmionych mlekiem modyfikowanym.

Stężenie kalprotektyny

Średnie stężenie kalprotektyny na początku badania eksperymentalnego wynosiło 283,49 µg/g stolca. Po 4 tyg. postępowania dietetycznego zmniejszyło się średnio o -214,47 µg/g stolca, a zmiana ta była zbliżona do zmiany odnotowanej u niemowląt z alergią karmionych piersią po zastosowaniu diety eliminacyjnej.

Spożycie i akceptacja preparatu

W badaniu eksperymentalnym rodzice niemowląt przyjmujących Nutramigen LGG® Complete ocenili preparat jako ogólnie dobry. Dobowe średnie spożycie preparatu było zbliżone niezależnie od ocenianej grupy wiekowej i wynosiło od 522 do 561 ml. Wartości te były zbliżone do zalecanego przez producenta dobowego spożycia preparatu.

W badaniu obserwacyjnym mediana dobowego spożycia preparatu wynosiła 465 ml. Wartość ta jest zbliżona do zalecanego przez producenta dla dobowego spożycia preparatu.

Stężenie maślanów w kale

Zaobserwowano istotny wzrost stężenia maślanów w kale w porównaniu z wartościami początkowymi w badaniu obserwacyjnym, co może świadczyć o skuteczności preparatu w procesie rozwijania tolerancji na BMK.

Flora bakteryjna

W badaniach eksperymentalnych u niemowląt leczonych preparatem Nutramigen LGG® Complete odnotowano wzrost liczebności szczepów, które przyczyniają się do zmniejszenia stężenia kalprotektyny w stolcu. Karmienie preparatem Nutramigen LGG® Complete przyczyniło się do istotnego wzrostu szczepów mających potencjał do produkcji maślanów i wspierających rozwój tolerancji na alergen u niemowląt z alergią na BMK.

Ocena bezpieczeństwa preparatu Nutramigen LGG® Complete na podstawie pojedynczych ramion z badań eksperymentalnych i obserwacyjnych

Działania niepożądane

W badaniu eksperymentalnym nie odnotowano działań niepożądanych, odpowiednio w czasie 12 mies. i 36 mies.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane nie wystąpiły przez cały okres trwania badania (9 dni) eksperymentalnego.

Zdarzenia niepożądane

W czasie 12 mies. trwania badania eksperymentalnego zdarzenia niepożądane odnotowano u 64%. Nie sprecyzowano jakie zdarzenia wystąpiły u badanych ani w jaki sposób były definiowane. W czasie 12 mies. trwania badania obserwacyjnego nie odnotowano zdarzeń niepożądanych.

Nietolerancja preparatu

Nie odnotowano nietolerancji preparatu, odpowiednio w czasie 12 mies. i 36 mies. trwania badania eksperymentalnego.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie danych z bazy WHO UMC. U chorych stosujących preparat Nutramigen® najczęściej występowały zdarzenia z kategorii: zaburzenia żołądka i jelit (52 przypadki), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (43 przypadki) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (63 przypadki).

WNIOSKI

Alergia pokarmowa znacząco wpływa na jakość życia dzieci i ich rodzin. U większości niemowląt występują objawy w obrębie kilku układów. W przypadku ciężkiej alergii objawy te są bardzo uciążliwe, tj. przewlekłe biegunki, kolka czy objawy skórne, a także zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne (alergia na białko mleka jest najczęstszą przyczyną anafilaksji w wieku niemowlęcym). Pojawiające się bardzo wcześnie zmiany skórne często wiążą się z występowaniem świądu, szczególnie dokuczliwego dla niemowląt i uniemożliwiającego spokojny sen. Postępowanie w tym typie objawów wiąże się też z dodatkowym kosztem stosowania emolientów i/lub steroidów, ograniczających nasilenie zmian skórnych. Równoczesna manifestacja tak wielu objawów istotnie obniża jakość życia oraz komfort niemowlęcia. Objawy te wpływają również na jakość snu, płaczliwość i rozdrażnienie dziecka, a te z kolei bezpośrednio przekładają się na opiekunów niemowlęcia. Kolejnym istotnym ryzykiem jest możliwość wystąpienia tzw. marszu alergicznego. Określenie to odnosi się do postępu choroby alergiczej, który charakteryzowany jest przez typową sekwencję odpowiedzi

przeciwciał IgE oraz objawów klinicznych pojawiających się na wczesnym etapie życia, a utrzymujących się przez lata, a nawet całe dekady [Anagnostou 2015]. W marszu alergicznym, atopowe zapalenie skóry jest pierwszym klinicznym objawem odpowiedzi IgE, a jego największą częstość obserwuje się w czasie pierwszych 3 miesięcy życia. Kolejnym etapem jest rozwinięcie alergii pokarmowej w czasie pierwszych 3 lat życia [Anagnostou 2015, Hill 2018]. Objawy AZS we wczesnym dzieciństwie (do 2 lat) stanowią czynnik wyzwalający i prognozujący wystąpienie dalszych dwóch etapów marszu alergicznego w późniejszym dzieciństwie, tj. astmy i alergicznego nieżytu nosa [Gwoździewicz 2018]. Każda z tych przypadłości niesie ze sobą złożoną patofizjologię, obejmującą wiele aspektów układu odpornościowego. Gdy u chorego rozpocznie się marsz alergiczny, trudno jest zatrzymać jego postęp [Hill 2018]. W ostatnich latach zwracano też uwagę na zwiększoną częstość rozwoju marszu alergicznego także przy występowaniu sekwencji objawów alergii niezależnej od IgE, takich jak objawy w obrębie przewodu pokarmowego i objawy skórne. Jako konsekwencję alergii na BMK w wieku niemowlęcym opisuje się również rozwój w późniejszych latach życia zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego (marsz alergiczny niezależny od IgE). Rozpoznanie zjawiska tzw. marszu alergicznego odegrało kluczową rolę w identyfikacji przyczyn dolegliwości alergicznych, łącząc występowanie atopowego zapalenia skóry z alergiami pokarmowymi oraz alergię pokarmową z innymi chorobami atopowymi, a tym samym nakreśliło możliwe działania prewencyjne oraz podkreśliło znaczenie wczesnej interwencji [Meyer 2019].

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na przewagę skuteczności preparatu Nutramigen LGG® Complete nad preparatem Bebilon pepti DHA®. Bezpieczeństwo stosowania obu preparatów w analizowanym wskazaniu jest porównywalne.

Wnioski te potwierdzają również wyniki z pojedynczych ramion z badań obserwacyjnych i eksperymentalnych, według których szczep LGG (niezawarty w preparacie Bebilon pepti DHA®) korzystnie wpływa na rozwój tolerancji na BMK u niemowląt, między innymi poprzez zwiększenie produkcji maślanów czy modyfikację mikroflory jelit. Ponadto preparat Nutramigen LGG® Complete odróżnia od preparatu Bebilon pepti DHA® brak zawartości laktozy w składzie, co umożliwia stosowanie go także u niemowląt z nietolerancją laktozy. Skuteczność preparatu Nutramigen LGG® Complete wykazano zarówno w populacji niemowląt z alergią IgE-zależną, jak i IgE niezależną, mimo że w przypadku pierwszego rodzaju istnieje większe ryzyko rozwoju innych alergii. Warto zauważyć, że preparat Nutramigen LGG® Complete w porównaniu z preparatem Bebilon pepti DHA® zmniejsza częstość występowania objawów alergicznych, w tym wyprysku i objawów ze strony układu

pokarmowego oraz astmy, które są szczególnie uciążliwe nie tylko dla niemowląt czy dzieci, stanowią pogorszenie jakości życia i zdrowia w kolejnych latach, a także wpływają na jakość życia rodziny. Należy mieć również na uwadze przewagę preparatu Nutramigen LGG® Complete nad preparatem Bebilon pepti DHA® w zakresie czasu stosowania diety eliminacyjnej, który jest istotnie statystycznie krótszy w przypadku ocenianej interwencji. Oznacza to, że tolerancja na alergen rozwija się szybciej w czasie stosowania preparatu Nutramigen LGG® Complete, co z kolei przekłada się na niższe koszty związane z koniecznością postępowania dietetycznego. Wpływa także na poprawę jakości życia, która w przypadku występowania alergii u niemowlęcia jest obniżona nie tylko u dziecka, ale także i u opiekunów.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie preparatu Nutramigen LGG® Complete w praktyce klinicznej.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla preparatów mlekozastępczych Nutramigen 1 LGG® Complete, Nutramigen 2 LGG® Complete i Nutramigen 3 LGG® Complete³ (NUT LGG, hydrolizat kazeiny wzbogacony szczepem bakterii LGG, tj. *Lactobacillus rhamnosus GG ATC 53103*) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego (BMK), objawami alergii na BMK lub podejrzeniem alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancją laktozy, nietolerancją sacharozy, a także nadwrażliwością na inne białka (np. białka sojowe) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;

³ w dalszych częściach analizy preparaty te będą określane zbiorczo jako Nutramigen LGG® Complete (o ile nie będzie zachodzić potrzeba określenia każdego z nich odrębnie)

- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:

- opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) .

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa preparatu Nutramigen LGG® Complete przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, ADRReports, FDA, WHO UMC oraz URPLW MiPB.

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (Scale – skala do oceny badań

kohortowych i kliniczno-kontrolnych) [Wells 2000]. Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2011].

W załączniku 7.6 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (Nutramigen⁴, hydrolizat białek mleka). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do populacji i komparatorów oraz zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe. W odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskrytor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskrytor pt – typ publikacji. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji docelowej, badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem lub badań jednoramiennych/pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną dla interwencji badanej.

⁴ nie uwzględniono w strategii terminów odnoszących się do szczepu LGG, aby zapewnić czułość strategii

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

Na stronach EMA, FDA, ADRReports, URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano strategię z wykorzystaniem nazwy handlowej interwencji badanej, tj. Nutramigen⁵.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla preparatu Nutramigen® w populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do nazwy handlowej tego produktu.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.1.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

⁵ nie uwzględniono w strategii terminów odnoszących się do szczepu LGG, aby zapewnić czułość strategii

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
Podetap I – bazy główne			
Populacja	Niemowlęta i dzieci z alergią na białka mleka krowiego, objawami alergii na białka mleka krowiego lub podejrzeniem alergii na białka mleka krowiego ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancją laktozy, nietolerancją sacharozy, a także nadwrażliwością na inne białka (np. białka sojowe).	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na mukowiscydozę.	
Interwencja	Nutramigen LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG). Komentarz: Dawkowanie zgodnie z ulotką preparatu, dostosowane indywidualnie do wieku dziecka.	Inna niż wyżej wymieniona.	
Komparatory ⁶	Dieta eliminacyjna mlekozastępcza: • Bebilon pepti 1 DHA ⁷ (hydrolizat białka serwatkowego); • Bebilon pepti 2 DHA ⁸ (hydrolizat białka serwatkowego).	Niezgodne z założonymi.	
	Dowolny w przypadku opracowań wtórnych.		
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.		
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana preparatu lub rezygnacja z preparatu; • leczenie zakończone sukcesem; • objawy alergii (w tym oceny na skalach oceniających objawy alergiczne); • czas stosowania preparatu; • stosowanie leków łagodzących objawy alergii; • nabycie tolerancji na alergen; • wyniki testów alergicznych; • zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego; • parametry antropometryczne; • obecność krwi utajonej w kale; • częstość wypróżnień; • stężenie kalprotektyny; • spożycie i akceptacja preparatu; • stężenie maślanów w kale; • flora bakteryjna; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne metaanalizą lub bez metaanalizy).	Publikacje pełnotekstowe.	Przeglądy niesystematyczne, opracowania pogładowe.

⁶ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

⁷ w innych krajach preparat funkcjonuje także pod nazwą Almiron pepti®, Aptamil pepti® czy Nutrilon Pepti®

⁸ w innych krajach preparat funkcjonuje także pod nazwą Almiron pepti®, Aptamil pepti® czy Nutrilon Pepti®

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁹)	
Podetap II – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 830 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 5 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową URPLWMIpB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której nie odnaleziono rekordów;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

⁹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

W pierwotnej wersji dokumentacji po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 9 publikacji opisujących wyniki badań pierwotnych a dodatkowo od Wnioskodawcy otrzymano niepublikowane jeszcze dane do badania *THIN*. W związku z pismem AOTMiT w miejsce niepublikowanych danych zostały uwzględnione, opublikowane już wyniki tego rejestru (publikacja *Guest 2019*). Dodatkowo od Wnioskodawcy otrzymano publikację (*Nocerino 2019*) spełniającą kryteria włączenia do analizy, dlatego też została ona również dołączona do dokumentacji. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

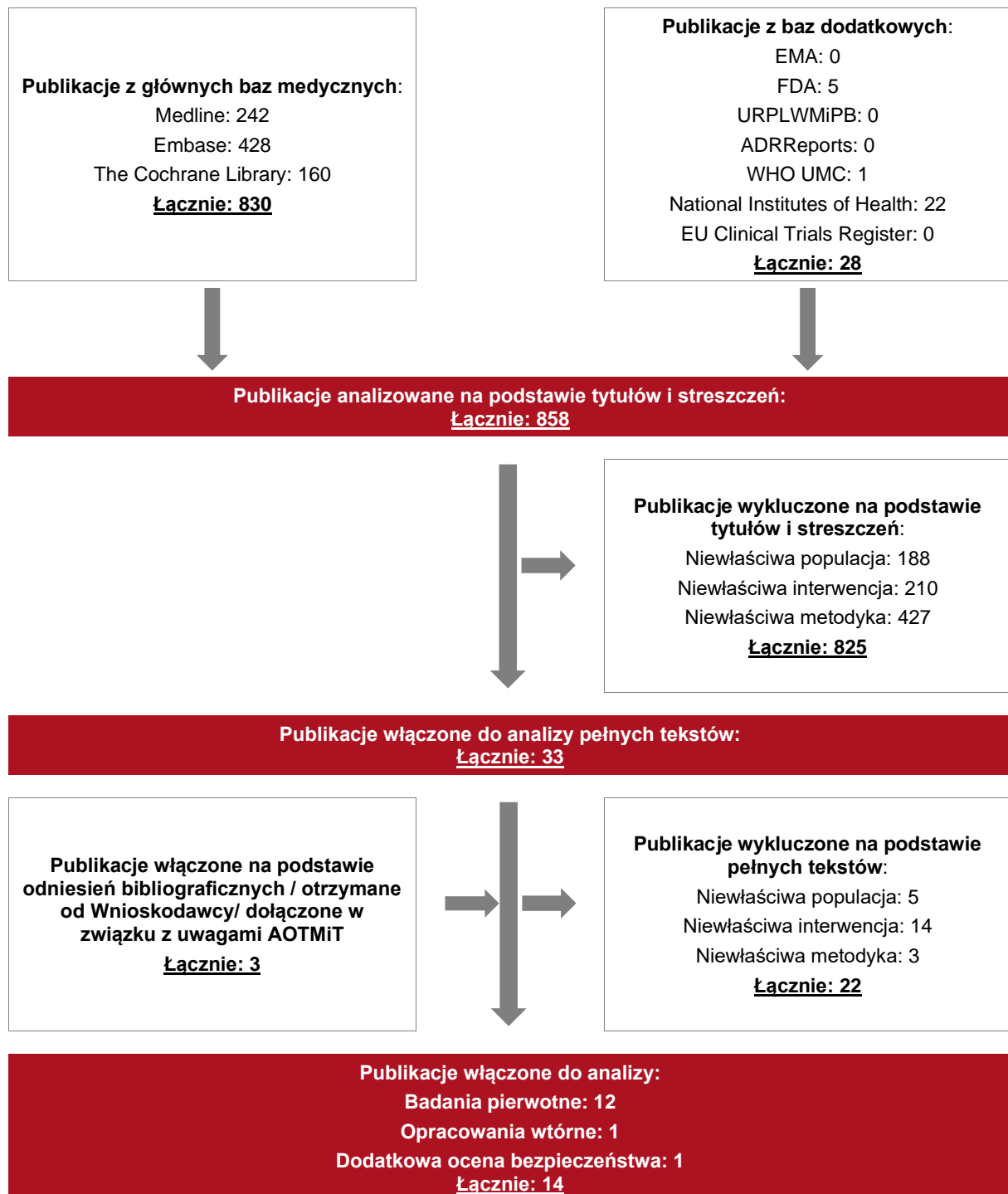
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Łącznie do analizy włączono zatem 12 publikacji opisujących wyniki badań pierwotnych, jedną publikację opisującą opracowanie wtórne oraz jedną wykorzystaną w dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.5.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny (*Silva 2014*) spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem odnalezionego przeglądu była ocena interwencji farmakologicznych i niefarmakologicznych, które badano w leczeniu niezagrażających życiu, natychmiastowych objawów alergii pokarmowych, tj. leczeniu doraźnym oraz w leczeniu długoterminowym objawów i nabywaniu tolerancji na alergeny. Należy jednak podkreślić, że przeszukiwanie baz na potrzeby tego przeglądu miało miejsce w 2012 roku, w związku z czym należy je uznać za nieaktualne.

Wnioski z odnalezionego przeglądu systematycznego oraz jego pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.2 i 7.3.

3.6.2. Badania pierwotne

W ramach analizy uwzględniono 1 kluczowe wysokiej jakości badanie na podstawie rejestru, pozwalające na bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji względem komparatora, tj. badanie *THIN* (publikacja *Guest 2019*). W związku z tym odstąpiono od kolejnego etapu przeglądu, który miałby zostać przeprowadzony, aby odnaleźć badania oceniające Bebilon pepti DHA®, służące następnie do wykonania porównania pośredniego. W analizie jako dodatkowe źródło danych pozwalających na analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji uwzględniono dane z 10 badań o różnej metodyce (uwzględniano dane dla pojedynczych ramion) przeprowadzonych w populacji z alergią na BMK.

[Redacted text block]

Retrospektywne, wielośrodkowe, kohortowe badanie *THIN* (publikacja *Guest 2019*), na tle badań odnalezionych w ramach przeglądu, wysoka liczebność populacji (470 badanych w każdej z grup). Badanie przeprowadzono na podstawie losowo wybranych rekordów z rejestru

*THIN*¹⁰. Według klasyfikacji AOTMiT badanie otrzymało ocenę IIID oraz maksymalną liczbę gwiazdek w skali NOS (w wersji dla badań kohortowych). Okres obserwacji (OBS) wynosił 24 miesiące. W badaniu oceniano niemowlęta, które przed 1. rokiem życia rozpoczęły leczenie preparatem mlekozastępczym z powodu alergii na BMK – niemowlęta przyjmowały Nutramigen LGG® Complete¹¹ lub Aptamil pepti® (na rynku polskim dostępny pod nazwą Bebilon pepti DHA®)¹².

Nie odnaleziono badań eksperymentalnych porównujących interwencję badaną z kontrolną, jednak w ramach przeglądu odnaleziono 6 badań eksperymentalnych z grupą kontrolną, z których możliwe było przedstawienie wyników dla preparatu Nutramigen LGG® Complete:

- badanie *Paparo 2018* – otwarte badanie randomizowane;
- badanie *Canani 2017* – zaślepienie badanie randomizowane;
- badanie *Canani 2016* – badanie eksperymentalne;
- badanie *Vandenplas 2013* – podwójnie zaślepienie badanie randomizowane;
- badanie *Muraro 2012* – podwójnie zaślepienie badanie randomizowane, typu *cross-over*, badanie hipoalergicznego;
- badanie *Baldassarre 2010* – podwójnie zaślepienie badanie randomizowane.

W każdym z tych badań oceniano preparat Nutramigen LGG® Complete oraz inne preparaty, tj. Nutramigen® bez dodatku LGG, inny preparat o wysokim stopniu hydrolizy lub preparat sojowy. Wszystkie badania przeprowadzono wśród niemowląt z alergią na BMK, a dodatkowo w części z nich oceniano także niemowlęta karmione piersią lub preparatem mlekozastępczym (w tym również zdrowe niemowlęta). Najkrótszy okres obserwacji wynosił kilkanaście dni (badanie *Muraro 2012* oceniające hipoalergiczną preparatu), a najdłuższy 36 miesięcy (badanie *Canani 2017*). Według klasyfikacji AOTMiT wszystkim badaniom przyznano ocenę IIA (oprócz badania *Canani 2016*, któremu przyznano ocenę IIC). Największa grupa niemowląt przyjmująca Nutramigen LGG® Complete brała udział w badaniu *Canani 2017* (110 badanych),

¹⁰ *The Health Improvement Network* – rejestr zawierający ponad 11 milionów elektronicznych rekordów anonimowych chorych, wprowadzanych przez lekarzy pierwszego kontaktu z ponad 560 placówek w Wielkiej Brytanii. Rejestr jest reprezentatywny dla populacji w Wielkiej Brytanii pod względem danych demograficznych i występowania chorób i teoretycznie zawiera pełny wywiad lekarski. Dane pochodzące z rejestru odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną.

¹¹ istotnym jest zwrócenie uwagi na fakt, produkty produktami Nutramigen LGG® i Nutramigen LGG® Complete nie różnią się pod względem źródła i poziomu hydrolizatu kazeiny oraz *Lactobacillus rhamnosus GG* czyli parametrów składu wpływających na efektywność kliniczną

¹² obydwa produkty są hydrolizatami serwatki i zawierają DHA w takiej samej ilości

natomiast najmniej liczna w badaniu *Paparo 2018* (10 badanych). Podejście do testowanej hipotezy, poza badaniem *Vandenplas 2013 (non-inferiority)*, miało na celu wykazać wyższość interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Dwa badania (*Vandenplas 2013* i *Baldassarre 2010*) otrzymały maksymalną liczbę punktów w skali Jadad (5 na 5 możliwych do uzyskania punktów). Badanie *Muraro 2012* oceniono na 4 punkty (1 punkt odjęto za brak opisu zaślepienia), badanie *Paparo 2018* na 3 punkty (odjęto 2 punkty za brak zaślepienia), badanie *Canani 2017* na 3 punkty (1 punkt odjęto za brak opisu zaślepienia badania a 1 punkt za podanie niewystarczającego opisu randomizacji), natomiast badanie *Canani 2016* nie otrzymało ani jednego punktu w tej skali, ponieważ nie zastosowano w nim ani randomizacji, ani zaślepienia oraz nie podano informacji na temat utraty badanych.

Ponadto do analizy włączono cztery badania obserwacyjne:

- badanie *Nocerino 2019* – badanie prospektywne;
- badanie *Sánchez-Valverde 2019* – badanie retrospektywne;
- badanie *Canani 2018* – badanie prospektywne;
- badanie *Canani 2013* – badanie prospektywne.

We wszystkich badaniach oceniano preparat Nutramigen LGG® Complete. W badaniu *Nocerino 2019* podawano Nutramigen® a dodatkowo, jako grupę referencyjną, włączono zdrowe niemowlęta. W badaniu *Sánchez-Valverde 2019* stosowano ponadto Nutramigen® lub Pregestimil®. W badaniu *Canani 2018* jako grupę referencyjną włączono także zdrowe niemowlęta, a interwencją kontrolną był Nutramigen® lub brak wcześniejszej interwencji dietetycznej i stosowanie standardowego preparatu mlekozastępczego w badaniu. W badaniu *Canani 2013* w grupach kontrolnych stosowano preparaty na bazie aminokwasów, preparaty o wysokim stopniu hydrolizy, preparaty ryżowe bądź sojowe. Wszystkie badania przeprowadzono wśród niemowląt z alergią na BMK w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 12 miesięcy. W badaniu *Sánchez-Valverde 2019* nie określono precyzyjnie okresu obserwacji, jednak górna granica zakresu dla czasu do nabycia tolerancji wynosiła 141 miesięcy. W skali NOS badania otrzymały maksymalną liczbę gwiazdek. Grupa niemowląt przyjmująca Nutramigen LGG® Complete w badaniu *Canani 2018* liczyła zaledwie 14 chorych, a w badaniu *Nocerino 2019* grupa ta była liczniejsza (110 badanych). W badaniach *Nocerino*

2019, Canani 2018 i Canani 2013 podejście do testowanej hipotezy miało na celu wykazać wyższość interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*)¹³.

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

¹³W badaniu *Sánchez-Valverde 2019* celem było zidentyfikowanie czynników przyspieszających nabycie tolerancji na alergen, a skuteczność preparatów EHF stanowiła jeden ze zidentyfikowanych czynników.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.4.¹⁴

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja (zakres wieku określony w kryteriach włączenia)	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Nutramigen LGG® Complete vs Bebilon pepti DHA®							
<i>THIN</i>	Badanie retrospektywne, kohortowe, z losowo wybranymi rekordami z rejestru <i>THIN</i> , wielośrodkowe AOTMiT: IIID <i>superiority</i>	Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***	24 mies.	Rozpoznana alergia na BMK (<1. r.ż. w chwili rozpoczęcia leczenia preparatem mlekozastępczym)	NUT LGG: N (liczba chorych w grupie) =470; Aptamil pepti®: N=470	Nutramigen LGG® Complete	Aptamil pepti® (na rynku polskim dostępny jako Bebilon pepti DHA®) ¹⁵
						Leczenie wspomagające: dopuszczalne leki zmniejszające nasilenie objawów alergii (doustne leki przeciwhistaminowe, leki działające na objawy związane z układem pokarmowym, emolienty, kremy przeciwzakaźne lub inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo, steroidy stosowane miejscowo, leki na astmę, wziewne leki przeciwhistaminowe)	
Badania eksperymentalne (Nutramigen LGG® Complete)							
<i>Paparo 2018</i>	RCT (randomizowane badanie kliniczne, jednośrodkowe, otwarte AOTMiT: IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 3/5 (odjęto 2 punkty za brak zaślepienia)	12 mies., 2-4 tyg. diety eliminacyjne przed rozpoczęciem badania	IgE ¹⁶ -zależna alergia na BMK (6-12 mies.)	NUT LGG: N=10 Similac Soy Isomil®: N=10	Nutramigen LGG® Complete	Similac Soy Isomil 2®
						Leczenie wspomagające: rodzice niemowląt otrzymali od dietetyków wskazówki, jak właściwie prowadzić dietę eliminacyjną BMK u dzieci.	

