



IGNORANTIA NOCET

Alfamino[®] HMO (preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów) w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej

Analiza kliniczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Nestlé Polska S.A.

Warszawa, 31.03.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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 1008 6223

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

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 Nestlé Polska S.A., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	12
2. Metodyka.....	12
3. Przegląd systematyczny	14
3.1. Źródła danych	15
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	15
3.3. Ocena jakości badań.....	15
3.4. Strategia wyszukiwania	16
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	17
3.6. Badania włączone	19
3.6.1. Opracowania wtórne	22
3.6.2. Badania pierwotne	22
3.6.3. Dodatkowe publikacje	35
3.7. Ekstrakcja danych.....	41
3.8. Ocena jakości informacji	42
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	45
3.10. Ocena skuteczności preparatu Alfamino®.....	48

3.10.1. Ocena skuteczności preparatu Alfamino [®] w porównaniu z preparatem Neocate [®] u dzieci z alergią na BMK.....	49
3.10.2. Ocena skuteczności preparatu Alfamino [®] u dzieci z alergią na BMK.....	50
3.10.3. Ocena skuteczności preparatu Alfamino [®] u dzieci z alergią na BMK na podstawie badania RWP	51
3.10.4. Ocena skuteczności preparatu Alfamino [®] w porównaniu z preparatem Neocate [®] u zdrowych dzieci	52
3.11. Ocena bezpieczeństwa preparatu Alfamino [®]	58
3.11.1. Ocena bezpieczeństwa preparatu Alfamino [®] u dzieci z alergią na BMK	59
3.11.2. Ocena bezpieczeństwa preparatu Alfamino [®] u dzieci z alergią na BMK na podstawie badania RWP	60
3.11.3. Ocena bezpieczeństwa preparatu Alfamino [®] w porównaniu z preparatem Neocate [®] u zdrowych dzieci	61
3.12. Ocena stosowania preparatu Alfamino [®] w praktyce klinicznej – studia przypadków	62
3.13. Analiza dodatkowa	67
3.14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	80
3.15. Dodatkowe korzyści ze stosowania preparatu Alfamino [®] HMO w opinii ekspertów klinicznych.....	80
4. Ograniczenia.....	82
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	86
6. Dyskusja	93
7. Załączniki	97

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	97
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	99
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	100
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analiz	101
7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....	102
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	104
7.6.1. Badanie Nowak-Węgrzyn 2015.....	104
7.6.2. Badanie Corkins 2016.....	107
7.6.3. Badanie <i>Vandenplas 2019</i>	109
7.6.4. Badanie <i>Cekola 2019</i>	111
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	113
7.8. Skale oceny jakości badań.....	117
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	122
7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań	123
8. Spis tabel	125
9. Spis rysunków	128
10. Bibliografia.....	129

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
2-FL	łac. <i>2'-fucosyllactose</i> – 2-fukozylolaktoza
AAF	ang. <i>amino acid-based formula</i> – preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów
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
ALF	Alfamino®
ALF HMO	Alfamino® HMO
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
ARA	kwas arachidonowy
BMC	ang. <i>bone mineral content</i> – zawartość składników mineralnych
BMD	ang. <i>bone mineral density</i> - gęstość mineralna kości
BMK	białko mleka krowiego
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CMF	ang. <i>cow's milk-based infant formula</i> – preparat dla niemowląt na bazie mleka krowiego
DBPCFC	ang. <i>double-blind, placebo-controlled food challenge</i> – podwójnie zaślepią próba prowokacji alergenem
DHA	kwas dokozaheksaenowy
EHF	ang. <i>extensively hydrolysed formula</i> – preparat mlekozastępczy o wysokim stopniu hydrolizy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FCT	ang. <i>fecal community type</i> – typ mikrobioty kału
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
HCAZ	ang. <i>head circumference-for-age z-score</i> – wskaźnik z-score obwodu głowy do wieku
HMO	ang. <i>human milk oligosaccharides</i> – oligosacharydy mleka kobiecego
IgE	immunoglobulina E
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
LAZ	ang. <i>length-for-age z-score</i> – wskaźnik z-score długości ciała do wieku
LNnT	łac. <i>lacto-N-neotetraose</i> – lakto-N-neotetraoza
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce

MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NEO	Neocate®
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
OBS	okres obserwacji
OFC	ang. <i>open food challenge</i> – otwarta próba prowokacyjna
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
<i>Peto</i> 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
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RWP	ang. <i>real-world practice</i> – badania rzeczywistej praktyki klinicznej
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WAZ	ang. <i>weight-for-age z-score</i> – wskaźnik z-score masy ciała do wieku

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ) Alfamino® HMO (mieszanka elementarna) stosowanego w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w ŚSSPŻ z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, 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 6.

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY	POPULACJA	Pacjenci w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej
	INTERWENCJA	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Alfamino® HMO (dieta oparta na aminokwasach) w dawce zgodnej z ulotką preparatu oraz praktyką kliniczną, dostosowanej indywidualnie do wieku dziecka.
	KOMPARATOR	Syntetyczna dieta eliminacyjna, mlekozastępcza oparta na aminokwasach (elementarna), w postaci następujących preparatów niezawierających w swoim składzie HMO: Neocate Junior® (NEO), Neocate LCP®, Nutramigen PURAMINO®, Nutramigen PURAMINO JUNIOR®.

	PUNKTY KOŃCOWE	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia związana ze zdrowiem (jakość snu, nastrój); ocena tolerancji preparatu i reakcji alergicznych; parametry antropometryczne; spożycie preparatu; ocena stolca; ocena wzdęć, ulewania i wymiotów; ocena bezpieczeństwa.
	METODYKA	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). Abstrakty konferencyjne. Publikacje w językach: polskim i angielskim.
WYNIKI	BADANIA	<p>W badaniu <i>Nowak-Węgrzyn 2015</i> oceniano hipoaergiczną preparatu Alfamino® w porównaniu z preparatem Neocate®, w czasie randomizowanego, podwójnie zaślepionego I etapu badania (badanie typu <i>cross-over</i>). Dodatkowo włączono podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie <i>Corkins 2016</i> oceniające preparat Alfamino® w porównaniu z preparatem Neocate® w populacji dzieci zdrowych.</p> <p>W abstrakcie konferencyjnym <i>Vandenplas 2019</i> przedstawiono wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące wpływu preparatu Alfamino® na parametry antropometryczne u niemowląt z potwierdzoną alergią na BMK w okresie do 9 miesięcy życia. Ocenę bezpieczeństwa preparatu Alfamino® uzupełniono o wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym <i>Cekola 2019</i>, w którym zaprezentowano dane z prospektywnego programu nadzoru po wprowadzeniu preparatu do obrotu. Ponadto w ramach oceny skuteczności praktycznej przedstawiono także opisy przypadków: dokument <i>Nestle Health Studies</i> (zawierający studium 3 przypadków), studium przypadku <i>Moolenschot 2016</i>, studium przypadku <i>Patel 2015</i>, studium przypadku <i>Stone 2015</i>.</p>

	<p>SKUTECZNOŚĆ</p>	<p>Analiza skuteczności preparatu Alfamino[®] w porównaniu z preparatem Neocate[®] wskazuje na ich zbliżoną akceptowalność. Co więcej preparat Alfamino[®] wyróżnił się istotnie statystycznie wyższym wskaźnikiem procentowym występowania pożądaných stolców żółtych oraz istotnie statystycznie niższym wskaźnikiem występowania stolców czarnych w porównaniu z grupą Neocate[®]. Przyrost średniej masy ciała, długości ciała i obwodu głowy u dzieci stosujących preparat Alfamino[®] do 9 miesiąca życia potwierdza prawidłową szybkość wzrostu zgodną ze standardami WHO. Wykazano również poprawę wskaźników WAZ, LAZ i HCAZ, których średnie były bliskie 0 (tj. 50-ty percentyl wg WHO).</p> <p>Ponadto oceniany produkt wyróżnia także innowacyjny skład, tj. zawartość oligosacharydów mleka kobiecego i tłuszczów strukturalnych, które w istotny sposób korzystnie wpływają na funkcjonowanie układu pokarmowego przez modulowanie odpowiedniej mikrobioty jelitowej, zmniejszenie częstości zakażeń układu oddechowego, stosowania antybiotyków i leków przeciwgorączkowych, zwiększone wchłanianie wapnia w jelitach, a w efekcie na poprawę gęstości mineralnej kości. Wskazuje się także na wysoką akceptowalność smaku i konsystencji preparatu Alfamino[®] w porównaniu z preparatem Neocate[®].</p>
	<p>BEZPIECZEŃSTWO</p>	<p>W badaniu <i>Nowak-Węgrzyn 2015</i> ramach oceny bezpieczeństwa preparatu Alfamino[®] u dzieci z alergią na BMK nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Poszczególne zdarzenia niepożądane obserwowano w pojedynczych przypadkach. Wszystkie zdarzenia niepożądane ustąpiły bez konieczności włączenia leczenia i nie prowadziły do przerwania stosowania preparatu. W badaniu przedstawionym w abstrakcie konferencyjnym <i>Cekola 2019</i> ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 6 (4,2%) chorych, przy czym u zdecydowanej większości chorych (83,3%) zdarzenia te były niezwiązane z badaną interwencją.</p> <p>W badaniu oceniającym bezpieczeństwo preparatu Alfamino[®] w porównaniu z preparatem Neocate[®] u zdrowych dzieci nie stwierdzono różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (ciężkich i innych niż ciężkie). Istotną statystycznie różnicę odnotowano wyłącznie w przypadku luźnego stolca, który występował częściej w populacji ITT w grupie ALF w porównaniu z grupą NEO.</p>
	<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>Jedynie dodatkowe informacje związane z bezpieczeństwem odnaleziono w ulotce informacyjnej dla preparatu Alfamino[®] HMO i dotyczą one przeciwwskazań do stosowania preparatu, jakim są: galaktozemia i zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p>

WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie preparatu Alfamino® HMO w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę żywienia niemowląt i dzieci z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych w Polsce. Produkt ten może stanowić kolejną alternatywę dla preparatów dostępnych na rynku, jednocześnie oferując korzystniejsze właściwości, dzięki innowacyjnym składnikom funkcjonalnym, których nie posiadają produkty obecnie refundowane.

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 preparatu Alfamino® HMO (ALF HMO) (AAF, preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów) stosowanego w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej, 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;
 - ⊕ 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, zgodnej 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.

Przeгляд 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 złożenia 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), ADRReports (europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych 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, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

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

- ⊕ Medline (przez Ovid);
- ⊕ 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 Alfamino® HMO przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, ADRReports, WHO UMC, FDA oraz URPLWMiPB.

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 z trzech 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]. Jednoramienne badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2011].

W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej, interwencji badanej oraz metodyki badań.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie przeglądów systematycznych dla ocenianej interwencji oraz badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem (mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego) oraz badań jednoramiennych. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

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

Na stronach EMA, FDA, ADRReports, WHO UMC oraz URPLWMiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując słowa kluczowe odnoszące się do preparatów AAF oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych w populacji docelowej, dlatego wykorzystano słowa kluczowe odnoszące się do preparatów AAF oraz nazwę handlową interwencji badanej.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla produktu Alfamino® HMO w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

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.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Niemowlęta i dzieci w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na mukowiscydozę.
Interwencja	Preparat Alfamino® Komentarz: W przypadku nieodnalezienia badań dla Alfamino® HMO uwzględniane będą również badania dla Alfamino®. Dawkowanie zgodnie z etykietą preparatu oraz praktyką kliniczną, dostosowane indywidualnie do wieku dziecka.	Inna niż wyżej wymieniona.
Komparatory¹	Syntetyczna dieta eliminacyjna, mlekozastępcza oparta na aminokwasach (elementarna), w postaci następujących preparatów: ⊗ Neocate Junior® (NEO); ⊗ Neocate LCP®; ⊗ Nutramigen PURAMINO®; ⊗ Nutramigen PURAMINO JUNIOR®.	Niezdadne z założonymi
	Brak w przypadku badań jednoramiennych	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: ⊗ ocena jakości życia związana ze zdrowiem (jakość snu, nastrój); ⊗ ocena tolerancji preparatu i reakcji alergicznych; ⊗ parametry antropometryczne; ⊗ spożycie preparatu; ⊗ ocena stolca; ⊗ ocena wzdęć, ulewania i wymiotów; ⊗ ocena bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opracowania pogładowe Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	

¹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ²).		
	W przypadku braku publikacji pełnotekstowej włączano również abstrakty konferencyjne.		
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 723 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 32 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 4 publikacje;
- ⊕ stronę internetową URPLWMiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której nie odnaleziono publikacji;
- ⊕ stronę internetową WHO UMC, na której nie odnaleziono publikacji.

² nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje, w tym 2 abstrakty konferencyjne.

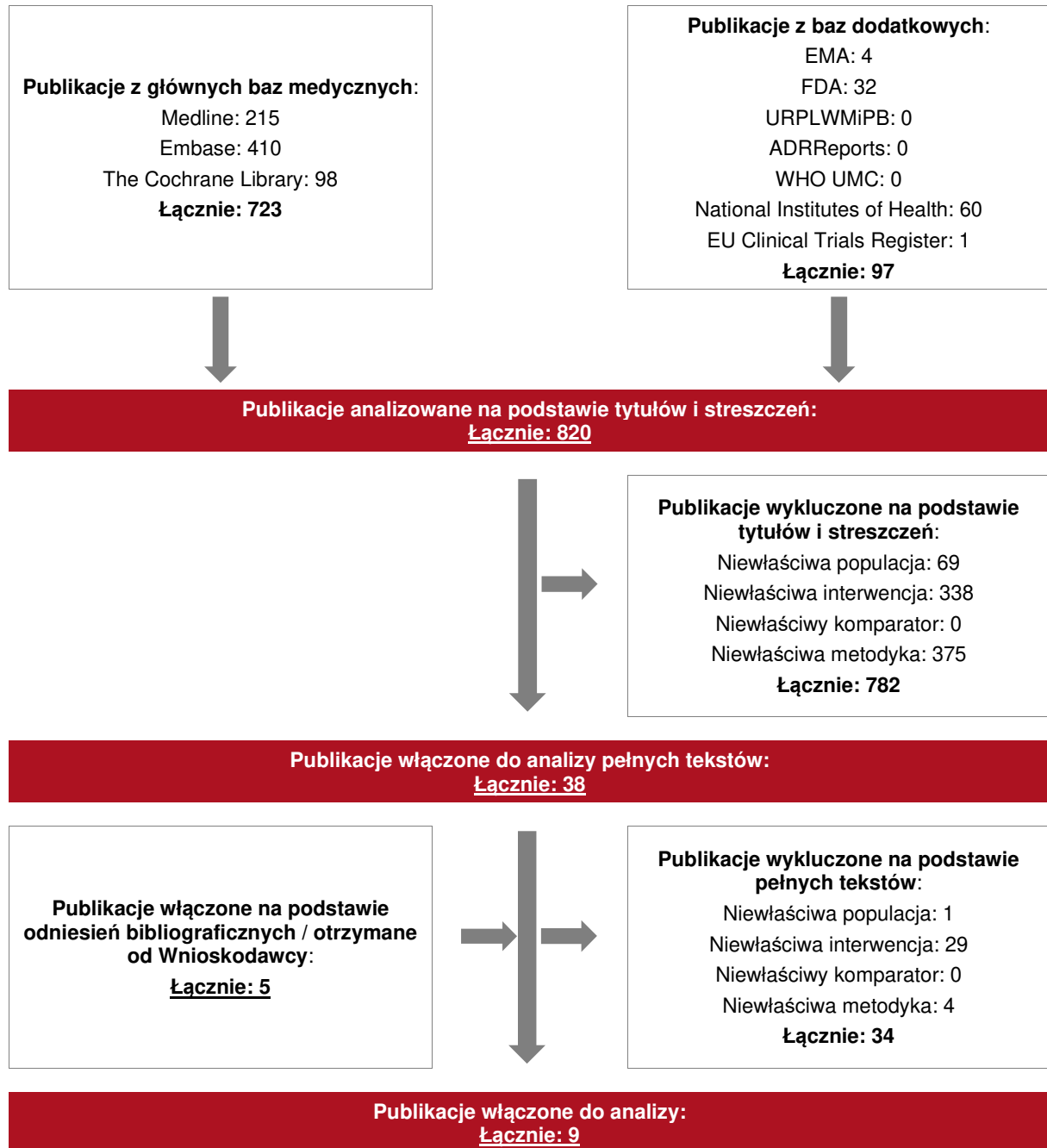
Na podstawie przeglądu referencji oraz w ramach materiałów przedstawionych przez Wnioskodawcę, zidentyfikowano dodatkowo 5 publikacji (4 opisy przypadków leczenia produktem Alfamino® oraz badanie na zdrowych niemowlętach przyjmujących preparat Alfamino®).

Ponadto wykonano dodatkową analizę dotyczącą oligosacharydów mleka kobiecego (HMO, ang. *human milk oligosaccharides*), tłuszczów strukturalnych oraz smakowości preparatu Alfamino® (łącznie 8 publikacji). Publikacje te włączono niesystematycznie, ponieważ nie spełniały kryteriów włączenia³, jednak stanowiły dodatkowe źródło istotnych informacji, które mogą potencjalnie wskazywać na różnice między preparatem Alfamino® HMO a pozostałymi preparatami dostępnymi na rynku. Publikacje nie zostały uwzględnione na diagramie PRISMA [Moher 2009].

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 7.7.

³ nie spełniały co najmniej dwóch kryteriów określonych w schemacie PICOS, np. kryterium interwencji i populacji, jak w przypadku publikacji dotyczących oligosacharydów mleka kobiecego – dotyczą one badań nad mlekiem modyfikowanym wzbogaconym o HMO (niebędących mieszanką aminokwasową) u zdrowych dzieci

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne – *Atwal 2019* i *Hill 2007* – spełniające kryterium populacji – przeglądy te nie uwzględniały jednak oceny preparatu Alfamino®. Ze względu na fakt, że nie odnaleziono innych przeglądów systematycznych, postanowiono włączyć te opracowania do niniejszej analizy.

W przeglądzie *Atwal 2019* oceniano skuteczność preparatów AAF u dzieci z eozynofilowym zapaleniem przełyku w porównaniu z zastosowaniem diety elementarnej lub celowanej diety eliminacyjnej. Większość dowodów pochodzi z niewielkich badań quasi-eksperymentalnych lub retrospektywnych badań kohortowych i nie uwzględnia ocenianej interwencji, w związku z czym jego wnioski należy traktować jedynie pogładowo.

Celem przeglądu *Hill 2007* było porównanie stosowania preparatów AAF z preparatami mlekozastępczymi o wysokim stopniu hydrolizy (EHF, ang. *extensively hydrolysed formula*), preparatami sojowymi oraz preparatami z mleka krowiego w leczeniu chorych z alergią na BMK. Należy jednak podkreślić, że przegląd opublikowano w 2007 roku (a dodatkowo nie uwzględnia ocenianej interwencji), w związku z czym jego wnioski należy traktować jedynie pogładowo.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 7.4.

3.6.2. Badania pierwotne

W czasie przeglądu zidentyfikowano 1 badanie pierwotne w populacji docelowej – *Nowak-Węgrzyn 2015*. Badanie oceniało hipoalergiczną preparatu Alfamino® w porównaniu z preparatem Neocate®, w czasie randomizowanego, podwójnie zaślepionego I etapu badania (badanie typu *cross-over*). Dodatkowo w badaniu przeprowadzono otwarty etap oceniający wyłącznie preparat Alfamino® u dzieci, u których nie wystąpiły objawy alergii w czasie pierwszego etapu. Badanie trwało maksymalnie 16 dni. W związku z tym, na podstawie przeglądu referencji, zdecydowano o włączeniu randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *Corkins 2016* oceniającego preparat Alfamino® w porównaniu z preparatem Neocate®. Badanie przeprowadzono w populacji dzieci zdrowych, a zatem formalnie nie spełniało

kryterium populacji. Stanowiło jednak dodatkowe dowody w analizie (m.in. badanie przeprowadzono w dłuższym okresie obserwacji (OBS), oceniano w nim więcej punktów końcowych, w tym punktów końcowych dla porównania z komparatorem), dlatego postanowiono zastosować wyjątek od protokołu.

W czasie przeglądu systematycznego odnaleziono dwa abstrakty konferencyjne dotyczące badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWP, ang. *real-world practice*) dla preparatu Alfamino®. Stanowią one cenne uzupełnienie danych pochodzących z badań RCT. W abstrakcie konferencyjnym *Vandenplas 2019* przedstawiono dane dotyczące wpływu ALF na parametry antropometryczne u niemowląt z potwierdzoną alergią na BMK w okresie do 9 miesiąca życia. Natomiast ocenę bezpieczeństwa preparatu Alfamino® uzupełniono o wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Cekola 2019*, w którym zaprezentowano dane z prospektywnego programu nadzoru po wprowadzeniu preparatu do obrotu. Okres obserwacji obejmował 4 miesiące po włączeniu chorego do programu lub do czasu przerwania stosowania preparatu.

Dodatkowo na podstawie referencji zidentyfikowano następujące opisy przypadków stosowania ocenianej interwencji, które zdecydowano przedstawić w analizie w ramach oceny skuteczności praktycznej:

- ⊕ dokument *Nestle Case Studies* (zawierający studium 3 przypadków);
- ⊕ studium przypadku *Moolenschot 2016*;
- ⊕ studium przypadku *Patel 2015*;
- ⊕ studium przypadku *Stone 2015*.

Zgodnie z przewidywaniami nie odnaleziono publikacji dotyczących produktu Alfamino® HMO na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, ADRReports, WHO UMC, FDA oraz URPLW MiPB. Jedyne dodatkowe informacje związane z bezpieczeństwem odnaleziono w ulotce informacyjnej dla preparatu Alfamino® HMO.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania (poza studiami przypadków, które zostały opisane wyłącznie poniżej) została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.6.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ALF)	Komparator (NEO)
<i>Nowak-Węgrzyn 2015</i>	RCT*, zaślepienie, z grupą kontrolną, typu <i>cross-over</i> , wielośrodkowe, badanie hipoalergicznosci; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: b/d	Jadad: 3/5 (brak opisu metody randomizacji i metody zaślepienia)	I etap (pojedyncza dawka obu preparatów w odstępie 2-7 dni); II etap: 7-9 dni;	Niemowlęta od 2. miesiąca życia i dzieci do 12. roku życia z potwierdzonym rozpoznaniem alergii na BMK	N=37 (wszyscy chorzy włączeni do badania) W I etapie w grupie badanej ALF→NEO (N=18, następnie N=16); w grupie kontrolnej NEO→ALF (N=19, następnie N=17)	Preparat AAF Alfamino®	Preparat AAF Neocate®
<i>Corkins 2016</i>	RCT, zaślepienie, z grupą kontrolną, wielośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: b/d	Jadad: 4/5 (brak opisu metody randomizacji)	od 14. do 112. dnia życia (98 dni)	Zdrowe noworodki	Grupa badana: N=119 Grupa kontrolna: N=106	Preparat AAF Alfamino®	Preparat AAF Neocate®
<i>Vandenplas 2019</i>	Badanie prospektywne, obserwacyjne jednoramienne; Klasyfikacja AOTMiT: IVA	Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy włączani byli kolejno, brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy)	I etap: 14 dni (ocena tolerancji preparatu Alfamino®); II etap: do 9 m.ż.	Niemowlęta w wieku 0–6 miesięcy z potwierdzoną alergią na BMK	N=226	Preparat AAF Alfamino®	n/d
<i>Cekola 2019</i>	Badanie prospektywne, obserwacyjne jednoramienne; Klasyfikacja AOTMiT: IVA	Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy włączani byli kolejno, brak wyników przedstawionych)	4 miesiące	Niemowlęta w wieku ≤ 12 miesięcy (69,4% ze zdiagnozowaną alergią na BMK)	N=144	Preparat AAF Alfamino® Infant	n/d

		w podziale na podgrupy)					
<i>Nestle Health Studies</i>	Studium przypadków Klasyfikacja AOTMiT: IVA	Nie oceniano – przyjmuje się, że studium przypadku to dowód bardzo niskiej jakości	Okres obserwacji nie jest precyzyjnie określony i dla każdego przypadku jest inny (od kilku do kilkunastu miesięcy)	Niemowlęta z alergią na BMK	N=3	Preparat AAF Alfamino®	n/d
<i>Moolenschot 2016</i>	Studium przypadku Klasyfikacja AOTMiT: IVD	Nie oceniano – przyjmuje się, że studium przypadku to dowód bardzo niskiej jakości	Okres obserwacji nie jest precyzyjnie określony (prawdopodobnie do ok. 1 roku życia)	Niemowlę z alergią na BMK	N=1	Preparat AAF Alfamino®	n/d
<i>Patel 2015</i>	Studium przypadku Klasyfikacja AOTMiT: IVD	Nie oceniano – przyjmuje się, że studium przypadku to dowód bardzo niskiej jakości	do 6 mies. po urodzeniu	Niemowlę z alergią na BMK	N=1	Preparat AAF Alfamino®	n/d
<i>Stone 2015</i>	Studium przypadku Klasyfikacja AOTMiT: IVD	Nie oceniano – przyjmuje się, że studium przypadku to dowód bardzo niskiej jakości	Okres obserwacji nie jest precyzyjnie określony	Niemowlę z alergią na BMK	N=1	Preparat AAF Alfamino®	n/d

*randomizowane badanie kliniczne

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie dostępne istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych, tj.:

- ⊕ reakcje alergiczne;
- ⊕ parametry antropometryczne;
- ⊕ spożycie produktu;
- ⊕ ocena stolca;
- ⊕ wzdęcia, ulewanie lub wymioty;
- ⊕ jakość snu i nastroj;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

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

Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja					Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność								
Reakcje alergiczne	Nowak-Węgrzyn 2015	<p>Każdy ośrodek biorący udział w badaniu dokumentował wszystkie alergiczne objawy przedmiotowe i podmiotowe (skórne, żołądkowo-jelitowe, oddechowe, sercowo-naczyniowe) związane z preparatem badanym oraz kontrolnym. Reakcje opisywano na standardowych formularzach przygotowanych dla badań DBPCFC⁴ i do każdej ze zgłoszonych reakcji przypisano ocenę (próba ujemna/próba dodatnia), zgodnie z rekomendacjami komitetu ds. reakcji alergicznych na pokarm z Amerykańskiej Akademii Alergii.</p> <p>Dawki preparatu powinny być podawane w odstępach 10-15 min. Ocenę każdej reakcji skórnej, ze strony układu oddechowego, żołądkowo-jelitowego i sercowo-naczyniowego oceniano na formularzach (patrz poniżej) w skali od 0 do 3, gdzie 0 oznaczało, że reakcja nie wystąpiła, 1 (łagodne nasilenie), 2 (umiarkowane nasilenie), 3 (ciężkie nasilenie). W przypadku wysypki rumieniowej należało określić % zajętej skóry. Wymagana była co najmniej 1-godzinna obserwacja po podaniu dawki preparatu.</p>					<p>Status próby (ujemna/dodatnia): Zielony: próba ujemna; żółty: próba ujemna/próba dodatnia w zależności od oceny klinicznej. Jeśli objawy są umiarkowane, należy rozważyć dłuższą obserwację przed podaniem kolejnej dawki i/lub powtórzyć podanie tej samej dawki, zamiast ją zwiększać. Jeśli nie ma progresji, można kontynuować podawanie kolejnych dawek. Jeśli wystąpiły kolejne objawy, należy uznać próbę za dodatnią. Czerwony: próba dodatnia, jeśli 1. wystąpiły łagodne reakcje ze strony</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak występowanie/brak reakcji alergicznych u dzieci z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych jest kluczowym wyznacznikiem skuteczności preparatu AAF.</p>
		I. Skóra	II. Górne drogi oddechowe	III. Dolne drogi oddechowe	IV. Układ pokarmowy	V. Układ sercowo-naczyniowy		
		A. Wysypka rumieniowa - % zajętej skóry	A. Kichanie/Swędzenie w nosie 0=Nieobecne 1=Łagodne nasilenie – napady pojawiające się rzadko	A. Świszczący oddech 0=Nieobecny 1=Łagodne nasilenie – świszczenie w czasie wydychania	A. Dolegliwości subiektywne 0=Nieobecne 1=Łagodne nasilenie – zgłaszane nudności lub	0=Prawidłowa częstość pracy serca i ciśnienie krwi odpowiednie dla wieku/wartości początkowych 1=Łagodne		

⁴ podwójnie zaślepiąca próba prowokacji alergenem – metoda DBPCFC jest złotym standardem w rozpoznaniu alergii i jej monitorowaniu [ESPGHAN 2012, EMA 2008]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja				Kierunek zmian	Istotność kliniczna	
			2=Umiarkowane nasilenie – napady kichania <10 razy, sporadyczne pocieranie nosa i/lub oczu 3=Ciężkie nasilenie – ciągle pocieranie nosa i/lub, opuchlizna wokół oczu i/lub długie napady kichania	osłuchowo 2=Umiarkowane nasilenie – duszność, świszczanie w czasie wydechania i oddechania 3=Ciężkie nasilenie – duszność, używanie mięśni dodatkowych, słyszalne świszczanie	ból brzucha, bez zmian w aktywności, swędzenie jamy ustnej 2=Umiarkowane nasilenie – często zgłaszane nudności i lub ból brzucha, zmniejszona aktywność 3=Ciężkie nasilenie – chory w łóżku, płacz lub wyraźnie złe samopoczucie	nasilenie – zmiana koloru, osłabienie, zawroty głowy, zmiana stanu psychicznego, utrzymująca się tachykardia 2=Umiarkowane nasilenie – spadek ciśnienia krwi i/lub spadek o >20% od wartości początkowych	dolnych dróg oddechowych, gardła, układu sercowo-naczyniowego lub obiektywne dolegliwości ze strony układu pokarmowego; 2: wystąpiły dowolne reakcje o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu; 3. wystąpiły dwie lub więcej reakcje o łagodnym nasileniu w obrębie różnych układów; 4. zaistniała konieczność zastosowania leczenia ze względu na wystąpienie reakcji.	
		B. Świąd 0=Nieobecny 1=Łagodne nasilenie – sporadyczne drapanie 2=Umiarkowane nasilenie – ciągle drapanie przez więcej niż dwie minuty 3=Ciężkie nasilenie – ciągle drapanie – zdarcie naskórka	B. Niedrożność nosa 0=Nieobecna 1=Łagodne nasilenie – nieznaczne utrudnienie oddychania 2=Umiarkowane nasilenie – uczucie zatkanego nosa/oddychanie przez usta przez większość czasu 3=Ciężkie nasilenie		B. Dolegliwości obiektywne 0=Nieobecne 1=Łagodne nasilenie – jeden przypadek wymiotów lub biegunki 2=Umiarkowane nasilenie – 2-3 przypadki wymiotów lub biegunki lub 1 przypadek			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja				Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			– całkowita niedrożność nosa		wymiotów i biegunki		
		C. Pokrzywka / obrzęk naczyńioruchowy 0=Nieobecne 1= Łagodne nasilenie - <3 pokrzywki 2=Umiarkowane nasilenie - <10 pokrzywki, ale >3 3=Ciężkie nasilenie – objawy uogólnione	C. Katar 0=Nieobecny 1=Łagodne nasilenie – sporadyczne pociąganie nosem 2=Umiarkowane nasilenie – częste pociąganie nosem, konieczność użycia chusteczek 3=Ciężkie nasilenie – ciekący katar, mimo pociągania nosem i używania chusteczek		3=Ciężkie nasilenie – >3 przypadki wymiotów lub biegunki lub 2 przypadki wymiotów i biegunki		
		D. Wysypka 0=Nieobecna 1=Łagodne nasilenie – kilka obszarów ze słabym rumieniem 2=Umiarkowane nasilenie – obszary z rumieniem, wysypka płamista lub wypukła 3=Ciężkie	D. Objawy gardłowe 0=Nieobecne 1=Łagodne nasilenie – odchrząkiwanie, sporadyczny kaszel 2=Umiarkowane nasilenie – chrypa, częsty suchy kaszel 3=Ciężkie nasilenie – świst krtaniowy wdechowy				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja					Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		nasilenie – uogólniony rumień (>50%), obszerne wypukłe zmiany skórne (>25%), pęcherzyki i/lub stroszenie włosów						
Parametry antropometryczne	Vandenplas 2019	Parametry antropometryczne (masę ciała, długość ciała oraz obwód głowy) mierzono niemowlętom w momencie rozpoczęcia badania oraz na ostatniej wizycie w 9 miesiącu życia. Dodatkowo w momencie włączania chorych do badania odnotowywano urodzeniową masę i długość ciała. Wskaźniki z-score masy ciała do wieku (WAZ, ang. <i>weight-for-age z-score</i>), długości ciała do wieku (LAZ, ang. <i>length-for-age z-score</i>) i obwodu głowy do wieku (HCAZ, ang. <i>head circumference-for-age z-score</i>) obliczono zgodnie ze standardami WHO.					Większy przyrost masy ciała i długości ciała może świadczyć o lepszej akceptowalności produktu, przyswajalności produktu oraz o lepszym wpływie preparatu na stan odżywienia.	Nie odnaleziono informacji jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak właściwy przyrost masy i długości ciała jest konieczny do prawidłowego rozwoju niemowlęcia i może odzwierciedlać akceptowalność preparatu.
	Corkins 2016	W badaniu oceniano przyrost masy ciała [g/dobę] i przyrost długości ciała [mm/dobę]. Aby wykazać równowagę preparatów, Amerykańska Akademia Pediatrii zaleca, aby różnica między nimi w dobowym przyroście masy ciała nie przekraczała 3 g/dobę.						
Spożycie preparatu	Nowak-Węgrzyn 2015	Dobowe spożycie preparatu oceniano w uncjach w czasie otwartego etapu badania.					Większe 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
	Corkins 2016	Przed dwa dni poprzedzające wizytę kontrolną, opiekunowie dziecka spisywali dobowe spożycie preparatu w mililitrach.						

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				akceptowalność preparatu.
Ocena stolca	<i>Nowak-Węgrzyn 2015</i>	Częstość wypróżnień oraz kolor, zapach i konsystencję stolca oceniano w czasie otwartego etapu badania.	W badaniu nie podano szczegółów nt. częstości wypróżnień i parametrów stolca, jednak w badaniu <i>Burks 2015</i> wskazano skalę oceniającą kolor oraz konsystencję stolca (od najbardziej preferowanej opcji do najmniej preferowanej opcji): Struktura stolca: a) miękki, o strukturze budyniu, b) miękki uformowany, c) suchy uformowany, d) suche twarde kulki, e) wodnisty. Kolor stolca: a) żółty, b) żółto-brązowy, c) zielony, d) ciemno brązowy, e) czarny. Ponadto w publikacji <i>Hussain 2017</i> wskazano, że 72% niemowląt w wieku od 0 do 6 miesięcy karmionych mlekiem modyfikowanym oddaje mniej niż 3 stolce/dobę.	Nie odnaleziono informacji jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak prawidłowe oddawanie stolca oraz jego prawidłowe parametry są wyznacznikiem zdrowia niemowlęcia, bezpośrednio wpływają na jego samopoczucie i mogą odzwierciedlać dobrą przyswajalność preparatu.
	<i>Corkins 2016</i>	Przed dwa dni poprzedzające wizytę kontrolną, opiekunowie dziecka spisywali parametry dotyczące stolca (częstotliwość wypróżnień na dobę, konsystencję: twardy, zwarty, miękki, płynny; kolor: czarny, brązowy, zielony, żółty).		
Wzdęcia, ulewania, wymioty	<i>Nowak-Węgrzyn 2015</i>	Częstość powstawania wzdęć, częstość ulewania i/lub wymiotów oraz inne objawy, które potencjalnie mogły mieć podłoże alergiczne oceniano w czasie otwartego etapu badania.	Niższa częstość występowania wzdęć, ulewania lub wymiotów	Nie odnaleziono informacji jaką różnicę należy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Corkins 2016</i>	Przez dwa dni poprzedzające wizytę kontrolną, opiekunowie dziecka spisywali parametry dotyczące wzdęć (nieobecne, rzadko, czasami, często), ulewania (nieobecne, sporadycznie, często), wymioty (częstotliwość).	świadczy o lepszej przyswajalności preparatu.	uznać za istotną klinicznie, jednak częstość występowania wzdęć, ulewania czy wymiotów jest wyznacznikiem zdrowia niemowlęcia, bezpośrednio wpływają na jego samopoczucie i może odzwierciedlać akceptowalność preparatu.
Sen/nastój	<i>Corkins 2016</i>	Przez dwa dni poprzedzające wizytę kontrolną, opiekunowie dziecka spisywali parametry dotyczące snu (czas najdłuższego, nieprzerwanego snu) oraz nastroju niemowlęcia w skali od 1-5, gdzie 1 oznaczało „zadowolenie” a 5 oznaczało „znaczną drażliwość”.	Im lepsza jakość snu i lepszy nastrój dziecka, tym większe prawdopodobieństwo dobrej akceptowalności produktu.	Nie odnaleziono informacji jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak właściwa ilość snu oraz nastrój dziecka są wyznacznikiem samopoczucia dziecka i mogą odzwierciedlać akceptowalność preparatu.
Stężenie albumin i aminokwasów w surowicy	<i>Corkins 2016</i>	Po 84 dniach pobierano próbki krwi do analizy stężenia albumin i aminokwasów w surowicy.	Stężenie aminokwasów w surowicy odzwierciedla stopień ich wchłaniania do krwi, zatem świadczy o	Nie odnaleziono informacji jaką różnicę należy uznać za istotną klinicznie, jednak

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>przyswajalności produktu. Prawidłowe stężenie albuminy we krwi wynosi 35-50 g/l [Szutowicz 2011]</p>	<p>prawidłowe stężenie albumin oraz aminokwasów we krwi dziecka świadczy o odpowiednim stopniu odżywienia. Jest to szczególnie istotny punkt końcowy dla niemowląt i dzieci z ciężką alergią na BMK, u których może występować hipalbuminemia [Krauze 2015].</p>
Profil bezpieczeństwa	Nowak-Węgrzyn 2015	W badaniu nie opisano sposobu zbierania danych dot. profilu bezpieczeństwa.		
	Cekola 2019	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) 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.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; ⊕ związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; ⊕ możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; ⊕ prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; ⊕ definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊗ 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊗ 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊗ 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊗ umiarkowane; ⊗ łagodne. 		
	Corkins 2016	Zdarzenia niepożądane (zdefiniowane jako nieprzewidziane zdarzenie, w tym choroba, wystąpienie lub pogorszenie objawów podmiotowych lub przedmiotowych i/lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w czasie badania) oceniano przez cały okres badania.		

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 3 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 2 niedawno zakończone (nieopublikowane) i 1 badanie trwające (rekrutacja w toku). Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

Ponadto w analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące niektórych składników lub właściwości preparatu Alfamino® HMO, które odróżniają ten produkt od produktów obecnie refundowanych w Polsce. Publikacje te zidentyfikowano w toku przeglądu niesystematycznego oraz analizy dodatkowych materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę. Nie zostały one zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego, ponieważ formalnie nie spełniają kryteriów populacji i interwencji, jednak uznano, że stanowią one istotne źródło informacji na temat innowacyjności składu produktu Alfamino® HMO.

Wnioskodawca dostarczył 8 publikacji, w tym:

- ⊕ publikacje dotyczące oligosacharydów mleka kobiecego:
 - ⊕ badanie *Puccio 2017* (publikacja pełnotekstowa *Puccio 2017*, oraz materiały konferencyjne *Nestle 2017*, *Berger 2016*, *Steenhout 2016*).
- ⊕ publikacje dotyczące tłuszczów strukturalnych:
 - ⊕ badanie *Kennedy 1999*;
 - ⊕ badanie *Lucas 1997*.
- ⊕ opracowania dotyczące smaku, zapachu oraz konsystencji produktu Alfamino® w porównaniu z innymi preparatami AAF:
 - ⊕ prezentacja *IPSOS 2017* (Alfamino® vs EleCare® i Neocate®);
 - ⊕ prezentacja *IPSOS 2012* (Alfamino® vs Neocate®).