¹⁵ obydwa produkty są hydrolizatami serwatki i zawierają DHA w takiej samej ilości

¹⁶ immunoglobulina E

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja (zakres wieku określony w kryteriach włączenia)	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Canani 2017	RCT, pojedynczo zaślepienie, jednoośrodkowe AOTMiT: IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 3/5, odjęto 1 pkt za brak opisu zaślepienia i 1 pkt za podanie niewystarczającego opisu randomizacji	36 mies.	IgE-zależna alergia na BMK (1-12 mies.)	NUT LGG: N=110 NUT: N=110	Nutramigen LGG® Complete	Nutramigen®
						Leczenie wspomagające: rodzice niemowląt dostali wskazówki, jak właściwie prowadzić dietę eliminacyjną BMK u dzieci	
Canani 2016	Badanie eksperymentalne, z grupą kontrolną AOTMiT: IIC; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 0/5	12 mies.	IgE-zależna alergia na BMK (1-12 mies.)	NUT LGG: N=12 NUT: N=7 Zdrowe niemowlęta: N=20	Nutramigen LGG® Complete (4,5 x 10 ⁷ – 8,5 x 10 ⁷ CFU ¹⁷ /g proszku)	Nutramigen®
Vandenplas 2013	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe AOTMiT: IIA; <i>non-inferiority</i>	Skala Jadad: 5/5	10 mies., do ukończenia przez niemowlęta 1 r. ż.	Podejrzanie alergii na BMK (0,5-6 mies.) potwierdzone w czasie badania u 33 (54,1%) z 61 chorych	NUT LGG: N=61 Althera®: N=55	Nutramigen LGG Lipil® (10 ⁷ CFU/g proszku, gęstość energetyczna 67 kcal/100 ml, 2,80 g białka /100 kcal)	Althera® wzbogacony o szczep <i>Bifidobacterium lactis</i> (10 ⁷ CFU/g proszku, gęstość energetyczna 68 kcal/100 ml, 2,48 g białka/100 kcal)

¹⁷ jednostki tworzące kolonie

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja (zakres wieku określony w kryteriach włączenia)	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Muraro 2012	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, typu <i>cross-over</i> , badanie hipoalergicznosci I etap – podwójnie zaślepiony, kontrolowany typu <i>cross-over</i> , ocena tolerancji preparatu; II etap – otwarty etap badania (podawanie badanego preparatu u chorych niewykazujących objawów alergii po I etapie); AOTMiT: IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 4/5 (punkt odjęto za brak opisu zaślepienia)	2 dni (DBPCFC ¹⁸ i otwarta próba prowokacyjna) + 7 dni (dieta stosowana w domu), test DBPCFC poprzedzała 7-dniowa eliminacja BMK oraz innych alergenów pokarmowych	Alergia na BMK (poniżej 14 r.ż.)	Nutramigen® i Nutramigen LGG® Complete: N=33	Nutramigen LGG® Complete (10 ⁸ CFU/g proszku, 2,8 g białka/100 kcal)	Nutramigen® (2,8 g białka/100 kcal)

¹⁸ podwójnie zaślepiona próba prowokacji alergenem

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja (zakres wieku określony w kryteriach włączenia)	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Baldassarre 2010</i>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione AOTMiT: IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	4 tyg.	Podjęzanie zapalenia jelita wywołanego alergią na BMK (0-12 mies.)	Niemowlęta z alergią, karmione piersią lub preparatami mlekozastępczymi, w tym preparatem Nutramigen LGG® Complete: N=30 (12 niemowląt przyjmujących NUT LGG) oraz zdrowe niemowlęta karmione piersią lub preparatami mlekozastępczymi: N=32	Nutramigen LGG® Complete	<ul style="list-style-type: none"> Nutramigen® mleko matki kontynuacja podawania pokarmu stosowanego w chwili włączenia do badania (mleko matki lub preparat mlekozastępczy)
Badania obserwacyjne (Nutramigen LGG® Complete)							
<i>Nocerino 2019</i>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, otwarte, jednośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIIB	Skala NOS: Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***.	podano informację, że badanie zostało przeprowadzone od 02.2013 r. do 06.2018 r.,	Rozpoznanie alergii na BMK w pierwszym roku życia (4-6 lat)	NUT LGG: N=110 NUT: N=110 Zdrowi: N=110	Nutramigen LGG® Complete (2,5 x 10 ⁷ – 5,0 x 10 ⁸ CFU/g proszku, stężenie LGG:	<ul style="list-style-type: none"> Nutramigen®, Mead Johnson Nutrition; zdrowe niemowlęta jako grupa referencyjna.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja (zakres wieku określony w kryteriach włączenia)	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>		czas uprzedniej terapii wynosił ≥ 12 mies. (nie podano po jakim czasie od uzyskania tolerancji na alergen przeprowadzono ocenę).			$1,46 \times 10^7$ CFU/100 ml (1×10^6 CFU/g produktu), Mead Johnson Nutrition.	
Sánchez - Valverde 2019	Badanie obserwacyjne, retrospektywne Klasyfikacja AOTMiT: IIIE Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NOS: Dobór próby: ****, Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***.	b/d, czas, w którym doszło do rozwoju tolerancji podany dla wszystkich dzieci biorących udział w badaniu, z wykluczeniem badanych, którzy nie uzyskali tolerancji wynosił od 6	IgE-zależna i IgE-niezależna alergia na BMK (b/d)	Nutramigen LGG® Complete: N=62 Nutramigen® lub Pregestimil®: N=184	Nutramigen LGG® Complete	Nutramigen® lub Pregestimil®

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja (zakres wieku określony w kryteriach włączenia)	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
			do 141 mies.				
Canani 2018	Badanie obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną AOTMiT: IIIB <i>superiority</i>	Skala NOS: Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***	6 mies. (oraz 6 mies. stosowania preparatu Nutramigen® lub Nutramigen LGG® Complete przed włączeniem do badania)	IgE-niezależna alergja na BMK (1-26 mies.)	NUT LGG: N=14 NUT: N=9 Brak wcześniejszej interwencji dietetycznej: N=23 Zdrowe niemowlęta: N=23	Nutramigen LGG® Complete	<ul style="list-style-type: none"> Nutramigen® brak wcześniejszej interwencji dietetycznej i stosowanie standardowego preparatu mlekozastępczego w badaniu zdrowe niemowlęta jako grupa referencyjna
Canani 2013	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, otwarte ¹⁹ , wielośrodkowe AOTMiT: IIIB <i>superiority</i>	Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***	do 12 mies.	Alergia na BMK (IgE-zależna i niezależna (0-12 mies.))	NUT LGG: N=71 Nutramigen®, Nutribén Hydrolyzed®: N=55 Risolac®: N=46 Isomil, Sinelac, Nutrilon Soya®: N=55 Neocate®,	Nutramigen LGG® Complete	<ul style="list-style-type: none"> Nutramigen® i Nutribén® hydrolyzed® Risolac® Isomil®, Sinelac®, Nutrilon Soya® Neocate®, Nutramigen AA®, Sineall®

¹⁹ W badaniu wskazano, iż wszystkie analizy statystyczne zostały wykonane przez statystyka zaślepionego pod kątem przydziału chorych do grup

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja (zakres wieku określony w kryteriach włączenia)	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
					Nutramigen AA®, Sineall®: N=33		
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, określone w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* na podstawie przeglądu literatury oraz analizy wytycznych, oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.1.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych na podstawie włączonych do analizy badań

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zmiana preparatu	THIN	W publikacji oceniano odsetek badanych, który w czasie 24 miesięcy zmienił preparat przepisany na początku ścieżki terapeutycznej na inny preparat.	Im większy odsetek badanych, u których nie zmieniono preparatu, tym większa jego skuteczność.	Nie odnaleziono informacji, jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak brak konieczności zmiany preparatu jest jednym z głównych wyznaczników skuteczności terapii, a zatem jest istotny klinicznie. Świadczy o jego wysokiej akceptacji i skuteczności
Leczenie zakończone sukcesem		W bazie, na podstawie której przeprowadzono badanie, nie określono definicji sukcesu leczenia. Leczenie zakończone sukcesem zostało określone przez autora badania na podstawie dokumentacji medycznej niemowląt. Przyjęto, że z leczeniem zakończonym sukcesem równoznaczne jest: (1) zaprzestanie stosowania preparatu oraz brak objawów alergii lub brak alergii na BMK lub (2) brak kolejnych recept na preparat przez co najmniej 3 miesiące oraz brak dowodów na terapię ukierunkowaną na alergię na BMK.	Im większy odsetek badanych, u których leczenie zakończyło się sukcesem, tym większa skuteczność preparatu.	Nie odnaleziono informacji, jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak sukces leczenia to jego główny cel, a zatem punkt ten jest istotny klinicznie.
Wyprysk		Wyprysk stwierdzano, jeśli objaw ten pojawił się w dokumentacji lub jeśli wskazano w dokumentacji, że badanemu przepisano emolienty, steroidy stosowane miejscowo, kremy przeciwzakaźne lub inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo.	Im mniejszy odsetek badanych, u których stwierdzano objaw alergii, tym większa skuteczność preparatu.	Nie odnaleziono informacji, jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak ustąpienie objawów
Objawy ze strony układu pokarmowego		Objawy ze strony układu pokarmowego stwierdzano, jeśli wzmianka o nich pojawiła się w dokumentacji lub jeśli wskazano w dokumentacji, że badanemu przepisano		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Pokrzywka		antagonistów receptora H2, inhibitory pompy protonowej, środki zobojętniające kwasy, środki przeczyszczające lub środki przeciwbiegunkowe. Pokrzywkę stwierdzano, jeśli wzmianka o tym objawie pojawiła się w dokumentacji lub jeśli wskazano w dokumentacji, że badanemu przepisano doustne leki przeciwhistaminowe.		alergii to jeden z głównych celów leczenia, a zatem punkt ten jest istotny klinicznie
Nieżyt nosa		Nieżyt nosa stwierdzano, jeśli wzmianka o tym objawie pojawiła się w dokumentacji lub jeśli wskazano w dokumentacji, że badanemu przepisano donosowy lek przeciwhistaminowy w areozolu.		
Astma		Astmę stwierdzano, jeśli wzmianka o tym objawie pojawiła się w dokumentacji lub jeśli wskazano w dokumentacji, że badanemu przepisano wziewne leki rozszerzające oskrzela, wziewne steroidy, doustny prednizolon, doustnych antagonistów receptorów leukotrienowych lub wziewnych agonistów receptorów β 2 -adrenergicznych.		
Objawy ze strony układu oddechowego inne niż astma		Objawy ze strony układu oddechowego inne niż astma stwierdzano, jeśli wzmianka o tych objawach pojawiła się w dokumentacji lub jeśli wskazano w dokumentacji, że badanemu nie przepisano leków przeciwastmatycznych.		
Reakcja anafilaktyczna lub zaburzone wzrastanie		Anafilaksję lub zaburzone wzrastanie stwierdzano, jeśli wzmianka o tych objawach pojawiła się w dokumentacji		
Nabycie tolerancji na alergen	Canani 2013	Nabycie tolerancji na BMK stwierdzano na podstawie ujemnych wyników DBPCFC po 12 mies. leczenia w badaniu <i>Canani 2013</i> oraz po 12, 24 i 36 mies. leczenia w badaniu <i>Canani 2017</i> . W badaniu <i>Canani 2013</i> niemowlęta z ujemnym wynikiem DBPCFC były w stanie spożyć co najmniej 1 pełną szklankę mleka krowiego dziennie bez objawów alergii na BMK w kolejnych 6 mies. Wszystkie reakcje podczas testu DBPCFC były oceniane przez lekarzy zaangażowanych w badanie. W każdym ośrodku biorącym udział w badaniu wyniki były oceniane jednocześnie przez 3 doświadczonych alergologów dziecięcych. Ocenie podlegało 9 objawów podzielonych na 4 kategorie: 1) Ogólne: obniżone ciśnienie krwi i tachykardia 2) Skórne: wysypka, pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy; 3) Żołądkowo-jelitowe: nudności/powtarzające się wymioty, bolesne skurcze brzucha, biegunka; 4) Oddechowe: kichanie/świąd, zatkany nos/katar, świst krtaniowy wywołany niedrożnością górnych dróg oddechowych lub świsty	Im większa liczba badanych, którzy nabyli tolerancję na BMK, tym lepsza skuteczności preparatu	
	Canani 2017			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Zakres skali wynosi od 0 do 3 (0=brak, 1= łagodne nasilenie, 2=umiarkowane nasilenie, 3=ciężkie nasilenie). Jeśli co najmniej 2 z 3 lekarzy niezależnie oceniło którykolwiek objaw na 3 punkty lub ≥ 2 objawy na 2 punkty, wynik testu był uznawany za dodatni.		
	<i>Canani 2016</i>	Nabycie tolerancji na BMK stwierdzano na podstawie ujemnych wyników DBPCFC po 12 mies. leczenia.		
	<i>Paparo 2018</i>	Oceny nabywania tolerancji na BMK dokonywano na podstawie wyników próby DBPCFC na początku badania i po 12 mies. stosowania preparatu.		
	<i>Sánchez-Valverde 2019</i>	Nabycie tolerancji na BMK stwierdzano na podstawie pierwszego ujemnego wyniku próby OFC (doustna próba prowokacyjna) od momentu rozpoznania.		
Testy skórne	<i>Canani 2013</i>	W badaniu <i>Canani 2013</i> w teście badano reakcję na świeże mleko krowie, które zaaplikowano na przedramiona badanych za pomocą lancetu. Kontrolę pozytywną przeprowadzono z użyciem dichlorowodoru histaminy (10 mg/ml), a negatywną z 0,9% NaCl. Test skórny przeprowadzono podczas pierwszej wizyty badanych, a następnie powtórzono po 12 mies.	Zmniejszenie liczby badanych z dodatnim wynikiem testu skórniego świadczy o lepszej skuteczności produktu w procesie rozwoju tolerancji na BMK.	Nie odnaleziono informacji, jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak ujemny wynik testu skórniego może odzwierciedlać brak alergii, a zatem punkt ten należy uznać za istotny klinicznie, gdyż jest to główny cel leczenia.
	<i>Canani 2017</i>	W badaniu <i>Canani 2017</i> test skórny wykonano po 12, 24 i 36 mies. leczenia. Wyniki testu skórniego determinowała wielkość bąbla wyrażona średnicą [mm] oraz zaczerwienienie po 15 min. Wynik testu uznawano za dodatni, gdy średnica bąbla wynosiła ≥ 3 mm, bez reakcji na kontrolę negatywną.		
Atopowe testy płatkowe	<i>Canani 2013</i>	Kroplę świeżego mleka krowiego zawierającego 3,5% tłuszczu aplikowano za pomocą taśmy na nienaruszoną skórę pleców badanych z użyciem aluminiowych komór. Kontrolę negatywną stanowił izotoniczny roztwór soli. Czas okluzji wynosił 48 godz., a wyniki odczytano po 20 min i po 24 godz. od zdjęcia komór z alergenem. W celu wykluczenia wyników fałszywie dodatnich testowano również rozcieńczone roztwory alergenów (1:10). Wyniki były klasyfikowane następująco: <ul style="list-style-type: none"> - Ujemny +/- Wątpliwy (tylko rumień) + Dodatni w niskich mianach (rumień i nieznaczny naciek) ++Dodatni w wysokich mianach (rumień, naciek, grudki) 	Zmniejszenie liczby badanych z dodatnim wynikiem atopowego testu płatkowego świadczy o lepszej skuteczności produktu w procesie rozwoju tolerancji na BMK.	Nie odnaleziono informacji, jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak ujemny wynik testu atopowego może odzwierciedlać brak alergii, a zatem punkt ten należy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> +++ Dodatni w bardzo wysokich mianach (rumień, naciek, grudki, pęcherzyki). 		uznać za istotny klinicznie, gdyż jest to główny cel leczenia.
Zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego	Nocerino 2019	Częstość występowania zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego oceniana zgodnie III klasyfikacją rzymską zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego u dzieci, u których dłużej nie występuje alergia na BMK.	Im niższa częstość zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego, tym większa skuteczność podawanego preparatu do czasu uzyskania tolerancji na alergen.	Nie odnaleziono informacji, jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak częstość występowania zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego w kolejnych latach po uzyskaniu tolerancji na alergen, świadczy o długoterminowych korzyściach odnoszonych ze stosowania preparatu, a zatem punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.
Częstość ustąpienia objawów alergicznych	Paparo 2018	Częstość ustąpienia objawów alergicznych oceniono w 12. mies. leczenia.	Większa częstość ustąpienia objawów alergicznych może świadczyć o lepszej skuteczności preparatu w łagodzeniu objawów alergii na BMK oraz o lepszej tolerancji preparatu.	Nie odnaleziono informacji, jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak częstość ustąpienia objawów alergicznych jest kluczowym wyznacznikiem

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				skuteczności preparatu, a zatem punkt ten należy uznać za istotny klinicznie, gdyż jest to jeden z głównych celów leczenia.
Częstość występowania reakcji alergicznych na preparat	Muraro 2012	Objawy przedmiotowe i podmiotowe podczas prób były odnotowywane z użyciem systemu punktacji w celu określenia ich nasilenia. Wystąpienie reakcji alergicznych na preparat badano zarówno w czasie DBPCFC, jak i otwartej próby prowokacyjnej. Oceny objawów dokonywano uwzględniając reakcje skórne (wysypka, pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy, świąd, z odsetkiem zajętego obszaru skóry), reakcje ze strony górnych dróg oddechowych (kichanie/świąd, zatłokany nos, katar, dolegliwości krtani), reakcje ze strony dolnych dróg oddechowych (świsty), reakcje ze strony układu pokarmowego (nudności, ból brzucha, wymioty, biegunka). Jakikolwiek zmiany w porównaniu z wartościami początkowymi były klasyfikowane jako wynik dodatni próby.	Mniejsza częstotliwość występowania reakcji alergicznych na preparat świadczy o jego lepszej tolerancji i korzystniejszym profilu bezpieczeństwa.	Nie odnaleziono informacji, jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak występowanie/ brak reakcji alergicznych u dzieci jest kluczowym wyznacznikiem skuteczności i bezpieczeństwa preparatu, a zatem punkt ten należy uznać za istotny klinicznie
Objawy alergii	Canani 2017	Jeśli pediatra zauważył jakiegokolwiek objawy alergii, wówczas odbywały się dodatkowe wizyty. Podczas każdej wizyty przeprowadzano badanie fizykalne, wywiad dotyczący problemów zdrowotnych, w tym objawów alergii oraz ocenę parametrów antropometrycznych. Badania przeprowadzało 2 badacze niezwiązanych przydziału do grup. W przypadku niezgodności postawionego rozpoznania, dalsza ocena była dokonywana przez trzeciego pediatrę doświadczoną w alergiach dziecięcych. Objawy alergii rozpoznawano przy użyciu standaryzowanych kryteriów. Oceniano częstość wystąpienia objawów alergii (wypływu, pokrzywki, astmy, zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek) w ciągu 36 mies. trwania badania. Wypływu rozpoznawano na podstawie występowania świądu, typowej morfologii i rozmieszczenia, przewlekłego lub nawracającego przebiegu oraz występowania atopii w wywiadzie badanego lub rodzinnym. Zapalenie nosa i spojówek rozpoznawano na podstawie występowania objawów nieżyty nosa (zatłokanie nosa, kichanie) i/lub zapalenia spojówek, po wykluczeniu infekcji. Pokrzywkę rozpoznawano na podstawie co najmniej 2 epizodów	Mniejsza częstotliwość występowania objawów alergii świadczy o lepszej skuteczności produktu w procesie rozwijania tolerancji na BMK.	Nie odnaleziono informacji, jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak zmniejszenie częstości występowania objawów alergicznych jest kluczowym wyznacznikiem skuteczności preparatu, a zatem

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna		
		pojawienia się swędzących wykwitów i opuchlizny o charakterystycznym wyglądzie zaobserwowanych przez rodziców lub lekarza i spowodowanych przez ten sam alergen. Astmę rozpoznawano na podstawie następujących objawów: nawracające świsty (częściej niż raz w miesiącu), trudności w oddychaniu i/lub uczucie ściskania w klatce piersiowej, kaszel (nasilający się w nocy), kliniczna poprawa po zastosowaniu krótko działających leków rozszerzających oskrzela i sterydów wziewnych, a pogorszenie po zaprzestaniu stosowania powyższego leczenia.		punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.		
Zmiana wyniku w skali SBS	Vandenplas 2013	Skala SBS służy określeniu ilości i nasilenia objawów alergii na BMK. Została opracowana przez 18 badaczy z 14 różnych ośrodków biorących udział w badaniu. Zakres skali wynosi od 0 do 33 pkt. Płacz uwzględniano tylko, jeśli dziecko płakało przez 1 tydzień lub dłużej w ocenie rodziców, bez innej wyraźnej przyczyny.	Niższy wynik w skali SBS świadczy o większej skuteczności preparatu w łagodzeniu objawów alergii na BMK.	Skala została opracowana wyłącznie na potrzeby tego badania. Na podstawie dyskusji klinicystów biorących udział w badaniu ustalono, że różnica >3 pkt. w skali SBS ma znaczenie w praktyce.		
		Płacz			0	≤1 godz./dzień
					1	1-1,5 godz./dzień
					2	1,5-2 godz./dzień
					3	2-3 godz./dzień
					4	3-4 godz./dzień
					5	4-5 godz./dzień
					6	≥5 godz./dzień
		Ulewanie			0	0-2 razy/dzień
					1	≥3-≤5 razy małe objętości
					2	>5 razy o objętości większej niż 1 łyżeczka do kawy
					3	>5 razy o objętości ± połowy pokarmu podczas mniej niż połowy karmień
					4	ciągłe ulewanie małych objętości >30 min. po każdym karmieniu
					5	Ulewanie połowy lub całej objętości pokarmu podczas co najmniej połowy karmień
6	Ulewanie całej objętości pokarmu po każdym karmieniu					
Stolec	4	Typ 1 i 2 (twarde stolce)				
	0	Typ 3 i 4 (normalne stolce)				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja			Kierunek zmian	Istotność kliniczna	
			2	Typ 5 (miękkie stolce)			
			4	Typ 6 (płynne stolce niezwiązane z infekcją)			
			6	Typ 7 (wodniste stolce)			
		Objawy skórne	0-6 Atopowe zapalenie skóry				
			Nasilenie	Głowa-szyja-tułów	Ramiona-dłonie-nogi-stopy		
			Nieobecne	0	0		
			Łagodne	1	1		
			Umiarkowane	2	2		
			Ciężkie	3	3		
			Pokrzywka				
			0	nie			
			6	tak			
		Objawy związane z drogami oddechowymi	0	Nieobecne			
			1	Objawy o nieznacznym nasileniu			
			2	Objawy o łagodnym nasileniu			
3	Objawy o ciężkim nasileniu						
Rezygnacja z preparatu	Muraro 2012	W badaniu oceniano odsetek badanych, którzy zrezygnowali ze stosowanego preparatu.			Im większy odsetek badanych, którzy nie zrezygnowali z preparatu, tym większa jego skuteczność.	Nie odnaleziono informacji, jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak brak rezygnacji z preparatu jest jednym z głównych wyznaczników skuteczności terapii, a zatem jest istotny klinicznie. Świadczy o jego	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				wysokiej akceptacji i skuteczności.
Masa ciała	<i>Baldassarre 2010</i>	Badano przyrost masy ciała [g] niemowląt po 4 tyg. od rozpoczęcia przyjmowania produktu.	Prawidłowy przyrost masy ciała może świadczyć o lepszej akceptowalności i przyswajalności preparatu oraz o lepszym wpływie preparatu na stan odżywienia.	Nie odnaleziono informacji, jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak właściwy przyrost masy jest konieczny do prawidłowego rozwoju niemowlęcia i może odzwierciedlać akceptowalność preparatu. Wartości przedstawione w publikacjach można odnieść do siatek centylowych WHO (Światowej Organizacji Zdrowia). Przyjmuje się, że w II kwartale życia dobowy przyrost powinien wynosić 17-18 g, a w III kwartale 12-13g [Lawrence 2005].
	<i>Vandenplas 2013</i>	Badano przyrost masy ciała [g] niemowląt w 1., 2., 4., 6., 8. i 10. mies. od rozpoczęcia przyjmowania produktu.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Obecność krwi w kale	<i>Baldassarre 2010</i>	Obecność krwi utajonej w kale udokumentowano raz w gabinecie lekarskim na podstawie 3 różnych próbek kału, a następnie przy użyciu 2 dodatkowych testów gwajakowych wykonywanych w domu i odsyłanych do analizy do szpitala.	Zwiększenie liczby badanych, u których nie stwierdzono obecności krwi utajonej w kale może świadczyć o skuteczności produktu w łagodzeniu stanu zapalnego jelit wywołanego alergią na BMK.	Nie odnaleziono informacji, jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak występowanie krwi utajonej w kale jest zjawiskiem patologicznym i świadczy o stanie zdrowia. Nieobecna krew w kale może odzwierciedlać wpływ preparatu na poprawę stanu zdrowia badanych.
Częstość oddawania stolca	<i>Muraro 2012</i>	Częstość oddawania stolca [liczba/dzień] była monitorowana na podstawie dziennika prowadzonego przez rodziców podczas 7-dniowego okresu fazy otwartej badania przeprowadzonej w domu.	Unormowanie częstości wypróżnień świadczy o pozytywnym wpływie preparatu na funkcjonowanie układu pokarmowego u niemowląt z alergią BMK.	Nie odnaleziono informacji, jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak unormowanie rytmu wypróżnień może odzwierciedlać wpływ preparatu na łagodzenie objawów alergii na BMK. Przyjmuje się, że u niemowląt karmionych mlekiem modyfikowanym częstość oddawania stolca od urodzenia do 6. miesiąca wynosi średnio 2,0 na

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				dobę, natomiast od 6. do 12. mies. 1,8. Od roku do 3 lat częstość ta wynosi 1,4, a powyżej 3. roku 1 stolec na dobę [BBUK 2010].
Stężenie kalprotektyny	<i>Baldassarre 2010</i>	Obecność kalprotektyny w stolcu oznaczono ilościowo za pomocą komercyjnych testów immunoenzymatycznych. Stężenie kalprotektyny w kale [$\mu\text{g/g}$] badano przed rozpoczęciem badania oraz po stosowaniu produktu przez 4 tyg.	Obniżenie stężenia kalprotektyny w kale może świadczyć o skuteczności produktu w łagodzeniu stanu zapalnego jelit wywołanego alergią na BMK.	Nie odnaleziono informacji, jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak stężenie kalprotektyny jest istotnym markerem zapalenia jelita i może odzwierciedlać wpływ preparatu na stan zdrowia dzieci.
Dobowe spożycie preparatu	<i>Muraro 2012</i>	Dobowe spożycie preparatu [ml/dzień] było monitorowane na podstawie dziennika prowadzonego przez rodziców podczas 7-dniowego okresu fazy otwartej badania przeprowadzonej w domu.	Prawidłowe spożycie preparatu świadczy o lepszej akceptowalności produktu.	Nie odnaleziono informacji, jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak odpowiednie spożycie preparatu jest kluczowe do prawidłowego rozwoju niemowlęcia i może odzwierciedlać ogólną akceptowalność i tolerancję preparatu.
	<i>Canani 2018</i>	Oceny dobowego spożycia preparatu dokonywali dietetycy podczas comiesięcznych wizyt w ciągu pierwszych 3 mies. stosowania diety, a później co 6 mies.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Flora bakteryjna	Vandenplas 2013	Badano florę bakteryjną jelit przy użyciu techniki fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ w celu ustalenia liczebności [CFU/g] bakterii z rodzaju <i>Bifidobacteria</i> , <i>Lactobacilli</i> , <i>Bacteroides</i> i <i>Clostridia</i> na początku badania i po stosowaniu produktu przez 1 miesiąc.	Większe podobieństwo preparatu do mleka matki sprzyja kolonizacji jelit przez typowe szczepy bakterii zasiedlające jelita zdrowych niemowląt. Bakterie z rodzaju <i>Bacteroides</i> stanowią dominującą mikrobiotę przewodu pokarmowego ssaków. Biorą udział w koordynacji układu immunologicznego, pobudzaniu motoryki przewodu pokarmowego oraz przekształcaniu steroidów i kwasów żółciowych; zapobiegają też osiedlaniu się bakterii patogennych [Niestępski 2017]. <i>Lactobacillus</i> i <i>Bifidobacterium</i> mają korzystne działanie w leczeniu i zapobieganiu zakażeń rotawirusowych, biegunek poantybiotykowych, zapaleń jelit i innych zaburzeń układu trawiennego. Wspierają działanie mikroflory jelitowej i wykazują korzystne immunomodulacyjne	Nie odnaleziono informacji, jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak przyjmuje się, że szczepy probiotyczne zwiększają tolerancję na antygeny pokarmowe poprzez wpływ na stan czynnościowy komórek epitelialnych jelita oraz komórek dendrytycznych, położonych wśród enterocytów. Zmniejszają także przepuszczalność błony śluzowej jelit oraz wzmacniają barierę immunologiczną [Szachta 2011]. Z tych względów wzbogacenie flory bakteryjnej jelit o korzystne szczepy bakterii odzwierciedla korzystną rolę preparatu na

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			działanie na organizm [Kubiszewska 2014]. U niemowląt odchylenia od prawidłowego składu flory bakteryjnej (zmiany jakościowe i ilościowe szczepów rodzaju <i>Bifidobacterium</i> i <i>Clostridium</i>) mogą być przyczyną rozwoju alergii, a także występowania biegunek [Górska 2009].	nabywaniu tolerancji na BMK.
	Canani 2016	Skład flory bakteryjnej określono po przeprowadzeniu klastrowania OTU (operacyjna jednostka taksonomiczna) oraz oligotypowania na podstawie 16s rRNA (rozpuszczalny kwas rybonukleinowy), aby zidentyfikować różnice na poziomie sub-OTU spośród pięciu najbardziej różnicowo liczebnymi rodzajami (<i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Faecalibacterium</i> i <i>Bifidobacterium</i>). Wykorzystano próbki kału pobrane od zdrowych niemowląt oraz od niemowląt z alergią na BMK przed i po 6 miesiącach stosowania produktu.	Większe podobieństwo preparatu do mleka matki sprzyja kolonizacji jelit przez typowe szczepy bakterii zasiedlające jelita zdrowych niemowląt. Przyjmuje się, że szczepy <i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> i <i>Rosenberia</i> mają potencjał do produkcji maślanów, które korzystnie wpływają na proces nabywania tolerancji na alergen [Canani 2016, Rivière 2016]	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Stężenie maślanów w kale	Canani 2018	Stężenie maślanów w kale [mmol/kg] wyznaczono po 6 miesiącach obserwacji. Próbkę kału (3 g) została pobrana od wszystkich badanych i przechowywana w temp. -80°C do czasu wykonania analizy.	Maślany są metabolitami bakteryjnymi należącymi do grupy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFAs), które odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu integralności błony śluzowej, a także miejscowych i ogólnoustrojowych funkcji metabolicznych oraz regulacji odpowiedzi immunologicznej. Zwiększenie stężenia maślanów w kale może świadczyć o lepszej skuteczności preparatu w procesie rozwijania tolerancji na BMK.	Nie odnaleziono informacji, jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak udowodniono, że strategię leczenia mające na celu zwiększenie stężenia SCFA mogą mieć znaczenie prewencyjne w chorobach alergicznych [Roudit 2019]. Z tego względu wpływ preparatu na stężenie maślanów w kale odzwierciedla jego rolę w procesie nabywania tolerancji na BMK.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i przypadków nietolerancji preparatu	THIN	W badaniu nie opisano sposobu zbierania danych dot. profilu bezpieczeństwa.	Wzrost liczby zdarzeń niepożądanych oraz przypadków nietolerancji preparatu jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego preparatu.	Istotne klinicznie są zdarzenia/ działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]
	Paparo 2018			
	Canani 2017			
	Muraro 2012			
	Vandenplas 2013			
Canani 2013				

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkową publikację dotyczącą profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na podstawie danych przedstawionych na stronie zajmującej się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, tj. WHO UMC [WHO UMC 2019].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 1 w czasie rekrutacji chorych oraz 1 o nieznanym statusie. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

3.7. Ocena homogeniczności

Do analizy włączono jedno badanie w populacji docelowej porównujące ocenianą interwencję z komparatorem. Ponadto włączono pojedyncze ramiona z badań eksperymentalnych i obserwacyjnych o zróżnicowanej metodycy, populacji (często badania przeprowadzono na bardzo nielicznych grupach chorych), definicjach punktów końcowych oraz okresach obserwacji, dlatego nie wykonywano metaanaliz. W związku z tym nie wykonano oceny homogeniczności badań, ponieważ nie zakładano, że wyniki z tych badań będą kumulowane.

3.1. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████████) według następujących zasad:

- Ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5, które wskazano poniżej:
 - zmiana preparatu lub rezygnacja z preparatu;
 - leczenie zakończone sukcesem;
 - objawy alergii (w tym oceny na skalach oceniających objawy alergiczne);
 - czas stosowania preparatu;
 - stosowanie leków łagodzących objawy alergii;
 - nabycie tolerancji na alergen;
 - nabycie tolerancji na alergen;

- wyniki testów alergicznych²⁰;
- zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego;
- parametry antropometryczne;
- obecność krwi utajonej w kale;
- częstość wypróżnień;
- stężenie kalprotektyny;
- spożycie i akceptacja preparatu;
- stężenie maślanów w kale;
- flora bakteryjna – dane dot. obfitości flory bakteryjnej uznano za zastępcze punkty końcowe, których interpretacja może prowadzić do niewłaściwych wniosków, jeśli nie zostanie przeprowadzona w odniesieniu do wyników początkowych lub wyników dla dzieci zdrowych karmionych piersią dopasowanych do wyników dla dzieci z grupy badanej pod względem m.in. wieku czy masy ciała. Grupa referencyjna niemowląt zdrowych, ale niekarmionych piersią, nie stanowiła odpowiedniego punktu odniesienia, gdyż jedynie florę niemowląt karmionych piersią uznaje się za najwłaściwszą. W związku z tym, w sytuacji, gdy nie była możliwa prezentacja danych w sposób opisany powyżej, przedstawiono jedynie ogólne wnioski w tym zakresie opisane przez autorów badań.
- profil bezpieczeństwa²¹.
- Ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.7);
- Jeśli z powodu braku dostępnych danych, analitycy nie mogli ocenić istotności statystycznej, wówczas, o ile było to możliwe, przedstawiano dane podane przez autorów badań, w tym p-wartości.
- Nie uwzględniano wyników dla grup lub podgrup liczących mniej niż 10 badanych.
- Nie uwzględniano danych jednostkowych.