Ze względu na fakt, że opracowania stanowiły dodatkowe źródło informacji, ich metodykę oceniono wyłącznie według klasyfikacji AOTMiT. Skrótową charakterystykę ww. badań zaprezentowano w tabeli poniżej, natomiast wyniki tych badań w rozdziale 3.13

Tabela 4.
Charakterystyka badań włączonych do analizy dodatkowej

Nazwa badania	Populacja	Interwencja	Komparator	Metodyka																								
Oligosacharydy mleka kobiecego																												
<i>Puccio 2017 (Puccio 2017)</i>	Zdrowe niemowlęta karmione mlekiem modyfikowanym, włączone do badania do 14 dni od narodzin, niemowlęta urodzone między 37. a 42. tyg. życia płodowego, o masie urodzeniowej od 2500 g do 4500 g. Matki włączonych do badania niemowląt podjęły niezależną decyzję o niekarmieniu piersią swoich dzieci – dzieci w czasie włączenia do badania były karmione wyłącznie mlekiem modyfikowanym.	Mleko modyfikowane z niezhydrolizowanymi białkami, oparte na serwatce, wytwarzane z mleka krowiego, wzbogacone o wielonienasycone kwasy tłuszczowe (67 kcal/100 ml przygotowanej mieszanki, 1,8 g białka/100 kcal, stosunek serwatka:kazeina (%) = 70:30). Dodatkowo produkt zawierał 2 rodzaje oligosacharydów mleka kobiecego: 1,0 g 2'-fukozylolaktazy (2-FL, łac. 2'-fucosyllactose) i 0,5 g lakto-N-neotetraozy w przeliczeniu na litr odtworzonej mieszanki.	Mleko modyfikowane z niezhydrolizowanymi białkami, oparte na serwatce, wytwarzane z mleka krowiego, wzbogacone o wielonienasycone kwasy tłuszczowe (67 kcal/100 ml przygotowanej mieszanki, 1,8 g białka/100 kcal, stosunek serwatka:kazeina (%) = 70:30).	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe. Okres obserwacji: do 12 mies. życia każdego z niemowląt. Klasyfikacja wg AOTMiT: IIA Z badania utracono łącznie 35,2% dzieci z grupy badanej i 26,4% z grupy kontrolnej. Sponsor: Nestlé Nutrition																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Grupa badana</th> <th>Grupa kontrolna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych, N</td> <td>88</td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia [dni]</td> <td>8,6</td> <td>7,7</td> </tr> <tr> <td>Chłopcy, %</td> <td>50,0</td> <td>50,6</td> </tr> <tr> <td>Masa ciała, kg [średnia]</td> <td>3,4</td> <td>3,4</td> </tr> <tr> <td>Długość ciała, cm [średnia]</td> <td>50,7</td> <td>50,9</td> </tr> <tr> <td>Obwód głowy, cm [średnia]</td> <td>35,3</td> <td>35,4</td> </tr> <tr> <td>Poród przez cesarskie cięcie, n (%)</td> <td>32 (36,4)</td> <td>32 (36,8)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna	Liczba chorych, N	88	87	Wiek, średnia [dni]	8,6	7,7	Chłopcy, %	50,0	50,6	Masa ciała, kg [średnia]	3,4	3,4	Długość ciała, cm [średnia]	50,7	50,9	Obwód głowy, cm [średnia]	35,3	35,4	Poród przez cesarskie cięcie, n (%)	32 (36,4)	32 (36,8)	Do 6. miesiąca życia w grupie badanej podawano mleko modyfikowane zawierające HMO. Następnie wszystkim niemowlętom podawano mleko modyfikowane z niezhydrolizowanymi białkami, wytwarzane z mleka krowiego, niezawierające HMO do 12 mies. życia. Rodzicom zalecono karmienie według ich uznania, zgodnie z apetytem, wiekiem i masą ciała niemowlęcia. Rozszerzanie diety dozwolone było od 4 mies. życia.		
	Parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna																									
	Liczba chorych, N	88	87																									
	Wiek, średnia [dni]	8,6	7,7																									
	Chłopcy, %	50,0	50,6																									
	Masa ciała, kg [średnia]	3,4	3,4																									
	Długość ciała, cm [średnia]	50,7	50,9																									
	Obwód głowy, cm [średnia]	35,3	35,4																									
Poród przez cesarskie cięcie, n (%)	32 (36,4)	32 (36,8)																										

<i>Puccio 2017 (Nestle 2017*, Berger 2016, Steenhout 2016)</i>	Populacja identyczna jak w badaniu <i>Puccio 2017</i> . Dodatkowo włączono grupę referencyjną (N=38) niemowląt karmionych wyłącznie piersią (włączone w 3. mies. życia).	Interwencja i komparator jak w publikacji <i>Puccio 2017</i> . W dodatkowej grupie referencyjnej niemowlęta były karmione wyłącznie piersią.		Abstrakty konferencyjne do badania <i>Puccio 2017</i> .																													
Tłuszcze strukturalne																																	
<i>Kennedy 1999</i>	Zdrowe niemowlęta karmione mlekiem modyfikowanym, włączone do badania w czasie pierwszych 8 dni życia, niemowlęta urodzone w co najmniej 37. tyg. życia płodowego, o masie urodzeniowej powyżej 5. percentyla. Matki włączonych do badania niemowląt podjęły niezależną decyzję o niekarmieniu piersią swoich dzieci. Dodatkowo włączono grupę referencyjną niemowląt karmionych wyłącznie piersią o masie urodzeniowej powyżej 5. percentyla (włączone w 10. tyg. życia).			Mleko modyfikowane wzbogacone o syntetyczny produkt trójglicerydowy Betapol®**: Zawartość kwasu palmitynowego – 20,1% tłuszczu ogółem, w tym 50% w pozycji sn-2	Mleko modyfikowane: Zawartość kwasu palmitynowego – 19,6% tłuszczu ogółem, w tym 12% w pozycji sn-2	Badanie randomizowane, zaślepione, jednośrodkowe. Opakowania podawanych preparatów były identyczne, z wyjątkiem przypisanych do nich kodów. Okres obserwacji: do 12 tyg. życia każdego z niemowląt. Klasyfikacja wg AOTMiT: IIA Z badania utracono łącznie 25% dzieci z grupy badanej, 26,2% z grupy kontrolnej i 9,2% w grupie referencyjnej. Sponsor: Nutricia UK																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Grupa badana</th> <th>Grupa kontrolna</th> <th>Grupa referencyjna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych, N</td> <td>100</td> <td>103</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia [dni]</td> <td>6,1</td> <td>5,6</td> <td>10 tyg.</td> </tr> <tr> <td>Chłopcy, %</td> <td>54,0</td> <td>63,1</td> <td>54,2</td> </tr> <tr> <td>Masa ciała, średnia [kg]</td> <td>3,44</td> <td>3,53</td> <td>b/d</td> </tr> <tr> <td>Długość ciała, średnia [cm]</td> <td>51,3</td> <td>51,4</td> <td>b/d</td> </tr> <tr> <td>Obwód głowy, średnia [cm]</td> <td>35,1</td> <td>35,4</td> <td>b/d</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa referencyjna		Liczba chorych, N	100	103	120	Wiek, średnia [dni]	6,1	5,6	10 tyg.	Chłopcy, %	54,0	63,1	54,2	Masa ciała, średnia [kg]	3,44	3,53	b/d	Długość ciała, średnia [cm]	51,3	51,4	b/d	Obwód głowy, średnia [cm]	35,1	35,4	b/d			
	Parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa referencyjna																													
	Liczba chorych, N	100	103	120																													
	Wiek, średnia [dni]	6,1	5,6	10 tyg.																													
	Chłopcy, %	54,0	63,1	54,2																													
	Masa ciała, średnia [kg]	3,44	3,53	b/d																													
	Długość ciała, średnia [cm]	51,3	51,4	b/d																													
Obwód głowy, średnia [cm]	35,1	35,4	b/d																														
Liczba chorych, N	100	103	120																														
Wiek, średnia [dni]	6,1	5,6	10 tyg.																														
Chłopcy, %	54,0	63,1	54,2																														
Masa ciała, średnia [kg]	3,44	3,53	b/d																														
Długość ciała, średnia [cm]	51,3	51,4	b/d																														
Obwód głowy, średnia [cm]	35,1	35,4	b/d																														
W grupie referencyjnej niemowlęta były karmione piersią.																																	

<i>Lucas 1997</i>	<p>Wcześnieiki z masą urodzeniową poniżej 1500 g urodzone przed 35. tygodniem życia płodowego. Matki włączonych do badania niemowląt podjęły niezależną decyzję o niekarmieniu piersią swoich dzieci.</p>			<p>Grupa badana: Mleko modyfikowane wzbogacone o syntetyczny produkt trójglicerydowy Betapol®**: Zawartość kwasu palmitynowego – 23,9% tłuszczu ogółem, w tym 73,9% w pozycji sn-2.</p>	<p>Grupa kontrolna A: Mleko modyfikowane o obniżonej zawartości kwasu palmitynowego – 14,7% tłuszczu ogółem, w tym 8,4% w pozycji sn-2</p>	<p>Grupa kontrolna B: Mleko modyfikowane: Zawartość kwasu palmitynowego – 23,9% tłuszczu ogółem, w tym 27,8% w pozycji sn-2)</p>	<p>Badanie randomizowane, zaślepienie jednośrodkowe Preparaty były identyczne pod względem wyglądu i zapachu. Okres obserwacji: każde z niemowląt badano przez co najmniej 2 tygodnie po osiągnięciu pełnej dawki podawanego preparatu (tj. 150 ml/kg/dobę). Z badania utracono 20% dzieci z grupy Betapol, 10% z grupy kontrolnej A i 30% dzieci z grupy kontrolnej B. Klasyfikacja wg AOTMiT: IIA Sponsor: b/d</p>	
	Parametr	Grupa badana	Grupa A					Grupa B
	Liczba ocenianych chorych, N	8	9					7
	Wiek płodowy w chwili narodzin, średnia [tyg.]	29,1	29,4					29,1
	Chłopcy, %	50,0	44,4					28,6
Urodzeniowa masa ciała, średnia [g]	1260	1210	1190					
Smak, zapach i konsystencja								
<i>IPSOS 2017</i>	<p>Pracownicy służby zdrowia uczestniczący w Forum Pediatricznym.</p>			Preparat Alfamino®	Preparat Neocate® Preparat EleCare®	Badanie ankietowe polegające na ocenie smaku preparatów mlekozastępczych. Preparaty zostały zamaskowane. Odpowiedzi udzielane były na papierowym kwestionariuszu. Czas badania: ok. 10-15 min.		
	Parametr		Grupa badana					
	Liczba chorych, N		50					
	Specjalizacja, n (%)	Pediatria	25 (50,0)					
Dietetyk		22 (44,0)						
Inna		1 (2,0)						

				<p>Zbieranie danych zakończono 26.05.2017 r.</p> <p>Tacki z próbkami produktów przygotowano poza miejscem wydarzenia, kubeczki z preparatami ustawiano zgodnie z kolejnością w kwestionariuszu.</p> <p>Uczestnikom wytłumaczono metodykę oraz cel badania.</p> <p>Następnie uczestnikom podano tacki z produktami.</p> <p>Klasyfikacja wg AOTMiT: klasyfikacja nie uwzględnia tego rodzaju badań</p>
IPSOS 2012	<p>Pielęgniarki, pracownicy medyczni wspierający opiekę nad chorymi pod nadzorem lekarza (ang. <i>physican assistant</i>) i położne, regularnie zajmujący się niemowlętami do 1 r.ż. z alergią na BMK, którzy kiedykolwiek próbowali preparatu mlekozastępczego (N=76)</p> <p>Matki niemowląt do 12 m.ż. (N=76)</p>	Preparat Alfamino®	Preparat Neocate Infant®	<p>Badanie ankietowe przeprowadzone we wskazanej populacji dot. smaku i zapachu preparatów mlekozastępczych (grupa badana próbowała obydwóch ocenianych preparatów).</p> <p>Badanie rozpoczęło się 03.02.2012 r., a zakończyło 02.03.2012 r.</p> <p>Czas trwania badania: maks. 30 min w przypadku pracowników służby zdrowia i maks. 20 min w przypadku matek.</p>

				<p>Preparaty były zamaskowane. Aby uniknąć efektu porządku pytań (ang. <i>order bias</i>), 50% ankietowanych jako pierwszy oceniło preparat badany, a 50% jako pierwszy oceniło preparat kontrolny.</p> <p>Klasyfikacja wg AOTMiT: klasyfikacja nie uwzględnia tego rodzaju badań</p>
--	--	--	--	---

*publikacja zawierała dodatkowe dane do abstraktów *Berger 2016* i *Steenhout 2016*

**produkt Betapol® jest mieszanką trójglicerydów otrzymywaną syntetycznie poprzez enzymatyczne przeestryfikowanie frakcjonowanego oleju palmowego kwasami tłuszczowymi wysokooleinowego oleju słonecznikowego

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona każdorazowo przez 2 z 4 analityków () według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Alfamino] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ⊕ nie oceniano parametrów takich jak średnia masa ciała czy średnia długość ciała. Parametry te interpretowane oddzielnie, bez odniesienia do innych parametrów, nie mogą być uznane za wartościowe dane, ponieważ nie można na ich podstawie określić wpływu diety na stan odżywienia. Za miarodajne uznaje się natomiast ich zmiany [CTMPIG 2009];
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.9);
- ⊕ analizowano dane tylko dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji;
- ⊕ w przypadku badań randomizowanych, skrzyżowanych, w których zastosowano okres wymywania pomiędzy fazami badania, ekstrahowano dane zgodnie z zasadami ogólnymi. Natomiast w przypadku badań, w których nie zastosowano okresu wymywania a podano wyniki uzyskane przez chorych po pierwszej fazie badania (przed skrzyżowaniem grup) – ekstrahowano wyniki tylko po pierwszej fazie badania;
- ⊕ w przypadku, gdy nie była możliwa ocena istotności statystycznej dla danego punktu końcowego, wskazywano p-wartość podaną przez autorów publikacji.

Zasady ekstrakcji danych z publikacji dodatkowych różniły się od zasad ekstrakcji danych z publikacji włączonych do głównej części analizy. Dane przedstawiono w sposób selektywny, prezentując jedynie najistotniejsze wyniki. Jeżeli było to możliwe, przedstawiano obliczenia wraz z oceną istotności statystycznej za autorami publikacji. Nie uwzględniano danych w podgrupach. Należy podkreślić, że dane z publikacji dodatkowych stanowią istotne źródło informacji, jednak ze względu na niespełnienie przez nie kryteriów włączenia, należy je traktować pogładowo.

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *Nowak-Węgrzyn 2015* oraz *Corkins 2016* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.8.

W przypadku badania *Nowak-Węgrzyn 2015* jako niskie określono ryzyko związane z zastosowaniem zaślepienia uczestników badania i badaczy, opisem utraty chorych oraz z raportowaniem. Przyjmuje się, że wysokie ryzyko błędu systematycznego stwierdza się z uwagi na ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia (ang. *carry-over*) spowodowane metodyką badań typu *cross-over*. Niemniej jednak, uwzględniając, że w badaniu zastosowano odpowiedni okres wymywania, ryzyko błędu określono jako niskie. Natomiast ryzyko niemożliwe do określenia dotyczyło zaślepienia oceny wyników badania, losowego przydziału do grup i utajnienia kodu randomizacji.

Z kolei dla badania *Corkins 2016* jako niskie określono ryzyko związane z zastosowaniem zaślepienia uczestników badania i badaczy oraz wyników badania, a także z opisem utraty chorych oraz z raportowaniem. Wysoki odsetek utraty chorych potencjalnie mógłby wskazywać na wysokie ryzyko błędu. Najprawdopodobniej przyczyną tak znacznej utraty (w obu grupach) był zapach oraz smak preparatów AAF, który różni się od standardowego mleka modyfikowanego. W badaniu udział wzięły zdrowe dzieci, bez wskazań do stosowania preparatów AAF, dlatego nietypowy smak i zapach preparatu skłonił opiekunów dzieci do rezygnacji z uczestnictwa. Wysokie odsetki utraty chorych obserwowano również w innych badaniach oceniających preparaty AAF. W związku z tym ryzyko błędu oceniono jako niskie. Ryzyko niemożliwe do określenia dotyczyło losowego przydziału do grup i utajnienia kodu randomizacji.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań Nowak-Węgrzyn 2015 i Corkins 2016 wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	Nowak-Węgrzyn 2015		Corkins 2016	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Brak opisu metody przydziału do grup.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody przydziału do grup.	Ryzyko niemożliwe do określenia
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
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 podwójnie zaślepienie. Nie podano opisu metody zaślepienia.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zaślepienie. Oba preparaty miały identyczne etykiety (z wyjątkiem kodu produktu). Rodzaj stosowanego preparatu nie był znany badanym, personelowi pomocniczemu, statystykom oraz badaczom.	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	Rodzaj stosowanego preparatu nie był znany badanym, personelowi pomocniczemu, statystykom oraz badaczom.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Nowak-Węgrzyn 2015</i>		<i>Corkins 2016</i>	
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 przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by 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>). Na podstawie wyników etapu randomizowanego stwierdzono, że nie osiągnięto mocy statystycznej.	Niskie ryzyko błędu	Znaczna utrata chorych (43,6%)	Niskie ryzyko błędu

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (OR) i parametr bezwzględny RD (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (CI). 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. objętość spożywanego preparatu na dobę) 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</i> OR	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.

W badaniu *Nowak-Węgrzyn 2015* dane dla różnych interwencji pochodziły z tej samej grupy chorych (metodyka badania *cross-over*), a w publikacji zostały przedstawione łączne wyniki przed skrzyżowaniem grup i po skrzyżowaniu grup – dotyczą więc grup zależnych. Obliczenia parametrów względnych i/lub bezwzględnych oraz wskazanie istotnej statystycznie różnicy w sposób analogiczny jak dla grup niezależnych nie jest prawidłowe w przypadku braku danych jednostkowych. Zatem ocena różnicy pomiędzy grupami może być oparta jedynie na wynikach i wnioskach przedstawionych bezpośrednio w publikacji.

3.10. Ocena skuteczności preparatu Alfamino®

Dzieci z alergią na BMK

Skuteczność produktu Alfamino® została oceniona u dzieci z alergią na BMK na podstawie badania *Nowak-Węgrzyn 2015* w porównaniu z produktem Neocate®, w czasie podwójnie zaślepionej próby prowokacyjnej trwającej do 7 dni (oceniano wyłącznie częstość występowania reakcji alergicznych). Następnie produkt Alfamino® oceniano w ramach otwartej próby prowokacyjnej, przeprowadzonej w warunkach domowych, przez maksymalnie 9 dni.

Dodatkowo przedstawiono wyniki z abstraktu konferencyjnego *Vandenplas 2019* dotyczące wpływu ALF na parametry antropometryczne u niemowląt z potwierdzoną alergią na BMK w okresie do 9 miesiąca życia.

Dzieci zdrowe

Skuteczność produktu Alfamino® oceniano także w populacji dzieci zdrowych na podstawie randomizowanego badania *Corkins 2016*, w porównaniu z produktem Neocate®. Badanie trwało od 14. do 112. doby życia badanych dzieci.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.10.1. Ocena skuteczności preparatu Alfamino® w porównaniu z preparatem Neocate® u dzieci z alergią na BMK

Niemowlętom poniżej 1. r.ż. AAF podawano najpierw na usta, a następnie w dawkach 5, 10, 20, 30, 30, 35 i 50 ml w odstępach 10-15 min (łącznie 180 ml). Z kolei dzieciom powyżej 1. r.ż. AAF podawano najpierw na usta, a następnie w dawkach 5, 10, 25, 45, 45, 45 i 65 ml w odstępach 10-15 min (łącznie 240 ml).