²⁰ nie oceniano szczegółowych wyników testów alergicznych, jak np. wielkość bąbla, a jedynie dane dychotomiczne, tj. dodatni lub ujemny wynik testu)

²¹ Ocenie nie poddawano innych punktów końcowych, przedstawionych w analizowanych badaniach, ponieważ nie spełniały założonych kryteriów włączenia. Ponadto punkty końcowe niepoddane analizie były zastępczymi punktami końcowymi (np. punkty końcowe dotyczące mechanizmów epigenetycznych). W związku z dostępnością punktów końcowych istotnych klinicznie, prezentacja pozostałych wyników nie jest konieczna.

- Przedstawiano dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, poza wynikiem dotyczącym nabycia tolerancji na alergen (w tym wyników testów alergicznych) – dla tego punktu końcowego, jako punktu o szczególnym znaczeniu, przedstawiano dane dla wszystkich dostępnych okresów obserwacji.
- Nie uwzględniano wyników dla prób prowokacyjnych, które służyły jedynie celom diagnostycznym (tj. potwierdzenie rozpoznania alergii na BMK).

3.2. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *Paparo 2018*, *Canani 2017*, *Vandenplas 2013*, *Muraro 2012* i *Baldassarre* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.6.

Ryzyko błędu wynikającego z selekcji, w odniesieniu do losowego przydziału do grup, w każdym z badań oceniono jako niskie. W przypadku utajnienia kodu randomizacji ryzyko było niemożliwe do określenia w każdym z badań, z wyjątkiem badania *Vandenplas 2013*, dla którego zostało ono ocenione jako niskie (kod został utajony do momentu przydziału produktów).

Dla badania *Paparo 2018* i *Canani 2017* ryzyko w odniesieniu do błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji określono jako wysokie, ponieważ badania te nie były zaślepienie. Ryzyko to w badaniu *Vandenplas 2013* i *Baldassarre 2010* było niskie, gdyż w każdym z nich podano dokładny opis prawidłowo przeprowadzonego zaślepienia. W badaniu z *Muraro 2012* opis zaślepienia był niewystarczający, dlatego ryzyko z nim związane było niemożliwe do określenia.

W każdym z badań ryzyko błędu systematycznego związane z oceną punktów końcowych było niemożliwe do określenia. Jako niskie określono ryzyko błędu systematycznego związane z wykluczeniem oraz z raportowaniem, ponieważ w każdej z publikacji podano opis utraty chorych i nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników. Nie stwierdzono także innych nieprawidłowości, dlatego ryzyko z innymi rodzajami błędów określono jako niskie w każdym z badań. Wyjątek stanowiło badanie *Muraro 2012*, którego metodyka (*cross-over*) niosła ze sobą ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia – dla tego badania ryzyko określono jako wysokie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędów systematycznych badań *Paparo 2018*, *Canani 2017* i *Vandenplas 2013* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędów	Badanie	Ocena ryzyka błędów	Badanie	Ocena ryzyka błędów
	<i>Paparo 2018</i>		<i>Canani 2017</i>		<i>Vandenplas 2013</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorych przydzielono do grup w stosunku 1:1 na podstawie wygenerowanej komputerowo listy. Każda z mieszanek została ponumerowana według schematu randomizacji bez żadnego odniesienia do przydziału do grupy przez biostatystyka niezaangażowanego w analizę statystyczną wyników tego badania.	Niskie ryzyko błędów.	Randomizacja została przeprowadzona w stosunku 1:1 na podstawie listy randomizacyjnej przez biostatystyka niezaangażowanego w analizę statystyczną tego badania.	Niskie ryzyko błędów.	Program komputerowy przydzielił losowo chorych do grup z wykorzystaniem metody permutowanych bloków (wielkość bloku ustalono na 10).	Niskie ryzyko błędów.
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	Ryzyko niemożliwe do określenia.	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	Ryzyko niemożliwe do określenia.	Kod został utajony do momentu przydziału produktów.	Niskie ryzyko błędów.
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędów.	Badanie otwarte.	Wysokie ryzyko błędów.	Badanie zaślepienie podwójnie. Oba produkty były zapakowane w identyczne puszki opatrzone neutralną etykietą wskazującą na grupę (otrzymującą produkt A lub produkt B) oraz instrukcję przygotowania pokarmu.	Niskie ryzyko błędów.

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Paparo 2018</i>		<i>Canani 2017</i>		<i>Vandenplas 2013</i>	
końcowego (lub klasy punktów końcowych)					Lekarze otrzymywali dziesięć zaślepionych preparatów, a o przydziale pacjenta do grupy otrzymującej produkt A lub B dowiadywali się po otwarciu neutralnych kopert.	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia.	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia.	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu.	Utrata chorych z badania została przedstawiona. Liczba utraconych chorych w grupach była zbliżona.	Niskie ryzyko błędu.	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu.

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Paparo 2018</i>		<i>Canani 2017</i>		<i>Vandenplas 2013</i>	
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)						
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników.	Niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)						
Inne źródła błędów	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie ryzyko błędu.

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *Muraro 2012* i *Baldassarre 2010* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Muraro 2012</i>		<i>Baldassarre 2010</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)				
Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)	Sponsor badania przedstawił wygenerowaną komputerowo listę randomizacyjną z numerami badanych i kolejnością podania im interwencji podczas DBPCFC	Niskie ryzyko błędu.	Losowy przydział chorych do grup był generowany przez komputer. Wyniki przyporządkowania chorych do jednej z grup były umieszczone w kolejno ponumerowanych zabezpieczonych kopertach.	Niskie ryzyko błędu.
Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment)	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	Ryzyko niemożliwe do określenia.	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	Ryzyko niemożliwe do określenia.

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Muraro 2012</i>		<i>Baldassarre 2010</i>	
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie zaślepienie podwójnie. Brak opisu metody zaślepienia.	Ryzyko niemożliwe do określenia.	Badanie zaślepienie podwójnie. Oba preparaty były dostarczane przez producenta do głównego badacza w formie proszku, w identycznym opakowaniu. Cechy fizyczne i organoleptyczne obu preparatów były identyczne. Główny badacz nie znał wyników przydziału chorych do poszczególnych grup.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia.	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu.	W badaniu nie utracono chorych.	Niskie ryzyko błędu.

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Muraro 2012</i>		<i>Baldassarre 2010</i>	
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników.	Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników.	Niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Badanie typu <i>cross-over</i> – ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia (ang. <i>carry-over</i>).	Wysokie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie ryzyko błędu.

3.3. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel dla Office 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. częstość występowania leczenia zakończonego sukcesem) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas stosowania preparatu) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład

normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 6.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto OR</i>	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma znaczny wpływ na wystąpienie danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu – przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.1. Ocena skuteczności praktycznej preparatu Nutramigen LGG[®] Complete w porównaniu z preparatem Bebilon pepti DHA[®]

Ocenę skuteczności praktycznej preparatu Nutramigen LGG[®] Complete²² w porównaniu z preparatem Bebilon pepti DHA[®] (w badaniu stosowano tj. Aptamil pepti[®], jednak na rynku polskim preparat ten funkcjonuje pod nazwą Bebilon pepti DHA[®]) przeprowadzono na podstawie rejestru *THIN* w czasie 24 miesięcy w zakresie następujących punktów końcowych:

- zmiana preparatu;
- leczenie zakończone sukcesem;
- objawy alergii;
- czas stosowania preparatu;
- stosowane leki.

W publikacji odsetki przedstawiano w większości przypadków jako liczby całkowite. Ze względu na dużą liczebność grup nie zawsze było możliwe precyzyjne określenie liczby chorych, u których wystąpiło oceniane zdarzenie. W związku z tym podawano odsetek, który był najbliższy odsetkowi przedstawionemu w publikacji.

Wyniki zaprezentowano w poniższych rozdziałach.

²² we włączonych badaniach oceniano preparat Nutramigen LGG[®], który uznano za tożsamy z preparatem Nutramigen LGG[®] Complete pod względem zamierzonego zastosowania oraz oczekiwanej skuteczności, ponieważ źródło i poziom hydrolizatu kazeiny oraz *Lactobacillus rhamnosus* GG w obu preparatach są takie same. Opis wyników pochodzących z badań oraz metodyki tych badań przedstawiano zatem jako odnoszący się do ocenianej interwencji, tj. Nutramigen LGG[®] Complete. Szczegóły znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego.

3.1.1. Zmiana preparatu

W grupie przyjmującej Nutramigen LGG® Complete rzadziej niż w grupie przyjmującej Bebilon pepti DHA® dochodziło do zmiany preparatu (zmiany nie dokonano u 76% niemowląt z grupy badanej w porównaniu z 69% z grupy kontrolnej). Różnica między grupami była istotna statystycznie (IS). Wynik ten może świadczyć, o wysokiej akceptowalności preparatu oraz na jego skuteczności, np. o szybkim ustępowaniu objawów alergicznych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Częstość pozostania przy stosowaniu preparatu, który przyjmowano jako pierwszy

Badanie (publikacja)	OBS	NUT+LGG		BEB		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n ²³ (%)	N	n (%)	N				
Pozostanie przy stosowaniu preparatu, który przyjmowano jako pierwszy									
<i>THIN (GUEST 2019)</i>	24 mies.	357 (76,0)	470	324 (68,9)	470	1,42 (1,07; 1,90)	0,07 (0,01; 0,13)	NNT=15 (8; 100)	TAK

3.1.2. Leczenie zakończone sukcesem

Według danych przedstawionych w badaniu już od 3. miesiąca obserwowano istotnie statystyczną różnicę w odsetku badanych, u których leczenie było skuteczne, na korzyść preparatu Nutramigen LGG® Complete. Znamienne statystyczna różnica utrzymywała się do 24. miesiąca (ostatni dostępny pomiar) – skuteczność terapii odnotowano u 77% niemowląt i dzieci stosujących preparat Nutramigen LGG® Complete oraz u 63% badanych przyjmujących Bebilon pepti DHA®. Niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę interwencji.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

²³ liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

Tabela 8.
Częstość występowania leczenia zakończonego sukcesem

Badanie (publikacja)	OBS	NUT+LGG		BEB		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Leczenie zakończone sukcesem									
<i>THIN (GUEST 2019)</i>	24 mies.	362 (77,0)	470	296 (63,0)	470	1,97 (1,48; 2,62)	0,14 (0,08; 0,20)	8 (5; 13)	TAK

3.1.3. Objawy alergii

3.1.3.1. Objawy alergii ze strony układu pokarmowego

Objawy ze strony układu pokarmowego występowały rzadziej w 24. miesiącu postępowania dietetycznego w grupie przyjmującej Nutramigen LGG® Complete (3,1%) w porównaniu z grupą przyjmującą Bebilon pepti DHA® (5,9%). Częstość występowania poszczególnych objawów alergii ze strony układu pokarmowego była oceniana dla całego okresu obserwacji (tj. wystąpienie co najmniej raz w ciągu 24 miesięcy). W tym okresie istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej występowała jedynie krew w stolcu (odpowiednio 32% i 22%). Należy jednak zauważyć, że w odniesieniu do tego punktu końcowego obserwowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy badanej już na początku badania. Wynik ten jest zatem obarczony niepewnością. W tym samym okresie w grupie badanej rzadziej niż w grupie kontrolnej obserwowano wymioty i biegunkę (odpowiednio 16% i 28%). Niska wartość NNT w przypadku tego punktu końcowego świadczy o dużej sile interwencji. Pozostałe raportowane objawy ze strony układu pokarmowego w czasie całego okresu badania występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach. Kluczowy do wnioskowania o skuteczności preparatu Nutramigen LGG® Complete jest jednak wynik po 24 miesiącach, ponieważ na jego podstawie można wnioskować, że tylko u niewielkiego odsetka chorych objawy takie występowały po zastosowaniu terapii, a dodatkowo był to odsetek znamiennej mniejszy niż w grupie kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 9.
Częstość występowania objawów alergii ze strony układu pokarmowego

Badanie (publikacja)	OBS	NUT+LGG		BEB		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Objawy ze strony układu pokarmowego									
<i>THIN (GUEST 2019)</i>	24 mies.	11 (3,1)	357	19 (5,9)	324	0,51 (0,24; 1,09)	-0,03 (-0,06; 0,003)	n/d	NIE
Krew w stolcu									
<i>THIN (GUEST 2019)</i>	0-24 mies.	114 (31,9)	357	71 (21,9)	324	1,67 (1,18; 2,36)	0,10 (0,03; 0,17)	NNH=10 (5; 33)	TAK
Wymioty i biegunka									
<i>THIN (GUEST 2019)</i>	0-24 mies.	57 (16,0)	357	91 (28,1)	324	0,49 (0,34; 0,71)	-0,12 (-0,18; -0,06)	NNT=9 (6; 17)	TAK
Zaparcie									
<i>THIN (GUEST 2019)</i>	0-24 mies.	50 (14,0)	357	36 (11,1)	324	1,30 (0,82; 2,06)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
Refluks									
<i>THIN (GUEST 2019)</i>	0-24 mies.	29 (8,1)	357	16 (4,9)	324	1,70 (0,91; 3,20)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
Kolka									
<i>THIN (GUEST 2019)</i>	0-24 mies.	7 (2,0)	357	6 (1,9)	324	1,06 (0,35; 3,19)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Śluz w stolcu									
<i>THIN (GUEST 2019)</i>	0-24 mies.	0 (0,0)	357	<1%	324	n/o	n/o	n/o	NIE*

*przyjęto na podstawie zbliżonych wartości w obu grupach

3.1.3.2. Objawy alergii inne niż ze strony układu pokarmowego

Znamienną statystycznie różnicę w 24. miesiącu odnotowano w przypadku częstości występowania wyprysku, który znacznie rzadziej raportowano w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Wyprysk obserwowano odpowiednio u 5% i 16% niemowląt i dzieci z grupy badanej i z grupy kontrolnej.

Po 24 miesiącach leczenia astma występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej zarówno u niemowląt z pokrzywką na początku badania, jak i u niemowląt bez pokrzywki na początku badania. Ogółem (niezależnie od współwystępowania pokrzywki) astmę stwierdzano znamiennie statystycznie rzadziej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (3% vs 7%). Należy nadmienić, że obecność pokrzywki może świadczyć o występowaniu IgE-zależnej alergii na BMK (w przypadku tego typu alergii częściej obserwuje się współtowarzyszące inne alergie).

Pozostałe raportowane objawy występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

W publikacji podano również, że według modelu binarnej regresji logistycznej u niemowląt przyjmujących Bebilon pepti DHA® występowało wyższe ryzyko względne dla występowania objawów w 24. miesiącu po rozpoczęciu leczenia w porównaniu z niemowlętami przyjmującymi Nutramigen LGG® Complete: dla wyprysku OR=3,438 (95% CI: 1,975; 5,985) $p < 0,001$; dla objawów ze strony układu pokarmowego OR=2,275 (95% CI: 1,007; 5,137); $p < 0,05$; dla astmy OR=2,651 (95% CI: 1,242; 5,660); $p < 0,02$ oraz dla braku objawów OR=2,988 (95% CI: 1,880; 4,748); $p < 0,02$.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 10.
Częstość występowania objawów alergii innych niż ze strony układu pokarmowego

Badanie (publikacja)	OBS	NUT+LGG		BEB		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Wyprysk									
THIN (GUEST 2019)	24 mies.	18 (5,0)	357	52 (16,0)	324	0,28 (0,16; 0,49)	-0,11 (-0,16; -0,06)	10 (7; 17)	TAK
Nieżyt nosa									
THIN (GUEST 2019)	24 mies.	4 (1,1)	357	3 (0,9)	324	1,21 (0,27; 5,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Objawy ze strony układu oddechowego inne niż astma									
THIN (GUEST 2019)	24 mies.	4 (1,1)	357	3 (0,9)	324	1,21 (0,27; 5,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Pokrzywka									
THIN (GUEST 2019)	24 mies.	0 (0,0)	357	0 (0,0)	324	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Astma									
THIN (GUEST 2019)	24 mies.	11 (3,1)	357	23 (7,1)	324	0,42 (0,20; 0,87)	-0,04 (-0,07; -0,01)	25 (15; 100)	TAK
Astma u niemowląt z pokrzywką na początku badania									
THIN (GUEST 2019)	24 mies.	b/d (5,1)	b/d	b/d (15,1)	b/d	n/o	n/o	n/o	TAK $p=0,05$
Astma u niemowląt bez pokrzywki na początku badania									
THIN (GUEST 2019)	24 mies.	b/d (2,5)	b/d	b/d (5,5)	b/d	n/o	n/o	n/o	TAK $p<0,03$
Zaburzone wzrastanie									
THIN (GUEST 2019)	0-24 mies.	<1%	357	<1%	324	n/o	n/o	n/o	NIE*
Reakcja anafilaktyczna									

Badanie (publikacja)	OBS	NUT+LGG		BEB		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>THIN (GUEST 2019)</i>	0-24 mies.	<1%	357	<1%	324	n/o	n/o	n/o	NIE*

*przyjęto na podstawie zbliżonych wartości w obu grupach

3.1.4. Czas stosowania preparatu

Nutramigen LGG® Complete był stosowany krócej niż Bebilon pepti DHA®, a różnica między grupami była znamienna statystycznie. Może to świadczyć o większej skuteczności preparatu Nutramigen LGG® Complete, tj. o szybszym uzyskiwaniu tolerancji na alergen.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Czas stosowania preparatu

Badanie (publikacja)	OBS	NUT+LGG		BEB		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Czas stosowania preparatu [mies.]							
<i>THIN (GUEST 2019)</i>	24 mies.	8,3 (6,7)	357	10,2 (8,9)	324	-1,90 (-3,09; -0,71)	TAK

3.1.5. Stosowane leki

W grupie przyjmującej preparat Nutramigen LGG® Complete liczba przepisywanych leków w związku z objawami alergii była niższa niż w grupie przyjmującej preparat Bebilon pepti DHA®. Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej wykazano w odniesieniu do doustnych i wziewnych leków przeciwhistaminowych, emolientów, kremów przeciwwzakaźnych lub inhibitorów kalcyneuryny stosowanych miejscowo, steroidów stosowanych miejscowo oraz leków na astmę. Wyniki te oznaczają, że w czasie postępowania dietetycznego z zastosowaniem preparatu Nutramigen LGG® Complete rzadziej niż w czasie stosowania preparatu Bebilon pepti DHA® istniała konieczność stosowania leków łagodzących objawy alergii.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Średnia liczba przepisanych leków na niemowlę

Badanie (publikacja)	Lek	OBS	NUT+LGG		BEB		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Liczba przepisanych leków/niemowlę								
<i>THIN (GUEST 2019)</i>	Doustne leki przeciwhistaminowe	0-24 mies.	0,4 (1,2)	357	0,7 (1,8)	324	-0,30 (-0,53; -0,07)	TAK
	Leki związane z układem pokarmowym		3,8 (6,4)	357	4,4 (9,5)	324	-0,60 (-1,83; 0,63)	NIE*
	Emolienty, kremy przeciwzakaźne lub inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo		3,3 (7,2)	357	6,8 (12,4)	324	-3,50 (-5,04; -1,96)	TAK
	Steroidy stosowane miejscowo		1,1 (2,6)	357	1,9 (5,1)	324	-0,80 (-1,42; -0,18)	TAK
	Leki na astmę		0,9 (2,5)	357	1,9 (6,4)	324	-1,00 (-1,74; -0,26)	TAK
	Wziewne leki przeciwhistaminowe		0,2 (0,2)	357	0,3 (0,3)	324	-0,10 (-0,14; -0,06)	TAK**

*wg autorów publikacji wynik jest istotny statystycznie ($p < 0,03$)

**wg autorów publikacji wynik jest nieistotny statystycznie

3.2. Ocena bezpieczeństwa preparatu Nutramigen LGG® Complete w porównaniu z preparatem Bebilon pepti DHA®

Ocenę bezpieczeństwa preparatu Nutramigen LGG® Complete w porównaniu z preparatem Bebilon pepti DHA® przeprowadzono na podstawie rejestru *THIN* w czasie 24 miesięcy, oceniając częstość występowania działań niepożądanych.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższym rozdziale.

3.2.1. Działania niepożądane

W czasie 24 miesięcy nie odnotowano występowania działań niepożądanych zarówno w grupie przyjmującej Nutramigen LGG® Complete, jak i w grupie stosującej Bebilon pepti DHA®. Nie stwierdzono między grupami różnic znamienych statystycznie.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	NUT+LGG		BEB		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane*								
<i>THIN (GUEST 2019)</i>	24 mies.	0 (0,0)	357	0 (0,0)	324	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

*w publikacji określone jako „adverse reactions”

3.3. Ocena skuteczności preparatu Nutramigen LGG® Complete na podstawie pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną

Ocenę skuteczności preparatu Nutramigen LGG® Complete przeprowadzono na podstawie pojedynczych ramion, zarówno z badań obserwacyjnych, jak i eksperymentalnych, w zakresie następujących punktów końcowych:

- nabycie tolerancji na alergen;
- wyniki testów alergicznych²⁴;
- zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego;
- objawy alergii;
- wynik SBS;
- rezygnacja z preparatu;
- parametry antropometryczne;
- obecność krwi utajonej w kale;
- częstość wypróżnień;
- stężenie kalprotektyny;
- spożycie i akceptacja preparatu;
- stężenie maślanów w kale;
- flora bakteryjna.

²⁴ nie oceniano szczegółowych wyników testów alergicznych, jak np. wielkość bąbla, a jedynie dane dychotomiczne)

Ocenie nie poddawano pozostałych punktów końcowych przedstawionych w analizowanych badaniach, ponieważ nie spełniały kryteriów włączenia określonych w *Analizie problemu decyzyjnego*. Ponadto punkty końcowe niepoddane analizie były zastępczymi punktami końcowymi (np. punkty końcowe dotyczące mechanizmów epigenetycznych).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.3.1. Nabywanie tolerancji na alergen

Badania obserwacyjne

Po 12 miesiącach postępowania dietetycznego w obserwacyjnym badaniu *Canani 2013* tolerancja na BMK rozwinęła się u 78,9% badanych. Wśród badanych z alergią IgE-niezależną odsetek ten był wyższy i wynosił niemal 89%, natomiast u niemowląt z alergią IgE-zależną wynosił 55,6%. W badaniu *Sánchez-Valverde 2019* tolerancję na BMK nabyło 93,4% badanych przyjmujących Nutramigen LGG®, jednak nie sprecyzowano dokładnie okresu obserwacji. Górny zakres dla czasu, w którym doszło do rozwoju tolerancji, podany dla wszystkich dzieci biorących udział w badaniu (w tym u dzieci przyjmujących preparat Nutramigen LGG® stanowiących 24,9% badanych), wynosił od 6 do 141 miesięcy.

Badania eksperymentalne

W badaniu eksperymentalnym *Canani 2016* tolerancję na BMK po 12 miesiącach postępowania dietetycznego z zastosowaniem preparatu Nutramigen LGG® Complete osiągnęło 42% badanych z IgE-zależną alergią na BMK. Autorzy badania *Canani 2016* przypuszczają, że rozwój tolerancji na BMK w czasie stosowania preparatu Nutramigen LGG® Complete jest wspierany przez wpływ na skład flory bakteryjnej jelit.

W badaniach randomizowanych w tej populacji niemowląt, w takim samym okresie obserwacji, tolerancję uzyskało 40-60% badanych (odpowiednio w badaniu *Canani 2017* i *Paparo 2019*). Różnica między tymi badaniami może być spowodowana faktem, iż w badaniu *Paparo 2019* uczestniczyły starsze niemowlęta, a zatem uzyskanie tolerancji po 12 miesiącach było bardziej prawdopodobne niż w przypadku młodszych niemowląt z badania *Canani 2017*.

Po 24 miesiącach i po 36 miesiącach stosowania preparatu Nutramigen LGG® Complete tolerancja rozwinęła się odpowiednio u 69% i 80% niemowląt uczestniczących w randomizowanym badaniu *Canani 2017*.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 14.
Częstość rozwoju tolerancji na BMK

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres)	OBS	NUT+LGG	
			n (%)	N
Częstość rozwoju tolerancji na BMK				
<i>Canani 2013 (obserwacyjne, prospektywne z gr. kontrolną)</i>	Alergia na BMK (0-12 mies.)	12 mies.	56 (78,9)	71
	IgE-zależna alergja na BMK (0-12 mies.)		15 (55,6)*	27
	IgE-niezależna alergja na (0-12 mies.)		39 (88,6)*	44
<i>Canani 2016 (eksperymentalne, z grupą kontrolną)</i>	IgE-zależna alergja na BMK (1-12 mies.)		5 (41,7)	12
			<i>Canani 2017 (RCT)</i>	39 (39,8)*
<i>Paparo 2019 (RCT)</i>	IgE-zależna alergja na BMK (6-12 mies.)			6 (60,0)
<i>Canani 2017 (RCT)</i>	IgE-zależna alergja na BMK (1-12 mies.)	24 mies.	68 (69,4)*	98
		36 mies.	78 (79,6)*	98
<i>Sánchez-Valverde 2019 (obserwacyjne, retrospektywne, z gr. kontrolną)</i>	IgE-zależna i niezależna alergja na BMK (średnia 4,7 mies [^] . w chwili rozpoznania)	6-141 mies. ^{**}	57 (93,4) ^{***}	61

*dane odczytane z wykresu

**czas, w którym doszło do rozwoju tolerancji podany dla wszystkich dzieci biorących udział w badaniu (w tym u dzieci przyjmujących preparat Nutramigen LGG® stanowiących 24,9% badanych), z wykluczeniem badanych, którzy nie uzyskali tolerancji

[^]w badaniu podano wiek w latach, jednak z dużym prawdopodobieństwem należy stwierdzić, że faktyczny wiek w chwili rozpoznania liczono w miesiącach, co może potwierdzać wzmianka w publikacji, że nabycie tolerancji oceniano w 1. r.ż.

^{***}w publikacji podano odsetek 93,5%

3.3.2. Wyniki testów alergicznych

3.3.2.1. Wynik testu skórniego

Badanie obserwacyjne

W czasie pierwszej wizyty w obserwacyjnym badaniu *Canani 2013* u niemowląt z IgE-zależną alergią na BMK dodatni wynik testu skórniego odnotowano u 24 (88,9%) badanych. Po 12 miesiącach postępowania dietetycznego liczba niemowląt z dodatnim wynikiem testu skórniego zmniejszyła się do 15 (55,6%). Różnica w porównaniu z wartością początkową była istotna statystycznie (według p-wartości wskazanej przez autorów publikacji).

Badanie eksperymentalne

W randomizowanym badaniu *Canani 2017* liczba badanych z dodatnim wynikiem testu skórno-żylkowego zmniejszała się z każdym rokiem (wyniki dostępne do 36. miesiąca). Po 3 latach badania dodatni wynik testu odnotowano u mniej niż 19% chorych.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Częstość występowania dodatniego wyniku testu skórno-żylkowego

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres)	OBS	NUT+LGG		IS w porównaniu z wartością początkową
			n (%)	N	
Częstość występowania dodatniego wyniku testu skórno-żylkowego					
<i>Canani 2013 (obserwacyjne, prospektywne z gr. kontrolną)</i>	IgE-zależna alergologia na BMK (0-12 mies.)	12 mies.	15 (55,6)*	27	TAK p=0,006
<i>Canani 2017 (RCT)</i>	IgE-zależna alergologia na BMK (1-12 mies.)**	12 mies.	60 (61,2)*	98	b/d
		24 mies.	31 (31,6)*	98	b/d
		36 mies.	19 (19,4)*	98	b/d

*dane odczytane z wykresu

**w opinii analityków podpis rysunku (ang. *incidence of SPT response negativization during the study period*), z którego odczytano dane w publikacji *Canani 2017* nie jest w pełni zrozumiałe, ponieważ wskazuje, że liczba badanych z ujemnym wynikiem testu skórno-żylkowego zmniejszała się wraz z upływem czasu, co przeczy jednocześnie zwiększającemu się odsetkowi badanych uzyskujących tolerancję na BMK; przypuszczalnie należy zinterpretować podpis tabeli w publikacji jako liczbę badanych z dodatnim wynikiem testu skórno-żylkowego

3.3.2.2. Wynik atopowego testu płatkowego

Badanie obserwacyjne

W czasie pierwszej wizyty w badaniu *Canani 2013* u niemowląt z IgE-niezależną alergią na BMK dodatni wynik testu skórno-żylkowego odnotowano u 29 (65,9%) badanych (dane odczytane z wykresu). Po 12 miesiącach postępowania dietetycznego liczba niemowląt z dodatnim wynikiem atopowego testu płatkowego zmniejszyła się do 8 (18,2%). Różnica w porównaniu z wartością początkową była istotna statystycznie (według p-wartości wskazanej przez autorów publikacji).

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Liczba badanych z dodatnim wynikiem atopowego testu płatkowego

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres)	OBS	NUT+LGG		IS w porównaniu z wartością początkową
			n (%)	N	
Liczba badanych z dodatnim wynikiem atopowego testu płatkowego					
<i>Canani 2013</i> (obserwacyjne, prospektywne z gr. kontrolną)	IgE-niezależna alergія na BMK (0-12 mies.)	12 mies.	8 (18,2)*	44	TAK p<0,001

*dane odczytane z wykresu

3.3.3. Zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego

3.3.3.1. Częstość występowania zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego

Badanie obserwacyjne

Ogółem zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego występowały u 16,4% badanych dzieci, z czego do najczęstszych należały: ból brzucha (7,3%), zaparcia (6,4%) oraz aerofagia (6,4%).