U żadnego chorego nie raportowano wystąpienia reakcji alergicznych podczas próby prowokacyjnej podawania preparatu ALF lub NEO.

Dolna granica przedziału ufności dotycząca hipoalergiczności produktu, ustalona przez Amerykańską Akademię Pediatrii na 90%, w czasie analizy śródkresowej wynosiła 91,3%.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Częstość występowania reakcji alergicznych w czasie podwójnie zaślepionej próby prowokacyjnej

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ALF→NEO		NEO→ALF	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>Nowak-Węgrzyn 2014</i>	7 dawek AAF co 10-15 min + min. 1h obserwacji	Reakcje alergiczne	0 (0,0)	18	0 (0,0)	19
Przerwa 2-7 dni						

<i>Nowak-Węgrzyn 2014</i>	7 dawek AAF co 10-15 min + min. 1h obserwacji	Reakcje alergiczne	0 (0,0)	16	0 (0,0)	17
---------------------------	---	--------------------	---------	----	---------	----

3.10.2. Ocena skuteczności preparatu Alfamino® u dzieci z alergią na BMK

3.10.2.1. Spożycie preparatu

Spośród 33 dzieci ocenianych w czasie otwartej próby prowokacyjnej, 30 dzieci spożyło co najmniej 8 uncji w czasie co najmniej 5 dni trwania tej próby w warunkach domowych. W badaniu nie przedstawiono szczegółowych danych.

3.10.2.2. Ocena stolca

Częstość wypróżnień oraz wygląd stolca nie odbiegały od normy u żadnego z badanych dzieci.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 8.
Częstość wypróżnień oraz wygląd stolca odbiegający od normy

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ALF	
			n (%)	N
<i>Nowak-Węgrzyn 2015</i>	7 dni	Częstość wypróżnień/wygląd stolca odbiegające od normy	0 (0,0)	33

3.10.2.3. Wzdęcia, ulewianie i wymioty

Wymioty odnotowano u 12% badanych dzieci. Co najmniej 1 zdarzenie związane było ze smakiem produktu. Trzy przypadki odnotowano u niemowląt poniżej 1. r.ż., 1 przypadek u 3-latka (w 5. dniu w czasie otwartego etapu badania). Nie odnotowano przypadków ulewiania i wzdęć.

W tabeli poniżej znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 9.
Częstość występowania wzdęć, ulewania i wymiotów

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ALF	
			n (%)	N
Nowak-Węgrzyn 2015	7 dni	Wymioty*	4 (12,1)	33
		Ulewanie	0 (0,0)	33
		Wzdęcia	0 (0,0)	33

*co najmniej 1 zdarzenie wymiotów związane ze smakiem produktu, 3 przypadki u niemowląt poniżej 1. r.ż., 1 przypadek u 3-lątka (w 5. dniu w czasie otwartego etapu badania)

3.10.3. Ocena skuteczności preparatu Alfamino® u dzieci z alergią na BMK na podstawie badania RWP

Ocenę skuteczności preparatu Alfamino® przeprowadzono na podstawie abstraktu konferencyjnego *Vandenplas 2019*, w którym przedstawiono dane dotyczące wpływu ALF na parametry antropometryczne u niemowląt z potwierdzoną alergią na BMK. ALF w badaniu stosowano przez 2 tygodnie, a następnie niemowlęta otrzymywały preparat dla niemowląt na bazie mleka krowiego (CMF, ang. *cow's milk-based infant formula*) w ramach otwartej próby prowokacyjnej (OFC, ang. *open food challenge*). U niemowląt, które wykazały reakcję na CMF zdiagnozowano alergię na BMK i zaoferowano im kontynuację ALF do 9. m.ż. (lub do czasu wystąpienia tolerancji na BMK). Niemowlęta wykazujące tolerancję CMF w czasie OFC otrzymały natomiast CMF przez 1 tydzień w ramach próby prowokacyjnej w warunkach domowych. Te niemowlęta, które w warunkach domowych wykazały reakcję na CMF również zaklasyfikowano jako dzieci z rozpoznaniem alergii na BMK i otrzymały one ALF, a pozostałe niemowlęta kontynuowały CMF i zostały wykluczone z badania.

Wskaźniki *z-score* masy ciała do wieku (WAZ, ang. *weight-for-age z scores*), długości ciała do wieku (LAZ, ang. *length-for-age z scores*) i obwodu głowy do wieku (HCAZ, ang. *head circumference-for-age z scores*) obliczono zgodnie ze standardami WHO.

W rozdziałach poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

3.10.3.1. Parametry antropometryczne

W badaniu u niemowląt stosujących ALF w czasie pierwszych 9 miesięcy życia odnotowano poprawę parametrów antropometrycznych względem wartości z chwili włączenia do badania tj. zwiększenie średniej masy ciała z 6,40 kg do 8,92 kg, zwiększenie długości ciała z 62,50 cm do 72,68 cm, zwiększenie obwodu głowy z 40,05 do 44,21 cm. Wykazano także poprawę w odniesieniu do WAZ, LAZ i HCAZ.

Jak wskazują autorzy, w okresie badania średnia masa ciała, długość ciała i obwód głowy wzrastały zgodnie ze standardami wzrostu WHO, co potwierdza prawidłową szybkość wzrostu. Średnie WAZ, LAZ i HCAZ były bliskie 0 (tj. 50-ty percentyl wg WHO), z maksymalnymi zmianami wskaźnika z-score mniejszymi niż 0,25 odchylenia standardowego (WAZ +0,23, LAZ +0,16 i HCAZ +0,10) od chwili włączenia do badania do ostatniej wizyty.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 10.
Parametry antropometryczne u niemowląt z potwierdzoną alergią na BMK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ALF	
			Średnia (SD)	N
Parametry antropometryczne				
<i>Vandenplas 2019</i>	9. m.ż.*	Masa ciała [kg]	8,92 (1,27)	220
		WAZ	0,17 (1,26)	
		Długość ciała [cm]	72,68 (3,02)	
		LAZ	0,53 (1,37)	
		Obwód głowy [cm]	44,21 (1,63)	
		HCAZ	-0,29 (1,26)	

*końcowy okres obserwacji w badaniu

3.10.4. Ocena skuteczności preparatu Alfamino® w porównaniu z preparatem Neocate® u zdrowych dzieci

3.10.4.1. Parametry antropometryczne

W publikacji *Corkins 2016* oceniano m.in. średnią masę ciała oraz średnią długość ciała. Parametry te interpretowane oddzielnie nie stanowią wartościowych danych, bez odniesienia do innych parametrów, ponieważ nie można na ich podstawie określić wpływu diety na stan odżywienia. Za miarodajne uznaje się natomiast ich zmiany [CTMPEG 2009]. Poniżej przedstawiono dane z badania *Corkins 2016* dotyczące masy i długości ciała oraz obwodu głowy, jednak interpretacji poddano jedynie zmiany tych parametrów lub ocenę w odniesieniu do innych parametrów antropometrycznych. Interpretacji poddawano jedynie dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

Masa ciała

Średnia masa ciała w populacji ITT (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) w grupie ALF w 52. oraz w 112. dniu życia była istotnie statystycznie niższa (odpowiednio p-wartość 0,0232 i 0,022) niż w grupie NEO. W grupie chłopców nie raportowano różnic w czasie żadnej z wizyt. Tendencję tę zaobserwowano natomiast w grupie dziewczynek otrzymujących ALF w porównaniu z NEO w 14. (p-wartość 0,0671), 28. (p-wartość 0,0588) oraz 56. dniu życia (p-wartość 0,0545). Różnice te zaczęły być istotne statystycznie w 84. (p-wartość 0,0249) oraz 112. dniu życia (p-wartość 0,0003). W populacji PP nie obserwowano znamienych statystycznie różnic niezależnie od wieku i płci dziecka.

Dziewczynki z populacji ITT z grupy ALF charakteryzowały się niższym wskaźnikiem *z-score* masy ciała do wieku (p-wartość 0,05 w momencie urodzenia oraz w czasie każdej z wizyt) oraz masy ciała do wieku wg oceny na siatkach percentylowych (w momencie urodzenia, w 14., 28. oraz 112. dniu życia, p-wartość w 56. dniu życia wynosiła 0,0696, a w 84. dniu życia 0,0364). Po uwzględnieniu masy urodzeniowej stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między grupami wg wskaźnika *z-score* oraz oceny na siatkach percentylowych, niezależnie od płci.

W czasie trwania badania (od 14. do 112. dnia) średni wskaźnik masy ciała do wieku na siatkach percentylowych u dziewczynek z populacji ITT w grupie ALF mieścił się między 31. a 37. percentylem, natomiast w grupie NEO między 39. a 47. percentylem. U chłopców wartości mieściły się odpowiednio między 30. a 37. percentylem i 28. a 36. percentylem. Według informacji z publikacji różnice między grupami w podziale na płeć oraz łącznie w populacji PP w czasie badania nie były istotne statystycznie, zarówno w ocenie na siatce centylowej, jak i dla wskaźnika *z-score* masy ciała do wieku.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami dla dobowego przyrostu masy ciała zarówno w populacji ITT, jak i w populacji PP, niezależnie od płci. Aby wykazać równowagę preparatów, Amerykańska Akademia Pediatrii zaleca, aby różnica między nimi w dobowym przyroście masy ciała nie przekraczała 3 g/dobę. W każdym z ocenianych przypadków w badaniu *Corkins 2016* różnica między preparatami nie przekroczyła 1 g/dobę, a zatem można potwierdzić równowagę obu produktów.

Długość ciała

Zarówno w populacji ITT, jak i w populacji PP u chłopców nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie długości ciała. W ocenie długości ciała dziewczynek wykazano, iż w 14., 56., 84. i 112. dniu życia niemowląt w grupie NEO raportowano istotnie statystycznie wyższe wyniki niż w grupie ALF. W przypadku oceny dla obu płci istotnie statystycznie wyższy wynik długości ciała w grupie NEO odnotowano w 14., 84. i 112. dniu. Zbliżone wyniki uzyskano w ocenie wskaźnika *z-score* oraz na siatce percentylowej dla długości ciała do wieku (brak znamienych statystycznie różnic między grupami, niezależnie od płci dziecka od 14. do 112. dnia). Stosunek masy do długości ciała wg WHO również nie różnił się między grupami. W publikacji przedstawiono niewiele szczegółowych danych.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami dla dobowego przyrostu długości ciała w populacji ITT.

Obwód głowy

Ocena obwodu głowy w populacji ITT i PP wskazywała również na brak różnic między grupami, z wyjątkiem tendencji do zmniejszonego wskaźnika *z-score* obwodu głowy do wieku u dziewczynek w grupie ALF (populacja ITT) ($p=0,0653$), a także istotnie statystycznie niższych

wartości na siatkach percentylowych względem grupy NEO w 84. dniu życia (50. vs 63. percentyl).

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Zmiany parametrów antropometrycznych względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Populacja	ALF		NEO		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Przyrost masy ciała [g/dobę]								
<i>Corkins 2016</i>	14.-112. dzień życia	Populacja ITT ogółem	27,30 (6,51)	74	27,99 (5,32)	72	-0,69 (-2,62; 1,24)	NIE
		Populacja ITT (chłopcy)	29,80 (6,73)	b/d	29,71 (5,59)	b/d	0,09 (n/o)	NIE*
		Populacja ITT (dziewczynki)	24,94 (5,31)	b/d	25,85 (16,13)	b/d	-0,91 (n/o)	NIE*
		Populacja PP ogółem	27,42 (6,37)	59	27,26 (4,92)	59	0,16 (-1,89; 2,21)	NIE
		Populacja PP (chłopcy)	29,30 (7,06)	b/d	28,97 (4,99)	b/d	0,33 (n/o)	NIE*
		Populacja PP (dziewczynki)	25,59 (5,11)	b/d	25,37 (4,15)	b/d	0,22 (n/o)	NIE*
Przyrost długości ciała [mm/dobę]								
<i>Corkins 2016</i>	14.-112. dzień życia	Populacja ITT ogółem	1,04 (b/d)	74	1,07 (b/d)	72	-0,03 (n/o)	NIE p=0,398*

*informacja podana przez autorów publikacji

3.10.4.2. Spożycie preparatu

W badaniu oceniano średnie spożycie preparatu u dzieci. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami, co oznacza, że akceptowalność obu produktów była zbliżona.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki.

Tabela 12.
Objętość spożywanego preparatu

Badanie	OBS	ALF		NEO		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Objętość spożywanego preparatu / dobę [ml]							
<i>Corkins 2016</i>	14.-112. dzień życia	868 (286)	119	850 (332)	106	18,00 (-63,46; 99,46)	NIE

3.10.4.3. Ocena stolca

3.12.2.3.1. Częstość wypróżnień

W grupie ALF raportowano wyższą częstość wypróżnień u badanych niemowląt w porównaniu z grupą NEO. W badaniu nie odniesiono się do tego wyniku, jednak przyjmuje się, że w obu grupach częstość oddawania stolca mieści się w normie (na podstawie badania *Hussain 2017* stwierdzono, że 74% niemowląt od 0. do 6. miesiąca oddaje mniej niż 3 stolce/dobę). Przyjmuje się jednak, że wśród dzieci karmionych piersią, częstość wypróżnień jest większa [BBUK 2010, Çamurdan 2014], a zatem większa częstość wypróżnień w grupie ALF może świadczyć o lepszej przyswajalności produktu w porównaniu z grupą NEO.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Częstość wypróżnień

Badanie	OBS	ALF		NEO		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Częstość wypróżnień / dobę							
<i>Corkins 2016</i>	14.-112. dzień życia	3,36 (2,16)	b/d	2,03 (1,56)	b/d	1,33 (n/o)	TAK p=0,001*

*informacja podana przez autorów publikacji

3.12.2.3.2. Kolor stolca

W grupie ALF stwierdzono istotnie statystycznie wyższy wskaźnik procentowy występowania stolców żółtych oraz istotnie statystycznie niższy wskaźnik występowania stolców czarnych w porównaniu z grupą NEO. W badaniu nie odniesiono się do tego wyniku, jednak przyjmuje się,

że kolor żółty jest właściwy dla stolca niemowląt, natomiast kolor czarny jest najmniej pożądany [Burks 2015].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 14.
Kolor stolca

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ALF		NEO		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Kolor stolca [% stolców]							
<i>Corkins 2016</i>	14.-112. dzień życia	Żółty	32 (31)	b/d	17 (24)	b/d	TAK p=0,0009
		Zielony	49 (34)	b/d	49 (36)	b/d	NIE p=0,932
		Brązowy	19 (26)	b/d	18 (27)	b/d	NIE p=0,8884
		Czarny	1 (6)	b/d	16 (27)	b/d	TAK p<0,0001

*informacja podana przez autorów publikacji

3.12.2.3.3. Konsystencja stolca

W ocenie konsystencji stolca nie odnotowano między grupami różnic znamienych statystycznie.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Konsystencja stolca

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ALF		NEO		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Konsystencja stolca [% stolców]							
<i>Corkins 2016</i>	14.-112. dzień życia	Twardy	0 (3)	b/d	1 (3)	b/d	NIE p=0,6075
		Zwarty	5 (12)	b/d	4 (12)	b/d	NIE p=0,5218
		Miękki	67 (29)	b/d	71 (30)	b/d	NIE p=0,5275
		Płynny	27 (30)	b/d	25 (29)	b/d	NIE p=0,65

*informacja podana przez autorów publikacji

3.10.4.4. Wzdęcia, ulewianie i wymioty

W publikacji *Corkins 2016* podano, iż nie obserwowano różnic między grupami w ocenie częstości występowania wzdęć, ulewiania i wymiotów. W publikacji nie podano szczegółowych wyników umożliwiających ocenę istotności statystycznej.

3.10.4.5. Jakość snu i nastroj

W publikacji *Corkins 2016* podano, iż nie stwierdzono różnic między grupami w ocenie zmian nastroju oraz jakości snu. W publikacji nie podano szczegółowych wyników umożliwiających ocenę istotności statystycznej.

3.10.4.6. Stężenie albumin i aminokwasów

W publikacji *Corkins 2016* podano wyniki stężenia albumin oraz aminokwasów w surowicy. Wykazano prawidłowe wyniki w obu grupach, co oznacza, że obydwa preparaty zapewniają odpowiednią dla niemowląt podaż białka. W publikacji podano jedynie wartości pierwszego z wymienionych parametrów.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Stężenie albumin w surowicy

Badanie	OBS	ALF		NEO		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Stężenie albumin w surowicy [g/l**]							
<i>Corkins 2016</i>	14.-112. dzień życia	4,33 (b/d)	b/d	4,30 (b/d)	b/d	n/o	NIE*

* informacja podana przez autorów publikacji

**w publikacji podano jednostkę g/dobę, jednak najprawdopodobniej jest to błąd pisarski

3.11. Ocena bezpieczeństwa preparatu Alfamino®

Według Cochrane Handbook [Higgins 2011] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można

stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) 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.

Dzieci z alergią na BMK

Bezpieczeństwo produktu Alfamino® zostało ocenione u dzieci z alergią na BMK na podstawie badania *Nowak-Węgrzyn 2015* wyłącznie w ramach otwartej próby prowokacyjnej, przeprowadzonej w warunkach domowych, przez maksymalnie 9 dni na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Ponadto ocenę bezpieczeństwa preparatu Alfamino® uzupełniono o wyniki jednoramiennego badania obserwacyjnego przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Cekola 2019*. Okres obserwacji obejmował 4 miesiące po włączeniu chorego do programu lub do czasu przerwania stosowania preparatu. W populacji badanej około 70% chorych stanowiły niemowlęta ze zdiagnozowaną alergią na BMK, z czego u 84% dzieci alergią miała przebieg ciężki.

Dzieci zdrowe

Bezpieczeństwo produktu Alfamino® oceniano także w populacji dzieci zdrowych na podstawie randomizowanego badania *Corkins 2016*, w porównaniu z produktem Neocate®. Badanie trwało od 14. do 112. doby życia badanych dzieci.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Ocena bezpieczeństwa preparatu Alfamino® u dzieci z alergią na BMK

W badaniu *Nowak-Węgrzyn 2015* nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Poszczególne zdarzenia niepożądane wystąpiły w pojedynczych przypadkach (maks. 3% chorych). Wszystkie zdarzenia niepożądane ustąpiły bez konieczności włączenia leczenia i nie doprowadziły do przerwania stosowania preparatu.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie otwartej próby prowokacyjnej w warunkach domowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ALF	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem				
<i>Nowak-Węgrzyn 2015</i>	7 dni	Ciężkie zdarzenia niepożądane	0 (0,0)	33
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Nowak-Węgrzyn 2015</i>	7 dni	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	1 (3,0)	33
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Nowak-Węgrzyn 2015</i>	7 dni	Łagodny ból brzucha**	1 (3,0)	33
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Nowak-Węgrzyn 2015</i>	7 dni	Rumień wokół ust	1 (3,0)	33
		Świąd skóry***	1 (3,0)	33

*niezwiązane ze stosowanym preparatem, zakażenie ustąpiło po 6 dniach

***ból brzucha trwał 4 dni

***świąd trwał 5 dni i wystąpił na plecach

3.11.2. Ocena bezpieczeństwa preparatu Alfamino® u dzieci z alergią na BMK na podstawie badania RWP

Ocenę bezpieczeństwa preparatu Alfamino® przeprowadzono na podstawie abstraktu konferencyjnego *Cekola 2019*, w którym przedstawiono dane z prospektywnego programu nadzoru po wprowadzeniu preparatu do obrotu. W abstrakcie przedstawiono dane zbierane przez 4 miesiące po włączeniu chorego do programu lub do czasu przerwania stosowania preparatu. U 69,4% dzieci biorących udział w badaniu zdiagnozowano alergię na BMK, z czego ciężka postać alergii występowała u 84% niemowląt. Natomiast u 3,5% populacji badanej zdiagnozowano zespół złego wchłaniania.