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 17.
Częstość występowania zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres)	OBS	Zaburzenie czynnościowe	NUT+LGG	
				n (%)	N
Częstość występowania zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego					
<i>Nocerino 2019</i> (obserwacyjne, prospektywne)	Alergia na BMK rozpoznana w 1.r.ż. (w chwili badania bez objawów alergii) (4-6 lat)	czas uprzedniej terapii wynosił ≥12 mies.	Zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego ogółem	18 (16,4)	110
			Zespół cyklicznych wymiotów	1 (0,9)	110
			Biegunka czynnościowa	0 (0,0)	110
			Niestrawność czynnościowa	4 (3,6)	110
			Zespół przeżuwania	0 (0,0)	110
			Zespół jelita nadwrażliwego	5 (4,5)	110
			Zaparcia	7 (6,4)	110
			Ból brzucha	8 (7,3)	110
			Migrena brzuszna	0 (0,0)	110
			Aerofagia	7 (6,4)	110
Nieretencyjne nietrzymanie kału	1 (0,9)	110			

*nie podano po jakim czasie od uzyskania tolerancji na alergen przeprowadzono ocenę

3.3.3.1. Średnia częstość zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego

Badanie obserwacyjne

Średnia częstość występowania zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego wynosiła 0,16, z uwzględnieniem długości okresu obserwacji.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 18.
Średnia częstość zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres)	OBS	NUT+LGG	
			Średnia (95% CI)	N
Średnia częstość zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego (wartość bezwzględna) z uwzględnieniem okresu obserwacji				
<i>Nocerino 2019 (obserwacyjne, prospektywne)</i>	Alergia na BMK rozpoznana w 1.r.ż. (w chwili badania bez objawów alergii) (4-6 lat)	≥12 mies. poprzedniej terapii*	0,16 (0,09; 0,23)	110

*nie podano po jakim czasie od uzyskania tolerancji na alergen przeprowadzano ocenę

3.3.4. Objawy alergii

3.3.4.1. Częstość ustąpienia objawów alergicznych

Badanie eksperymentalne

W badaniu randomizowanym *Paparo 2019* w czasie oceny w 12. miesiącu leczenia u żadnego z chorych nie obserwowano przedmiotowych i podmiotowych objawów alergicznych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 19.
Częstość ustąpienia objawów alergicznych

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres)	OBS	NUT+LGG	
			n (%)	N
Częstość ustąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów alergicznych				
<i>Paparo 2019 (RCT)</i>	IgE-zależna alergia na BMK (6-12 mies.)	12 mies.	10 (100,0)	10

3.3.4.2. Częstość występowania reakcji alergicznych na preparat

Badanie eksperymentalne

W eksperymentalnym badaniu *Muraro 2012* nie odnotowano reakcji alergicznych na preparat zarówno w czasie DBPCFC, jak i otwartej próby prowokacyjnej.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 20.
Częstość występowania reakcji alergicznych na preparat

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres [mies.])	OBS	NUT+LGG	
			n (%)	N
Częstość występowania reakcji alergicznych na preparat				
<i>Muraro 2012</i> (DBPCFC + faza otwarta)	Alergia na BMK (poniżej 14 r.ż.)	2 dni (DBPCFC i otwarta próba prowokacyjna)*	0 (0,0)	31

*u jednego z badanych nie odnotowano zmian w nieżycie nosa o łagodnym nasileniu, który występował na początku badania, u jednego z badanych odnotowano poprawę w zakresie świądu i wysypki, które występowały na początku badania

3.3.4.3. Częstość występowania objawów alergii

Badanie eksperymentalne

W eksperymentalnym badaniu *Canani 2017* w 36. miesiącu nieżyt nosa i spojówek oraz pokrzywkę obserwowano u 2%, natomiast wyprysk i astmę odnotowano u 1% badanych.

W badaniu tym przedstawiono również wyniki po 24 miesiącach²⁵, dzięki czemu możliwe jest ich odniesienie do wyników przedstawionych w badaniu *THIN* o tym samym okresie obserwacji, w którym porównano preparat Nutramigen LGG® Complete oraz Bebilon pepti DHA®. Po 24 miesiącach w badaniu *Canani 2017* wyprysku nie odnotowano u żadnego z badanych, a pokrzywkę i astmę u 2%. W badaniu *THIN* odsetki te w grupie badanej wynosiły odpowiednio 5%, 0% i 2,8%. Na podstawie tych wyników można wnioskować o porównywalnie niskim odsetku chorych, u których występowała astma, co może wskazywać na wysoką wiarygodność danych rejestru *THIN* w tym zakresie.

Przez 36 miesięcy badania łączny odsetek innych alergii pokarmowych wynosił 33% (w tym innych alergii z objawami alergii 49%), a zdarzenia alergiczne ogółem odnotowano u 23,5%. Należy mieć jednak na uwadze, że dane te podano dla całego okresu badania, niezależnie od

²⁵ wyniki przedstawiono jedynie opisowo, ponieważ zgodnie z zasadami ekstrakcji prezentowano jedynie dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji

czasu, kiedy wystąpiły. Ocena na podstawie tych punktów końcowych może nie być zatem miarodajna.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 21.
Częstość występowania objawów alergii

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres)	OBS	Objaw alergii	NUT+LGG	
				n (%)	N
Częstość występowania objawów alergii					
Canani 2017 (RCT)	IgE-zależna alergja na BMK (1-12 mies.)	36 mies.	Nieżyt nosa i spojówek	2 (2,0)	98
			Pokrzywka	2 (2,0)	98
			Astma	1 (1,0)	98
			Wyprysk	1 (1,0)	98
			Zdarzenia alergiczne ogółem*	23 (23,5)	98
			Inne alergje pokarmowe i objawy alergii*	48 (49,0)	98
			Inne alergje pokarmowe*	32 (32,7)	98

*zdarzenia oceniano od początku badania do 36 miesiąca trwania badania, zdarzenia mogły wystąpić w dowolnym momencie od rozpoczęcia leczenia

3.3.1. Wynik SBS

Badanie eksperymentalne

Na początku badania wszystkie badane niemowlęta otrzymały co najmniej 12 punktów w skali SBS, tj. skali oceniającej występujące objawy (średni wynik wynosił 13,79). Wynik ten uległ poprawie już po pierwszych 4 miesiącach leczenia w zakresie wszystkich objawów. Zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów różnica w porównaniu z wartością początkową była istotna statystycznie. Po 10 miesiącach wynik ogółem w skali SBS wynosił 1,96 punktu (różnica w porównaniu z wynikiem początkowym, zgodnie z informacjami podanymi w publikacji, była znamienne statystycznie). Ponadto na podstawie dyskusji klinicystów biorących udział w badaniu ustalono, że różnica >3 pkt. w skali SBS ma znaczenie w praktyce – różnicę taką odnotowano w przypadku płaczu oraz wyniku ogółem.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 22.
Zmiana wyniku na podstawie skali SBS w porównaniu z wartością początkową

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres)	Punkt końcowy	OBS	NUT+LGG				Różnica średnich (95% CI)	IS***
				Średnia początkowa (SD)	N	Średnia końcowa (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali SBS (ocena na podstawie występujących objawów) [pkt]									
<i>Vandenplas 2013 (RCT)</i>	Podejrzenie alergii na BMK (0,5-6 mies.)*	Płacz	1 mies.	4,6 (1,8)	61	1,5 (1,7)	51	3,1 (b/d)	TAK
		Ulewanie		3,0 (1,6)	61	1,8 (1,2)	51	1,2 (b/d)	TAK
		Konsystencja stolca		3,5 (1,3)	61	1,4 (1,6)	51	2,1 (b/d)	TAK
		Wyprysk		1,8 (1,9)	61	1,0 (1,5)	51	0,8 (b/d)	TAK
		Pokrzywka		0,1 (0,5)	61	0 (0,0)	51	0,1 (b/d)	TAK
		Objawy ze strony układu oddechowego		0,8 (0,9)	61	0,4 (0,6)	51	0,4 (b/d)	TAK
		Wynik ogółem	10 mies.	13,79 (1,47)	61	1,96 (2,62)	23	11,83 (b/d)	TAK**

*potwierdzone w czasie badania u 33 chorych

**istotną statystycznie różnicę w porównaniu z wartością początkową obserwowano już po 1. miesiącu stosowania leczenia – w 10. miesiącu wynik był jeszcze niższy, a zatem uznano, że różnica ta również jest istotna statystycznie, mimo że autorzy nie określili istotności statystycznej dla tego okresu obserwacji

***na podstawie informacji przedstawionych przez autorów badania

3.3.1. Rezygnacja z preparatu

Badanie eksperymentalne

W badaniu *Muraro 2012* oceniano także częstość rezygnacji ze stosowanego preparatu w czasie całkowitego okresu obserwacji. U żadnego z badanych nie przerwano stosowania preparatu Nutramigen LGG® Complete. Można zatem wywnioskować, iż oceniana interwencja spotkała się z bardzo dużą akceptacją w badanej populacji. Chęć dalszego stosowania preparatu Nutramigen LGG® Complete jest także najprawdopodobniej powiązana nie tylko z brakiem negatywnych aspektów jego stosowania, ale także z pozytywnym działaniem jakie wykazuje w łagodzeniu objawów alergii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 23.
Częstość rezygnacji z zastosowanej diety

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres)	OBS	NUT+LGG	
			n (%)	N
Częstość rezygnacji z preparatu				

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres)	OBS	NUT+LGG	
			n (%)	N
<i>Muraro 2012 (DBPCFC + faza otwarta)</i>	Alergia na BMK (poniżej 14 r.ż.)	2 dni (DBPCFC i otwarta próba prowokacyjna) + 7 dni (dieta stosowana w domu)	0 (0,0)	31

3.3.2. Parametry antropometryczne

3.3.2.1. Zmiany masy ciała

Badanie eksperymentalne

Średnia zmiana masy ciała po 4 tygodniach stosowania preparatu Nutramigen LGG® Complete wynosiła 457,5 g. Przyrost masy ciała wydaje się zatem prawidłowy (przyjmuje się, że w II kwartale pierwszego roku życia dobowy przyrost powinien wynosić 17-18 g, a w III kwartale 12-13 g) [Lawrence 2005].

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 24.
Wzrost masy ciała w porównaniu z wartością początkową

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres)	OBS	NUT+LGG				IS
			Średnia początkowa (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)	N	
Zmiana masy ciała [g]							
<i>Baldassarre 2010 (RCT)</i>	Podjęzalenie zapalenia jelita wywołanego alergią na BMK (0-12 mies.)	4 tyg.	6145,0 (5403,1; 6886,9)*	12	457,5 (b/d)	12	b/d

*dane dla niemowląt karmionych piersią (13,3%), preparatem Nutramigen LGG® Complete (40%) oraz preparatem Nutramigen® bez dodatku LGG (46,7%)

3.3.2.2. Masa ciała

Badanie eksperymentalne

W badaniu *Vandenplas 2013* oceniano średnią masę ciała w porównaniu z wartością początkową. W 12. miesiącu niemowlęta ważyły średnio 9 738 g. Waga ta mieści się w przyjętych normach [Krawczyński 2017]. Należy jednak mieć na uwadze, że parametr ten powinno się interpretować w odniesieniu do innych parametrów (wiek, wzrost).

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 25.
Zmiana średniej masy ciała w porównaniu z wartością początkową

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres)	OBS	NUT+LGG				Różnica średnich (95% CI)	IS
			Średnia początkowa (95% CI)	N	Średnia końcowa (95% CI)	N		
Masa ciała [g]								
<i>Vandenplas 2013 (RCT)</i>	Podjęzienie alergii na BMK (0,5-6 mies.)*	10 mies.***	5 916 (5 917; 6 119)**	b/d	9 738 (9 452; 10 006)**	b/d	-3 822 (b/d)	b/d

*potwierdzone w czasie badania u 33 chorych

**dane odczytane z wykresu (bardzo niska jakość wykresów szczególnie wpływa na niepewność odczytu)

***ocena w 12. miesiącu życia badanych niemowląt

3.3.3. Obecność krwi utajonej w kale

W badaniu *Baldassarre 2010* krew w stolcu była obecna u wszystkich badanych niemowląt na początku badania. Po 4 tygodniach nie stwierdzono obecności krwi w stolcu u żadnego z niemowląt.

Szczegóły zamieszczono w poniżej tabeli.

Tabela 26.
Liczba badanych, u których nie stwierdzono obecności krwi utajonej w kale

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres)	OBS	NUT+LGG	
			n (%)	N
Liczba badanych, u których nie stwierdzono obecności krwi utajonej w kale				
<i>Baldassarre 2010 (RCT)</i>	Podjęzienie zapalenia jelita wywołanego alergią na BMK (0-12 mies.)	4 tyg.	12 (100,0)	12

3.3.4. Częstość wypróżnień

Badanie eksperymentalne

Przyjmuje się, że u niemowląt karmionych mlekiem modyfikowanym częstość oddawania stolca od urodzenia do 6. miesiąca wynosi średnio 2,0 stolce na dobę, natomiast od 6. do 12. miesiąca 1,8 stolca. Od roku do 3 lat częstość ta wynosi 1,4, a powyżej 3. roku 1 stolec na dobę [BBUK 2010]. Wartości te są zatem bardzo zbliżone do wyników uzyskanych w czasie badania *Muraro 2012*, w czasie którego niemowlęta poniżej 1. r.ż. oddawały średnio 1,9 stolca/dobę, a dzieci w wieku 1-3 lat – 1,7 stolca/dobę.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 27.
Częstość oddawania stolca

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres)	Podgrupa	OBS	NUT+LGG	
				Średnia (SD)	N
Częstość oddawania stolca/dobę					
<i>Muraro 2012</i> (DBPCFC + faza otwarta)	Alergia na BMK (poniżej 14 r.ż.)	<12 mies.	7 dni	1,9 (0,5)	13
		1-3 lata		1,7 (0,9)	17
		11 lat		1,3 (n/d)	1

3.3.5. Stężenie kalprotektyny

Badanie eksperymentalne

W badaniu *Baldassarre 2010* średnie stężenie kalprotektyny na początku badania wynosiło 283,49 µg/g stolca. Po 4 tygodniach postępowania dietetycznego zmniejszyło się średnio o -214,47 µg/g stolca. Zmiana ta była zbliżona do zmiany odnotowanej u niemowląt z alergią karmionych piersią (-225,00 µg/g stolca) po zastosowaniu diety eliminacyjnej. Obniżenie stężenia kalprotektyny jest odpowiedzią na eliminację alergenu, a zarazem istotnym wskaźnikiem złagodzenia stanu zapalnego jelit. Wskazuje się, że stężenie kalprotektyny w zdrowej populacji wynosi (mediana) 192 µg/g i 72 µg/g odpowiednio u niemowląt od urodzenia do 6. miesiąca i od 6. miesiąca do 12. miesiąca życia [Oord 2014].

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Zmiana stężenia kalprotektyny w porównaniu z wartością początkową

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres)	OBS	NUT+LGG				IS
			Średnia początkowa (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)	N	
Zmiana stężenia kalprotektyny [µg/g stolca]							
<i>Baldassarre 2010 (RCT)</i>	Podjęzalenie zapalenia jelita wywołanego alergią na BMK (0-12 mies.)	4 tyg.	283,49 (195,68; 371,30)	12	-214,47 (-283,04; -145,90)	12	TAK*

*na podstawie danych z publikacji

3.3.6. Spożycie i akceptacja preparatu

Badanie eksperymentalne

W badaniu *Muraro 2012* rodzice prowadzili dzienniczki w czasie otwartej fazy, przeprowadzanej w domu, w których oceniali ogólną akceptację i tolerancję preparatu Nutramigen LGG® Complete. Rodzice ocenili preparat jako ogólnie dobry.

Dobowe średnie spożycie preparatu było zbliżone niezależnie od ocenianej grupy wiekowej i wynosiło od 522 do 561 ml. Wartości te były zbliżone do zalecanego dobowego spożycia preparatu wskazanego w ulotce preparatu Nutramigen LGG® Complete.

Badanie obserwacyjne

W obserwacyjnym badaniu *Canani 2018* dobowe spożycie preparatu (mediana) wynosiło 465 ml. Wartość ta jest zbliżona do zalecanego dla dzieci powyżej 1 r.ż. dobowego spożycia preparatu wskazanego w ulotce preparatu Nutramigen LGG® Complete.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 29.
Dobowe spożycie preparatu

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres)	Podgrupa	OBS	NUT+LGG	
				Średnia (SD)	N
Dobowe spożycia preparatu [ml]					
<i>Muraro 2012</i> (DBPCFC + faza otwarta)	Alergia na BMK (poniżej 14 r.ż.)	<12 mies.	7 dni	546 (251)	13
		1-3 lata		522 (132)	17
		11 lat		561 (n/d)	1
<i>Canani 2018</i> (obserwacyjne, prospektywne)	IgE-niezależna alergia na BMK (1-26 mies.)		6 mies.	465 (400; 500)*	14

*mediana (zakres)

3.3.7. Stężenie maślanów w kale

Badanie obserwacyjne

W badaniu *Canani 2018* opisano, że zaobserwowano istotny wzrost stężenia maślanów w kale w porównaniu z wartościami początkowymi. Zwiększenie stężenia maślanów w kale może świadczyć o lepszej skuteczności preparatu w procesie rozwijania tolerancji na BMK.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 30.
Stężenie maślanów w kale

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres [mies.])	OBS	NUT+LGG	
			Mediana (rozstęp ćwiartkowy)	N
Stężenie maślanów w kale [mmol/kg stolca]				
<i>Canani 2018</i> (obserwacyjne, prospektywne)	IgE-niezależna alergia na BMK (1-26 mies.)	6 mies.	6,9 (5,54; 7,79)*	14

*dane odczytane z wykresu

3.3.8. Flora bakteryjna

Badania eksperymentalne

W badaniu *Vandenplas 2013* odnotowano wzrost liczebności szczepu *Lactobacillus* oraz *Clostridium* i *Eubacterium* (typowe dla flory bakteryjnej zdrowych jelit). Szczep *Lactobacillus* przyczynia się do zmniejszenia stężenia kalprotektyny w stolcu.

Autorzy badania *Canani 2016* uznali, że u niemowląt z alergią na BMK mikroflora była istotnie bardziej zróżnicowana niż u dzieci zdrowych. Szczepy bakterii, charakterystyczne dla flory w jelitach u zdrowych niemowląt, występowały mniej obficie u niemowląt z alergią na BMK. Ponadto mikroflora jelit u niemowląt z alergią była bardziej obfita w inne szczepy. Karmienie preparatem Nutramigen LGG® Complete przyczyniło się do istotnego wzrostu szczepów *Blautia*, *Rosenburia* i *Coprococcus*. Według autorów badania Nutramigen LGG® Complete, dzięki temu, że przyczynia się do rozwoju szczepów *Blautia* i *Rosenberia* (o potencjale do produkcji maślanów), wspiera rozwój tolerancji na alergen u niemowląt z alergią na BMK. Zbliżone wnioski wskazano w publikacji *Canani 2018*. W badaniu odnotowano wzrost liczebności szczepów *Lachnospira*, *Ruminococcus* i *Oscillospira*. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie obfitości oligotypów związanych z alergią na BMK w porównaniu z wartościami początkowymi ($p < 0,05$).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Zmiana flory bakteryjnej w porównaniu z wartością początkową

Badanie (metodyka)	Populacja (wiek, zakres)	OBS	Nazwa szczepu	NUT+LGG				Różnica (95% CI)	IS
				Wynik początkowy (SD)*	N	Wynik końcowy (SD)	N		
Zmiana liczebności szczepu**									
<i>Vandenplas 2013 (RCT)</i>	Podejrzanie alergii na BMK (0,5-6 mies.)***	1 mies.	<i>Bifidobacteria</i>	9,57 (1,06)	17	8,55 (1,22)	16	-1,02 (b/d)	b/d
			<i>Lactobacillus</i>	6,90 (1,13)	17	8,65 (0,44)	16	1,75 (b/d)	b/d
			<i>Enterobacteriaceae</i>	8,51 (0,68)	17	8,32 (0,53)	16	-0,19 (b/d)	b/d
			<i>Bacteroides i Prevotella</i>	7,64 (1,31)	17	7,12 (0,95)	16	-0,52 (b/d)	b/d
			<i>Clostridium i Eubacterium</i>	8,59 (1,38)	17	9,63 (0,79)	16	1,04 (b/d)	b/d
			Ogółem	10,32 (0,43)	17	10,22 (0,28)	16	-0,10 (b/d)	b/d
Obfitość flory bakteryjnej w zależności od szczepu (% wszystkich odczytów)									
<i>Canani 2016 (eksperymentalne, z grupą kontrolną)</i>	IgE-zależna alergii na BMK (1-12 mies.)	12 mies.	<i>Blautia</i>	1,3 (2,28)	12	4,52 (2,1)	121	3,22 (b/d)	TAK p<0,01
			<i>Roseburia</i>	2,15 (1,79)	12	5,4 (2,07)	12	3,25 (b/d)	TAK p<0,01
			<i>Coprococcus</i>	0,75 (0,6)	12	1,08 (0,09)	12	0,33 (b/d)	TAK p<0,01

*w publikacji *Vandenplas 2013* przedstawiono średnią i SD

**liczba bakterii po transformacji na skali logarytmicznej została poddana analizie ANCOVA, uwzględniającej wartości początkowe

***potwierdzone w czasie badania u 33 chorych

3.4. Ocena bezpieczeństwa preparatu Nutramigen LGG® Complete na podstawie pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną

Według Cochrane Handbook terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z dobrą praktyką kliniczną zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Ocenę bezpieczeństwa preparatu Nutramigen LGG® Complete przeprowadzono na podstawie pojedynczych ramion, zarówno z badań obserwacyjnych, jak i eksperymentalnych, w zakresie następujących punktów końcowych:

- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- nietolerancja preparatu.

Wyniki zestawiono w poniższych rozdziałach.

3.4.1. Działania niepożądane

Badania eksperymentalne

Zarówno w badaniu *Paparo 2019*, jak i w badaniu *Canani 2017* nie odnotowano działań niepożądanych, odpowiednio w czasie 12 miesięcy i 36 miesięcy.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Populacja (wiek, zakres)	OBS	NUT+LGG	
			n (%)	N
Działania niepożądane ogółem				
<i>Paparo 2019 (RCT)</i>	IgE-zależna Alergia na BMK (6-12 mies.)	12 mies.	0 (0,0)	10
<i>Canani 2017 (RCT)</i>	IgE-zależna alergia na BMK (1-12 mies.)	36 mies.	0 (0,0)	98

3.4.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Badanie eksperymentalne

W badaniu *Muraro 2012* nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane przez cały okres trwania badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Badanie (publikacja)	Populacja (wiek, zakres)	OBS	NUT+LGG	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>Muraro 2012 (DBPCFC + faza otwarta)</i>	Alergia na BMK (poniżej 14 r.ż.)	2 dni (DBPCFC i otwarta próba prowokacyjna) + 7 dni (dieta stosowana w domu)	0 (0,0)	31

3.4.3. Zdarzenia niepożądane

Badanie eksperymentalne

W eksperymentalnym badaniu *Vandenplas 2013* w czasie całego okresu obserwacji zdarzenia niepożądane odnotowano u 64%. Nie sprecyzowano jakie zdarzenia wystąpiły u badanych ani w jaki sposób były definiowane.

Badanie obserwacyjne

W obserwacyjnym badaniu *Canani 2013* w czasie całego okresu obserwacji nie odnotowano zdarzeń niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 33.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Populacja (wiek, zakres)	OBS	NUT+LGG	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem				
<i>Vandenplas 2013 (RCT)</i>	Podjężnienie alergii na BMK (0,5-6 mies.)*	12 mies.	b/d (64)	b/d
<i>Canani 2013 (obserwacyjne, prospektywne z gr. kontrolną)</i>	Alergia na BMK (0-12 mies.)		0 (0,0)	71

*potwierdzone w czasie badania u 33 chorych

3.4.4. Nietolerancja preparatu

Badania eksperymentalne

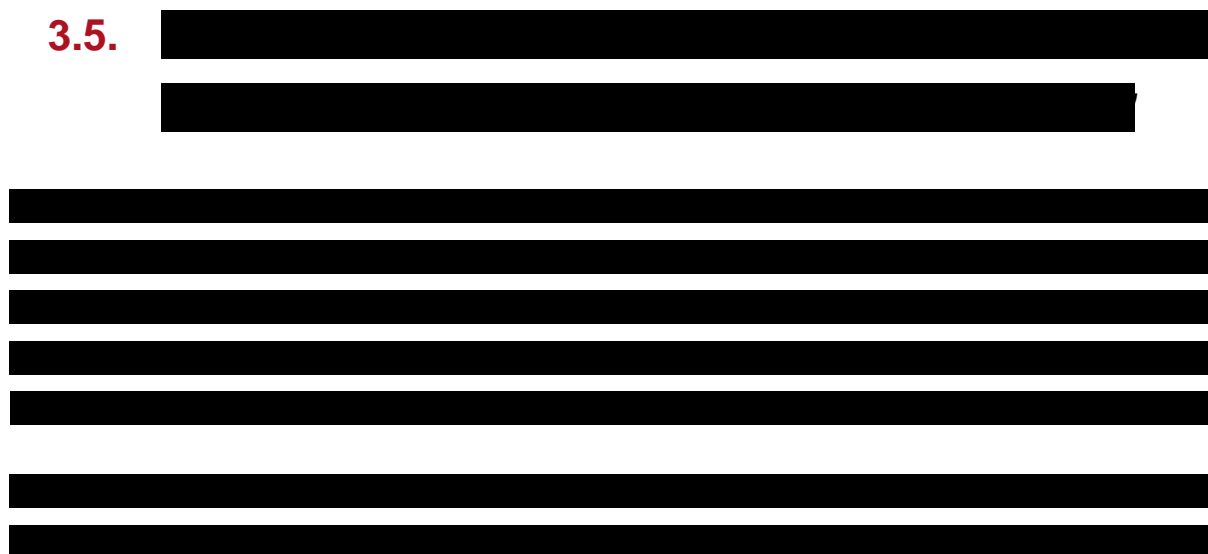
Zarówno w badaniu *Paparo 2019*, jak i w badaniu *Canani 2017* nie odnotowano nietolerancji preparatu, odpowiednio w czasie 12 miesięcy i 36 miesięcy.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Częstość występowania nietolerancji preparatu

Badanie (publikacja)	Populacja (wiek, zakres)	OBS	NUT+LGG	
			n (%)	N
Nietolerancja preparatu				
<i>Paparo 2019 (RCT)</i>	IgE-zależna alergia na BMK (6-12 mies.)	12 mies.	0 (0,0)	10
<i>Canani 2017 (RCT)</i>	IgE-zależna alergia na BMK (1-12 mies.)	36 mies.	0 (0,0)	98

3.5.



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

3.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana wyłącznie na podstawie danych z bazy WHO UMC. Na pozostałych przeszukiwanych stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne (EMA, FDA, ADRReports i URPLW MiPB) nie odnaleziono doniesień na temat działań lub zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych po zastosowaniu preparatu Nutramigen® (wyszukiwanie przeprowadzono ogólnie dla preparatu Nutramigen®, niezależnie od zawartości szczepu LGG).

3.6.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu Nutramigen®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy**

preparatem Nutramigen®, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących preparat Nutramigen®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2
Zaburzenia psychiczne	4
Zaburzenia układu nerwowego	20
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia serca	15
Zaburzenia naczyniowe	11
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	16
Zaburzenia żołądka i jelit	52
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	43
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	63
Badania diagnostyczne	5
Procedury medyczne i chirurgiczne	1

U chorych stosujących preparat Nutramigen® najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia żołądka i jelit (52 przypadki), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (43 przypadki) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (63 przypadki).

4. Ograniczenia




Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- Nie odnaleziono badań w populacji innej niż alergia na BMK (pozostałej części populacji docelowej., tj. nietolerancja laktozy i sacharozy oraz nadwrażliwość na białko sojowe), przy czym należy zauważyć, że preparat Nutramigen LGG®

Complete nie zawiera w swoim składzie laktozy, sacharozy ani źródeł innych białek (w tym soi), dlatego zasadnym wydaje się stosowanie niniejszego środka spożywczego również u niemowląt oraz dzieci w tych populacjach na zasadach opisanych w obowiązujących wytycznych klinicznych. Należy także zauważyć, że nietolerancja laktozy czy sacharozy oraz nadwrażliwość na soję mogą współistnieć z alergią na BMK. Przykładowo, nawet do 60% chorych z alergią na BMK reaguje alergicznie na białko soi, szczególnie w wieku poniżej 6 miesiąca życia [Walsh 2016], a u chorych z enteropatią i biegunką na tle alergii pokarmowej może dojść do wystąpienia wtórnej nietolerancji laktozy [ESPHAGAN 2012]. Podgrupy te stanowią zatem niewielką część populacji docelowej.