W rozdziałach poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

3.11.2.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu wystąpiły ogółem u 6 (4,2%) chorych, przy czym u zdecydowanej większości chorych (83,3%) zdarzenia te były niezwiązane ze stosowanym preparatem.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 18.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ALF	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>Cekola 2019</i>	4 mies.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	6 (4,2)*^	144

*w tym u 3 (3,6%) z 84 chorych z alergią na BMK o ciężkim stopniu nasilenia

^w tym u 5 (83,3%) z 6 chorych ciężkie zdarzenia niepożądane były niezwiązane ze stosowanym preparatem, a u 1 (16,7%) chorego zdarzenie było mało prawdopodobnie związane z ALF. Żadne ze zdarzeń nie zostało zgłoszone jako prawdopodobnie lub definitywnie związane ze stosowaną formułą

3.11.2.2. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane w badaniu wystąpiły ogółem u 58 (40,3%) chorych. Większość odnotowanych zdarzeń uznano za niezwiązane ze stosowanym preparatem (78%), lub za mało prawdopodobnie związane ze stosowaną formułą (9%). Podczas badania nie odnotowano wystąpienia reakcji anafilaktycznej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 19.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ALF	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
<i>Cekola 2019</i>	4 mies.	Zdarzenia niepożądane ogółem	58 (40,3)*^	144
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
<i>Cekola 2019</i>	4 mies.	Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	144

*w tym u 31 (36,9%) z 84 chorych z alergią na BMK o ciężkim stopniu nasilenia

^spośród zgłoszonych ogółem 156 zdarzeń, 122 (78,2%) uznano za niezwiązane ze stosowaną formułą, 14 (9,0%) za mało prawdopodobnie związane ze stosowaną formułą, 17 (10,9%) za prawdopodobnie

związane ze stosowaną formułą (w tym najczęściej wymioty i zaparcia), a tylko 1 (0,6%) zdarzenie uznano za definitywnie związane ze stosowaną formułą

3.11.3. Ocena bezpieczeństwa preparatu Alfamino® w porównaniu z preparatem Neocate® u zdrowych dzieci

Zdarzenia niepożądane definiowano w badaniu jako jakiegokolwiek nieprzewidziane zdarzenia w czasie trwania badania, niezależnie od związku ze stosowanymi preparatami. Obejmowały one m.in. gorączkę, przeziębienie, nietypowy schemat wypróżnień oraz wysypkę. Oceniano również częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu nie raportowano różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (ciężkich i innych niż ciężkie). Istotną statystycznie różnicę odnotowano jedynie w przypadku częstości występowania luźnego stolca – zdarzenie to obserwowano wyłącznie w populacji ITT (różnicy tej nie wykazano w populacji PP), częściej w grupie ALF niż w grupie NEO.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Zdarzenia niepożądane – populacja ITT

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ALF		NEO		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Zdarzenia niepożądane (zaburzenia żołądka i jelit)									
<i>Corkins 2016</i>	14.-112. dzień życia	Luźny stolec	17 (14,3)	b/d	11 (10,4)	b/d	n/o	n/o	TAK p=0,0019*

*informacja podana przez autorów publikacji, autorzy wskazali również, iż różnicy tej nie odnotowano w ocenie populacji PP

3.12. Ocena stosowania preparatu Alfamino® w praktyce klinicznej – studia przypadków

W ramach analizy włączono również dokumenty zawierające łącznie opisy 6 przypadków zastosowania preparatu Alfamino® u dzieci z rozpoznaniem alergii na BMK.

We wszystkich przypadkach zaobserwowano natychmiastową poprawę w zakresie objawów. Co więcej zgłaszano również wykształcenie się tolerancji na BMK.

Szczegółowe opisy znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 21
Opis przypadków stosowania preparatu Alfamino® w praktyce klinicznej

Przypadek (publikacja)	Dane demograficzne	Opis przypadku (przed podaniem produktu Alfamino®)	Opis przypadku (po podaniu produktu Alfamino®)
Przypadek 1 (Nestle Health Studies)	7 miesięcy, dziewczynka (Wielka Brytania), karmiona piersią, masa ciała: 6,3 kg (9. percentyl)	<p>Pierwsze objawy: dyskoidalne atopowe zapalenie skóry (wyprysk), refluks żołądkowo-przełykowy. W chwili zgłoszenia się do pediatry matka dziecka poinformowała o próbach stosowania diety eliminacyjnej BMK oraz pszenicy. Dziecko przyjmowało leki przeciwrefluksowe oraz suplementy cynk i antybiotyki z powodu zakażeń skóry. Zalecenia pediatry dla matki karmiącej: kontynuacja karmienia piersią z restrykcyjną dietą eliminacyjną BMK oraz suplementacja wapniem i witaminą D. Zalecenia dla dziecka: zwiększenie dawki leków przeciwrefluksowych, suplementacja cynkiem.</p> <p>Stan po 3 miesiącach: Dziecko zostało przyjęte na oddział szpitalny ze względu na wyprysk dyskoidalny i świąd o ciężkim nasileniu oraz zapalenia jelita wywołane żywnością. Rozpoznano IgE-niezależną alergię pokarmową o ciężkim nasileniu. Dziecko miało niewielki przyrost masy ciała, zaburzenia wzrostu, niedobory cynku i witaminy D, oddawało luźne stolce, miało problemy ze snem spowodowane świądem skóry. Matka kontynuowała dietę eliminacyjną (wykluczenie pszenicy, nabiału, orzechów i jajek).</p> <p>Z uwagi na objawy o ciężkim nasileniu, w szpitalu podano preparat Alfamino® (przez pierwszą dobę przez sondę nosowo-żołądkową, następnie preparat podawano w butelce). Dodatkowo zalecono suplementację cynkiem i witaminą D.</p>	<p><u>Ocena po 3 dniach:</u> poprawa jakości snu oraz redukcja wyprysku.</p> <p><u>Ocena po 1 miesiącu:</u> odnotowano wzrost masy ciała o 1,2 kg, ustępowanie zapalenia skóry (redukcja świądu, zaczerwienienia oraz zapalenia), poprawa snu oraz ustąpienie objawów refluksu, przy czym nadal występowały napady biegunki.</p>
Przypadek 2 (Nestle Health Studies)	4 miesiące, chłopiec (Niemcy), karmiony wyłącznie piersią	<p>W czasie pierwszej konsultacji u chłopca stwierdzono atopowe zapalenie skóry o ciężkim nasileniu i bezsenność o ciężkim nasileniu. Matce zalecono dietę eliminacyjną BMK, a dziecku przepisano preparaty z kortyzonem podawane miejscowo. Razem z wprowadzaniem produktów żywnościowych do diety dziecka nastąpiło pogorszenie stanu skóry. U chłopca rozpoznano alergię na BMK i orzechy. Przepisano preparat Alfamino®, a z uwagi, iż kontynuowano częściowe żywienie mlekiem matki, matce dziecka zalecono restrykcyjną dietę eliminacyjną BMK.</p>	<p>Natychmiastowa poprawa stanu skóry.</p> <p><u>Ocena po 12. miesiącu życia:</u> wyniki próby prowokacyjnej (nasilenie zapalenia skóry, ostra pokrzywka) wykazała konieczność dalszego skutecznego stosowania preparatu Alfamino®</p> <p><u>Ocena w 2. roku życia:</u> wprowadzenie produktów z mleka przetworzonego, brak objawów alergii.</p>
Przypadek 3 (Nestle Health Studies)	5 miesięcy, chłopiec (Wielka Brytania)	<p>Chłopiec cierpiał na ogólny dyskomfort, objawy kolki (nerwowość, wyginanie pleców, utrzymujący się płacz), wodniste stolce, wymioty i gazy po każdym karmieniu. Błędnie rozpoznano u niego refluks żołądkowo-przełykowy i przepisano lek Gaviscon® (alginian), ranitydynę (antagonista H₂) oraz podjęto próbę</p>	<p><u>Ocena po tygodniu:</u> matka chłopca zaobserwowała znaczną poprawę jego stanu (zmniejszone nasilenie wymiotów, uformowane, miękkie stolce).</p>

Przypadek (publikacja)	Dane demograficzne	Opis przypadku (przed podaniem produktu Alfamino®)	Opis przypadku (po podaniu produktu Alfamino®)
		zastosowania zagęszczonego preparatu. Nie odnotowano poprawy. Dietetyk rozpoznał u chłopca alergię na BMK i wprowadzono preparat o wysokim stopniu hydrolizy białka (preparat Alfare®). Objawy jednak utrzymywały się – występowały wodniste stolce, częste wymioty, nerwowość. Po 4 tygodniach przepisano preparat Alfamino® oraz zalecono dietę wykluczającą zawartość BMK.	<u>Ocena po kolejnym miesiącu:</u> całkowite ustąpienie objawów umożliwiło wprowadzenie diety wykluczającej zawartość BMK. <u>Ocena kilka tygodni później:</u> Ekspozycja na BMK spowodowała silną biegunkę w czasie 30-60 minut. Kolejna próba prowokacyjna pozostała do dalszych rozważań.
Przypadek 4 (Moolenschot 2016)	4 miesiące (chłopiec), wyłączone karmienie piersią przez 4 dni, następnie preparat mlekozastępczy. Masa ciała utrzymywała się na 25. percentylu	Chłopiec zgłosił się do dietetyka z podejrzeniem alergii na BMK, tj. wyginanie tułowia po karmieniu, dyskomfort w nocy, obfite wymioty moczące dziecko wymagające przebrania dziecka, objawy refluksu, zaparcia (twarde, zbite stolce raz na dobę, trudne do oddania), płaczliwość i ból po karmieniu. Obecnie stosowany preparat zamieniano na inne preparaty mlekozastępcze, np. przeciwrefluksowe, jednak nie odnotowano poprawy. U chłopca rozpoznano refluks żołądkowo-przełykowy, alergię na BMK oraz zaparcia. Po wizycie u pediatry preparat zmieniono na preparat o wysokim stopniu hydrolizy białek (160-180 ml, 6 razy na dobę). Dodatkowo stosowano enzym laktaza p.o., Gaviscon® (alginian) i omeprazol. Po zmianie preparatu odnotowano niewielką poprawę częstości i wielkości wymiotów. Brak poprawy w ocenie pozostałych objawów. Ponieważ objawy nie ustępowały, pediatra przepisał preparat AAF Neocate LCP®. Po dwóch tygodniach nastąpiła poprawa: ustąpienie refluksu oraz nerwowości, redukcja wymiotów i zmiękczenie stolca. Rodzice wrócili jednak do wcześniejszego preparatu ze względu na smak Neocate LCP®, który nie odpowiadał dziecku, przez co nie przyjmowało odpowiedniej ilości produktu. Nastąpił nawrót objawów. Przepisano preparat Alfamino®	Preparat Alfamino® stopniowo wprowadzono wraz ze zmniejszaniem objętości poprzedniego preparatu (kilka dni). Chłopiec zaakceptował smak produktu i przyjmował odpowiednie jego ilości. Przyjmowanie produktu kontynuowano do ukończenia 1 roku życia. Następnie wprowadzono żywność zawierającą BMK (zgodnie z próbą tolerancji).
Przypadek 5 (Patel 2015)	2 miesiące, preparat mlekozastępczy, przed włączeniem preparatu AAF: masa ciała: 2-9 percentyl; długość ciała: 50-75 percentyl	Do pierwszych objawów należał wyprysk. Wprowadzono preparat mlekozastępczy o wysokim stopniu hydrolizy (Similac Alimentum®), następnie preparatu Aptamil Pepti 1®, ze względu na smak poprzedniego preparatu, który nie odpowiadał dziecku. Następnie dziecko hospitalizowano z uwagi na objawy alergii: wyprysk atopowy oraz podejrzenie alergii na BMK . Dokonano zmiany preparatu na preparat Althera®. Następnie dziecko hospitalizowano z powodu zapalenia oskrzelików oraz zmniejszonego spożycia i utraty masy ciała. Uznano, że jest to złożony i trudny przypadek, dlatego rozpoczęto stosowanie preparatu AAF. Dziecko	<u>Ocena po 2 dniach:</u> tolerowanie preparatu, brak wymiotów. <u>Ocena po 12 dniach od wypisu ze szpitala:</u> brak zapań oraz wymiotów. Wzrost masy ciała do 25. percentyla. Produkt przyjmowany przez sondę nosowo-żołądkową. W późniejszym okresie objawy wyprysku zaczęły ustępować, co skutkowało w zmniejszeniu ilości przyjmowanych steroidów. Omeprazol,

Przypadek (publikacja)	Dane demograficzne	Opis przypadku (przed podaniem produktu Alfamino®)	Opis przypadku (po podaniu produktu Alfamino®)
		nie akceptowało butelki, dlatego preparat Alfamino® podawano przez sondę nosowo-żołądkową.	<p>stosowany w celu redukcji wymiotów (przepisany wcześniej, ale stosowany jedynie 2 tygodnie), został ponownie zalecony rodzicom. Wprowadzana została żywność papkowata (3 razy/dobę). Zwiększenie objętości preparatu, w przypadku głodu dziecka.</p> <p><u>5 miesięcy po urodzeniu:</u> utrzymujące się wymioty oraz krztuszenie w czasie karmienia sondą (pomimo stosowania omeprazolu). Dziecko zaczęło przyjmować pokarmy stałe i Alfamino® w kubeczku. Stwierdzono trudności z przyjmowaniem pokarmów stałych i płynów. Zalecono unikanie nabiału. Masa ciała utrzymująca się na 25. percentylu. Długość ciała: 75. percentyl.</p> <p><u>6 miesięcy po urodzeniu:</u> Masa ciała utrzymująca się na 25. percentylu. Długość ciała: 75.-91. percentyl. Z uwagi na utrzymujące się wymioty i opóźniony wzrost zwiększono dawkę omeprazolu oraz wprowadzono domperidon. Poprawa stanu skóry, brak problemów z jelitami.</p>
Przypadek 6 (Stone 2015)	Obserwacja od urodzenia, dziewczynka, preparat mlekozastępczy	<p>W 8. dobie życia przyjęta na oddział szpitalny z powodu braku wypróżnienia przez 3 dni. Po podaniu środków przeczyszczających doszło do wypróżnienia. Po 26. dobie życia ponownie przyjęta na oddział z powodu wymiotów. Oceniono, że dziecko jest przekarmione i zalecono zmniejszenie objętości preparatu. Po kolejnych 3 dniach ponownie przyjęto dziecko na oddział z podejrzeniem zwężenie odźwiernika oraz z powodu intensywnych wymiotów. Zwężenie odźwiernika stwierdzono na podstawie USG, a następnie z uwagi na niewielki przyrost masy ciała (30g/tydzień) – wprowadzenie żywienia poprzez sondę nosowo-żołądkową. Operacyjna korekcja odźwiernika.</p> <p>Utrzymujące się objawy: nerwowość, płacz, napinanie się. Brak krwi w stolcu oraz niewielka ilość wymiotów. Rozpoznano alergię na BMK i przepisano preparat Nutramigen® (preparatów o wysokim stopniu hydrolizy białka). Po 20 dniach utrzymywały się objawy takiej jak irytacja u dziecka, wymioty oraz zaparcia, w</p>	Po wprowadzeniu preparatu Alfamino® objawy alergiczne ustąpiły w ciągu doby oraz stwierdzono brak wysypki. Nastąpił wzrost masy ciała do 50. percentyla. Zalecono dietę niezawierającą nabiału.

Przypadek (publikacja)	Dane demograficzne	Opis przypadku (przed podaniem produktu Alfamino®)	Opis przypadku (po podaniu produktu Alfamino®)
		związku z czym wprowadzono preparat AAF Neocate LCP®. Po wprowadzeniu preparatu wystąpiły następujące objawy: wysypka na całym ciele w czasie karmienia. Przyczyna wysypki nie była znana. Zmieniono preparat na preparat Alfamino® .	

3.13. Analiza dodatkowa

Badania włączone do analizy dodatkowej dotyczyły innowacyjnych składników funkcjonalnych preparatu Alfamino® HMO (oligosacharydów mleka kobiecego i tłuszczów strukturalnych) oraz smaku, zapachu oraz konsystencji preparatu Alfamino®.

Składniki funkcjonalne mleka kobiecego oraz ich korzystne właściwości, które są szeroko opisywane w literaturze, przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego.

Oligosacharydy mleka kobiecego

Wzbogacanie preparatu w HMO może przyczyniać się do poprawy funkcjonowania układu pokarmowego, poprzez modulowanie mikrobiomu. U niemowląt przyjmujących preparat wzbogacony HMO istotnie statystycznie rzadziej zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu oddechowego oraz konieczność stosowania leków przeciwgorączkowych i antybiotyków w porównaniu z grupą kontrolną. Większość różnic związanych z chorobowością utrzymywała się do 12. miesiąca trwania badania, czyli przez 6 miesięcy od zakończenia przyjmowania preparatu wzbogaconego HMO, co oznacza potencjalny długoterminowy wpływ HMO na kształtowanie odporności. Wczesna ekspozycja na HMO może ukształtować układ odpornościowy, wpływając na niższe ryzyko zakażeń układu oddechowego w przyszłości. Ponadto preparat wzbogacony HMO może korzystnie wpływać na miękkość stolca w czasie kluczowym dla rozwoju układu pokarmowego, tj. w pierwszych miesiącach życia. Stosowanie preparatu zawierającego HMO w sposób zbliżony do mleka kobiecego wpływa na strukturę i kompozycję mikrobioty stolca, będącej odwzorowaniem mikrobioty jelitowej oraz metabolizm, w porównaniu z preparatem bez HMO. Niemowlęta z mikrobiotą jelitową typową dla niemowląt karmionych piersią są rzadziej leczone antybiotykami.

Tłuszcze strukturalne

Tłuszcze strukturalne dodawane do preparatu mlekozastępczego, wzbogacają go w trójglicerydy z kwasem palmitynowym zestryfikowanym w pozycji sn-2, co jest charakterystycznym ułożeniem dla tłuszczu mleka kobiecego. Wyższa zawartość kwasu palmitynowego w pozycji sn-2 w diecie przekłada się na niższą zawartość kwasu palmitynowego w stolcu, mniejszą twardość stolca oraz skład i charakterystykę stolca w

porównaniu ze standardowym preparatem. Parametry te, w przypadku stosowania preparatu wzbogaconego w tłuszcze strukturalne, są zbliżone bardziej do parametrów typowych dla niemowląt karmionych piersią. Jeśli kwas palmitynowy znajduje się w pozycji sn-2 trójglicerydu, nie jest on w jelitach uwalniany do wolnego kwasu tłuszczowego przez enzymy trawienne (pozostaje w postaci monoglicerydu). Niska zawartość wolnego kwasu palmitynowego w jelitach uniemożliwia tworzenie się nierozpuszczalnych mydeł wapniowych (oznaczanych w stolcu). Skutkiem tego jest wyższa absorpcja w świetle jelita zarówno kwasu palmitynowego, jak i wolnego wapnia. W konsekwencji dieta z wysoką zawartością kwasu palmitynowego w pozycji sn-2 może wpływać na poprawę stanu odżywienia oraz prawidłową mineralizację kości u niemowląt (wyniki istotne statystycznie w ocenie klinicznych parametrów dotyczących mineralizacji oraz gęstości kości).

Ocena smaku, zapachu oraz konsystencji preparatu Alfamino® w porównaniu z EleCare® i Neocate®

W badaniu *IPSOS 2017* wykazano, że preparat Alfamino® był najbardziej preferowanym produktem w ocenie ogólnej, pod względem smaku i zapachu w porównaniu z preparatami Neocate® (komparatorem w niniejszej analizie) i EleCare®. Różnice między interwencją badaną a pozostałymi preparatami były istotne statystycznie. W badaniu *IPSOS 2012* preparat Alfamino® uzyskał średnią ocenę 4,1 w skali 1-7, natomiast preparat Neocate® ocenę 3,6. Pod względem zapachu oceny obu produktów były zbliżone (3,7 dla preparatu Alfamino® i 3,8 dla preparatu Neocate®), natomiast w przypadku smaku preparat Alfamino® uzyskał istotnie lepszą ocenę (4,1 vs 3,5). Ponadto preparat Alfamino® uzyskał więcej pozytywnych komentarzy niż preparat Neocate®, natomiast preparat Neocate® uzyskał więcej negatywnych komentarzy. Najwięcej pozytywnych komentarzy odnośnie preparatu Alfamino® dotyczyło smaku (istotnie więcej niż w przypadku preparatu Neocate®). Produkt częściej oceniano jako delikatnie słodki/nie za słodki. Ankietowani określali smak produktu jako „zbliżony do płatków śniadaniowych/słodu” oraz jako „naturalny”. Więcej pozytywnych komentarzy produktu Alfamino®, w porównaniu z produktem Neocate®, dotyczyło także jego konsystencji, która była ogólnie akceptowana i określana jako „gładka/bez grudek”. Podsumowując, preparat Alfamino® w opinii konsumenckiej jest bardziej preferowany niż Neocate®, niezależnie od tego czy preparat oceniano jako pierwszy czy jako drugi, w ocenie ogólnej i pod względem smaku oraz równie akceptowalny pod względem zapachu.