- W badaniu *THIN* podano, że w grupie kontrolnej stosowano preparat Aptamil pepti®. Preparat ten na rynku polskim funkcjonuje pod nazwą Bebilon pepti DHA® co potwierdza analiza składów obydwu produktów, dostępnych na etykietach tych produktów
- W badaniu *THIN* obliczano częstość występowania leczenia zakończonego sukcesem u wszystkich chorych, tj. również u tych, którzy w trakcie badania zmienili preparat.
- W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań eksperymentalnych bezpośrednio porównujących preparat Nutramigen LGG® Complete oraz preparat Bebilon pepti DHA®, przy czym uwzględniono badanie przeprowadzone na podstawie rejestru, w którym takie porównanie wykonano. Badanie cechuje wysoka liczebność populacji, która znacznie przewyższa liczebność populacji z badań włączonych w ramach przeglądu systematycznego niniejszej analizy. Na jego korzyść przemawia fakt, że jest to bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji i komparatora z badania *THIN* cechuje wyższa jakość niż potencjalne porównanie pośrednie tych preparatów.
- Autorzy badania *THIN* wskazali, że ograniczeniem badania jest fakt, iż badanie zostało wykonane na populacji 940 dzieci z podejrzeniem alergii na BMK, które leczono na podstawie występujących objawów. Zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów w Wielkiej Brytanii w ten właśnie sposób (tj. na podstawie objawów) dokonuje się rozpoznania alergii na BMK. Niesie to jednak ze sobą ryzyko, że nie wszystkie przypadki zostały rozpoznane poprawnie. W związku z tym analizę w badaniu *THIN* wykonano na podstawie nie tylko rozpoznanych, ale i domniemanych przypadków alergii na BMK, a analiza nie uwzględniała wpływu innych czynników, które mogą wpłynąć na wyniki, takich jak np. patologia choroby

podstawowej. Niemniej, efekty działania preparatu są klinicznie istotne, a ponadto według oszacowanej retrospektywnie mocy statystycznej badania, aby wykazać z 95% prawdopodobieństwem (błąd typu 1, p-wartość=0,05) przewagę w odsetku chorych z odniesionym sukcesem leczenia w 24. miesiącu, wystarczą grupy o liczebności 272 badanych (faktyczna liczebność grup była znacznie wyższa). Według autorów badania konieczny jest dłuższy okres obserwacji, aby wykazać, czy efekt ten utrzymuje się w czasie. Należy jednak zauważyć, że wyniki badania *THIN* są zgodne z wynikami badań włączonych na podstawie przeglądu systematycznego, również w okresie do 24 miesięcy. Wzmacnia to zatem wiarygodność analizy przeprowadzonej w badaniu *THIN*. Ponadto domniemane przypadki alergii na BMK nie są ograniczeniem w analizie, ponieważ populację docelową stanowią m.in. niemowlęta i dzieci z objawami alergii na BMK (bez konieczności jej potwierdzenia testami).

- Autorzy badania *THIN* wskazali, że w niektórych przypadkach niektóre wyniki mogły nie zostać odpowiednio zarejestrowane lub zostały zarejestrowane błędnie, a wyniki dla niemowląt, które zmieniły początkowo przyjmowany preparat, zostały wyłączone z analizy.
- Autorzy badania *THIN* wskazali, że rejestr zawiera informacje odnośnie wypisanych recept, jednak nie precyzuje, czy zostały one zrealizowane ani nie opisuje szczegółowo stosowania się badanych do zaleceń lekarskich.
- Do analizy włączono tylko jedno badanie obserwacyjne bezpośrednio porównujące preparat Nutramigen LGG® Complete oraz preparat Babilon pepti DHA® opublikowane w postaci pełnotekstowej 

. W czasie przeglądu nie odnaleziono badań eksperymentalnych dla tego porównania. Wyniki analizy uzupełnione są jednak o dane z pojedynczych ramion zarówno badań obserwacyjnych, jak i eksperymentalnych. Ponadto badanie bezpośrednio porównujące preparat Nutramigen LGG® Complete oraz preparat Babilon pepti DHA® stanowi dowód wysokiej jakości, m.in. ze względu na znaczną liczebność populacji, długi okres obserwacji i wieloośrodkowość. Jest to także pierwsze badanie w Wielkiej Brytanii oceniające ścieżkę leczenia oraz jego rezultaty

u niemowląt z alergią na BMK w czasie 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Badanie wykorzystuje dane z rzeczywistej praktyki klinicznej pochodzące z narodowego rejestru *THIN*, zawierającego rekordy dla ponad 11 milionów badanych z Wielkiej Brytanii. Szacunki zaprezentowane w badaniu zostały przedstawione na podstawie systematycznej analizy charakterystyki badanych oraz wyników leczenia. Należy mieć jednak na uwadze, że informacje prezentowane w bazie zbierane są przez lekarzy internistów nie dla celów badawczych, a leczniczych, dlatego terminologia przez nich stosowana oraz opisy objawów nie są zwalidowane. Niemniej odzwierciedlają one prawdziwą dokumentację prowadzoną w praktyce klinicznej.

- W części badań kryterium wykluczenia stanowiła nietolerancja laktozy.
- W części badań oceniano niewielką liczbę chorych, co może wpływać na uzyskane wyniki. Należy jednak zauważyć, że ogólne wnioski płynące z badań, co do skuteczności w uzyskiwaniu tolerancji, łagodzenia objawów alergii czy poprawie funkcjonowania układu pokarmowego w czasie stosowania preparatu Nutramigen LGG® Complete są spójne i wskazują na korzyści wynikające z leczenia.
- Autorzy publikacji *Canani 2016* wskazują, że grupa oceniana w badaniu została wybrana na podstawie próbek kału od niemowląt z rozpoznaniem alergii na BMK. Populacja nie była jednak zróżnicowana (niemowlęta z Włoch, mało zróżnicowane etnicznie i rasowo, o podobnym wpływie środowiskowym), co mogło mieć wpływ na zminimalizowanie zmienności osobniczej. Autorzy niniejszej analizy podkreślają jednak, że inne badania włączone do analizy potwierdzają skuteczność ocenianej interwencji, niezależnie od rasy czy etniczności analizowanej grupy badanych.
- Autorzy badania *Canani 2017* wskazują, że konieczne jest przeprowadzenie badania w okresie obserwacji powyżej 36 miesięcy (w omawianej publikacji przedstawione dane dla takiego właśnie okresu), aby zweryfikować, czy uzyskanie tolerancji i zmniejszenie częstości występowania objawów alergii utrzymuje się po tym okresie. Należy jednak zauważyć, że okres ten jest stosunkowo długi i wydaje się wystarczający, aby wykazać rozwój tolerancji na alergen, tym bardziej, że u większości dzieci w 4.-5. roku życia rozwinęła się już tolerancja na BMK.
- W badaniu *Vandenplas 2013* u 32,8% badanych nie przeprowadzono próby prowokacyjnej mającej na celu potwierdzenie alergii na BMK, ze względu na brak zgody rodziców (mimo takiego wymogu, opisanego w kryteriach włączenia). Ponadto wśród badanych, u których wykonano próbę (44 badanych), nie stwierdzono alergii na BMK u 25% niemowląt. Wyniki przedstawiono również dla niemowląt, u których nie przeprowadzono próby, a zatem nie ma pewności, jaki

odsetek faktycznie miał alergię na BMK. Należy jednak zauważyć, że wszyscy badani wykazywali objawy alergiczne na początku badania, a zatem populacja ta jest zgodna z wnioskowaną.

- W badaniu *Baldassarre 2010* charakterystykę badanych przyjmujących preparat Nutramigen LGG[®] Complete podano łącznie z badanymi przyjmującymi Nutramigen[®] bez szczepu LGG oraz niemowlętami karmionymi piersią. Są to jednak dane początkowe i wszystkie dotyczą niemowląt z alergią – wyniki leczenia dla ocenianej interwencji podano oddzielnie, umożliwiając wyciągnięcie wniosków tylko dla preparatu Nutramigen LGG[®] Complete.
- Część danych odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi ryzyko niepewności.
- W badaniu *Sánchez-Valverde 2019* nie podano danych demograficznych dla grup w zależności od stosowanego preparatu, a jedynie w zależności od rodzaju alergii na BMK (IgE-zależnej lub IgE-niezależnej). Fakt ten wynikał z przyjętego założenia autorów badania, tj. określenia czynników przyspieszających nabycie tolerancji na alergen, nie zaś ocenę preparatów EHF. Skuteczność tych preparatów (wyniki podane dla badanych przyjmujących Nutramigen LGG[®] Complete) stanowiła jeden ze zidentyfikowanych czynników, ale nie stanowiła celu badania.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo postępowania dietetycznego preparatem Nutramigen LGG[®] Complete w porównaniu z preparatem Bebilon pepti DHA[®] u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie preparatu Nutramigen LGG[®] Complete w praktyce klinicznej.

Do analizy włączono jedno badanie pełnotekstowe porównujące bezpośrednio badaną interwencję i komparator oraz badania, z których wykorzystano jedynie pojedyncze ramiona, na podstawie których przedstawiono dodatkowe wyniki dla produktu Nutramigen LGG[®] Complete. [REDACTED]

Nutramigen LGG[®] Complete vs Bebilon pepti DHA[®] – porównanie bezpośrednie

Ocena skuteczności

W grupie przyjmującej Nutramigen LGG[®] Complete rzadziej niż w grupie przyjmującej Bebilon pepti DHA[®] **dochodziło do zmiany preparatu (zmiany nie dokonano u 76% niemowląt z grupy badanej w porównaniu z 69% z grupy kontrolnej), a różnica między grupami była istotna statystycznie**. Sukces leczenia odnotowano u 77% niemowląt i dzieci stosujących preparat Nutramigen LGG[®] Complete oraz u 63% badanych przyjmujących Bebilon pepti DHA[®], a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę interwencji. Znamienne statystycznie różnicę obserwowano już od 3. miesiąca terapii.

W 24. miesiącu leczenia **objawy ze strony układu pokarmowego występowały rzadziej w grupie badanej (3%) niż w grupie kontrolnej (6%)**. Częstość występowania poszczególnych objawów alergii ze strony układu pokarmowego oceniano dla całego okresu obserwacji (tj. wystąpienie co najmniej raz w ciągu 24 miesięcy). Jedynie krew w stolcu występowała w tym czasie istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 32% i 22%). W odniesieniu do tego punktu końcowego obserwowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy badanej już na początku badania, a zatem wynik ten jest obarczony niepewnością. W tym samym okresie w grupie badanej rzadziej niż w grupie kontrolnej obserwowano wymioty i biegunkę (odpowiednio 16% i 28%). Niska wartość NNT w przypadku tego punktu końcowego świadczy o dużej sile interwencji. Pozostałe objawy ze strony układu pokarmowego występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach. Kluczowy do wnioskowania o skuteczności preparatu Nutramigen LGG[®] Complete jest jednak wynik po 24 miesiącach, gdyż na jego podstawie można wnioskować, że tylko u nieznacznego odsetka chorych objawy te występowały po zastosowaniu terapii, a dodatkowo był to odsetek znamienne mniejszy niż w grupie kontrolnej.

Wyprysk w 24. miesiącu odnotowano znamienne statystycznie rzadziej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, tj. odpowiednio u 5% i 16%.

Po 24 miesiącach astmę obserwowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, niezależnie od występowania pokrzywki na początku badania. Ogółem astma występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (3% vs 7%).

Nutramigen LGG® Complete był stosowany istotnie statystycznie krócej niż Bebilon pepti DHA®, co może świadczyć o większej skuteczności preparatu Nutramigen LGG® Complete, tj. o szybszym uzyskiwaniu tolerancji na alergen.

W grupie stosującej preparat Nutramigen LGG® Complete liczba przepisywanych leków w związku z objawami alergii była niższa niż w grupie przyjmującej preparat Bebilon pepti DHA®. Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej wykazano w przypadku doustnych i wziewnych leków przeciwhistaminowych, emolientów, kremów przeciwzakaźnych lub inhibitorów kalcyneuryny stosowanych miejscowo, steroidów stosowanych miejscowo oraz leków na astmę. Oznacza to, że w czasie leczenia preparatem Nutramigen LGG® Complete rzadziej niż w czasie leczenia Bebilon pepti DHA® konieczne było stosowanie leków łagodzących objawy alergii.

Ocena bezpieczeństwa

W czasie 24 miesięcy nie odnotowano występowania działań niepożądanych zarówno w grupie przyjmującej Nutramigen LGG® Complete, jak i w grupie stosującej Bebilon pepti DHA®. Nie stwierdzono więc różnic między grupami.

Ocena skuteczności preparatu Nutramigen LGG® Complete na podstawie pojedynczych ramion z badań eksperymentalnych i obserwacyjnych

Nabycie tolerancji na alergen

W badaniu eksperymentalnym *Canani 2016* tolerancję na BMK po 12 mies. leczenia preparatem Nutramigen LGG® Complete uzyskało 42% badanych z IgE-zależną alergią na BMK. Rozwój tolerancji na BMK może być wspierany przez wpływ na skład flory bakteryjnej jelit. W tym samym okresie obserwacji w badaniach randomizowanych u niemowląt z IgE-zależną alergią na BMK tolerancję uzyskało 40-60%. Rozbieżność ta może być spowodowana zróżnicowanym wiekiem uczestników badań – uzyskanie tolerancji po 12 mies. było bardziej prawdopodobne u starszych niemowląt niż w przypadku młodszych niemowląt. Po 24 mies. i po 36 mies. leczenia tolerancja rozwinęła się odpowiednio u 69% i 80% niemowląt.

Po 12 mies. postępowania dietetycznego w obserwacyjnym badaniu *Canani 2013* tolerancja na BMK rozwinęła się u 79% badanych. U badanych z alergią IgE-niezależną odsetek ten był wyższy (niemal 89%), a u niemowląt z alergią IgE-zależną wynosił 56%. W badaniu obserwacyjnym *Sánchez-Valverde 2019* tolerancję na alergen nabyło 93,4% badanych, jednak nie sprecyzowano dokładnie okresu obserwacji.

Wyniki testów alergicznych

W randomizowanym badaniu *Canani 2017* odsetek badanych z dodatnim wynikiem testu skórniego zmniejszał się z każdym rokiem (wyniki dostępne do 36. miesiący). Po 3 latach badania dodatni wynik testu skórniego odnotowano u mniej niż 19% chorych.

W czasie pierwszej wizyty w obserwacyjnym badaniu *Canani 2013* u niemowląt z IgE-zależną alergią na BMK dodatni wynik testu skórniego odnotowano u 89% badanych. Po 12 mies. leczenia odsetek ten zmniejszył się do 56%. Różnica w porównaniu z wartością początkową była istotna statystycznie. W czasie pierwszej wizyty w badaniu *Canani 2013* u niemowląt z IgE-niezależną alergią na BMK dodatni wynik atopowego testu płatkowego odnotowano u 66% badanych. Po 12 mies. leczenia odsetek niemowląt z dodatnim wynikiem testu skórniego zmniejszył się istotnie statystycznie w porównaniu do wartości początkowej do 18%.

Zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego

U dzieci w wieku 4-6 lat, u których w 1. roku życia odnotowano alergię, lecz w czasie włączenia do badania, po co najmniej 12 miesiącach, uprzedniej terapii nie wykazywały objawów alergii, zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego ogółem występowały u 16% badanych dzieci, z czego do najczęstszych należały: ból brzucha (7%), zaparcia (6%) oraz aerofagia (6%). Średnia częstość występowania zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego wynosiła 0,16, z uwzględnieniem długości okresu obserwacji.

Objawy alergii

W badaniu randomizowanym *Paparo 2019* w 12. miesiącu leczenia nie obserwowano przedmiotowych i podmiotowych objawów alergicznych u żadnego z badanych. W eksperymentalnym badaniu *Muraro 2012* nie odnotowano reakcji alergicznych na preparat.

W eksperymentalnym badaniu *Canani 2017* w 36. miesiącu nieżyt nosa i spojówek oraz pokrzywkę obserwowano u 2%, natomiast wyprysk i astmę odnotowano u 1% badanych. W badaniu tym przedstawiono również wyniki po 24 miesiącach, dzięki czemu możliwe jest ich odniesienie do wyników przedstawionych w badaniu *THIN* o tym samym okresie obserwacji, w którym porównano preparat Nutramigen LGG® Complete oraz Bebilon pepti DHA®. Po 24 miesiącach wyprysku nie odnotowano u żadnego z badanych, a pokrzywkę i astmę u 2%. W badaniu *THIN* odsetki te w grupie badanej wynosiły odpowiednio 5%, 0% i 2,8%. Na podstawie tych wyników można wnioskować o porównywalnie niskim odsetku

chorych, u których występowała astma, co może wskazywać na wysoką wiarygodność danych rejestru *THIN* w tym zakresie.

Przez 36 miesięcy badania *Canani 2017* łączny odsetek innych alergii pokarmowych wynosił 33% (w tym innych alergii z objawami alergii 49%), a zdarzenia alergiczne ogółem odnotowano u 23,5%. Należy mieć jednak na uwadze, że dane te podano dla całego okresu badania, niezależnie od czasu, kiedy wystąpiły. Ocena na podstawie tych punktów końcowych może nie być zatem miarodajna.

Wynik SBS

W badaniu eksperymentalnym *Vandenplas 2013* wynik SBS uległ poprawie w zakresie wszystkich objawów już po pierwszych 4 miesiącach terapii. Różnica w porównaniu z wartością początkową była istotna statystycznie. Ponadto na podstawie dyskusji klinicystów biorących udział w badaniu ustalono, że różnica >3 pkt. w skali SBS ma znaczenie w praktyce – różnicę taką odnotowano w przypadku płaczu oraz wyniku ogółem.

Rezygnacja z preparatu

W badaniu eksperymentalnym *Muraro 2012* u żadnego z badanych nie przzerwano stosowania preparatu Nutramigen LGG® Complete w czasie całego okresu obserwacji. Można zatem wywnioskować, iż preparat ten spotkał się z wysoką akceptacją w badanej populacji. Chęć dalszego stosowania preparatu Nutramigen LGG® Complete jest także najprawdopodobniej powiązana nie tylko z brakiem negatywnych aspektów jego stosowania, ale także z pozytywnym działaniem jakie wykazuje w łagodzeniu objawów alergii.

Parametry antropometryczne

W badaniu eksperymentalnym *Baldassarre 2010* średnia zmiana masy ciała po 4 tyg. stosowania preparatu Nutramigen LGG® Complete wynosiła 457,5 g. Przyrost masy ciała wydaje się zatem prawidłowy (przyjmuje się, że w II kwartale pierwszego roku życia dobowy przyrost powinien wynosić 17-18 g, a w III kwartale 12-13 g) [Lawrence 2005]. W badaniu eksperymentalnym *Vandenplas 2013* oceniano średnią masę ciała w porównaniu z wartością początkową. W 12. mies. niemowlęta ważyły średnio 9 738 g. Waga ta mieści się w przyjętych normach [Krawczyński 2017].

Obecność krwi w kale

W eksperymentalnym badaniu *Baldassarre 2010* krew w stolcu była obecna u wszystkich badanych niemowląt na początku badania, natomiast po 4 tyg. leczenia nie stwierdzono obecności krwi w stolcu u żadnego z niemowląt.

Częstość wypróżnień

W eksperymentalnym badaniu *Muraro 2012* częstość oddawania stolca była zbliżona do wartości typowych dla niemowląt karmionych mlekiem modyfikowanym.

Stężenie kalprotektyny

W eksperymentalnym badaniu *Baldassarre 2010* średnie stężenie kalprotektyny na początku badania wynosiło 283,49 µg/g stolca. Po 4 tyg. postępowania dietetycznego zmniejszyło się średnio o -214,47 µg/g stolca, a zmiana ta była zbliżona do zmiany odnotowanej u niemowląt z alergią karmionych piersią (-225,00 µg/g stolca) po zastosowaniu diety eliminacyjnej.

Spożycie i akceptacja preparatu

W eksperymentalnym badaniu *Muraro 2012* rodzice ocenili preparat Nutramigen LGG® Complete jako ogólnie dobry. Dobowe średnie spożycie preparatu było zbliżone niezależnie od ocenianej grupy wiekowej i wynosiło od 522 do 561 ml. Wartości te były zbliżone do zalecanego przez producenta dobowego spożycia preparatu.

W obserwacyjnym badaniu *Canani 2018* mediana dobowego spożycia preparatu wynosiła 465 ml. Wartość ta jest zbliżona do zalecanego przez producenta dla dobowego spożycia preparatu.

Stężenie maślanów w kale

W obserwacyjnym badaniu *Canani 2018* opisano, że zaobserwowano istotny wzrost stężenia maślanów w kale w porównaniu z wartościami początkowymi, co może świadczyć o skuteczności preparatu w procesie rozwijania tolerancji na BMK.

Flora bakteryjna

W eksperymentalnym badaniu *Vandenplas 2013* u niemowląt leczonych preparatem Nutramigen LGG® Complete odnotowano wzrost liczebności szczepów, które *przyczyniają* się do zmniejszenia stężenia kalprotektyny w stolcu.

Zgodnie z wnioskami autorów eksperymentalnego badania *Canani 2016* karmienie preparatem Nutramigen LGG® Complete przyczyniło się do istotnego wzrostu szczepów mających potencjał do produkcji maślanów i wspierających rozwój tolerancji na alergen u niemowląt z alergią na BMK. Zbliżone wnioski wskazano w obserwacyjnym badaniu *Canani 2018*.

Ocena bezpieczeństwa preparatu Nutramigen LGG® Complete na podstawie pojedynczych ramion z badań eksperymentalnych i obserwacyjnych

Działania niepożądane

W eksperymentalnym badaniu *Paparo 2019* i w eksperymentalnym badaniu *Canani 2017* nie odnotowano działań niepożądanych, odpowiednio w czasie 12 mies. i 36 mies.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W eksperymentalnym badaniu *Muraro 2012* nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane przez cały okres trwania badania (9 dni).

Zdarzenia niepożądane

W eksperymentalnym badaniu *Vandenplas 2013* w czasie całego okresu obserwacji (12 mies.) zdarzenia niepożądane odnotowano u 64%. Nie sprecyzowano jakie zdarzenia wystąpiły u badanych ani w jaki sposób były definiowane.

W obserwacyjnym badaniu *Canani 2013* w czasie całego okresu obserwacji (12 mies.) nie odnotowano zdarzeń niepożądanych.

Nietolerancja preparatu

W eksperymentalnych badaniach *Paparo 2019* i *Canani 2017* nie odnotowano nietolerancji preparatu, odpowiednio w czasie 12 mies. i 36 mies.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie danych z bazy WHO UMC. U chorych stosujących preparat Nutramigen® najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia żołądka i jelit (52 przypadki), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (43 przypadki) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (63 przypadki).

Wnioski

Analiza skuteczności preparatu Nutramigen LGG® Complete wykazała znamienne przewagę nad preparatem Bebilon pepti DHA® dla kluczowych efektów zdrowotnych (brak konieczności zmiany preparatu, leczenie zakończone sukcesem, krótszy czas leczenia, niższa częstość występowania objawów alergicznych, rzadziej stosowane leki łagodzące objawy alergii). Analiza bezpieczeństwa wykazała, że preparaty te są porównywalne. Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Nutramigen LGG® Complete potwierdzono na podstawie pojedynczych ramion badań eksperymentalnych i obserwacyjnych.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie preparatu Nutramigen LGG® Complete w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczniejszą metodę postępowania dietetycznego w alergii na BMK niż preparat Bebilon pepti DHA®.

6. Dyskusja

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na pojedynczych ramionach z badań eksperymentalnych (w tym randomizowanych) oraz obserwacyjnych oraz na podstawie danych z rejestru z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne, jak i badania obserwacyjne na

dużej i różnorodnej populacji chorych²⁶. Ponadto stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach klinicznych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Ograniczenie stanowi fakt, iż nie odnaleziono badań dla wszystkich subpopulacji (tj. u niemowląt i dzieci z nietolerancją sacharozy, laktozy czy nadwrażliwością na inne białka, np. soję). Jednak należy mieć na uwadze, że w tych podgrupach jest już obecnie refundowany preparat Nutramigen LGG® (o niezmodyfikowanym składzie), a zatem w czasie podejmowania decyzji refundacyjnej uznano, że stosowanie tego produktu jest zasadne również w tych populacjach. Preparat Nutramigen LGG® Complete nie zawiera tych alergenów w swoim składzie, więc podejście to wydaje się uzasadnione. Ponadto nietolerancja laktozy czy sacharozy oraz nadwrażliwość na soję mogą współistnieć z alergią na BMK. Przykładowo, nawet do 60% chorych z alergią na BMK reaguje alergicznie na białko soi, szczególnie w wieku poniżej 6 miesięcy życia [Walsh 2016], a u chorych z enteropatią i biegunką na tle alergii pokarmowej może dojść do wystąpienia wtórnej nietolerancji laktozy [ESPHAGAN 2012]. Podkreślić należy również, że populacja z alergią na BMK stanowi najliczniejszą grupę w populacji docelowej.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno opracowanie wtórne, którego wnioski są spójne z wnioskami niniejszej analizy, a mianowicie, że dodatek probiotyku może zmniejszyć nasilenie objawów i wspierać rozwój długoterminowej tolerancji na BMK oraz inne alergeny.

W czasie przeglądu rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano jedno trwające jeszcze badanie, w których oceniano preparat Nutramigen LGG® Complete. Status tego badania jest nieznan.

Wnioski wynikające z oceny skuteczności praktycznej i eksperymentalnej wydają się spójne i potwierdzają skuteczność preparatu Nutramigen LGG® Complete w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci z alergią na BMK.

²⁶ w badaniu *Canani 2013*, mimo że badanie nie było zaślepienie, wszystkie analizy statystyczne zostały wykonane przez statystyka zaślepieniego pod kątem przydziału chorych do grup, co podnosi jakość otrzymanych wyników

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na przewagę skuteczności preparatu Nutramigen LGG® Complete nad preparatem Bebilon pepti DHA®. Bezpieczeństwo stosowania obu preparatów w analizowanym wskazaniu jest porównywalne. Wnioski te potwierdzają również dane z pojedynczych ramion z badań obserwacyjnych i eksperymentalnych – odsetek chorych uzyskujących sukces terapeutyczny w rejestrze *THIN* oraz tych, u których udało się uzyskać tolerancję na BMK w badaniach włączonych na podstawie przeglądu systematycznego są wysokie i porównywalne, co świadczy o wysokiej skuteczności ocenianego preparatu oraz pozwala wnioskować o wysokiej jakości danych. Ponadto zgodnie z wynikami pojedynczych ramion z badań obserwacyjnych i eksperymentalnych szczep LGG korzystnie wpływa na rozwój tolerancji na BMK u niemowląt, między innymi poprzez zwiększenie produkcji maślanów oraz modyfikację mikroflory jelit. Mimo że wnioski dotyczące mikroflory jelitowej zostały opracowane na podstawie niewielkiej populacji, to potwierdzają je wyniki innych badań (w tym badania *THIN*), w których tolerancja nabywana jest u znacznego odsetka chorych, większego niż w przypadku stosowania preparatu Nutramigen® bez szczepu LGG lub komparatora – preparatu Bebilon pepti DHA®. Ponadto preparat Nutramigen LGG® Complete odróżnia od preparatu Bebilon pepti DHA® brak zawartości laktozy w składzie, co umożliwia stosowania go także u niemowląt z nietolerancją laktozy.

Jak wskazują wyniki analizy, preparat Nutramigen LGG® Complete przyspiesza nabywanie tolerancji u niemowląt z alergią na BMK, a ponadto zmniejsza ryzyko tzw. marszu alergicznego. Termin „marszu alergicznego” odnosi się do progresji chorób atopowych, charakteryzujących się typową sekwencją odpowiedzi przeciwciał IgE i objawami klinicznymi, które pojawiają się we wczesnym okresie życia i mogą utrzymywać się przez lata lub dekady [Anagnostou 2015]. Udowodniono, że nabywanie tolerancji u dzieci z IgE-zależną alergią na BMK charakteryzuje się odmiennym wzorcem metylacji DNA cytokin zarówno Th1, jak i Th2. Poziom metylacji genów cytokin Th1 i Th2 różnił się istotnie między dziećmi z alergią na BMK leczonymi preparatem Nutramigen LGG® Complete, a dziećmi z alergią na BMK leczonymi innymi preparatami, przemawiając na korzyść ocenianego w analizie preparatu. Wśród wszystkich czynników potencjalnie wpływających na ten efekt epigenetyczny stosowanie preparatu Nutramigen LGG® Complete było najsilniejszą zmienną. Zmiany epigenetyczne w metylacji DNA mogą regulować ekspresję genów związanych z alergią, w związku z tym metylacja DNA może być istotnym celem zapobiegania i leczenia alergii na BMK [Canani

2015]²⁷. Udowodniono również, że dodanie LGG przyczynia się do zmniejszenia ryzyka rozwoju innych chorób alergicznych u dzieci chorych na IgE-zależną alergię na BMK, u których doszło do rozwoju marszu alergicznego [Gil 2019].

Nadwrażliwość na alergeny pokarmowe we wczesnym dzieciństwie jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia nadwrażliwości na alergeny wdychane oraz rozwój astmy w późniejszych etapach życia. Ponadto alergja pokarmowa powoduje cięższy przebieg astmy, z czym wiążą się częstsze hospitalizacje oraz jest czynnikiem powodującym jej destabilizację. Z kolei astma stanowi poważny czynnik ryzyka reakcji alergicznych na żywność o ciężkim nasileniu [Krogulska 2015].

U chorych z astmą 5-krotnie częściej występują nieprawidłowe reakcje związane z pokarmem w porównaniu z ogólną populacją. Szacuje się, że od 2% do 73% chorych z astmą może być dotkniętych zaostrzeniami choroby wywołanymi przez żywność [Krogulska 2015].

Skuteczność preparatu Nutramigen LGG® Complete wykazano zarówno w populacji niemowląt z alergią IgE-zależną, jak i IgE niezależną, mimo że w przypadku pierwszego rodzaju istnieje większe ryzyko rozwoju innych alergii. Należy mieć również na uwadze przewagę preparatu Nutramigen LGG® Complete nad preparatem Bebilon pepti DHA® w zakresie czasu stosowania diety eliminacyjnej, który jest istotnie statystycznie krótszy w przypadku ocenianej interwencji. Oznacza to, że tolerancja na alergen rozwija się szybciej w przypadku stosowania preparatu Nutramigen LGG® Complete, co z kolei przekłada się na niższe koszty związane z koniecznością postępowania dietetycznego. Jest to szczególnie istotne z uwagi na wysoką uciążliwość objawów alergii, takich świąd (szczególnie dokuczliwy u niemowląt), atopowe zapalenie skóry czy dolegliwości ze strony układu pokarmowego lub astmę. Uciążliwość ta wpływa również bezpośrednio na rodziców dzieci z alergią, ze względu na zwiększenie stresu i niepokoju oraz ze względu na ograniczenia i zmiany w codziennej aktywności rodziny. Preparat Nutramigen LGG® Complete, dzięki wysokiej skuteczności w uzyskiwaniu tolerancji na BMK, co przekłada się na zapobieganie rozwojowi tzw. marszu alergicznego. Ponadto niweluje objawy alergii i wpływa na poprawę jakości życia, która jest obniżona nie tylko u dziecka, ale także i u opiekunów.

²⁷ mechanizmy epigenetyczne oraz rozwój parametrów układu immunologicznego nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy – wskazane punkty końcowe mają charakter zastępczych punktów końcowych, o większym znaczeniu w zakresie poznawania mechanizmów wpływających na rozwój i przebieg alergii niż w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatów mlekozastępczych – w analizie uwzględniono punkty końcowe o większym znaczeniu klinicznym

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 37

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla preparatu Nutramigen LGG® Complete w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health i EU Clinical Trials Register</i>							
<i>Epigenetic effects elicited by Lactobacillus GG in children with cow's milk allergy: a possible effect of atopic march</i>	NCT02062476	Nieznany	Federico II University	Randomizowane, otwarte	Ocena wpływu szczepu LGG stosowanego wraz z preparatem EHF (Nutramigen®) m.in. nabywanie tolerancji na BMK.	Lipiec 2013	Sierpień 2014

Data ostatniego wyszukiwania: 21.05.2019

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 38.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Medline [All Fields]	The Cochrane Library [All text]	Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	Nutramigen OR "extensively hydrolyzed formula" OR "extensively hydrolyzed formulas" OR "extensively hydrolyzed formulae" OR "extensively hydrolyzed casein formula" OR "extensively hydrolyzed casein formulas" OR "extensively hydrolyzed casein formulae" OR "hydrolyzed infant formula" OR "hydrolyzed infant formulas" OR "hydrolyzed infant formulae" OR "extensively hydrolysed formula" OR "extensively hydrolysed formulas" OR "extensively hydrolysed formulae" OR "extensively hydrolysed casein formula" OR "extensively hydrolysed casein formulas" OR "extensively hydrolysed casein formulae" OR "hydrolysed infant formula" OR "hydrolysed infant formulas" OR "hydrolysed infant formulae"	282	160 [^]	573 ^{^^}
#2	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	14 185 919	n/d	14 784 566 ^{^^^}
#3	#1 AND #2	242	n/d	428

[^]publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library: baza Cochrane Trials – 149, Cochrane Reviews – 10, Cochrane Protocol – 1

^{^^}zastosowano dodatkowo deskryptor tn

^{^^^}zastosowano dodatkowo deskryptor pt

Data wyszukiwania: 02.04.2019 r.

7.1. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 39.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Nutramigen	0
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Nutramigen	0
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Nutramigen	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Nutramigen	5
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	Nutramigen	22
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Nutramigen	0
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Nutramigen	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 17.05.2019 r.

7.2. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Tabela 40.
Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Przegląd	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Silva 2014</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR: bardzo niska	Cochrane Library, MEDLINE, Embase, CINAHL, ISI Web of Science, TRIP, Database i Clinicaltrials.gov. Kontaktowano się z ekspertami, aby zidentyfikować inne badania. Data przeszukania baz: 30.09.2012 r.	Ocena interwencji farmakologicznych i nefarmakologicznych, które badano w leczeniu niezagrożających życiu, natychmiastowych objawów alergii pokarmowych, tj. leczeniu doraźnym oraz w leczeniu długoterminowym objawów i nabywaniu tolerancji na alergeny.	Dodatek probiotyku może zmniejszyć nasilenie objawów i wspierać rozwój u niemowląt długoterminowej tolerancji na BMK oraz inne alergeny. Wnioski wyciągnięto na podstawie jednego przeglądu systematycznego, trzech badań randomizowanych oraz jednego badania nierandomizowanego.

7.3. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 41.
Skala AMSTAR 2

Domena*		Silva 2014
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE

Domena*		Silva 2014
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	n/d
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem;

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań.

7.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.4.1. THIN

THIN (Guest 2019)		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, kohortowe, z losowo wybranymi rekordami z rejestru THIN²⁸, wieloośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grup: losowo wybrane anonimowe rekordy z lat 2013-2017 dla 470 niemowląt z alergią na BMK, którzy leczenie rozpoczęli preparatem Nutramigen LGG® Complete oraz 470 niemowląt z alergią na BMK, którzy leczenie rozpoczęli preparatem Aptamil pepti®. Niemowlęta z obu grup były dopasowane pod względem wieku, płci, masy ciała, występujących objawów przedmiotowych oraz odstępu w czasie między pojawieniem się objawów przedmiotowych a rozpoczęciem stosowania preparatu;</p> <p>Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie utracono badanych z okresu obserwacji, jednak wyniki przedstawiono wyłącznie dla niemowląt, u których nie dokonano zmiany preparatu</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIID; Sponsor: Mead Johnson Nutrition; Liczba ośrodków: > 560 placówek (Wielka Brytania); Okres obserwacji: 24 miesiące; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej dla wszystkich analiz statystycznych wynosił $p < 0,05$; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie alergii na BMK; przepisany preparat Nutramigen LGG® Complete lub Aptamil pepti® jako leczenie początkowe; wiek <1. r.ż. w chwili rozpoczęcia leczenia preparatem mlekozastępczym; wywiad lekarski dla co najmniej 12 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia preparatem mlekozastępczym. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> niestosowanie preparatu Nutramigen LGG® Complete lub Aptamil pepti® jako leczenia początkowego; wiek >1. r.ż. w chwili rozpoczęcia leczenia preparatem mlekozastępczym; niedostępny wywiad lekarski dla co najmniej 12 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia preparatem mlekozastępczym. 		
Dane demograficzne*		
Parametr	Nutramigen LGG® Complete	Aptamil pepti®

²⁸ *The Health Improvement Network* – rejestr zawierający ponad 11 milionów elektronicznych rekordów anonimowych chorych, wprowadzanych przez lekarzy pierwszego kontaktu z ponad 560 placówek w Wielkiej Brytanii. Rejestr jest reprezentatywny dla populacji w Wielkiej Brytanii pod względem danych demograficznych oraz występowania chorób i teoretycznie zawiera pełny wywiad lekarski. Dane pochodzące z rejestru odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną.

THIN (Guest 2019)			
Liczba chorych		470	470
Wiek, średnia (SD) [miesiące]		4,2 (2,7)	5,4 (2,9)
Mężczyźni, n (%)		259 (55,1)	273 (58,1)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		3,6 (0,7)	3,2 (0,7)
Czas między wystąpieniem pierwszych objawów a rozpoczęciem leczenia, średnia (SD) [miesiące]		1,9 (2,4)	1,9 (2,3)
Wyprysk w początkowym przebiegu choroby, n (%)		117 (24,9)	126 (26,8)
Objawy ze strony układu pokarmowego w początkowym przebiegu choroby, n (%)**	Ogółem	113 (24,0)	121 (25,7)
	Krew w stolcu	b/d (46,0)	b/d (38,1)
	Refluks	b/d (23,0)	b/d (18,9)
	Zaparcia	b/d (14,0)	b/d (13,0)
	Wymioty i/lub biegunka	b/d (18,9)	b/d (13,0)
	Kolka	b/d (8,9)	b/d (7,0)
	Śluz w stolcu	b/d (0,2)	b/d (0,2)
	Niesklasyfikowane objawy w początkowym przebiegu choroby	b/d (1,1)	0 (0,0)
Nieżyt nosa w początkowym przebiegu choroby, n (%)		8 (1,7)	9 (1,9)
Pokrzywka w początkowym przebiegu choroby, n (%)		43 (9,1)	52 (11,1)
Objawy ze strony układu oddechowego w początkowym przebiegu choroby, n (%)		25 (5,3)	12 (2,6)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: Nutramigen LGG® Complete			
Interwencja kontrolna: Aptamil pepti®.			
Leczenie wspomagające: w trakcie badania dopuszczalne było stosowanie leków zmniejszających nasilenie objawów alergii (doustne leki przeciwhistaminowe, leki związane z układem pokarmowym, emolienty, kremy przeciwzakaźne lub inhibitory kalcineuryny stosowane miejscowo, steroidy stosowane miejscowo, leki na astmę, wziewne leki przeciwhistaminowe).			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> • zmiana preparatu; • leczenie zakończone sukcesem; • objawy alergii; • czas stosowania preparatu; • stosowane leki; • profil bezpieczeństwa. 			
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> • zmiana preparatu (odsetek chorych w zależności od zmienionego preparatu). 			

*odnotowano nieznaczne rozbieżności między niektórymi odsetkami chorych z danym objawem w początkowym przebiegu choroby podanymi w publikacji a odsetkami przeliczonymi przez analityków – podawano najbardziej zbliżone wartości (zaokrąglając w górę) do tych przedstawionych w publikacji (rozbieżności te mają marginalne znaczenie)

7.4.2. Paparo 2018

Paparo 2018
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, jednoośrodkowe, otwarte²⁹</p> <p>W badaniu potwierdzono obecność alergii metodą DBPCFC.</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorzy zostali losowo przypisani do grup w stosunku 1:1 na podstawie wygenerowanej komputerowo listy z kolejnymi numerami. Każda z mieszanek została ponumerowana według schematu randomizacji bez żadnego odniesienia do przydziału do grupy przez biostatystyka niez zaangażowanego w przygotowanie analizy statystycznej badania;</p> <p>Zaślepienie: nie, zaślepienie dotyczyło jedynie badaczy przeprowadzających DBPCFC (badacze nie znali przydziału do grup);</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie dotyczy;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, spośród 24 zrandomizowanych badanych utracono łącznie 4 niemowlęta (16,7%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • spośród 12 badanych z grupy stosującej Nutramigen LGG® Complete (Mead Johnson) utracono łącznie 2 niemowlęta (16,7%) ze względu na ujemny wynik w czasie DBPCFC; • spośród 12 badanych z grupy stosującej Similac Soy Isomil 2® (Abbott) utracono łącznie 2 niemowlęta (16,7%) ze względu na ujemny wynik w czasie DBPCFC. <p>Skala Jadad: 3/5 (odjęto 2 punkty za brak zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT (zgodna z zaplanowanym leczeniem): tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: włoskie ministerstwo zdrowia i Mead Johnson Nutrition;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Włochy);</p> <p>Okres obserwacji: 12 miesięcy, przed rozpoczęciem badania przez 2-4 tygodnie prowadzona była dieta eliminacyjna;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej dla analiz statystycznych wynosił $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 6-12 miesięcy; • podejrzenie IgE-zależnej alergii na białko mleka krowiego (występowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych możliwie związanych z alergią na BMK potwierdzone w wywiadzie). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reakcja anafilaktyczna związana ze spożyciem białek mleka krowiego; • IgE-niezależna alergja na białko mleka krowiego; • inne alergie pokarmowe lub choroby alergiczne; • eozynofilowe zaburzenia przewodu pokarmowego; • przewlekłe choroby układowe; • wrodzone wady serca; • czynna gruźlica; • choroby autoimmunologiczne; • niedobór odporności; • przewlekłe choroby zapalne jelit; • celiakia; • mukowiscydoza; • genetyczne choroby metaboliczne; • nowotwór złośliwy;

²⁹ W analizie przedstawiono wyniki wyłącznie dla grupy przyjmującej Nutramigen LGG

Paparo 2018		
<ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe choroby płuc; • wady rozwojowe przewodu pokarmowego i/lub dróg oddechowych; • przyjmowanie prebiotyków lub probiotyków w ciągu 8 tygodni przed kwalifikacją do badania. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Nutramigen LGG® Complete	Similac Soy Isomil®
Liczba chorych	10	10
Mężczyźni, n (%)	5 (50,0)	5 (50,0)
Poród przez cesarskie cięcie, n (%)	3 (30,0)	6 (60,0)
Wiek w czasie rozpoznania alergii na BMK, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [miesiące]	6,5 (6,0; 8,0)	7,0 (6,0; 9,0)
Karmienie piersią ≤8 tyg., n (%)	8 (80,0)	10 (100,0)
Rodzinne ryzyko alergii, n (%)	Ogółem	8 (80,0)
	Chory ojciec	6 (60,0)
	Chora matka	8 (80,0)
	Chore rodzeństwo	2 (20,0)
Ekspozycja na bierne palenie, n (%)		0 (0,0)
Dodatni wynik testu <i>prick-by-prick</i> dla świeżego mleka krowiego, n (%)		10 (100,0)
Dodatni wynik całkowitego stężenie IgE przeciw białkom mleka krowiego ≥0,35 kU/l, n (%)		10 (100,0)
Dodatni wynik nBos d 4 ≥0,35 kUA/l, n (%)		10 (100,0)
Dodatni wynik nBos d 5 ≥0,35 kUA/l, n (%)		10 (100,0)
Dodatni wynik nBos d 6 ≥0,35 kUA/l, n (%)		9 (90,0)
Dodatni wynik nBos d 8 ≥0,35 kUA/l, n (%)		7 (70,0)
Dodatni wynik nBos d 8 ≥0,35 kUA/l, n (%)		10 (100,0)
Objawy ze strony układu pokarmowego w początkowym przebiegu alergii na BMK, n (%)	Ogółem	6 (60,0)
	Wymioty	5 (50,0)
Objawy dermatologiczne w początkowym przebiegu alergii na BMK, n (%)	Ogółem	8 (80,0)
	Wysypka i pokrzywka	10 (100,0)
Objawy ze strony układu oddechowego w początkowym przebiegu alergii na BMK, n (%)	Ogółem	4 (40,0)
	Świsty	4 (40,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Nutramigen LGG® Complete, Mead Johnson;</p> <p>Interwencja kontrolna: Similac Soy Isomil 2®, Abbott;</p> <p>Leczenie wspomagające: rodzice niemowląt otrzymali od dietetyków wskazówki jak właściwie prowadzić dietę eliminacyjną BMK u dzieci.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nabycie tolerancji na alergen; • objawy alergii; • profil bezpieczeństwa. 		

Paparo 2018

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty niespełniające kryteriów włączenia do analizy lub zasad ekstrakcji.
-

7.4.3. Canani 2017

Canani 2017
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, pojedynczo zaślepienie, jednośrodkowe³⁰</p> <p>W badaniu potwierdzono obecność alergii metodą DBPCFC.</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja została przeprowadzona w stosunku 1:1 na podstawie listy randomizacyjnej przygotowanej przez biostatystyka niez zaangażowanego w przygotowanie analizy statystycznej badania;</p> <p>Zaślepienie: pojedyncze, zaślepienie dotyczyło jedynie badaczy przeprowadzających DBPCFC i wizyty kontrolne (badacze nie znali przydziału do grup);</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak; spośród 268 zrandomizowanych badanych utracono łącznie 75 badanych (28,0%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • spośród 131 badanych z grupy stosującej preparat Nutramigen LGG® Complete utracono łącznie 33 badanych (25,2%), w tym 21 (16,0%) badanych z powodu wykluczenia ze względu na ujemny wynik w czasie DBPCFC, pozostałych 12 (9,2%) badanych utracono w czasie trwania badania z powodu utraty z okresu obserwacji. • spośród 137 badanych z grupy stosującej preparat Nutramigen® bez LGG utracono łącznie 42 badanych (30,7%), w tym 27 (19,7%) badanych z powodu wykluczenia ze względu na ujemny wynik w czasie DBPCFC, pozostałych 15 (10,9%) badanych utracono w czasie trwania badania z powodu utraty z okresu obserwacji; <p>Skala Jadad: 3/5 (1 punkt odjęto za brak opisu zaślepienia badania, 1 punkt za podanie niewystarczającego opisu randomizacji);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie, wyniki przedstawiono na podstawie analizy <i>Complete-case</i> oraz analiz wrażliwości;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: włoskie ministerstwo zdrowia i Mead Johnson Nutrition (Evansville, Ind);</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Włochy);</p> <p>Okres obserwacji: 36 miesięcy;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej dla analiz statystycznych wynosił $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 1-12 miesięcy; • podejrzenie IgE-zależnej alergii na białko mleka krowiego. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reakcja anafilaktyczna związana ze spożyciem białek mleka krowiego; • zespół zapalenia jelit wywołany białkami pokarmowymi; • inne alergie pokarmowe; • inne alergie; • wyprysk atopowy niezwiązany z alergią na białka mleka krowiego; • eozynofilowe zaburzenia przewodu pokarmowego; • przewlekłe choroby układowe; • wrodzone wady serca; • czynna gruźlica; • choroby autoimmunologiczne; • niedobór odporności; • przewlekłe choroby zapalne jelit;

³⁰ W analizie przedstawiono wyniki wyłącznie dla grupy przyjmującej Nutramigen LGG® Complete

Canani 2017		
<ul style="list-style-type: none"> • celiakia; • mukowiscydoza; • choroby metaboliczne; • nowotwór złośliwy; • przewlekłe choroby płuc; • wady rozwojowe przewodu pokarmowego i/lub dróg oddechowych; • przyjmowanie prebiotyków lub probiotyków w ciągu 4 tygodni przez kwalifikacją do badania. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Nutramigen LGG® Complete	Nutramigen®
Liczba badanych	110	110
Mężczyźni, n (%)	72 (65,5)	75 (68,2)
Poród przez cesarskie cięcie, n (%)	66 (60,0)	69 (62,7)
Urodzeni w terminie, n (%)	98 (89,1)	101 (91,8)
Urodzeniowa masa ciała, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [kg]	3,2 (2,9; 3,5)	3,4 (3,0; 3,7)
Karmienie piersią ≥2 miesiące, n (%)	77 (70,0)	84 (76,4)
Wiek rozpoczęcia rozszerzania diety, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [miesiące]	5,0 (4,0; 6,0)	5,0 (5,0; 6,0)
Posiadane rodzeństwo, mediana (rozstęp ćwiartkowy)	1 (0,0; 1,0)	1 (0,0; 1,0)
Rodzinne ryzyko alergii, n (%)	75 (68,2)	79 (71,8)
Przypadki alergii wśród krewnych pierwszego stopnia, mediana (rozstęp ćwiartkowy)	1 (1; 2)	1 (1; 2)
Ekspozycja na bierne palenie, n (%)	38 (34,5)	39 (35,5)
Matka paląca w trakcie ciąży, n (%)	35 (31,8)	41 (37,3)
Ekspozycja na zwierzęta domowe, n (%)	18 (16,4)	13 (11,8)
Wiek w czasie rozpoznania alergii na BMK, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [miesiące]	5,0 (3,0; 8,0)	5,0 (3,0; 8,0)
Masa ciała w czasie rozpoznania alergii na BMK, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [kg]	7,4 (6,1; 8,7)	7,5 (6,1; 8,6)
Masa ciała w czasie rozpoznania alergii na BMK, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [wynik SD WHO]	0,14 (-0,45; 0,79)	0,16 (-0,41; 0,69)
Długość ciała w czasie rozpoznania alergii na BMK, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [m]	0,66 (0,61; 0,70)	0,66 (0,61; 0,70)
Długość ciała w czasie rozpoznania alergii na BMK, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [wynik SD WHO]	-0,03 (-0,56; 0,94)	0,05 (-0,76; 0,52)
BMI w czasie rozpoznania alergii na BMK, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [kg/m ²]	17,2 (16,2; 18,1)	17,3 (16,2; 18,1)
BMI w czasie rozpoznania alergii na BMK – wynik SD WHO, mediana (rozstęp ćwiartkowy)	0,26 (-0,48; 0,66)	0,29 (-0,45; 0,73)
Dodatni wynik testu <i>prick-by-prick</i> dla świeżego mleka krowiego, n (%)	110 (100,0)	110 (100,0)

Canani 2017		
Dodatni wynik SPT ³¹ dla α -laktoalbuminy, n (%)	94 (85,5)	96 (87,3)
Dodatni wynik testu skórniego dla β -laktoglobuliny, n (%)	70 (63,6)	60 (54,5)
Dodatni wynik SPT dla kazeiny, n (%)	51 (46,4)	49 (44,5)
Objawy ze strony układu pokarmowego w początkowym przebiegu alergii, n (%)	65 (59,1)	61 (55,5)
Objawy dermatologiczne w początkowym przebiegu alergii, n (%)	73 (66,4)	75 (68,2)
Objawy ze strony układu oddechowego w początkowym przebiegu alergii, n (%)	14 (12,7)	17 (15,5)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Nutramigen LGG® Complete;</p> <p>Interwencja kontrolna: Nutramigen®.</p> <p>Wszystkie niemowlęta uczestniczące w badaniu spożyły co najmniej 80% przydzielonego preparatu.</p> <p>Leczenie wspomagające: rodzice niemowląt dostali wskazówki jak właściwie prowadzić dietę eliminacyjną BMK u dzieci.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nabycie tolerancji na alergen; • wyniki testów alergicznych; • objawy alergii; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty niespełniające kryteriów włączenia do analizy lub zasad ekstrakcji. 		

³¹ Punktowy test skórny

7.4.4. Canani 2016

Canani 2016			
METODYKA			
<p>Badanie eksperymentalne, z grupą kontrolną Opis metody randomizacji: nie dotyczy; Zaślepienie: nie dotyczy; Opis metody zaślepienia: nie dotyczy; Opis utraty chorych z badania: nie utracono badanych; Skala Jadad: 0/5; Wyniki dla populacji ITT: b/d; Klasyfikacja AOTMiT: IIC; Sponsor: NIAID, Food Allergy Research and Education, the University of Chicago, University of Chicago Digestive Diseases Research Core Center, Chicago Biomedical Consortium IGSB/CBC Fellows Program, włoskie ministerstwo zdrowia, Departament Energii Stanów Zjednoczonych; Liczba ośrodków: 1 (Włochy); Okres obserwacji: 12 miesięcy; Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 1-12 miesięcy; podejrzanie IgE-zależnej alergii na białko mleka krowiego; przyjmowanie pokarmu zawierającego BMK do czasu kwalifikacji do badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie prebiotyków lub probiotyków oraz/lub antybiotyków w ciągu ostatnich 4 tygodni; reakcja anafilaktyczna w wywiadzie związana ze spożyciem białek mleka krowiego; eozynofilowe zaburzenia przewodu pokarmowego; zespół zapalenia jelit wywołany białkami pokarmowymi; współistniejące przewlekłe choroby układowe; wrodzone wady serca; czynna gruźlica; choroby autoimmunologiczne; niedobór odporności; przewlekłe choroby zapalne jelit; celiakia; mukowiscydoza; choroby metaboliczne; nietolerancja laktozy; nowotwór złośliwy; przewlekłe choroby płuc; wady rozwojowe przewodu pokarmowego. 			
Dane demograficzne			
Parametr	Nutramigen LGG® Complete	Nutramigen®	Zdrowi*
Liczba badanych	12	7	20
Mężczyźni, n (%)	9 (75,0)	4 (57,1)	11 (55,0)
Wiek [miesiące] (SD)	4,3 (1,3)	4 (0,8)	4,2 (1,1)
Masa ciała [g] (SD)	6366,7 (1074,1)	5607,1 (480,8)	6937,5 (793,2)

Canani 2016			
Poród siłami natury, n (%)	7 (58,3)	4 (57,1)	15 (75,0)
Czas karmienia wyłącznie piersią [dni] (SD)	15,2 (3,1)	14,8 (5,4)	14,4 (4,5)
Wiek wprowadzenia pokarmów stałych [miesiące] (SD)	4,1 (0,3)	4,1 (0,4)	4 (0,2)
Objawy alergii na białko mleka krowiego, n (%)	Wymioty	8 (66,7)	4 (57,1)
	Pokrzywka/ obrzęk naczynioruchowy	4 (33,3)	3 (42,9)
	Kaszel/ świsty	3 (25,0)	1 (14,3)
*Zdrowe niemowlęta (bez alergii), które zgłaszały się do kliniki w ramach programu szczepień stanowiły grupę kontrolną. Nie były w grupie ryzyka wystąpienia atopii oraz nie zgłaszano żadnych alergii w wywiadzie.			
INTERWENCJA			
Interwencja badana: Nutramigen LGG® Complete ($4,5 \times 10^7$ – $8,5 \times 10^7$ CFU/g proszku), Mead Johnson;			
Interwencja kontrolna:			
<ul style="list-style-type: none"> • Nutramigen®, Mead Johnson; • zdrowe niemowlęta jako grupa referencyjna. 			
Leczenie wspomagające: b/d.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> • nabycie tolerancji na alergen; • flora bakteryjna. 			
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> • punkty niespełniające kryteriów włączenia do analizy lub zasad ekstrakcji. 			

7.4.5. Vandenplas 2013

Vandenplas 2013
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe³²</p> <p>Opis metody randomizacji: tak; program komputerowy przypisał losowo badanych do każdego z lekarzy i przydzielił im produkt A (Althera®) lub produkt B (Nutramigen LGG Lipil®). Losowy przydział był przeprowadzony z użyciem metody blokowej (wielkość bloku ustalono na 10) w celu uzyskania grup o zbliżonej wielkości, a kod został utajony do momentu przydziału produktów. Czynniki stratyfikującymi były: ośrodek, wiek oraz wynik Kjellmana.</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójnie;</p> <p>Opis metody zaślepienia: lekarze biorący udział w badaniu otwierali neutralne pod względem wyglądu koperty, aby dowiedzieć się, do której grupy zostało przydzielone niemowlę. Oba produkty były zapakowane w identyczne puszki opatrzone neutralną pod względem wyglądu etykietą wskazującą na grupę, do której zostało przypisane niemowlę oraz instrukcję przygotowania pokarmu. Każdy z lekarzy biorących udział w badaniu otrzymał dziesięć zaślepionych terapii.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, w fazie otwartej próby prowokacyjnej utracono 31 (26,7%) niemowląt z powodu braku zgody rodziców. W początkowym etapie badania (do 1. miesiąca), spośród 116 zrandomizowanych badanych utracono łącznie 15 niemowląt (12,9%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • spośród 61 badanych z grupy badanej otrzymującej produkt Nutramigen LGG Lipil® utracono łącznie 10 niemowląt (16,4%), w tym 1 (1,6%) z powodu niewyrażenia zgody rodziców, 9 (14,8%) niemowląt z powodu niechęci dziecka do wypicia produktu. • spośród 55 badanych z grupy kontrolnej stosującej produkt Althera® utracono łącznie 5 niemowląt (9,1%), w tym 1 (1,8%) z powodu niewyrażenia zgody przez rodziców, 4 (7,3%) niemowlęta z powodu niechęci dziecka do picia produktu; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, w badaniu przedstawiono wyniki dla populacji ITT tj. wszystkich badanych zrandomizowanych do badania;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Nestle Nutrition;</p> <p>Liczba ośrodków: 14;</p> <p>Okres obserwacji: 10 mies., do ukończenia przez niemowlęta 1 r. ż.;</p> <p>Analiza statystyczna: badanie przeprowadzono z mocą 80% w celu wykazania hipotezy <i>non-inferiority</i> dla preparatu Nutramigen LGG Lipil® i preparatu Althera® na poziomie istotności równym 0,025. Na podstawie przeprowadzonych dyskusji z klinicystami ustalono, że różnica w wyniku SBS >3 punktów ma znaczenie w praktyce, dlatego ustalono granicę <i>non-inferiority</i> (ang. <i>non-inferiority boundary</i>) na 3 punkty.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • karmienie wyłącznie preparatami mlekozastępczymi; • objawy alergii na białko mleka krowiego³³ o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu;

³² W analizie przedstawiono wyniki wyłącznie dla grupy przyjmującej Nutramigen LGG Lipil®

³³ podejrzenie alergii na BMK o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu było oparte o stwierdzenie współwystępowania następujących objawów: ogólny dyskomfort w postaci ciągłego niepokoję lub kolki (płacz lub poirytowanie trwające ≥ 3 godz. w ciągu dnia, przynajmniej 3 razy w tygodniu przez okres >3 tyg.), objawy żołądkowo-jelitowe (częste cofanie się treści żołądkowej, wymioty, biegunka, zaparcia – z wysypką lub bez wysypki w okolicy odbytu), krew w stolcu, objawy ze strony układu oddechowego (katar, zapalenie ucha środkowego, przewlekły kaszel, świszczący oddech – niezwiązane z infekcją) oraz dermatologiczne (atopowe zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka niezwiązana z ostrą infekcją czy przyjmowaniem leków itd.).

Vandenplas 2013

- poród singletonowy;
- wiek ciążowy w chwili urodzenia między 37 a 42. tyg.;
- urodzeniowa masa ciała od 2500 do 4500 g;
- wiek od 0,5 do 6 miesięcy;
- obie płci;
- dowolne pochodzenie etniczne.

Kryteria wykluczenia:

- żywienie mlekiem matki w czasie kwalifikacji do badania;
- przyjmowanie preparatów EHF przed kwalifikacją do badania;
- choroba zaburzająca prawidłowy proces trawienia (m.in. zwężenie odźwiernika, atrezja przełyku);
- stwierdzona nietolerancja laktozy;
- przyjmowanie antybiotyków w czasie kwalifikacji do badania;
- biegunka o ciężkim nasileniu lub przewlekła biegunka;
- zatrzymanie wzrostu;
- choroba neurologiczna;
- interwencja chirurgiczna;
- stosowanie leczenia, które mogłoby kolidować z protokołem (m.in. terapia lekami przeciwhistaminowymi czy kortykosteroidami);
- podejrzenie niedostosowania się rodziców czy opiekunów do stosowanego w badaniu sposobu leczenia;
- poprzedni lub obecny udział w innym badaniu klinicznym.