Wyniki z badań włączonych do analizy dodatkowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Wyniki z badań włączonych do analizy dodatkowej

Nazwa badania	Wyniki																														
Oligosacharydy mleka kobiecego																															
<p><i>Puccio 2017 (Puccio 2017)</i></p>	Parametry antropometryczne																														
	W badaniu wskazano, że w obu grupach odnotowano zbliżone wyniki w zakresie przyrostu masy ciała, długości ciała, obwodu głowy oraz wskaźnika BMI. Nie odnotowano także różnic w zakresie wskaźnika z-score dla masy ciała do wieku, długości do wieku, obwodu głowy do wieku oraz BMI do wieku.																														
	Spożycie preparatu																														
	Spożycie preparatu w obu grupach było zbliżone.																														
	Wzdęcia/ulewianie/wymioty																														
Wyniki w zakresie tolerancji preparatu (objawy ze strony układu pokarmowego, wzdęcia, ulewianie i wymioty) nie różniły się między grupami. Nie stwierdzono różnic między grupami w ocenie konsystencji stolca oraz częstości wypróżnień (poza wyjątkiem przedstawionym w tabeli poniżej).																															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th rowspan="2">OBS</th> <th colspan="2">Preparat z HMO</th> <th colspan="2">Preparat bez HMO</th> <th rowspan="2">MD (95% CI)</th> <th rowspan="2">IS</th> </tr> <tr> <th>Średnia (SD***)</th> <th>N</th> <th>Średnia (SD***)</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Miękkość stolca**</td> <td>2 mies.</td> <td>6,1 (0,94)</td> <td>88</td> <td>5,7 (1,87)</td> <td>87</td> <td>0,40 (-0,04; 0,84)</td> <td>NIE*</td> </tr> </tbody> </table>								Punkt końcowy	OBS	Preparat z HMO		Preparat bez HMO		MD (95% CI)	IS	Średnia (SD***)	N	Średnia (SD***)	N	Miękkość stolca**	2 mies.	6,1 (0,94)	88	5,7 (1,87)	87	0,40 (-0,04; 0,84)	NIE*				
Punkt końcowy	OBS	Preparat z HMO		Preparat bez HMO		MD (95% CI)	IS																								
		Średnia (SD***)	N	Średnia (SD***)	N																										
Miękkość stolca**	2 mies.	6,1 (0,94)	88	5,7 (1,87)	87	0,40 (-0,04; 0,84)	NIE*																								
*wg autorów publikacji różnica była IS: p-wartość=0,021 (rozbieżności w obliczeniach wynikają najprawdopodobniej z dostępu do dokładniejszych danych)																															
**miękkość stolca oceniano przez 3 dni przed wizytą kontrolną w skali od 1 do 7, gdzie 1 oznaczało twardego stolec, a 7 wodnisty.																															
***SD przeliczone z SE																															
Jakość snu i nastroj																															
W badaniu nie stwierdzono także różnic (w ocenie dokonywanej przez rodziców dzieci) w zakresie zachowania dzieci (niepokój, rozdrażnienie, kolka). Nie odnotowano różnic w częstości pobudek w nocy (nigdy, czasami) – jedynie w przypadku częstych pobudek stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść grupy badanej w 2. miesiącu życia niemowląt (tabela poniżej). Brak istotności statystycznej w kolejnych miesiącach może być efektem niewystarczającej mocy statystycznej w badaniu.																															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th rowspan="2">OBS</th> <th colspan="2">Preparat z HMO</th> <th colspan="2">Preparat bez HMO</th> <th rowspan="2">OR (95% CI)</th> <th rowspan="2">RD (95% CI)</th> <th rowspan="2">NNT (95% CI)</th> <th rowspan="2">IS</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Częste pobudki w nocy</td> <td>2 mies.</td> <td>3 (3,4)</td> <td>88</td> <td>16 (18,4)</td> <td>87</td> <td>0,16 (0,04; 0,56)</td> <td>-0,15 (-0,24; -0,06)</td> <td>7 (5; 17)</td> <td>TAK</td> </tr> </tbody> </table>								Punkt końcowy	OBS	Preparat z HMO		Preparat bez HMO		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	n (%)	N	n (%)	N	Częste pobudki w nocy	2 mies.	3 (3,4)	88	16 (18,4)	87	0,16 (0,04; 0,56)	-0,15 (-0,24; -0,06)	7 (5; 17)	TAK
Punkt końcowy	OBS	Preparat z HMO		Preparat bez HMO		OR (95% CI)	RD (95% CI)			NNT (95% CI)	IS																				
		n (%)	N	n (%)	N																										
Częste pobudki w nocy	2 mies.	3 (3,4)	88	16 (18,4)	87	0,16 (0,04; 0,56)	-0,15 (-0,24; -0,06)	7 (5; 17)	TAK																						
Profil bezpieczeństwa																															
Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych), poza kategorią zakażeń i zarażeń pasożytniczych. Zdarzenia z tej kategorii w czasie 12 miesięcy trwania badania występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej występowało również zapalenie oskrzeli (w 4., 6. i 12. miesiącu) oraz zakażenia																															

dolnych dróg oddechowych w czasie 12 miesięcy. Ponadto w grupie badanej w czasie 12 miesięcy rzadziej stosowano antybiotyki, a w czasie pierwszych 4 miesięcy leki przeciwgorączkowe. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono w tabeli poniżej.

Punkt końcowy	OBS	Preparat z HMO		Preparat bez HMO		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	12 mies.	61 (69,3)	88	72 (82,8)	87	0,47 (0,23; 0,96)	-0,13 (-0,26; -0,01)	8 (4; 100)	TAK*
Zakażenia dolnych dróg oddechowych**		17 (19,3)	88	30 (34,5)	87	0,45 (0,23; 0,91)	-0,15 (-0,28; -0,02)	7 (4; 50)	TAK
Zapalenie oskrzeli	4 mies.	2 (2,3)	88	11 (12,6)	87	0,16 (0,03; 0,75)	-0,10 (-0,18; -0,03)	10 (6; 34)	TAK
	6 mies.	6 (6,8)	88	19 (21,8)	87	0,26 (0,10; 0,69)	-0,15 (-0,25; -0,05)	7 (4; 20)	TAK
	12 mies.	9 (10,2)	88	24 (27,6)	87	0,30 (0,13; 0,69)	-0,17 (-0,29; -0,06)	6 (4; 17)	TAK
Stosowanie antybiotyków	12 mies.	37 (42,0)	88	53 (60,9)	87	0,47 (0,25; 0,85)	-0,19 (-0,33; -0,04)	6 (4; 25)	TAK
Stosowanie leków przeciwgorączkowych	4 mies.	14 (15,9)	88	26 (29,9)	87	0,44 (0,21; 0,92)	-0,14 (-0,26; -0,02)	8 (4; 50)	TAK

*w badaniu wynik jest na granicy istotności statystycznej

**termin zbiorczy: zapalenie oskrzeli, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli wywołane syncytialnym wirusem oddechowym, zapalenie oskrzelików, wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dróg oddechowych

Podsumowanie

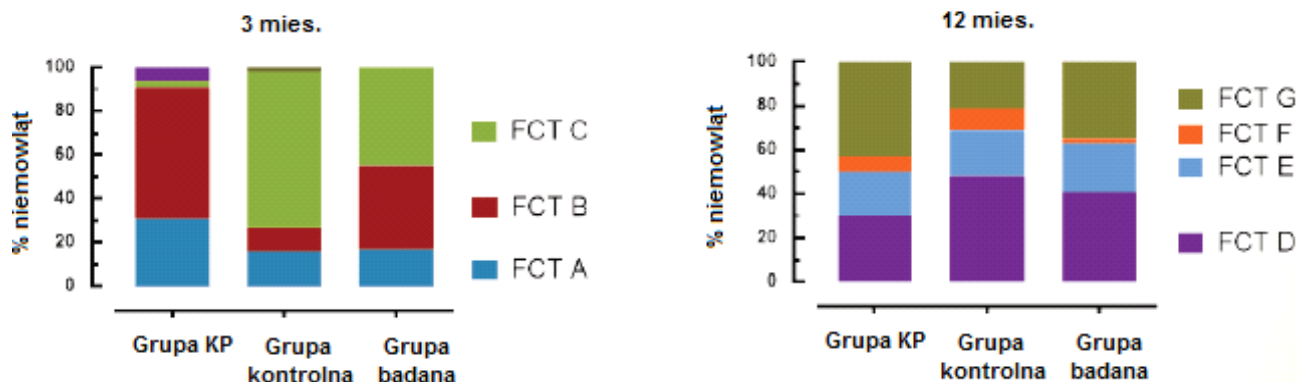
Wyniki badania wskazują, że wzbogacanie preparatu HMO może przyczynić się do poprawy funkcjonowania układu pokarmowego, jednak, aby to potwierdzić, konieczne są dalsze badania. Zbliżona częstość zdarzeń niepożądanych ogółem wskazuje na zbliżone bezpieczeństwo do preparatu bez dodatku HMO. Co ważne, zaobserwowano istotnie statystycznie niższy odsetek zdarzeń niepożądanych ze strony układu oddechowego oraz niższą częstość stosowania leków przeciwgorączkowych i antybiotyków w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Większość różnic związanych z chorobowością utrzymywała się do 12 miesiąca trwania badania, czyli przez 6 miesięcy od zakończenia przyjmowania preparatu wzbogaconego HMO. Oznacza to, że **potencjalny wpływ HMO na kształtowanie odporności może być długoterminowy. Wczesna ekspozycja na HMO może ukształtować układ odpornościowy, wpływając na niższe ryzyko zakażeń układu oddechowego w przyszłości.** Co więcej, wyniki wskazują, że preparat wzbogacony HMO może wpływać na miękkość stolca w pierwszych miesiącach życia, tj. w czasie kluczowym dla rozwoju układu pokarmowego. Istotnym jest również fakt, że badanie to jako pierwsze oceniało preparat wzbogacony dwoma HMO (2'-fukozylolaktózą i 0,5 g lakto-N-neotetraozą (LNnT, ang. *lacto-N-neotetraose*) – do tej pory przeprowadzono badania preparatów wzbogacanych jednym HMO.

Puccio
2017
(Nestle
2017,
Berger
2016)

Skład mikrobioty jelitowej (analiza mikrobiomu w stolcu)

W 3. miesiącu skład mikrobioty jelitowej niemowląt w grupie badanej (N=58) był bardziej zbliżony do składu mikrobioty jelitowej grupy niemowląt karmionych wyłącznie piersią (grupa KP) (N=35) w porównaniu z grupą kontrolną (N=62) – zarówno pod względem różnorodności szczepów bakteryjnych, jak i procentowego udziału poszczególnych typów mikrobiomu (FCT A, B lub C).

Suplementacja HMO przyczyniła się do zmniejszenia udziału mikrobiomu typu C oraz zwiększenia udziału mikrobiomu typu B (mikrobiom niemowląt karmionych piersią charakteryzował się wysokim udziałem typu B). Szczegóły znajdują się na wykresach poniżej.
Dystrybucja typów mikrobioty kału (FCT) typu B w 3. miesiącu różniła się istotnie statystycznie między grupą kontrolną a grupą badaną ($p < 0,05$) oraz w porównaniu z grupą niemowląt karmionych wyłącznie piersią ($p < 0,01$). FCT typu C różniła się między wszystkimi grupami ($p < 0,01$). W 12. miesiącu FCT typu G różniła się między grupą kontrolną i grupą niemowląt karmionych wyłącznie piersią ($p < 0,05$).



Leczenie antybiotykami w zależności od mikrobioty jelitowej

Skumulowana częstość stosowania antybiotyków do 12 miesiąca była związana z dystrybucją FCT w 3 miesiącu. Niemowlęta z FCT typu B były rzadziej leczone antybiotykami (OR=0,4; 95% CI: 0,17; 0,93; $p=0,033$), a niemowlęta z FCT typu C częściej leczono antybiotykami w czasie pierwszych 12 miesięcy (OR=3,3; 95% CI: 1,54; 7,02; $p=0,0025$).

Podsumowanie

Stosowanie preparatu wzbogaconego HMO u niemowląt przyczyniło się do wytworzenia mikrobioty o zbliżonej kompozycji do mikrobioty u niemowląt karmionych piersią. Niemowlęta z mikrobiotą typową dla niemowląt karmionych piersią (FCT typu B) były rzadziej leczone antybiotykami.

Skład mikrobioty jelitowej (analiza mikrobiomu w stolcu)

Skład mikrobioty jelitowej u niemowląt karmionych preparatem wzbogaconym HMO (N=58) różnił się istotnie statystycznie pod względem gatunków w porównaniu ze składem mikrobioty jelitowej niemowląt karmionych preparatem bez HMO (N=65). Był również bardziej zbliżony do składu mikrobioty jelitowej u niemowląt z grupy referencyjnej (niemowlęta w 3. miesiącu życia, karmione wyłącznie piersią, N=34).

Istotnie statystycznie różnice odnotowano w przypadku 3 głównych szczepów bakterii (*Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Peptostreptococcaceae*) między grupą niemowląt karmionych preparatem wzbogaconym HMO oraz niemowląt karmionych preparatem bez HMO w 3. miesiącu życia. Mikrobiota jelitowa niemowląt karmionych badanym preparatem bardziej obfitowała w użyteczne szczepy *Bifidobacterium* ($p < 0,01$), była natomiast uboższa w potencjalnie patogenne szczepy *Escherichia* ($p < 0,01$) oraz niesklasyfikowane szczepy *Peptostreptococcaceae* ($p < 0,05$). Wyniki w grupie badanej, w porównaniu z grupą kontrolną, były bardziej zbliżone do wyników niemowląt karmionych piersią.

Obecność toksyny A i toksyny B wytwarzanych przez szczep *Clostridium difficile* stwierdzono u 26% i 14% niemowląt, odpowiednio w grupie kontrolnej i badanej. Różnica nie była istotna statystycznie (p=0,15).

Biochemiczny skład stolca

Biochemiczny skład stolca w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną był bardziej zbliżony do wyników niemowląt karmionych piersią.

Podsumowanie

Stosowanie preparatu zawierającego HMO w sposób zbliżony do mleka kobiecego wpływa na strukturę i kompozycję mikrobioty jelitowej i metabolizm, w porównaniu z preparatem bez HMO.

Tłuszcze strukturalne

Densytometria kości

Po dopasowaniu wyników do płci, aktualnej masy i długości ciała oraz powierzchni kości w 12. tyg. u niemowląt z grupy kontrolnej, odnotowano istotnie statystycznie niższe BMC (zawartość składników mineralnych) i BMD (gęstość mineralną kości) niż u niemowląt w grupie badanej. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w analizie niedopasowanej, w ocenie densytometrii kości, z wyjątkiem wyniku BMD (niemowlęta, które ukończyły badanie). Szczegóły przedstawiono w tabeli.

Punkt końcowy	OBS	Preparat z 20,1% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 50% w pozycji sn-2		Preparat z 19,6% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 12% w pozycji sn-2		MD* (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
BMC [g] (dane dopasowane)	12 tyg.	128,1 (9,7)	42	122,7 (10,1)	40	5,4 (1,0; 9,8)	TAK p=0,05
BMD [g/cm ²] (dane dopasowane)		0,244 (0,019)	42	0,235 (0,019)	40	0,009 (0,0006; 0,02)	TAK p=0,04
BMD [g/cm ²] (dane niedopasowane, niemowlęta, które ukończyły badanie)		0,247 (0,022)	34	0,236 (0,023)	37	0,01 (0,00047; 0,02)	TAK p=0,04
BMC [g] (dane dopasowane, niemowlęta, które ukończyły badanie)		129,2 (9,3)	34	123,0 (9,1)	37	6,2 (1,9; 10,5)	TAK p=0,02
BMD [g/cm ²] (dane dopasowane, niemowlęta, które ukończyły badanie)		0,247 (0,017)	34	0,235 (0,018)	37	0,012 (0,004; 0,02)	TAK p=0,009

*dane przedstawione przez autorów publikacji

Ocena stolca

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami w liczbie stolców/tydzień ani objętości stolca/tydzień lub pojedynczych stolców (w ocenie matek). Nie stwierdzono także różnic między grupami odnośnie sposobu oddawania stolca przez niemowlęta, twardości stolca (w ocenie matek). Znamienne statystycznie różnice obserwowano między grupami odnośnie obaw matek związanych z rzadkim stolcem w 3., 6. i 12 tyg.

Kennedy
1999

Punkt końcowy	OBS	Preparat z 20,1% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 50% w pozycji sn-2		Preparat z 19,6% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 12% w pozycji sn-2		IS*
		n (%)	N	n (%)	N	
Częstość obaw matek związanych z rzadkim stolcem	3 tyg.	b/d (41,9)	b/d	b/d (16,5)	b/d	TAK p<0,001
	6 tyg.	b/d (39,3)	b/d	b/d (18,0)	b/d	TAK p=0,002
	12 tyg.	b/d (30,3)	b/d	b/d (16,2)	b/d	TAK p=0,04

*dane przedstawione przez autorów publikacji

Istotnie statystycznie różnice między grupami w ocenie konsystencji stolca przedstawiono w tabeli poniżej. Nie stwierdzono różnic między grupami w częstości zasięgnięcia przez rodziców porad u pediatry odnośnie stolca.

Punkt końcowy	OBS	Preparat z 20,1% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 50% w pozycji sn-2		Preparat z 19,6% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 12% w pozycji sn-2		Różnica median (95% CI)	IS*
		Mediana (rozstęp ćwiartkowy)	N	Mediana (rozstęp ćwiartkowy)	N		
Stolec twardy lub uformowany (%)	6 tyg.	0 (0; 35)	84	33 (0; 73)	87	-33 (b/d)	TAK p=0,004
Stolec rzadki lub wodnisty (%)		14 (0; 50)	84	0 (0; 0)	87	14 (b/d)	TAK p<0,001
	12 tyg.	7 (0; 29)	75	0 (0; 0)	73	7 (b/d)	TAK p<0,001
Konsystencja stolca (wynik 1-5)**	6 tyg.	3,0 (2,7; 3,3)	84	3,3 (3,0; 3,7)	87	-0,3 (b/d)	TAK p<0,001
	12 tyg.	3,0 (2,8; 3,4)	75	3,2 (3,0; 3,6)	73	-0,2 (b/d)	TAK p=0,003

*dane przedstawione przez autorów publikacji

**1 oznacza wodnisty stolec, 5 oznacza twardy stolec

Skład biochemiczny stolca

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zawartości niezmydlonych kwasów tłuszczowych w stolcu. Znamienne statystycznie różnice obserwowano natomiast w przypadku zawartości mydeł (zmydlone kwasy tłuszczowe) ogółem (oraz w podziale na poszczególne kwasy tłuszczowe), a także kwasów tłuszczowych ogółem.

Punkt końcowy	OBS	Preparat z 20,1% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 50% w pozycji sn-2		Preparat z 19,6% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 12% w pozycji sn-2		MD* (95% CI)	IS*
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
Mydła (zmydlone kwasy tłuszczowe) ogółem	6 tyg.	18,64 (1,72)	20	29,51 (2,34)	21	10,87 (5,0; 16,8)	TAK p≤0,001
Kwasy tłuszczowe ogółem		24,82 (2,84)	20	34,88 (2,64)	21	10,06 (17,9; 22,4)**	TAK p≤0,05

*dane przedstawione przez autorów publikacji (różnice średnich obliczone przez analityków)

**dolna granica przedziału ufności podana przez autorów publikacji najprawdopodobniej jest błędna

Parametry antropometryczne

Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do parametrów antropometrycznych.