Dane demograficzne*

Parametr	Nutramigen LGG Lipil®	Althera®
Liczba badanych	61	55
Mężczyźni, n (%)	31 (50,8)	35 (63,6)
Wiek w chwili rozpoznania, mediana (kwartyle) [dni]	64 (48; 114)	80 (57; 136)
Urodzeniowa masa ciała, mediana (kwartyle) [kg]	3,29 (3,04; 3,56)	3,35 (3,04; 3,60)
Urodzeniowa długość ciała, mediana (kwartyle) [cm]	50 (48,0; 51,5)	50 (49,0; 52,0)
Wiek ciążowy w chwili urodzenia, mediana (kwartyle) [tygodnie]	39 (38; 40)	39 (38; 40)
Poród siłami natury, n (%)	53 (86,9)	47 (85,5)
Przypadki atopii w rodzinie, n (%)	0-1	29 (47,5)
	2-3	26 (42,6)
	≥4	6 (9,8)
Całkowite stężenie IgE przeciw białkom mleka krowiego >0,35 kU/L, n (%)	4 (6,6)	4 (7,3)
nBos d 4 >0,35 kUA/l, n (%)	2 (3,3)	3 (5,5)
nBos d 5 >0,35 kUA/l, n (%)	2 (3,3)	3 (5,5)
nBos d 8 >0,35 kUA/l, n (%)	3 (4,9)	2 (3,6)
Całkowite stężenie IgE >2 kU/L, n (%)	22 (36,1)	30 (54,5)
Całkowite stężenie, mediana (kwartyle) [kU/L]	2,00 (2,00; 3,48)	2,89 (2,00; 4,54)
Dodatni wynik SPT-wysypka, n (%)	b/d (17,0)	b/d (17,0)
Dodatni wynik SPT-grudka, n (%)	b/d (9,0)	b/d (12,0)
Czas trwania płaczu, średnia [liczba punktów w skali SBS] (SD)	4,6 (1,8)	4,2 (2,0)
Ulewanie, średnia [liczba punktów w skali SBS] (SD)	3,0 (1,6)	2,6 (1,7)
Konsystencja stolca, średnia [liczba punktów w skali SBS] (SD)	3,5 (1,3)	3,5 (1,5)

Vandenplas 2013		
Wyprysk, średnia [liczba punktów w skali SBS] (SD)	1,8 (1,9)	2,1 (2,0)
Pokrzywka, średnia [liczba punktów w skali SBS] (SD)	0,1 (0,5)	0,4 (1,6)
Objawy ze strony układu oddechowego, średnia [liczba punktów w skali SBS] (SD)	0,8 (0,9)	0,8 (1,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Nutramigen LGG Lipil® (10⁷ CFU/g proszku, gęstość energetyczna 67 kcal/100 ml, 2,80 g białka/100 kcal), Mead Johnson;</p> <p>Interwencja kontrolna: Althera® wzbogacony o szczep <i>Bifidobacterium lactis</i> (10⁷ CFU/g proszku, gęstość energetyczna 68 kcal/100 ml, 2,48 g białka/100 kcal), Nestle;</p> <p>Niemowlęta przez miesiąc były karmione na żądanie wyłącznie jednym z dwóch badanych produktów według załączonej instrukcji (nie podawano innych produktów żywnościowych). Po upływie 1 miesiąca przeprowadzono otwartą próbę w warunkach szpitalnych, polegającą na podaniu badanym standardowego mleka początkowego NanPro1®. Próbę rozpoczęto od małych ilości produktu, następnie, jeśli nie wystąpiła reakcja, objętość zwiększano co 30 min. Jeśli na koniec próby u dziecka nie zauważono objawów alergii, dzieci miały być karmione preparatem NanPro1® w ilości co najmniej 250 ml dziennie przez kolejny tydzień. Po przeprowadzeniu próby w szpitalu codziennie przez tydzień kontaktowano się telefonicznie z opiekunami. Jeśli u dziecka pojawiła się reakcja, odbywała się wizyta lekarska potwierdzająca ujemny lub dodatni wynik próby. Jeśli stwierdzono wynik dodatni, niemowlę było karmione tym samym produktem badanym co wcześniej (Nutramigen LGG Lipil® lub Althera®) do ukończenia 1 r.ż. Jeśli stwierdzono wynik ujemny, niemowlę było karmione w dalszym ciągu mlekiem początkowym NanPro1® i następnym NanPro2®.</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wynik SBS; • parametry antropometryczne; • flora bakteryjna; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty niespełniające kryteriów włączenia do analizy lub zasad ekstrakcji. 		

*w publikacji odnotowano nieznaczne rozbieżności w odsetkach podanych przez autorów a obliczeniami wykonanymi przez analityków – rozbieżności mają marginalne znaczenie

7.4.6. Muraro 2012

Muraro 2012
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, typu cross-over, badanie hipoalergicznosci³⁴ I etap – podwójnie zaślepienie, kontrolowany typu cross-over, ocena tolerancji preparatu; II etap – otwarty etap badania (podawanie badanego preparatu u chorych niewykazujących objawów alergii po I etapie); Opis metody randomizacji: tak; sponsor badania przedstawił wygenerowaną komputerowo listę randomizacyjną z numerami badanych i kolejnością podania im interwencji podczas DBPCFC; Zaślepienie: tak, podwójne w I etapie badania; Opis metody zaślepienia: nie; Opis utraty chorych z badania: tak; spośród 33 zrandomizowanych badanych nie utracono żadnego z badanych, jednak z analizy wykluczono 2 badanych (6,1%) ze względu na niższą wartość testu fluorescencyjnego dla mleka krowiego niż wartość potwierdzająca alergię na BMK; Skala Jadad: 4/5 (punkt odjęto za brak opisu zaślepienia); Wyniki dla populacji ITT: nie, wyniki przedstawiono dla mniejszej liczby badanych niż liczba, która faktycznie otrzymała leczenie; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Sponsor: Mead Johnson Nutrition; Liczba ośrodków: 2 (Włochy, Holandia); Okres obserwacji: 2 dni (DBPCFC i otwarta próba prowokacyjna) + 7 dni (dieta stosowana w domu), test DBPCFC poprzedzała 7-dniowa eliminacja BMK oraz innych alergenów pokarmowych; Analiza statystyczna: w przypadku 0 zaobserwowanych reakcji górna granica 95% CI dla <i>p</i> wynosi <0,10, przy liczebności próby 29 badanych. Udział w badaniu 29 niemowląt i dzieci, u których nie odnotowano dodatniego wyniku DBPCFC pozwala na wniosek, że badanie zapewniało z 95-% przedziałem ufności, że co najmniej 90% badanych z potwierdzoną alergią na białka mleka krowiego, którym podano interwencję, nie będzie mieć reakcji alergicznej; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci i niemowlęta ≤14 r.ż.; • objawy alergii pod odpowiednią kontrolą, umożliwiające potwierdzenie³⁵ alergii na białka mleka krowiego w wyniku próby DBPCFC; • spożycie z powodzeniem interwencji kontrolnej w ciągu tygodnia trwania kwalifikacji do badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p>

³⁴ W analizie przedstawiono wyniki wyłącznie dla grupy przyjmującej Nutramigen LGG® Complete

³⁵ Potwierdzenie alergii na BMK wymagało spełnienia jednego z następujących kryteriów: (1) dodatniego wyniku DBPCFC przeprowadzonej dla mleka krowiego lub mieszanek zawierających w składzie mleko krowie w ciągu 6 mies. trwania rekrutacji do badania, (2) dodatnia wartość testu fluorescencyjnego dla mleka krowiego (≥ 5 kU_A/l dla badanych ≤ 1 r.ż. lub ≥ 15 kU_A/l dla badanych > 1 r.ż.) potwierdzająca alergię, (3) wystąpienie udokumentowanego istotnego zdarzenia niepożądanego po nieumyślnym spożyciu mleka krowiego lub mieszanki zawierającej w składzie mleko krowie w czasie 6 mies. trwania rekrutacji do badania oraz dodatni wynik DBPCFC lub wartość testu fluorescencyjnego dla mleka krowiego potwierdzająca alergię w ciągu 12 mies. trwania rekrutacji do badania, (4) udokumentowana przez lekarza reakcja anafilaktyczna wywołana przez spożycie mleka krowiego lub mieszanki zawierającej w składzie mleko krowie w ciągu 6 mies. trwania rekrutacji do badania i wartość testu fluorescencyjnego dla mleka krowiego potwierdzająca alergię w ciągu 12 mies. trwania rekrutacji do badania.

Muraro 2012

- inne choroby ogólnoustrojowe, które mogłyby wpłynąć na uczestnictwo w badaniu;
- stosowanie β -blokerów w ciągu 12 godz. trwania DBPCFC;
- zastosowanie krótko działających leków przeciwhistaminowych więcej niż raz w ciągu 3 dni trwania DBPCFC;
- zastosowanie średnio działających leków przeciwhistaminowych więcej niż raz w ciągu 7 dni trwania DBPCFC;
- zastosowanie długo działających leków przeciwhistaminowych więcej niż raz w ciągu 21 dni trwania DBPCFC;
- stosowanie doustnych sterydów w ciągu 21 dni trwania DBPCFC.

Dane demograficzne

Parametr		Nutramigen® i Nutramigen LGG® Complete
Liczba badanych		33
Mężczyźni, n (%)		19 (57,6)
Wiek, n (%)*	<1 r.ż.	13 (41,9)
	1-3 lat	17 (54,8)
	11 lat	1 (3,2)
Objawy alergii, n (%)*	Atopowe zapalenie skóry	28 (90,3)
	Alergiczny nieżyt nosa	8 (25,8)
	Astma	7 (22,6)
	Zaparcia	1 (3,2)
	Zaburzenia rozwoju	1 (3,2)
	Zespół alergii jamy ustnej	1 (3,2)
Alergia inna niż na mleko krowie, n (%)*	Jajka	29 (93,5)
	Pszenica	14 (45,2)
	Orzechy ziemne	10 (32,3)
	Soja	10 (32,3)
	Wołowina	4 (12,9)
	Kurczak	4 (12,9)
	Ziemniaki	3 (9,7)
	Orzechy z drzew orzechowych	3 (9,7)

*Przedstawiono dane dla 31 niemowląt i dzieci, ponieważ 2 badanych wyłączone z dalszej analizy ze względu na niższą wartość testu fluorescencyjnego dla mleka krowiego niż wartość potwierdzająca alergię na BMK.

INTERWENCJA

Interwencja badana: Nutramigen LGG® Complete (10⁸ CFU/g proszku, 2,8 g białka/100 kcal), Mead Johnson;

Interwencja kontrolna: Nutramigen® (2,8 g białka/100 kcal), Mead Johnson;

Podczas DBPCFC podawano w określonej kolejności Nutramigen® i Nutramigen LGG® Complete. Początkowo preparat podawano w ilości 5-10 ml. Następnie zwiększano podawane objętości (łącznie 150 ml) maksymalnie przez 120 min. Minimalny odstęp czasu między podaniem kolejnego preparatu wynosił około 120 min. Rejestrowano spożyte ilości i czas spożywania każdego z preparatów.

Jeśli wynik DBPCFC był ujemny, przeprowadzono otwartą próbę (and. *open challenge*), w czasie której podawano Nutramigen LGG® Complete w ilości 150-250 ml. Następnie przez okres 7 dni dzieciom podawano Nutramigen LGG® Complete w objętości minimum 240 ml/dzień w domu.

Leczenie wspomagające: b/d.

Muraro 2012

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- objawy alergii;
- rezygnacja z preparatu;
- częstość wypróżnień;
- spożycie i akceptacja preparatu;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty niespełniające kryteriów włączenia do analizy lub zasad ekstrakcji.

7.4.7. Baldassarre 2010

Baldassarre 2010		
METODYKA		
<p>Badanie randomizowane, prospektywne, podwójnie zaślepienie³⁶³⁷</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, sekwencja randomizacji została wygenerowana komputerowo;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: informację nt. przydzielonego preparatu mlekozastępczego umieszczono w kolejno numerowanych zapieczętowanych kopertach. Oba preparaty zostały dostarczone przez producenta głównemu badaczowi w postaci proszku, w identycznym opakowaniach. Fizyczne i organoleptyczne właściwości preparatów były identyczne. Główny badacz nie wiedział, który preparat został przydzielony danemu choremu.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono żadnego chorego;</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki przedstawiono dla wszystkich chorych włączonych do badania;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: USDA/Agricultural Research Service;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji: 4 tyg.;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej dla analiz statystycznych wynosił $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Grupa A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 0 do 12 miesięcy; karmienie mlekiem matki lub preparatem mlekozastępczym na bazie kazeiny; podejrzanie zapalenia jelita wywołanego alergią na białka mleka krowiego³⁸. <p><u>Grupa B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdrowe niemowlęta dopasowane do grupy A pod względem wieku, płci i rodzaju pokarmu (mleko matki lub preparat mlekozastępczy) zrekrutowane z ogólnej populacji dzieci z lokalnej praktyki pediatrycznej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba Hirschsprunga, wszelkie wady rozwojowe, wgłobienie jelit w wywiadzie, interwencja chirurgiczna lub współistniejąca choroba w chwili kwalifikacji do badania. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa A (niemowlęta z alergią, karmione piersią lub preparatami mlekozastępczymi, w tym preparatem Nutramigen LGG® Complete)	Grupa B (zdrowe niemowlęta karmione piersią lub preparatami mlekozastępczymi)
Liczba chorych	30	32

³⁶ metodyka badania dotyczy niemowląt stosujących preparaty mlekozastępcze

³⁷ W analizie przedstawiono wyniki wyłącznie dla grupy przyjmującej Nutramigen LGG® Complete

³⁸ zapalenie jelita wywołane alergią na białka mleka krowiego podejrzewano u niemowląt, u których stwierdzono makroskopowo obecność krwi lub obecność krwi utajonej w stolcu, z śluzem lub bez śluzu, z biegunką lub bez biegunki, lub zwiększoną liczbę stolców lub luźne stolce przy braku jakichkolwiek objawów ogólnoustrojowych).

<i>Baldassarre 2010</i>			
Wiek, średnia (95% CI) [mies.]	4,03 (3,16; 4,90)		
Masa ciała, średnia (95% CI) [g]	6145,0 (5403,1; 6886,9)		
Długość ciała, średnia (95% CI) [cm]	60,70 (57,28; 64,12)		
Obwód głowy, średnia (95% CI) [cm]	40,18 (38,84; 41,52)		
Steżenie kalprotektyny w kale, średnia (95% CI) [$\mu\text{g/g}$ stolca]*	Ogółem	325,89 (269,01; 387,76)	
	Nutramigen LGG® Complete	283,49 (195,68; 371,30)	
	Nutramigen®	368,76 (268,37; 469,15)	
	Mleko matki	303 (172,38; 433,62)	
Rodzaj pokarmu stosowanego w chwili kwalifikacji do badania, n (%)	Hydrolizat kazeiny	Nutramigen LGG® Complete	12 (40,0)
		Nutramigen®	14 (46,7)
	Mleko matki		4 (13,3)
Śluz w stolcu w chwili rozpoznania, n (%)		18 (60,0)	-
Luźne lub miękkie stolce w chwili rozpoznania, n (%)		8 (26,7)	-
Bezwzględna liczba eozynofili obwodowych powyżej najwyższej akceptowanej wartości prawidłowej, n (%)		7 (23,3)	-
Ujemny wynik próby na krew utajoną, n (%)		0 (0,0)	32 (100,0)
Pozytywny wynik testu płatkowego dla kazeiny, n (%)		1 (3,3)	-
Pozytywny wynik punktowego testu skórniego, n (%)		3 (10,0)	-
INTERWENCJA			
<p><u>Grupa A</u></p> <p>Interwencja badana: Nutramigen LGG® Complete ($2,5 \times 10^7 - 5 \times 10^7$ CFU/g, gwarantowany poziom LGG wynosi $1,46 \times 10^7$ CFU*/100ml ($\sim 1 \times 10^6$ CFU/g))</p> <p>Interwencja kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nutramigen®; • mleko matki. <p>Aby zapewnić żywotność szczepu probiotycznego, poinstruowano matki, aby przygotowywały preparat przy użyciu wody o temperaturze nie wyższej niż 40°C. W celu weryfikacji temperatury stosowano taśmę wrażliwą na temperaturę dostarczoną przez badaczy i przymocowaną do zewnętrznej strony butelki z preparatem.</p> <p><u>Grupa B:</u> W grupie B u niemowląt kontynuowano podawanie pokarmu stosowanego w chwili włączenia do badania (mleko matki lub preparat mlekozastępczy).</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			

Baldassarre 2010

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- parametry antropometryczne;
- obecność krwi utajonej w kale;
- stężenie kalprotektyny.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty niespełniające kryteriów włączenia do analizy lub zasad ekstrakcji.

*według danych przedstawionych w publikacji różnica między grupami (A vs B) była istotna statystycznie ($p < 0,0001$)

7.4.8. Nocerino 2019

Nocerino 2019
METODYKA
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, otwarte, jednośrodkowe</p> <p>W badaniu potwierdzono obecność alergii metodą DBPCFC.</p> <p>Przydział chorych do grup: wybrano kohortę dzieci potencjalnie spełniających kryteria włączenia do badania (obu płci, od 4. do 6. r.ż.) z alergią na BMK w wywiadzie, będące pod obserwacją i odbywające wizyty kontrolne w ramach oceny auksologicznej w ośrodku leczenia alergii dziecięcych. Były to dzieci, które jako niemowlęta, po rozpoznaniu alergii na BMK, były leczone preparatem Nutramigen LGG® Complete lub Nutramigen®. W chwili włączenia do badania dzieci były w stabilnym stanie klinicznym, bez objawów alergii na BMK. Dodatkowo w tym samym czasie włączono kolejno zdrowe dzieci, dopasowane pod względem płci i wieku, zgłaszające się do ośrodka m.in. w celu wykonania szczepienia;</p> <p>Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie utracono badanych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIB;</p> <p>Sponsor: włoskie ministerstwo zdrowia i Mead Johnson Nutrition;</p> <p>Liczba ośrodków: 1;</p> <p>Okres obserwacji: podano informację, że badanie zostało przeprowadzone od lutego 2013 r. do czerwca 2018 r., czas poprzedniej terapii wynosił ≥ 12 mies. (nie podano po jakim czasie od uzyskania tolerancji na alergen przeprowadzano ocenę);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej dla analiz statystycznych wynosił $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obie płci; • wiek od 4. do 6 r.ż.; • rozpoznanie alergii na BMK w pierwszym roku życia metodą DBPCFC; • leczenie alergii na BMK preparatem Nutramigen LGG® Complete lub Nutramigen®; • objawy ze strony układu pokarmowego w chwili rozpoznania alergii na BMK; • nabyta tolerancja na BMK potwierdzona doustną próbą prowokacyjną przez co najmniej 12 mies. przed włączeniem do badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie prebiotyków lub probiotyków i/lub antybiotyków w czasie 3 miesięcy przed kwalifikacją do badania; • inne alergie pokarmowe lub choroby alergiczne; • eozynofilowe zaburzenia układu pokarmowego; • przewlekłe choroby układowe; • wrodzone wady serca; • czynna gruźlica; • choroby autoimmunologiczne; • choroby genetyczne lub zaburzenia chromosomalne; • pierwotne lub wtórne niedobory odporności; • przewlekłe zapalne choroby jelit; • celiakia; • nietolerancja laktozy; • otyłość; • autyzm; • zaburzenia neuropsychiatryczne; • zakażenie <i>Helicobacter pylori</i>;

Nocerino 2019			
<ul style="list-style-type: none"> • mukowiscydoza; • choroby metaboliczne; • nowotwór złośliwy; • przewlekłe choroby płuc; • wady rozwojowe układu pokarmowego i/lub dróg oddechowych; • zabiegi chirurgiczne układu pokarmowego w wywiadzie; • niewystarczająca wiarygodność lub obecność innych czynników, które uniemożliwiłyby stosowanie się badanego do protokołu badania; • uczestnictwo w innych badaniach klinicznych. 			
Dane demograficzne			
Parametr	Nutramigen LGG® Complete	Nutramigen®	Zdrowi*
Liczba badanych	110	110	110
Mężczyźni, n (%)	65 (59,1)	65 (59,1)	66 (60,0)
Poród przez cesarskie cięcie, n (%)	75 (68,2)	65 (59,1)	70 (63,6)
Urodzeni w terminie, n (%)	94 (85,5)	99 (90,0)	98 (89,1)
Karmienie piersią ≥2 miesiące, n (%)	70 (63,6)	79 (71,8)	78 (70,9)
Wiek rozpoczęcia rozszerzania diety, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [miesiące]	5 (4; 6)	5 (4; 6)	5 (4; 6)
Posiadane rodzeństwo, mediana (rozstęp ćwiartkowy)	1 (0; 1)	1 (0; 1)	1 (0; 1)
Rodzinne ryzyko alergii, n (%)	82 (74,5)	81 (73,6)	76 (69,1)
Zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego wśród krewnych pierwszego stopnia, mediana (rozstęp ćwiartkowy)	42 (38,2)	41 (37,3)	31 (28,2)
Ekspozycja na bierne palenie, n (%)	31 (28,2)	34 (30,9)	30 (27,3)
Matka paląca w trakcie ciąży, n (%)	27 (24,5)	30 (27,3)	28 (25,5)
Ekspozycja na zwierzęta domowe, n (%)	12 (10,9)	21 (19,1)	15 (13,6)
IgE-zależny mechanizm alergii na BMK, n (%)	36 (32,7)	45 (40,9)	n/d
Wiek w czasie rozpoznania alergii na BMK, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [miesiące]	4 (2; 9)	4 (2; 8)	n/d
Objawy ze strony układu pokarmowego w początkowym przebiegu alergii, n (%)	110 (100,0)	110 (100,0)	n/d
Objawy dermatologiczne w początkowym przebiegu alergii, n (%)	33 (30,0)	44 (40,0)	n/d
Objawy ze strony układu oddechowego w początkowym przebiegu alergii, n (%)	8 (7,3)	10 (9,1)	n/d
Wiek w czasie nabycia tolerancji na BMK, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [miesiące]	24 (15; 34)**	32 (18; 38)	n/d
Wiek w czasie wypełnienia kwestionariusza QPGS-R111, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [miesiące]	61 (56; 66)	59 (54; 67)	60 (56; 64)
<p>* Zdrowe dzieci (bez alergii), które zgłaszały się do ośrodka w ramach programu szczepień lub w celu odbycia niewielkich zabiegów chirurgicznych stanowiły grupę kontrolną. Nie były w grupie ryzyka wystąpienia atopii (żaden krewny pierwszego stopnia nie miał alergii) oraz nie zgłaszano żadnych alergii w wywiadzie</p> <p>**różnica między grupami istotna statystycznie, p-wartość <0,05</p>			
INTERWENCJA			

Nocerino 2019

Interwencja badana: Nutramigen LGG® Complete ($2,5 \times 10^7$ – $5,0 \times 10^8$ CFU/g proszku, stężenie LGG: $1,46 \times 10^7$ CFU/100 ml (1×10^6 CFU/g produktu)), Mead Johnson Nutrition;

Interwencja kontrolna:

- Nutramigen®, Mead Johnson Nutrition;
- zdrowe niemowlęta jako grupa referencyjna.

Leczenie wspomagające: b/d.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- częstość występowania zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty niespełniające kryteriów włączenia do analizy lub zasad ekstrakcji.

7.4.9. Sánchez-Valverde 2019

Sánchez-Valverde 2019
METODYKA
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne</p> <p>Przydział chorych do grup: dane kliniczne od badanych z potwierdzoną alergią na BMK były zbierane kolejno przez pediatrów w okresie od stycznia 1996 r. do stycznia 2014 r. na podstawie dokumentacji medycznej i kwestionariusza rekrutacyjnego. Czynnikiem stratyfikującym było rozpoznanie IgE-zależnej i IgE-niezależnej alergii na BMK. Badani spełniający kryteria włączenia zostali przyjęci do badania;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie utracono badanych;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIE;</p> <p>Sponsor: częściowe wsparcie ze strony Rządu Nawarry (Hiszpania) oraz Mead Johnson Nutrition, Evansville, IN, USA;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Hiszpania);</p> <p>Okres obserwacji: b/d, czas nabycia tolerancji na BMK definiowano jako liczbę miesięcy, która upłynęła od rozpoznania alergii na BMK do pierwszego ujemnego wyniku OFC, z datą odjęcia danych 20 października 2015 r.; czas, w którym doszło do rozwoju tolerancji podany dla wszystkich dzieci biorących udział w badaniu, z wykluczeniem badanych, którzy nie uzyskali tolerancji wynosił od 6 do 141 mies.</p> <p>Analiza statystyczna: b/d;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia dla badanych z IgE-zależną alergią na BMK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniej zdrowi badani z obecnymi objawami klinicznymi wskazującymi na alergię na BMK; • dodatni wynik stężenia specyficznych IgE przeciw BMK (IgE przeciw kazeinie, β-laktoglobulinie i α-laktoalbuminie, wartość odjęcia wynosiła $>0,35$ kU/l) w ocenie wstępnej; • dodatni wynik OFC³⁹; • po rozpoznaniu alergii stosowanie przez badanych preparatu EHF (Nutramigen® lub Pregestimil®) lub EHF + szczep probiotyczny <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (Nutramigen LGG® Complete); <p>Kryteria włączenia dla badanych z IgE-niezależną alergią na BMK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniej zdrowi badani z obecnymi objawami klinicznymi wskazującymi na alergię na BMK (zazwyczaj reakcje natychmiastowe); • ujemny wynik stężenia specyficznych IgE przeciw BMK w ocenie wstępnej; • dodatni wynik OFC; • po rozpoznaniu alergii stosowanie przez badanych mieszanki mlekozastępczej EHF (Nutramigen® lub Pregestimil®) lub EHF + szczep probiotyczny <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (Nutramigen LGG® Complete); <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niepotwierdzone rozpoznanie alergii na BMK; • współistniejące przewlekłe choroby układu pokarmowego; • chorzy wcześniej rozpoznani, u których już zastosowano leczenie.
Dane demograficzne

³⁹ Doustne próby prowokacyjne zostały przeprowadzone przez badaczy u wszystkich z wyjątkiem badanych z reakcją anafilaktyczną w wywiadzie po ekspozycji na BMK lub u których stężenie specyficznych IgE wynosiło $>2,5$ kU/l we wstępnej ocenie.

Sánchez-Valverde 2019			
Parametr	IgE-zależna alergią na BMK	IgE-niezależna alergią na BMK	Wszyscy badani
Liczba chorych	125	120	245
Mężczyźni, n (%)	71 (56,8)	62 (51,7)	133 (54,3)
Wiek w chwili rozpoznania, średnia [mies.] ⁴⁰ (SD)	4,9 (2,5)	4,5 (2,9)	4,7 (2,7)
Czas do nabycia tolerancji, średnia [miesiące] (SD)	32,4 (49,2)	9,0 (7,3)	20,8 (37,2)
Poród przez cesarskie cięcie, n (%) [*]	50 (40,0)	23 (19,2)	73 (29,8)
Karmienie piersią co najmniej ≥3 dni, n (%)	122 (97,6)	92 (76,7)	214 (87,3)
Karmienie preparatem mlekozastępczym podczas pobytu w szpitalu, n (%) [*]	83 (66,4)	72 (60,0)	155 (63,3)
Czas trwania karmienia piersią, średnia [dni] (SD)	134,1 (105,3)	101,9 (81,7)	120,6 (97,2)
Rodzinne ryzyko alergii, n (%) ⁴¹	63 (50,4)	65 (54,4)	128 (52,2) [*]
Objawy alergii, n (%)	Ogółem	98 (78,4)	145 (59,2)
	Pokrzywka	81 (64,8) [*]	121 (49,4) [*]
	Obrzęk naczynioruchowy	37 (29,6) [*]	50 (20,4) [*]
	Rumień wokół ust	37 (29,6) [*]	52 (21,2) [*]
	Reakcja anafilaktyczna	1 (0,8)	1 (0,4)
Objawy ze strony układu pokarmowego, n (%)	Ogółem	53 (42,4)	130 (53,1)
	Wymioty	50 (40,0)	85 (34,7)
	Kolka	15 (12,0) [*]	35 (14,3)
	Biegunka	12 (9,6) [*]	53 (21,6) [*]
Objawy związane z układem oddechowym, n (%) ⁴²	9 (7,2)	8 (6,7)	17 (6,9)
Atopowe zapalenie skóry, n (%)	25 (20,0) [*]	22 (18,3)	47 (19,2) [*]
Nutramigen® lub Pregestimil®, n (%)	102 (81,6)	82 (68,3)	184 (75,1)
Nutramigen LGG® Complete, n (%)	23 (18,4)	38 (31,7)	61 (24,9)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: Nutramigen LGG® Complete, Mead Johnson; Stosowany preparat był przepisywany przez klinicystów; Interwencja kontrolna: Nutramigen® lub Pregestimil®, Mead Johnson;			

⁴⁰ w badaniu podano wiek w latach, jednak z dużym prawdopodobieństwem należy stwierdzić, że faktyczny wiek w chwili rozpoznania liczono w miesiącach, co może potwierdzać wzmianka w publikacji, że nabycie tolerancji oceniano w 1. r.ż.

⁴¹ definiowane jako przypadki alergii u co najmniej jednego krewnego pierwszego stopnia;

⁴² definiowane jako spazmatyczny kaszel, alergiczny nieżyt nosa oraz świsty.

Sánchez-Valverde 2019

Stosowany preparat był przepisywany przez klinicystów.

Leczenie wspomagające: b/d.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- nabycie tolerancji na alergen.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty niespełniające kryteriów włączenia do analizy lub zasad ekstrakcji.