Spożycie preparatu

Niemowlęta w grupie badanej spożyły istotnie statystycznie mniej preparatu niż niemowlęta z grupy kontrolnej, jednakże spożycie energii nie różniło się między grupami.

Punkt końcowy	OBS	Preparat z 20,1% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 50% w pozycji sn-2		Preparat z 19,6% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 12% w pozycji sn-2		MD* (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Spożycie preparatu (ml/dobę)	3 tyg.	674 (136)	b/d	716 (132)	b/d	42 (3; 81)	TAK p=0,04
	12 tyg.	768 (154)	b/d	827 (142)	b/d	59 (10; 106)	TAK p=0,02

*dane przedstawione przez autorów publikacji (różnice średnich obliczone przez analityków)

Nastrój

W 3. tyg. matki niemowląt z grupy badanej istotnie statystycznie częściej zgłaszały kolkę w porównaniu z grupą kontrolną. W 6. i 12. tyg. nie odnotowano różnic między grupami.

Punkt końcowy	OBS	Preparat z 20,1% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 50% w pozycji sn-2		Preparat z 19,6% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 12% w pozycji sn-2		IS*
		n (%)	N	n (%)	N	

	Częstość kolki zgłaszanej przez matki	3 tyg.	b/d (32)	b/d	b/d (18)	b/d	TAK p=0,02	
	<p>Profil bezpieczeństwa</p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości zakażeń górnych dróg oddechowych, zakażeń dolnych dróg oddechowych wymagających podania antybiotyków oraz częstości wizyt u lekarza rodzinnego, wizyt szpitalnych i hospitalizacji.</p> <p>Porównanie preparatu z 50% zawartością kwasu palmitynowego w pozycji sn-2 względem mleka matki</p> <p>Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do BMC i BMD (dane dopasowane i dane niedopasowane) między grupą badaną a niemowlętami karmionymi piersią. W 12. tygodniu niemowlęta karmione piersią oddawały więcej rzadkich lub wodnistych stolców w porównaniu z grupą badaną. Ponadto liczba stolców/tydzień u niemowląt z grupy referencyjnej oraz ich objętość (pojedynczego stolca i tygodniowa) w ocenie matek była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie badanej, niemniej jednak w grupie badanej znamienne statystycznie więcej matek miało obawy związane z rzadkim stolcem w porównaniu z grupą referencyjną. Matki karmiące piersią istotnie statystycznie rzadziej zasięgały porady specjalisty odnośnie stolca oddawanego przez niemowlęta. W stolcach niemowląt karmionych piersią stwierdzono istotnie statystycznie niższą zawartość kwasów tłuszczowych oraz mydeł zawierających nasycone kwasy tłuszczowe niż w stolcach niemowląt z grupy badanej. Nie odnotowano znacznych różnic w parametrach antropometrycznych.</p> <p>Podsumowanie</p> <p>Wyższa zawartość kwasu palmitynowego w pozycji sn-2 przekłada się na niższą zawartość kwasu palmitynowego w stolcu, mniejszą twardość stolca oraz skład i charakterystykę stolca w porównaniu ze standardowym preparatem, które są zbliżone bardziej do parametrów typowych dla niemowląt karmionych piersią. Kwas palmitynowy w stolcu tworzy mydła wapniowe, co skutkuje niskim wchłanianiem wapnia. Badanie wskazuje na wyższe wchłanianie wapnia w przypadku diety zawierającej więcej kwasu palmitynowego w pozycji sn-2. Wyniki dla niemowląt karmionych preparatem z wyższą zawartością kwasu palmitynowego w pozycji sn-2 oraz mlekiem matki, wskazywały na wyższą BMC i BMD w porównaniu ze standardowym preparatem. Podsumowując, wysoka zawartość kwasu palmitynowego w pozycji sn-2 w diecie może wpływać w konsekwencji na większą przyswajalność wapnia w jelitach, na prawidłową mineralizację kości u niemowląt.</p>							
	<p>Absorpcja tłuszczów i wapnia</p> <p>Procentowa absorpcja kwasu palmitynowego była największa w przypadku grupy badanej i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą kontrolą A i grupą kontrolną B (oraz grupą kontrolną A i B łącznie).</p>							
Lucas 1997	Punkt końcowy	OBS	Preparat z 23,9% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 73,9% w pozycji sn-2		Preparat z 14,7% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 8,4% w pozycji sn-2		MD* (95% CI)	IS*
			Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
	Procentowa absorpcja kwasu	2 tyg.	91,4 (2,1)	7	79,3 (3,2)	9	-12,1 (-21,0; -3,3)	TAK p<0,03

palmitynowego (16:0)			Preparat z 23,9% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 27,8% w pozycji sn-2		MD* (95% CI)	IS*				
			Średnia (SE)	N						
			78,9 (3,1)	6	-12,5 (-20,6; -4,4)	TAK p<0,01				
			Preparat z 14,7% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 8,4% w pozycji sn-2 + Preparat z 23,9% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 27,8% w pozycji sn-2		MD* (95% CI)	IS*				
			Średnia (SE)	N						
			79,1 (2,2)	15	-12,3 (-19,8; -4,8)	TAK p<0,01				
*dane przedstawione przez autorów publikacji (różnice średnich obliczone przez analityków)										
Procentowy udział kwasów tłuszczowych wydalanych w postaci mydeł był istotnie statystycznie niższy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej B.										
Punkt końcowy	OBS	Preparat z 23,9% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 73,9% w pozycji sn-2	Preparat z 23,9% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 27,8% w pozycji sn-2		MD* (95% CI)	IS*				
			Średnia (SE)	N			Średnia (SE)	N		
			Procentowy udział kwasów tłuszczowych wydalanych w postaci mydeł	2 tyg.	3,3 (0,7)	7	7,2 (0,8)	6	3,9 (1,6; 6,3)	TAK p<0,01
							Preparat z 14,7% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 8,4% w pozycji sn-2 + Preparat z 23,9% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 27,8% w pozycji sn-2		MD* (95% CI)	IS*
Średnia (SE)	N	6,2 (0,7)	15	2,9 (0,5; 5,4)	TAK p<0,03					
*dane przedstawione przez autorów publikacji (różnice średnich obliczone przez analityków)										
Wchłanianie wapnia było istotnie statystycznie wyższe w grupie badanej niż łącznie w grupach kontrolnych A i B.										
Punkt końcowy	OBS	Preparat z 23,9% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 73,9% w pozycji sn-2	Preparat z 14,7% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 8,4% w pozycji sn-2 + Preparat z 23,9% zawartością kwasu palmitynowego, w tym 27,8% w pozycji sn-2		MD* (95% CI)	IS*				

		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
	Absorpcja wapnia w świetle jelita	2 tyg.	57,0 (7,2)	7	42,1 (2,9)	15	-14,9 (-28,3; -1,6) TAK
*dane przedstawione przez autorów publikacji (różnice średnich obliczone przez analityków)							
Podsumowanie							
Obecność wyższej zawartości kwasu palmitynowego w pozycji sn-2 przekłada się na niższą zawartość kwasu palmitynowego w stolcu (wyższą absorpcję), tworzenia się mydeł wapniowych w jelicie oraz wyższą absorpcję wapnia w świetle jelita.							
Smak, zapach oraz konsystencja preparatu Alfamino®							
IPSOS 2017	Preferencje ankietowanych						
	Preparat Alfamino® został wskazany jako najlepszy przez 80% ankietowanych (średnia ocena ogólna to 3,5 w skali od 1 do 7, gdzie 7 stanowi najwyższą ocenę). Według 62% i 70% ankietowanych, odpowiednio zapach (średnia ocena 4,00) i smak (średnia ocena 3,42) preparatu Alfamino®, były najlepsze w porównaniu z preparatami EleCare® i Neocate®, a różnice były istotne statystycznie . Szczegóły w tabeli poniżej.						
		Parametr*	Alfamino®	EleCare®	Neocate®	Brak różnicy/Brak preferencji	
		Ogólna preferencja (N=49)	80%**/3,5	14%/2,55	6%/1,90	0%	
		Zapach (N=50)	62%**/4,00	10%/3,56	10%/3,02	18%	
	Smak (N=50)	70%**/3,42	16%/2,42	6%/1,76	8%		
*w tabeli przedstawiono % ankietowanych oraz średnią ocen							
**różnica istotna statystycznie w porównaniu z pozostałymi produktami (95% CI)							
Podsumowanie							
Preparat Alfamino® był najbardziej preferowanym produktem w ocenie ogólnej, pod względem smaku i zapachu.							
IPSOS 2012	Preferencje ankietowanych						
	Preparat Alfamino® wybrało 67% ankietowanych (64% pracowników służby zdrowia i 70% ankietowanych matek), a preparat Neocate 33%. Pod względem zapachu preparat Alfamino® jest częściej preferowanym wyborem niż preparat Neocate®, różnica ta jest istotna dla wyniki wszystkich ankietowanych łącznie oraz dla grupy matek, natomiast tylko numerycznie dla pracowników służby zdrowia. W przypadku smaku ogólna preferencja również wskazuje na przewagę Alfamino® (61% vs 28%). Szczegóły w tabeli poniżej.						
		Parametr	Alfamino®	Neocate®	Brak różnicy/Brak preferencji		
		Ogólna preferencja	64%	33%	0%		
		Zapach	43%	29%	28%		
	Smak	61%	28%	12%			

Ogólna ocena

Preparat Alfamino® uzyskał średnią ocenę 4,1 w skali 1-7, natomiast preparat Neocate® ocenę 3,6. Pod względem zapachu oceny obu produktów były zbliżone (3,7 dla preparatu Alfamino® i 3,8 dla preparatu Neocate®), natomiast w przypadku smaku preparat Alfamino® uzyskał istotnie lepszą ocenę (4,1 vs 3,5).

Komentarze

Preparat Alfamino® uzyskał więcej pozytywnych komentarzy niż preparat Neocate®. Z kolei preparat Neocate® uzyskał więcej negatywnych komentarzy. Najwięcej pozytywnych komentarzy dotyczących preparatu Alfamino® dotyczyło smaku (istotnie więcej niż w przypadku preparatu Neocate®). Produkt częściej oceniano jako delikatnie słodki/nie za słodki. Ankietowani określali smak produktu jako „zbliżony do płatków śniadaniowych/słodu” oraz jako „naturalny”. Więcej pozytywnych komentarzy produktu Alfamino®, w porównaniu z produktem Neocate®, dotyczyło także jego konsystencji. Była ona ogólnie akceptowana i określana jako „gładka/bez grudek”. Zapach był ogólnie akceptowany, jednak preparat Alfamino® uzyskał istotnie więcej negatywnych komentarzy niż preparat Neocate® (36% vs 22%). Preparat Neocate® uzyskał więcej pozytywnych komentarzy w odniesieniu do wyglądu.

Ocena preparatu*	Ogólna ocena preparatu		Zapach		Smak	
	Alfamino® (N=152)	Neocate® (n=152)	Alfamino® (N=152)	Neocate® (n=152)	Alfamino® (N=152)	Neocate® (n=152)
Wyśmienity	5%**	1%	1%	1%	3%	1%
Bardzo smaczny	7%	9%	7%	11%	12%**	5%
Dość smaczny	28%**	17%	26%	23%	26%**	17%
Trudno powiedzieć	30%	26%	23%	32%**	27%	28%
Dość niesmaczny	18%	26%	24%**	14%	16%	22%
Bardzo niesmaczny	9%	14%	10%	8%	11%	16%
Wyjątkowo niesmaczny	3%	7%**	10%	12%	5%	9%**
Nie wiem/brak odpowiedzi	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Średnia	4,1**	3,6	3,7	3,8	4,1**	3,5

*w tabeli przedstawiono % ankietowanych oraz średnią ocen

**różnica istotna statystycznie (90% CI) względem drugiego preparatu

Podsumowanie

Preparat Alfamino® jest bardziej preferowany niż Neocate®, niezależnie od tego czy preparat oceniano jako pierwszy czy jako drugi. Preparat Alfamino® był bardziej preferowanym produktem w ocenie ogólnej i pod względem smaku oraz równie akceptowalny pod względem zapachu. Preparat Alfamino® uzyskał więcej pozytywnych komentarzy niż preparat Neocate®. Badanie wykazało niewielki efekt porządku pytań (ang. *order bias*).

3.14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne (EMA, FDA, ADRReports, WHO UMC oraz URPLW MiPB) nie odnaleziono żadnych doniesień na temat działań lub zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych po zastosowaniu preparatu Alfamino[®] HMO.

Jedynie dodatkowe informacje związane z bezpieczeństwem odnaleziono w ulotce informacyjnej dla preparatu Alfamino[®] HMO i dotyczą one przeciwwskazań do stosowania preparatu, jakim są: galaktozemia i zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. Ograniczenia

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

- ⊕ Nie odnaleziono badań porównujących preparat Alfamino® z preparatami Nutramigen PURAMINO® oraz Neocate Junior®. Wśród odnalezionych publikacji dostępne było jedynie porównanie z preparatem Neocate^{®5}, przy czym dotyczyło ono wyłącznie hipoalergiczności (kluczowy punkt końcowy w przypadku oceny preparatów stosowanych w ciężkiej alergii). Należy ponadto zaznaczyć, że w ramach analizy

⁵ przyjęto założenie, że badanie dotyczy preparatu Neocate LCP®

dotychczasowej przedstawiono dane dotyczące smaku, zapachu i konsystencji dla porównania Alfamino® vs Neocate®.

- ⊕ Nie odnaleziono pełnotekstowej publikacji dotyczącej badań oceny długoterminowego stosowania preparatu Alfamino®, przy czym preparaty aminokwasowe w postępowaniu dietetycznym mają udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo oraz są ogólnie zalecane przez wytyczne międzynarodowe. Preparat Alfamino® HMO spośród innych preparatów wyróżnia zawartość oligosacharydów mleka kobiecego oraz tłuszczów strukturalnych, a te składniki funkcjonalne przyczyniają się do nadania temu produktowi cech bardziej zbliżonych do mleka kobiecego. W związku z tym preparat Alfamino® HMO może wyróżniać się spośród innych preparatów jedynie na korzyść. W celu uzupełnienia danych z badań RCT przedstawiono wyniki jednoramiennego badania rzeczywistej praktyki klinicznej zawarte w abstrakcie konferencyjnym *Vandenplas 2019*. Wyniki badania nie zostały opublikowane na pełnym tekście, w abstrakcie konferencyjnym przedstawiono jednak najistotniejsze dane dotyczące wpływu ALF na parametry antropometryczne u niemowląt z potwierdzoną alergią na BMK w okresie do 9 miesięcy życia. Ponadto populacja badania była zgodna z populacją docelową, a okres badania wystarczająco długi.
 - ⊕ Badanie *Nowak-Węgrzyn 2015* oceniane w ramach analizy dotyczyły węższej populacji, tj. niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Co więcej, nie określono precyzyjnie w badaniu, że populacja obejmuje ciężką alergię. Warto dodać, że alergią na BMK jest najczęściej występującą alergią u niemowląt i małych dzieci poniżej 3. roku życia [ESPGHAN 2012]. Ponadto zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi (szczegółowo przedstawionymi w Analizie Problemu Decyzyjnego), zarówno ciężka alergią na BMK, jak i złożona nietolerancja białek pokarmowych jest wskazaniem do zastosowania u dzieci diety elementarnej, jaką jest preparat Alfamino HMO® – można zatem założyć, że badanie przeprowadzono w odpowiedniej populacji. Również preparaty AAF wybrane jako komparatory w ramach niniejszej analizy, są refundowane w obu powyższych wskazaniach.
 - ⊕ Ocenę bezpieczeństwa preparatu Alfamino® uzupełniono o wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Cekola 2019*. Populacja dzieci uczestniczących w badaniu nie w pełni pokrywa się z populacją docelową. Należy jednak zauważyć, że u około
-

70% dzieci biorących udział w badaniu zdiagnozowano alergię na BMK, z czego ciężka postać alergii występowała aż u 84% niemowląt.

- ⊕ W badaniu *Corkins 2016* odsetek utraty dzieci był wyższy niż oczekiwano, tj. łącznie 44%, z czego 47% w grupie badanej oraz 40% w grupie kontrolnej (p -wartość=0,05). Najprawdopodobniej przyczyną tak znacznej utraty był zapach oraz smak preparatów AAF, który różni się od standardowego mleka modyfikowanego. Podobna liczba dzieci w obu grupach zrezygnowała z uczestnictwa w badaniu ze względu na smak preparatu. W badaniu udział wzięły zdrowe dzieci, bez wskazań do stosowania preparatów AAF, dlatego nietypowy smak i zapach preparatu skłonił opiekunów dzieci do rezygnacji z uczestnictwa. Wysokie odsetki utraty obserwowano również w innych badaniach oceniających preparaty AAF. Należy jednak zauważyć, że w obu grupach w badaniu *Corkins 2016* spożycie preparatu było zbliżone.
 - ⊕ Badanie *Corkins 2016* przeprowadzono wśród zdrowych niemowląt – populacja ta nie jest zgodna z populacją docelową. Należy jednak zauważyć, że ze względu na niewielką liczbę badań dla preparatu Alfamino® w populacji docelowej, dane z badania *Corkins 2016* oceniono jako istotne źródło dowodów (m.in. badanie przeprowadzono w dłuższym okresie obserwacji, oceniano w nim więcej punktów końcowych). Co więcej, na podstawie badania *Nowak-Węgrzyn 2015* wykazano, że analizowany preparat ma zbliżony i akceptowany poziom hipoalergiczności jak preparat Neocate® – produkt już dostępny na rynku i refundowany – a preparaty AAF mają udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo i ocenia się, że nie ma wśród nich istotnych różnic. Należy jednak zauważyć, że innowacyjny skład preparatu Alfamino® HMO może wyróżniać się jedynie na korzyść pośród innych produktów.
 - ⊕ W badaniu *Nowak-Węgrzyn 2015* głównym celem była ocena hipoalergiczności preparatu Alfamino® w oparciu o precyzyjną metodę ustalania przedziałów ufności dla rozkładu dwumianowego. Zgodnie z założeniami badania dla 45 dzieci bez objawów alergii, wielkość próby wynosząca 46 chorych byłaby wystarczająca do osiągnięcia 95-procentowego przedziału ufności przy 90-procentowej tolerancji klinicznej. Na podstawie wyników etapu randomizowanego stwierdzono, że nie osiągnięto mocy statystycznej (wielkość próby badanej wynosiła 37 chorych). Ponadto w związku z metodyką badania, preparaty podawano wyłącznie w ramach testu DBPCFC, zatem w
-

badaniu niemożliwa była ocena zmian parametrów antropometrycznych czy też efektów długoterminowych stosowania tych preparatów.