*po przeliczeniu wartości procentowych na liczby całkowite odnowanie rozbieżności o marginalnym znaczeniu w porównaniu z danymi z publikacji – w analizie przyjęto najbardziej zbliżone wartości do tych przedstawionych w publikacji, nie jest znana przyczyna rozbieżności

7.4.10. Canani 2018

Canani 2018
METODYKA
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną⁴³ W badaniu potwierdzono obecność alergii metodą DBPCFC. Przydział chorych do grup: badani kolejno zgłaszający się do ośrodka z powodu objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na podejrzenie alergii na BMK lub po 6 miesiącach od rozpoczęcia diety eliminacyjnej BMK stosowanej po potwierdzeniu rozpoznania alergii na BMK zostali przyjęci do badania. Ze względu na stan zdrowia i stosowane postępowanie dietetyczne badani zostali przypisani do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupy 1 – badani z właśnie rozpoznaną IgE-niezależną alergią na BMK, u których nie stosowano wcześniej interwencji dietetycznej; • Grupy 2 – badani z rozpoznaną IgE-niezależną alergią na BMK, którzy przez ostatnie 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania stosowali Nutramigen®; • Grupy 3 – badani z rozpoznaną IgE-niezależną alergią na BMK, którzy przez ostatnie 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania stosowali Nutramigen LGG® Complete; <p>Dodatkowo włączono zdrowe niemowlęta jako grupę referencyjną (Grupa 4). Opis utraty chorych z badania: nie utracono badanych; Skala NOS: Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***. Klasyfikacja AOTMiT: III B; Sponsor: włoskie ministerstwo zdrowia; Liczba ośrodków: 1 (Włochy); Okres obserwacji: 6 miesięcy (oraz 6 miesięcy stosowania preparatu Nutramigen® lub Nutramigen LGG® Complete przed włączeniem do badania); Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej dla analiz statystycznych wynosił $p < 0,05$; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 1-26 miesięcy; • podejrzenie IgE-niezależnej alergii na BMK lub stosowanie diety eliminacyjnej BMK przez 6 miesięcy po rozpoznaniu alergii na BMK. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie prebiotyków lub probiotyków oraz/lub antybiotyków w ciągu ostatnich 4 tygodni; • reakcja anafilaktyczna związana ze spożyciem białek mleka krowiego i/lub inne objawy podmiotowe IgE-zależnej alergii pokarmowej; • jednoczesne występowanie innych alergii (w tym pokarmowych); • eozynofilowe zaburzenia przewodu pokarmowego; • przewlekłe choroby układowe; • wrodzone wady serca; • czynna gruźlica; • choroby autoimmunologiczne; • niedobór odporności; • przewlekłe choroby zapalne jelit; • celiakia; • mukowiscydoza;

⁴³ W analizie przedstawiono wyniki wyłącznie dla grupy przyjmującej Nutramigen LGG® Complete

Canani 2018				
<ul style="list-style-type: none"> • choroby metaboliczne; • nietolerancja laktozy; • nowotwór złośliwy; • przewlekłe choroby płuc; • wady rozwojowe przewodu pokarmowego. 				
Dane demograficzne*				
Parametr	Nutramigen LGG® Complete	Nutramigen®	Brak wcześniejszej interwencji dietetycznej	Zdrowi
Liczba badanych	14	9	23	23
Mężczyźni, n (%)	8 (57,1)	6 (66,7)	12 (52,2)	9 (39,1)
Wiek w czasie kwalifikacji do badania, średnia [miesiące] (SD)	14,1 (5,8)	11,3 (1)	11,4 (7,2)	12,9 (7,4)
Wiek w chwili rozpoznania alergii na BMK, średnia [miesiące] (SD)	8,1 (5,8)	5,3 (1)	11,4 (7,2)	-
Poród siłami natury, n (%)	5 (35,7)	6 (66,7)	11 (47,8)	10 (43,5)
Urodzeniowa masa ciała, średnia [kg] (SD)	2,9 (0,5)	2,9 (0,5)	3,1 (0,3)	3,1 (0,4)
Karmienie piersią przez ≥1 miesiąc, n (%)	9 (64,3)	8 (88,9)	19 (82,6)	14 (60,9)
Czas trwania karmienia piersią, średnia [miesiące] (SD)	4,55 (4,1)	2,12 (2,03)	4,1 (2,7)	3,1 (2,05)
Wiek rozpoczęcia rozszerzania diety, średnia [miesiące] (SD)	4,9 (1,2)	4,9 (0,8)	5 (0,8)	4,7 (1)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: Nutramigen LGG® Complete, Mead Johnson;</p> <p>W grupie 3 badani z rozpoznąną IgE-niezależną alergią na BMK przez 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania stosowali Nutramigen LGG® Complete, a następnie kontynuowali stosowanie preparatu przez kolejne 6 miesięcy podczas trwania badania;</p> <p>Interwencje kontrolne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nutramigen®, Mead Johnson: badani z rozpoznąną IgE-niezależną alergią na BMK przez 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania stosowali Nutramigen®, a następnie kontynuowali stosowanie preparatu przez kolejne 6 miesięcy podczas trwania badania; • niemowlęta z właśnie rozpoznąną IgE-niezależną alergią na BMK, u których nie stosowano wcześniej interwencji dietetycznej i stosowali standardowy preparat mlekozastępczy w badaniu; • zdrowe niemowlęta jako grupa referencyjna. <p>Leczenie wspomagające: b/d.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spożycie i akceptacja preparatu; • stężenie maślanów w kale; • flora bakteryjna. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty niespełniające kryteriów włączenia do analizy lub zasad ekstrakcji. 				

*w badaniu nie określono czy podana wartość to średnia czy mediana, jednak analitycy założyli, że jest to średnia, ze względu na fakt, iż autorzy badania jako miarę rozrzutu podali SD

7.4.11. Canani 2013

Canani 2013
METODYKA
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, otwarte⁴⁴, wieloośrodkowe⁴⁵</p> <p>Próby prowokacyjne w badaniu wykonywano metodą DBPCFC</p> <p>Przydział chorych do grup: chorych podzielono na 5 grup w zależności od stosowanego preparatu mlekozastępczego: EHF (grupa I), EHF + LGG (grupa II), hydrolizat ryżowy (grupa III), preparat sojowy (grupa IV) i preparat na bazie aminokwasów (grupa V);</p> <p>Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono z okresu obserwacji łącznie 7 (2,7%) z 260 chorych w tym 2 (3,6%) z 55 chorych z grupy I, 3 (4,2%) z 71 chorych w grupie II, 1 (1,8%) z 55 chorych z grupy IV oraz 1 (3,0%) z 33 chorych z grupy V;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIB;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 3 (Włochy);</p> <p>Okres obserwacji: do 12 miesięcy;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej dla wszystkich analiz statystycznych wynosił $p < 0,05$ (dwustronny); wszystkie analizy zostały wykonane dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. <i>intention-to-treat</i>) przez statystyka zaślepionego pod kątem przydziału chorych do grup;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek od 1 do 12 miesięcy (w chwili rozpoznania); • alergia na białka mleka krowiego potwierdzona doustną próbą prowokacji pokarmowej; • stabilna kondycja kliniczna bez objawów alergii na białka mleka krowiego; • wdrożone postępowanie dietetyczne (preparat wybrany i przepisany przez pediatrę rodzinnego lub lekarza ogólnego w przypadku wystąpienia objawów alergii na BMK (przez okres od 15 do 30 dni przed kwalifikacją do badania). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie produktów pre-probiotycznych w czasie ostatnich 4 tygodni; • anafilaksja wywołana alergią na BMK; • eozynofilowe zaburzenia przewodu pokarmowego; • zespół zapalenia jelit indukowany białkami pokarmowymi; • przewlekłe choroby współtowarzyszące; • wrodzone wady serca; • aktywna gruźlica; • choroby autoimmunologiczne; • niedobór odporności; • przewlekłe choroby zapalne jelit; • celiakia; • mukowiscydoza; • choroby metaboliczne; • nietolerancja laktozy;

⁴⁴ W badaniu wskazano, iż wszystkie analizy statystyczne zostały wykonane przez statystyka zaślepionego pod kątem przydziału chorych do grup

⁴⁵ W analizie przedstawiono wyniki wyłącznie dla grupy przyjmującej Nutramigen LGG® Complete

Canani 2013						
<ul style="list-style-type: none"> • nowotwór złośliwy; • przewlekłe choroby płuc; • wady rozwojowe przewodu pokarmowego. 						
Dane demograficzne						
Parametr	Nutramigen LGG® Complete	Nutramigen®, Nutribén Hydrolyzed®	Risolac®	Isomil®, Sinelac®, Nutrilon Soya®	Neocate®, Nutramigen AA®, Sineall®	
Liczba chorych	71	55	46	55	33	
Wiek, średnia (95% CI) [lata]	5,73 (4,83; 6,62)	5,03 (4,20; 5,86)	6,65 (5,53; 7,76)	6,45 (5,45; 7,45)	5,93 (4,57; 7,30)	
Mężczyźni, n (%)	38 (53,5)	41 (74,5)	28 (60,9)	37 (67,3)	23 (69,7)	
Masa ciała, średnia (95% CI) [kg]	6,66 (6,14; 7,18)	6,47 (6,00; 6,95)	6,97 (6,36; 7,58)	6,96 (6,41; 7,51)	6,04 (5,31; 6,78)	
Karmienie piersią ≥ 2 mies., n (%)	54 (76,1)	41 (74,5)	38 (82,6)	38 (69,1)	24 (72,7)	
Alergia IgE-zależna, n (%)	27 (38,0)	24 (43,6)	23 (50,0)	23 (41,8)	14 (42,4)	
Objawy żołądkowo-jelitowe, n (%)	Ogółem	51 (71,8)	35 (63,6)	30 (65,2)	31 (56,4)	25 (75,8)
	Wymioty	27 (38,0)	23 (41,8)	17 (37,0)	18 (32,7)	10 (30,3)
	Biegunka	24 (33,8)	18 (32,7)	13 (28,3)	13 (23,6)	19 (57,6)
Objawy skórne, n (%)	Ogółem	29 (40,8)	25 (45,5)	17 (37,0)	27 (49,1)	11 (33,3)
	Atopowe zapalenie skóry	26 (36,6)	21 (38,2)	15 (32,6)	21 (38,2)	9 (27,3)
	Pokrzywka	6 (8,5)	6 (10,9)	5 (10,9)	8 (14,5)	5 (15,2)
Objawy oddechowe, n (%)	7 (9,9)	6 (10,9)	6 (13,0)	7 (12,7)	3 (9,1)	
INTERWENCJA						
<p>Chorzy uczestniczący w badaniu kontynuowali dietę eliminacyjną z zastosowaniem tego samego preparatu, który został wybrany i przepisany przez pediatrę rodzinnego lub lekarza ogólnego przed kwalifikacją do badania. Każdy z preparatów był stosowany 15-30 dni przed kwalifikacją do badania.</p> <p>Interwencja badana: Grupa I – podawano preparat EHF + szczep probiotyczny <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG. U wszystkich chorych stosowano preparat Nutramigen LGG® Complete;</p> <p>Interwencje kontrolne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparat EHF. U 52 (94,5%) z 55 chorych podawano preparat Nutramigen®, a u 3 (5,5%) chorych preparat Nutribén hydrolyzed®; • Hydrolizat ryżowy. U wszystkich chorych stosowano preparat Risolac®; • Preparat sojowy. U 23 (41,8%) z 55 chorych podawano preparat Isomil®, u 18 (32,7%) Sinelac® a u 14 (25,5%) Nutrilon Soya®; • Preparat na bazie aminokwasów. U 16 (48,5%) z 33 chorych stosowano preparat Neocate®, u 9 (27,3%) Nutramigen AA® a u 8 (24,2%) Sineall®. 						
PUNKTY KOŃCOWE						
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nabycie tolerancji na alergen; • wyniki testów alergicznych; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty niespełniające kryteriów włączenia do analizy lub zasad ekstrakcji. 						

7.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 42.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Bahna 2008</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano preparatu Nutramigen LGG® Complete.	Bahna S., <i>Hypoallergenic formulas: optimal choices for treatment versus prevention</i> , Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 Nov;101(5):453-9
<i>Basturk 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu podawano preparat Maflor zawierający LGG jako dodatek do preparatów EHF lub karmienia piersią. Nie podano jakie preparaty stosowały badane niemowlęta. Ponadto nie przedstawiono wyników odrębnie dla niemowląt karmionych piersią i niemowląt karmionych preparatem EHF.	Basturk A., Isik İ., Atalay A., Yılmaz A., <i>Investigation of the Efficacy of Lactobacillus rhamnosus GG in Infants With Cow's Milk Protein Allergy: a Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial</i> , Probiotics Antimicrob Proteins. 2019 Jan 17
<i>Boyle 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano preparatu Nutramigen LGG® Complete.	Boyle R., Ierodiakonou D., Khan T. i in., <i>Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis</i> , BMJ 2016; 352
<i>De Greef 2012</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano preparatu Nutramigen LGG® Complete.	De Greef E., Hauser B., Devreker T., <i>Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants</i> , World J Pediatr. 2012 Feb;8(1):19-24
<i>Fatheree 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	W grupie przyjmującej Nutramigen LGG® Complete uczestniczyło 9 chorych.	Fatheree N., Liu Y., Ferris M. i in., <i>Hypoallergenic formula with Lactobacillus rhamnosus GG for babies with colic: a pilot study of recruitment, retention, and fecal biomarkers</i> , World J Gastrointest Pathophysiol. 2016 Feb 15;7(1):160-70
<i>Gordon 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano preparatu Nutramigen LGG® Complete.	Gordon M., Biagioli E., Sorrenti M. i in., <i>Dietary modifications for infantile colic</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 10. Art. No.: CD011029
<i>Halken 2004</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano preparatu Nutramigen LGG® Complete.	Halken S., <i>Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention</i> , Pediatr Allergy Immunol. 2004 Jun;15 Suppl 16:4-5, 9-32
<i>Hays 2005</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano preparatu Nutramigen LGG® Complete.	Hays T., Wood R., <i>A systematic review of the role of hydrolyzed infant formulas in allergy prevention</i> , Arch Pediatr Adolesc Med. 2005 Sep;159(9):810-6
<i>Hill 2007</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano preparatu Nutramigen LGG® Complete.	Hill D., Murch S., Rafferty K. i in., <i>The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy:</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>a systematic review</i> , Clin Exp Allergy. 2007 Jun;37(6):808-22
<i>Jong 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano preparatu Nutramigen LGG® Complete. Ponadto badanie przeprowadzono w populacji dorosłych (ocena smakowitości preparatów).	de Jong N., Sprikkelman A., Oude Elberink H. i in., <i>Blinded sensory evaluation of extensively hydrolyzed formulas and amino acid formulas</i> , Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 Aug;113(2):235-6
<i>Makrgeorgou 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano preparatu Nutramigen LGG® Complete.	Makrgeorgou A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F. i in., <i>Probiotics for treating eczema</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11. Art. No.: CD006135
<i>Maslin 2018</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu m.in. smak kilku preparatów mlekozastępczych (w tym preparatu Nutramigen LGG® Complete) oceniali lekarze i dietetycy.	Maslin K., Fox A., Chambault M., Meyer R., <i>Palatability of hypoallergenic formulas for cow's milk allergy and healthcare professional recommendation</i> , Pediatr Allergy Immunol. 2018 Dec;29(8):857-862
<i>Nermes 2011</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyły zdrowe niemowlęta (bez alergii na BMK) z atopowym zapaleniem skóry.	Nermes M., Kantele J., Atosuo T. i in., <i>Interaction of orally administered Lactobacillus rhamnosus GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis</i> , Clin Exp Allergy. 2011 Mar;41(3):370-7
<i>Ng 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano preparatu Nutramigen LGG® Complete.	Ng D., Klassen J., Embleton N., McGuire W., <i>Protein hydrolysate versus standard formula for preterm infants</i> , Cochrane Database Syst Rev. 2017 Oct 2;10:CD012412
<i>Osborn 2003</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nieaktualny. Aktualna wersja została wydana w 2018 roku (publikacja <i>Osborn 2018</i>)	Osborn D., Sinn J., <i>Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants</i> , Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD003664
<i>Osborn 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nieaktualny. Aktualna wersja została wydana w 2018 roku (publikacja <i>Osborn 2018</i>)	Osborn D., Sinn J., <i>Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants</i> , Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;(4):CD003664
<i>Osborn 2007</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano preparatu Nutramigen LGG® Complete.	Osborn D., Sinn J., <i>Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity</i> , Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4)
<i>Osborn 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano preparatu Nutramigen LGG® Complete (w badaniach wykluczonych opisano jedno badanie na podstawie rekordu z clinicaltrials.gov dot. oceny preparatu Nutramigen LGG® Complete w porównaniu z preparatem Nutramigen®)	Osborn D., Sinn J., Jones L., <i>Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease</i> , Cochrane Database Syst Rev. 2018 Oct 19;10:CD003664

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Pärty 2015</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu wyodrębniono dwie grupy: pierwsza grupa stosowała LGG, natomiast druga grupa PLC. W obu grupach były zarówno niemowlęta karmione preparatem Nutramigen®, jak i niemowlęta karmione piersią, a zatem nie jest możliwa właściwa interpretacja wyników dla preparatu Nutramigen LGG® Complete.	Pärty A., Lehtonen L., Kalliomäki M. i in., <i>Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG therapy and microbiological programming in infantile colic: a randomized, controlled trial</i> , <i>Pediatr Res.</i> 2015 Oct;78(4):470-5
<i>Scalabrin 2017</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyły zdrowe niemowlęta.	Scalabrin D., Harris C., Johnston W., Berseth C., <i>Long-term safety assessment in children who received hydrolyzed protein formulas with Lactobacillus rhamnosus GG: a 5-year follow-up</i> , <i>Eur J Pediatr.</i> 2017 Feb;176(2):217-224
<i>Scalabrin 2009</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyły zdrowe niemowlęta.	Scalabrin D., Johnston W., Hoffman D. i in., <i>Growth and tolerance of healthy term infants receiving hydrolyzed infant formulas supplemented with Lactobacillus rhamnosus GG: randomized, double-blind, controlled trial</i> , <i>Clin Pediatr (Phila).</i> 2009 Sep;48(7):734-44
<i>Schoetzau 2001</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano preparatu Nutramigen LGG® Complete (w badaniach wykluczonych opisano jedno badanie na podstawie rekordu z clinicaltrials.gov dot. oceny preparatu Nutramigen LGG® Complete w porównaniu z preparatem Nutramigen)	Schoetzau A., Gehring U., Wichmann H., <i>Prospective cohort studies using hydrolysed formulas for allergy prevention in atopy-prone newborns: a systematic review</i> , <i>Eur J Pediatr.</i> 2001 Jun;160(6):323-32

7.6. Skale oceny jakości badań

Tabela 43.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 44.
Skala AMSTAR 2

Pytanie		Publikacja
1.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane a priori?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak Nie

Pytanie		Publikacja
		Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (publication bias)?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
Suma punktów		

- <5 punktów – przegląd o niskiej jakości;
- ≥5 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości;
- ≥9 punktów – przegląd o wysokiej jakości.

Tabela 45.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 46.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację		*
	b) tak, m.in. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
		 (max. ****)

2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (m.in. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 47.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)

	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (m.in. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (m.in. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 48.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (m.in. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 49.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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

7.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 52.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, m.in. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań. 	Tak, rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 3.1 i 3.2
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.4 i 7.2
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 7.4
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.4
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.4
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.4
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 3.6.2 i 7.4
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 3.6.2.1 i 7.4

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, m.in. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.4
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.4
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdział 3.1, 3.2, 3.3 i 3.4
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA.	Tak, rozdział 3.5

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	24
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	31
Tabela 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Paparo 2018, Canani 2017 i Vandenplas 2013</i> wg zaleceń Cochrane	51
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Muraro 2012 i Baldassarre 2010</i> wg zaleceń Cochrane	53
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	57
Tabela 6. Częstość pozostania przy stosowaniu preparatu, który przyjmowano jako pierwszy	60
Tabela 7. Częstość występowania leczenia zakończonego sukcesem	61
Tabela 8. Częstość występowania objawów alergii ze strony układu pokarmowego	62
Tabela 9. Częstość występowania objawów alergii innych niż ze strony układu pokarmowego	63
Tabela 10. Czas stosowania preparatu	64
Tabela 11. Średnia liczba przepisanych leków na niemowlę	65
Tabela 12. Częstość występowania działań niepożądanych	66
Tabela 13. Częstość rozwoju tolerancji na BMK	68
Tabela 14. Częstość występowania dodatniego wyniku testu skórniego	69
Tabela 15. Liczba badanych z dodatnim wynikiem atopowego testu płatkowego	69
Tabela 16. Częstość ustąpienia objawów alergicznych	70
Tabela 17. Częstość występowania reakcji alergicznych na preparat	70

Tabela 18. Częstość występowania objawów alergii	71
Tabela 19. Zmiana wyniku na podstawie skali SBS w porównaniu z wartością początkową	72
Tabela 20. Częstość rezygnacji z zastosowanej diety	73
Tabela 21. Wzrost masy ciała w porównaniu z wartością początkową.....	74
Tabela 22. Zmiana średniej masy ciała w porównaniu z wartością początkową	74
Tabela 23. Liczba badanych, u których nie stwierdzono obecności krwi utajonej w kale.....	75
Tabela 24. Częstość oddawania stolca	75
Tabela 25. Zmiana stężenia kalprotektyny w porównaniu z wartością początkową	76
Tabela 26. Dobowe spożycie preparatu	77
Tabela 27. Stężenie maślanów w kale	77
Tabela 28. Zmiana flory bakteryjnej w porównaniu z wartością początkową.....	79
Tabela 29. Częstość występowania działań niepożądanych.....	81
Tabela 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	82
Tabela 31. Częstość występowania nietolerancji preparatu.....	82
Tabela 32. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących preparat Nutramigen®	83
Tabela 33 Zakończony (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla preparatu Nutramigen LGG® Complete w populacji docelowej.....	98
Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	99
Tabela 35. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	100

Tabela 36. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy.....	101
Tabela 37. Skala AMSTAR 2.....	101
Tabela 38. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	128
Tabela 39. Kryteria Cook.....	131
Tabela 40. Skala AMSTAR 2.....	131
Tabela 41. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	132
Tabela 42. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	132
Tabela 43. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych	133
Tabela 44. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	135
Tabela 45. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	136
Tabela 46. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	137
Tabela 47. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	137
Tabela 48. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	138

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji27

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Anagnostou 2015	Anagnostou K., Meyer R., Fox A., Shah N., <i>The rapidly changing world of food allergy in children</i> , F1000Prime Reports 2015, 7:35 (1-8)
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, <i>Nutramigen LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego – analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA, Warszawa 2019
BBUK 2010	Bladder&Bowel UK, <i>Understanding constipation in infants and toddlers</i> , 2017, 1-7
Canani 2015	Canani R., Paparo L., Nocerino R. i in., <i>Differences in DNA methylation profile of Th1 and Th2 cytokine genes are associated with tolerance acquisition in children with IgE-mediated cow's milk allergy</i> , Clinical Epigenetics (2015) 7:38, 1-9
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, 27 listopada 2017 https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (data dostępu: 15.05.2019 r.)
ESPGHAN 2012	Rybak A., Alergia na białko mleka krowiego w praktyce – zalecenia Komitetu Żywności ESPGHAN, <i>Standardy Medyczne/Pediatrics</i> 2013, 10: 581-586 Na podstawie: Koletzko S., Niggemann B., Arato A. i in., <i>Cow's milk allergy in practice – ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines</i> , J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012, 55: 221-229
Gil 2019	Gil F., Mendizabal M., Amezcua A. i in., <i>A new score to predict allergic march in patients with IgE-mediated cow milk allergy</i> , Allergy Asthma Proc 40:187–192, 2019
Górska 2009	Górska S., Jarzab A., Gamian A., <i>Bakterie probiotyczne w przewodzie pokarmowym człowieka jako czynnik stymulujący układ odpornościowy</i> , Postepy Hig Med Dosw. (online), 2009; 63: 653-667
Gwoździwicz 2018	Gwoździwicz K., Cichocka-Jarosz E., <i>Current understanding of allergic march and the role of eczema in its development</i> , Postepy Hig Med Dosw (online), 2018; 72: 43-51
Higgins 2011	Higgins J.P.T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0</i> , The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 10.05.2019)
Hill 2018	Hill D., Spergel J., <i>The Atopic March: Critical Evidence and Clinical Relevance</i> , Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 February ; 120(2): 131–137
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Krawczyński 2017	Krawczyński M., Siatki centylowe. Masa i długość ciała małego dziecka, <i>Medycyna Praktyczna</i> https://www.mp.pl/pacjent/pediatrics/prawidlowyrozwoj/rozwojfizyczny/52272,siatki-centylowe-masa-i-dlugosc-ciala-malego-dziecka (data dostępu 24.05.2019)
Krogulska 2015	Krogulska A., Dynowski J., Funkowicz M., <i>Prevalence and Clinical Impact of IgE-Mediated Food Allergy in School Children With Asthma: A Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge Study</i> , Allergy Asthma Immunol Res. 2015 November;7(6):547-556
Kubiszewska 2014	Kubiszewska I., Januszewska M., Rybka J., Gackowska L., <i>Bakterie kwasu mlekowego i zdrowie: czy probiotyki są bezpieczne dla człowieka?</i> Postepy Hig Med Dosw (online), 2014; 68: 1325-1334

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Lawrence 2005	Lawrence R., Lawrence R., <i>Normal growth, failure to thrive and obesity in breastfed infant</i> . W: <i>Breastfeeding. A guide for the medical profession</i> , Elsevier Mosby, Philadelphia, Pennsylvania, 2005; 427-4600
Meyer 2019	Meyer R., Fox A., Chebar Lozinsky A. i in., <i>Non-IgE-mediated gastrointestinal allergies — Do they have a place in a new model of the Allergic March</i> , <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2019 Mar;30(2):149-158
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu 10.05.2019)
Niestępski 2017	Niestępski S., Harnisz M., Korzeniewska E., <i>Bacteroides spp. – znaczenie kliniczne, lekooporność i metody jej oznaczania</i> , <i>POST. MIKROBIOL.</i> , 2017, 56, 1, 67-76
Nocerino 2019	Nocerino R., Di Scala., L. Cosenza i in., <i>Dietary treatment with extensively hydrolyzed casein formula with the probiotic L. rhamnosus GG prevents the occurrence of functional gastrointestinal disorders in children with cow's milk allergy</i> , <i>Digestive and Liver Disease</i> 50(4S) (2018) e359–e418
Oord 2014	Oord T., Hornung N., <i>Fecal calprotectin in healthy children</i> , <i>Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation</i> , 2014; 74: 254–258
PRISMA	PRISMA Statement http://www.prisma-statement.org/statement.htm data dostępu 09.05.2019)
Rivière 2016	Rivière A., Selak M., Lantin D., <i>Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in The Human Gut</i> , <i>Front Microbiol.</i> 2016; 7: 979
Roduit 2019	Roduit C., Frei R., Ferstl R., <i>High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy</i> , <i>Allergy</i> . 2019 Apr;74(4):799-809
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A. i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , <i>J Clin Epidemiol.</i> 2009; 62: 1013--1020
Szachta 2011	Szachta P., Adamska A., Gałęcka M., <i>Rola probiotyków w chorobach alergicznych</i> , <i>Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka</i> 2011, 13, 3, 180-182
Walsh 2016	Walsh J., Meyer R., Shah N. i in., <i>Differentiating milk allergy (IgE and non-IgE mediated) from lactose intolerance: understanding the underlying mechanisms and presentations</i> , <i>Br J Gen Pract.</i> 2016;66(649):e609–e611. doi:10.3399/bjgp16X686521
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., <i>The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analyses</i> , 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 10.05.2019)
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Przeglądy systematyczne włączone do analizy	
Silva 2014	de Silva D., Geromi M., Panesar S. i in., <i>Acute and long-term management of food allergy: systematic review</i> , <i>Allergy</i> . 2014 Feb;69(2):159-67 wraz z protokołem
Badania włączone do analizy	

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Baldassarre 2010	Baldassarre M., Laforgia N., Fanelli M. i in., <i>Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone</i> , J Pediatr. 2010 Mar;156(3):397-401
Canani 2013	Canani B., Nocerino R., Terrin G. i in., <i>Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study</i> , J Pediatr. 2013 Sep;163(3):771-7.e1
Canani 2016	Canani R., Sangwan N., Stefka A. i in., <i>Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants</i> , ISME J. 2016 Mar;10(3):742-50
Canani 2017	Canani R., Di Costanzo M., Bedogni G. i in., <i>Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial</i> , J Allergy Clin Immunol. 2017 Jun;139(6):1906-1913.e4
Canani 2018	Canani R., De Filippis F., Nocerino R. i in., <i>Gut microbiota composition and butyrate production in children affected by non-IgE-mediated cow's milk allergy</i> , Sci Rep. 2018 Aug 21;8(1):12500
Muraro 2012	Muraro A., Hoekstra M., Meijer Y. i in., <i>Extensively hydrolysed casein formula supplemented with Lactobacillus rhamnosus GG maintains hypoallergenic status: randomised double-blind, placebo-controlled crossover trial</i> , BMJ Open. 2012 Mar 5;2(2):e000637
Nocerino 2019	Nocerino R., Costanzo M., Bedogni G. i in., <i>Dietary Treatment with Extensively Hydrolyzed Casein Formula Containing the Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG Prevents the Occurrence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children with Cow's Milk Allergy</i> , J Pediatr. 2019 Oct;213:137-142.e2
[REDACTED]	[REDACTED]
Paparo 2019	Paparo L., Nocerino R., Bruno C. i in., <i>Randomized controlled trial on the influence of dietary intervention on epigenetic mechanisms in children with cow's milk allergy: the EPICMA study</i> , Sci Rep. 2019 Feb 26;9(1):2828
Sánchez-Valverde 2019	Sánchez-Valverde F., Etayo V., Gil F., <i>Factors Associated with the Development of Immune Tolerance in Children with Cow's Milk Allergy</i> , Int Arch Allergy Immunol. 2019 May 16:1-7
THIN	Guest J., Fuller G., <i>Clinical effectiveness of using an extensively hydrolysed casein formula supplemented with Lactobacillus rhamnosus GG compared with an extensively hydrolysed whey formula in managing infants with cow's milk protein allergy</i> , J. Comp. Eff. Res. (2019) 8(15), 1317–1326
Vandenplas 2013	Vandenplas Y., Steenhout P., Planoudis Y. i in., <i>Treating cow's milk protein allergy: a double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics</i> , Acta Paediatr. 2013 Oct;102(10):990-8
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
WHO UMC 2019	WHO UMC, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 14.05.2019)