- ⊕ W badaniu *Corkins 2016* podano wynik dotyczący stężenia albumin w surowicy w jednostkach g/dobę. Zgodnie z danymi literaturowymi stężenie albumin w surowicy oznacza się jednostką g/dl lub g/l. W publikacji jednoznacznie wskazano, że do oznaczenia tego wskaźnika zebrano próbki krwi. Zatem zapis g/dobę uznano za błąd publikacji, a dalszą interpretację oparto o jednostki przyjęte w literaturze jako g/l.
 - ⊕ Dodatkowe dane na temat właściwości innowacyjnych składników badanego preparatu zostały omówione w oparciu o badania kliniczne, w których uczestnicy nie spełniali kryterium populacji. W niektórych przypadkach włączano także abstrakty konferencyjne. Analiza tych publikacji opierała się na wskazaniu właściwości wyłącznie ww. składników pokarmowych jako wartości dodanej, niezależnie od rodzaju preparatu podstawowego. Jako że składniki funkcjonalne preparatów mlekozastępczych podlegają dynamicznemu rozwojowi, nie odnaleziono obecnie badań klinicznych zaprojektowanych z wykorzystaniem preparatu Alfamino® HMO zawierającego w swoim składzie oba te składniki (obecnie nieopublikowane jest jeszcze badanie NCT03661736, w którym preparat AAF (sponsorowane przez Wnioskodawcę) wzbogacono o 2 cząsteczki HMO). W związku z powyższym dla tych publikacji nie zostało spełnione także kryterium interwencji. Z kolei w przypadku badań oceniających smak, zapach oraz konsystencję produktu Alfamino®, spełnione zostało kryterium interwencji, jednak nie zostało spełnione kryterium populacji (zdrowi dorośli, w tym matki niemowląt, dietetycy, lekarze itp.). Należy jednak podkreślić, że w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego tego typu sytuacja jest powszechna i uwzględnienie opisu dodatkowych danych dla innowacyjnych składników preparatów mlekozastępczych wydaje się być uzasadnionym klinicznie podejściem, pozwalającym określić wartość kliniczną produktu;
 - ⊕ Ograniczeniem podanym przez autorów badania *Puccio 2017* jest brak wyników dot. wzrastania oraz drugorzędowych punktów końcowych dla grupy referencyjnej (niemowlęta karmione piersią). W przypadku niniejszej analizy ograniczenie to ma niewielkie znaczenie, ponieważ na podstawie tej publikacji oceniano przede wszystkim różnice między preparatami mlekozastępczymi w zależności od obecności HMO.
-

- ⊕ Ograniczeniem podanym przez autorów badania *Puccio 2017* jest fakt, iż dane dotyczące tolerancji ze strony układu pokarmowego były przekazywane przez rodziców badanych dzieci. W związku z tym dane te mogą być narażone na niedoszacowanie lub przeszacowanie, mimo dokładnych instrukcji co do raportowania objawów ze strony układu pokarmowego. Ryzyko to jest niższe dzięki temu, że badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Potencjalnym ograniczeniem jest również ocena częstości zachorowań oraz stosowania leków z tym związanych, która również dokonywana była przez rodziców niemowląt. Autorzy badania podają jednak, że każda z informacji przekazywana przez rodziców była wnikliwie analizowana przez lekarza, a każde ze zgłaszanych zdarzeń niepożądanych było zdefiniowane a priori.
- ⊕ W Polsce refundowanych jest kilka preparatów Neocate®, w tym Neocate Junior® o różnych smakach oraz Neocate LCP® o smaku neutralnym. W badaniach rozpatrywanych w niniejszej analizie podano jedynie nazwę handlową – Neocate®. Nie wspomniano w żadnym z nich o smaku produktu, a zatem należy założyć, że oceniano preparat o smaku neutralnym. Nie ma jednak pewności, czy w badaniach oceniano preparat Neocate LCP®. Podobnie jak w przypadku preparatu Alfamino® HMO, nazwy handlowe mogą się nieznacznie różnić zależnie od kraju, w którym preparat jest stosowany. Należy jednak założyć, że preparaty te są zbliżone do preparatu Neocate LCP® refundowanego w Polsce. Ze względu na fakt, że są to preparaty AAF o neutralnym smaku, nie mogą znacznie różnić się w swoich właściwościach zależnie od kraju.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Alfamino® HMO u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne [REDACTED], w zdefiniowanej populacji docelowej, aktualną praktyką kliniczną, która stanowi komparator dla produktu Alfamino® HMO, są inne preparaty AAF niezawierające w swoim składzie HMO. W raporcie przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego z preparatem Neocate® dla

populacji docelowej na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *Nowak-Węgrzyn 2015*. Analizę skuteczności preparatu Alfamino® względem preparatu Neocate® uzupełniono o dane z otwartego etapu badania *Nowak-Węgrzyn 2015* oraz wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Vandenplas 2019*, a także opisy przypadków. Natomiast ocenę bezpieczeństwa preparatu Alfamino® uzupełniono o wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Cekola 2019*, w którym zaprezentowano dane z prospektywnego programu nadzoru po wprowadzeniu preparatu do obrotu. Okres obserwacji wynosił 4 miesiące, a populacja badana obejmowała głównie niemowlęta z alergią na BMK (około 70%). Dodatkowo dla porównania preparatu Alfamino® z preparatem Neocate® przedstawiono również wyniki w populacji zdrowych niemowląt.

Ponadto zaprezentowano wyniki badań dla poszczególnych składników funkcjonalnych preparatu Alfamino® HMO, które w sposób innowacyjny wyróżniają ten produkt, w porównaniu z innymi preparatami refundowanymi w Polsce. Do składników tych należą oligosacharydy mleka kobiecego oraz tłuszcze strukturalne. Przedstawiono również publikacje oceniające smak, zapach oraz konsystencję porównywanych preparatów.

Ocena skuteczności preparatu Alfamino®

Ocena skuteczności preparatu Alfamino® w porównaniu z preparatem Neocate® u niemowląt i dzieci z alergią na BMK

W badaniu *Nowak-Węgrzyn 2015* u żadnego chorego nie raportowano reakcji alergicznych w czasie próby prowokacyjnej podawania preparatu ALF lub NEO. Dolna granica przedziału ufności dotycząca hipoalergicznego produktu, ustalona przez Amerykańską Akademię Pediatrii na 90%, w czasie analizy śródkresowej wynosiła 91,3%. Pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. wykazanie hipoalergicznego produktu, został zatem wykazany.

Ocena skuteczności preparatu Alfamino® u dzieci z alergią na BMK

W czasie otwartej próby prowokacyjnej, spośród 33 ocenianych niemowląt i dzieci, 30 dzieci spożyło co najmniej 8 uncji w czasie minimum 5 dni trwania tej próby w warunkach domowych. Częstość oddawania stolca oraz wygląd stolca nie odbiegały od normy u żadnego z dzieci. Wymioty odnotowano u 12% badanych. Nie odnotowano natomiast żadnego przypadku ulewania i wzdęć.

Ocena skuteczności preparatu Alfamino® u niemowląt i dzieci z alergią na BMK na podstawie badania RWP

W badaniu przedstawionym w abstrakcie konferencyjnym *Vandenplas 2019* u niemowląt stosujących ALF w czasie pierwszych 9 miesięcy życia odnotowano poprawę parametrów antropometrycznych względem wartości z chwili włączenia do badania tj. zwiększenie średniej masy ciała z 6,40 kg do 8,92 kg, zwiększenie długości ciała z 62,50 cm do 72,68 cm, zwiększenie obwodu głowy z 40,05 do 44,21 cm. Jak wskazują autorzy, w okresie badania średnia masa ciała, długość ciała i obwód głowy wzrastały zgodnie ze standardami wzrostu WHO, co potwierdza prawidłową szybkość wzrostu. Wykazano również poprawę wskaźników WAZ, LAZ i HCAZ, których średnie były bliskie 0 (tj. 50-ty percentyl wg WHO), z maksymalnymi zmianami wskaźnika *z-score* mniejszymi niż 0,25 odchylenia standardowego (WAZ +0,23, LAZ +0,16 i HCAZ +0,10) od chwili włączenia do badania do ostatniej wizyty.

Ocena skuteczności preparatu Alfamino® w porównaniu z preparatem Neocate® u zdrowych dzieci

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą ALF a grupą NEO w dobowym przyroście masy ciała zarówno w populacji ITT, jak i w populacji PP, niezależnie od płci. Aby wykazać równoważność preparatów, Amerykańska Akademia Pediatrii zaleca, aby różnica między nimi w dobowym przyroście masy ciała nie przekraczała 3 g/dobę. W każdym z ocenianych przypadków w badaniu różnica między preparatami nie przekroczyła 1 g/dobę, co potwierdza równoważność obu produktów. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla dobowego przyrostu długości ciała w populacji ITT.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w średnim spożyciu preparatu, co oznacza zbliżoną akceptowalność obu produktów. W grupie ALF raportowano istotnie statystycznie wyższą częstość wypróżnień u badanych niemowląt w porównaniu z grupą NEO. Częstość oddawania stolca mieściła się w normie w obu grupach, przy czym większa częstość wypróżnień w grupie ALF może świadczyć o lepszej przyswajalności produktu w porównaniu z grupą NEO. W grupie ALF stwierdzono istotnie statystycznie wyższy wskaźnik procentowy występowania stolców żółtych (najbardziej pożądanego koloru stolca u niemowląt) oraz istotnie statystycznie niższy wskaźnik występowania stolców czarnych (najmniej pożądanego koloru stolca) w porównaniu z grupą NEO. W ocenie konsystencji stolca nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między grupami. Nie stwierdzono także różnic

w częstotliwości występowania wzdęć, ulewania i wymiotów oraz w ocenie zmian nastroju i jakości snu. Wykazano prawidłowe wyniki stężenia albumin oraz aminokwasów w surowicy w obu grupach, co oznacza, że obydwa preparaty zapewniają odpowiednią podaż białka.

Nie odnaleziono danych dotyczących istotnych klinicznie różnic w odniesieniu do skuteczności preparatu Alfamino®, jednak przyjmuje się, że oceniane punkty końcowe miały istotne klinicznie znaczenie dla badanych dzieci, np. częstość wypróżnień, przyrost masy ciała czy hipoalergiczność produktu oceniana na podstawie częstości występowania reakcji alergicznych.

Ocena bezpieczeństwa preparatu Alfamino®

Ocena bezpieczeństwa preparatu Alfamino® u dzieci z alergią na BMK

W badaniu *Nowak-Węgrzyn 2015* nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Poszczególne zdarzenia niepożądane obserwowano w pojedynczych przypadkach. Wszystkie zdarzenia niepożądane ustąpiły bez konieczności włączenia leczenia i nie prowadziły do przerwania stosowania preparatu.

W badaniu przedstawionym w abstrakcie konferencyjnym *Cekola 2019* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 6 (4,2%) chorych, przy czym u zdecydowanej większości chorych (83,3%) zdarzenia te były niezwiązane ze stosowanym preparatem. Natomiast zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 58 (40,3%) chorych. Większość odnotowanych zdarzeń uznano za niezwiązane ze stosowanym preparatem (78%), lub za mało prawdopodobnie związane ze stosowaną formułą (9%). Podczas badania nie odnotowano wystąpienia reakcji anafilaktycznej.

Ocena bezpieczeństwa preparatu Alfamino® w porównaniu z preparatem Neocate® u zdrowych dzieci

W badaniu nie stwierdzono różnic między grupami w częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych (ciężkich i innych niż ciężkie). Istotną statystycznie różnicę odnotowano wyłącznie w przypadku luźnego stolca, który występował częściej w populacji ITT w grupie ALF w porównaniu z grupą NEO.

Ocena stosowania preparatu Alfamino® w praktyce klinicznej – studia przypadków

W ramach analizy włączono dokumenty zawierające łącznie opisy 6 przypadków zastosowania preparatu Alfamino® u dzieci z rozpoznaniem alergii na BMK. W każdym z przypadków zaobserwowano natychmiastową poprawę w zakresie objawów. Zgłaszano również wykształcenie się tolerancji na BMK.

Analiza dodatkowa

Składniki funkcjonalne mleka kobiecego oraz ich korzystne właściwości, które są szeroko opisywane w literaturze, przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego.

Oligosacharydy mleka kobiecego

U niemowląt przyjmujących preparat wzbogacony HMO istotnie statystycznie rzadziej występowały zdarzenia niepożądane ze strony układu oddechowego oraz rzadziej stosowano leki przeciwgorączkowe i antybiotyki w porównaniu z grupą kontrolną. Preparat wzbogacony HMO wykazuje potencjalny długoterminowy wpływ na kształtowanie odporności. Wczesna ekspozycja na HMO może przyczynić się do niższego ryzyka zakażeń układu oddechowego w przyszłości. Co więcej, wzbogacanie preparatu HMO może przyczyniać się do poprawy funkcjonowania układu pokarmowego w pierwszych miesiącach życia, które są kluczowe dla jego rozwoju. Preparat zawierający HMO w sposób bardziej zbliżony (niż preparat bez HMO) do mleka kobiecego wpływa na metabolizm oraz na strukturę i kompozycję mikrobioty jelitowej.

Tłuszcze strukturalne

Wyższa zawartość kwasu palmitynowego w pozycji sn-2 wpływa na niższą zawartość kwasu palmitynowego w stolcu, mniejszą twardość stolca oraz skład i charakterystykę stolca w porównaniu ze standardowym preparatem. W przypadku stosowania preparatu wzbogaconego w tłuszcze strukturalne parametry te są zbliżone bardziej do parametrów typowych dla niemowląt karmionych piersią. Dieta z wysoką zawartością kwasu palmitynowego w pozycji sn-2 może wpływać na poprawę stanu odżywienia oraz prawidłową mineralizację kości u niemowląt.

Ocena smaku, zapachu oraz konsystencji preparatu Alfamino® w porównaniu z EleCare® i Neocate®

W badaniu *IPSOS 2017* preparat Alfamino® wskazywano jako najbardziej preferowany produkt w ocenie ogólnej, pod względem smaku i zapachu w porównaniu z preparatami Neocate® (komparatorem w niniejszej analizie) i EleCare®. Różnice między interwencją badaną a

pozostałymi preparatami były istotnie statystycznie. W badaniu *IPSOS 2012* preparat Alfamino® uzyskał średnią ocenę 4,1 w skali 1-7, natomiast preparat Neocate® ocenę 3,6. Pod względem zapachu oceny obu produktów były zbliżone (3,7 dla preparatu Alfamino® i 3,8 dla preparatu Neocate®), natomiast w przypadku smaku preparat Alfamino® uzyskał istotnie lepszą ocenę (4,1 vs 3,5). Preparat Alfamino® uzyskał również więcej pozytywnych komentarzy niż preparat Neocate®, z których najwięcej dotyczyło smaku (istotnie więcej niż w przypadku Neocate®). Więcej pozytywnych komentarzy na temat produktu Alfamino®, w porównaniu z produktem Neocate®, dotyczyło również jego konsystencji, która była ogólnie akceptowana i określana jako „gładka/bez grudek”. Podsumowując, preparat Alfamino® jest bardziej preferowany niż Neocate®, niezależnie od tego czy preparat oceniano jako pierwszy czy jako drugi, w ocenie ogólnej i pod względem smaku oraz równie akceptowalny pod względem zapachu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Analiza skuteczności preparatu Alfamino® w porównaniu z preparatem Neocate® wskazuje na ich zbliżoną akceptowalność i bezpieczeństwo. Co więcej preparat Alfamino® wyróżnił się istotnie statystycznie wyższym wskaźnikiem procentowym występowania pożądaných stolców żółtych oraz istotnie statystycznie niższym wskaźnikiem występowania stolców czarnych w porównaniu z grupą Neocate®. Przyrost średniej masy ciała, długości ciała i obwodu głowy u dzieci stosujących preparat Alfamino® do 9 miesiąca życia potwierdza prawidłową szybkość wzrostu zgodną ze standardami WHO. Wykazano również poprawę wskaźników WAZ, LAZ i HCAZ, których średnie były bliskie 0 (tj. 50-ty percentyl wg WHO).

Ponadto oceniany produkt wyróżnia także innowacyjny skład, tj. zawartość oligosacharydów mleka kobiecego i tłuszczów strukturalnych, które w istotny sposób korzystnie wpływają na funkcjonowanie układu pokarmowego przez modulowanie odpowiedniej mikrobioty jelitowej, zmniejszenie częstości zakażeń układu oddechowego, stosowania antybiotyków i leków przeciwgorączkowych, zwiększanie wchłanianie wapnia w jelitach, a tym samym mineralizację kości. Wskazuje się także na wysoką akceptowalność smaku, zapachu i konsystencji preparatu Alfamino® w porównaniu z preparatem Neocate®. [REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie preparatu Alfamino® HMO w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę żywienia niemowląt i dzieci z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych w Polsce. Produkt ten może stanowić kolejną alternatywę dla preparatów

dostępnych na rynku, jednocześnie oferując korzystniejsze właściwości, dzięki innowacyjnym składnikom funkcjonalnym, których nie posiadają produkty obecnie refundowane.

6. Dyskusja

Wyniki porównania przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy wskazują na porównywalną hipoalergiczną preparatu Alfamino® w stosunku do preparatu Neocate®. Co więcej, preparat Alfamino® HMO odróżnia się od obecnie refundowanych preparatów innowacyjnym składem, tj. wzbogaceniem o oligosacharydy mleka kobiecego oraz tłuszcze strukturalne. Ponadto na podstawie dostępnych opracowań można wnioskować, że preparat Alfamino® jest bardziej akceptowalny niż preparat Neocate® (ocena smaku, konsystencji). Należy zaznaczyć, że preparaty aminokwasowe są trudniej akceptowalne przez niemowlęta ze względu na ich specyficzny smak oraz zapach, a zatem parametry te mają kluczowe znaczenie dla oceny tych produktów. Wpływa to przede wszystkim na komfort niemowlęcia, ale także jego rodziców, dla których problemy żywieniowe dziecka są wyjątkowo stresogenne. Dobra akceptowalność preparatu ma także wpływ na odpowiednie postępowanie dietetyczne oraz na kontynuację koniecznej terapii, a w konsekwencji wytworzenie tolerancji pokarmowej. Profil bezpieczeństwa preparatu Alfamino® jest korzystny, a co więcej produkt ten może przyczyniać się do obniżenia częstości zakażeń układu oddechowego oraz rzadszej konieczności stosowania antybiotyków i leków przeciwgorączkowych.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na dwóch badaniach randomizowanych (ocena w skali Jadad 3/5 oraz 4/5) oraz dwóch badaniach jednoramiennych rzeczywistej praktyki klinicznej (ocena w skali NICE 6/8) przedstawionych w abstraktach konferencyjnych. Ponadto w ramach analizy dodatkowej przedstawiono, opisy przypadków oraz publikacje (w tym badania randomizowane oraz badania z grupami kontrolnymi) kluczowe dla oceny składników funkcjonalnych preparatu Alfamino® HMO oraz ogólnej oceny akceptowalności produktu (smak, zapach, konsystencja). Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest średnia.

Badanie *Nowak-Węgrzyn 2015* przeprowadzono na niemowlętach i dzieciach z alergią na BMK, przy czym liczebność była dość niska (ok. 30 chorych). Analizę skuteczności uzupełniono jednak o dane z najnowszych badań rzeczywistej praktyki klinicznej, które

obejmowały populację 226 oraz 144 niemowląt, odpowiednio badanie *Vandenplas 2019* i *Cekola 2019*. W badaniu *Corkins 2016* udział wzięło łącznie ponad 200 dzieci, jednak przeprowadzono je w populacji innej niż docelowa, tj. wśród zdrowych niemowląt. Wyniki tych badań uzupełniono opisami przypadków, które potencjalnie mogą potwierdzić skuteczność praktyczną preparatu Alfamino® w populacji docelowej. Dodatkowo przedstawiono wyniki badań randomizowanych oraz badań z grupą kontrolną w ramach oceny składników funkcjonalnych preparatu Alfamino® HMO. W związku z powyższym wiarygodność zewnętrznej analizy oceniono jako wysoką.

Wyniki badań eksperymentalnych zostały uzupełnione wynikami pochodzącym z badań obserwacyjnych oraz opisów przypadków. Dowody na skuteczność praktyczną są spójne ze skutecznością kliniczną preparatu Alfamino®.

W czasie przeglądu rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano dwa niedawno zakończone, nieopublikowane badania kliniczne oraz jedno trwające jeszcze badanie, w których najprawdopodobniej oceniano preparat Alfamino® (ze względu na fakt, iż sponsorem badań jest firma Nestlé, a produkt Alfamino® jest jedynym preparatem AAF tej firmy, analitycy przyjęli, że rekordy te dotyczą właśnie tego produktu, mimo że nie zostało to precyzyjnie określone we wszystkich badaniach). Na szczególną uwagę zasługuje rekord NCT03661736, który dotyczy długookresowego badania oceniającego parametry wzrostu masy ciała niemowląt z alergią na BMK o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu przyjmujących preparat AAF wzbogacony dwoma związkami HMO (skład taki jak w przypadku preparatu ocenianego w ramach niniejszej analizy). Podobnie rekord NCT04575298 dotyczący oceny akceptowalności (tolerancji i spożycia) preparatu Alfamino® z dwoma HMO u niemowląt z alergią na BMK. Badanie te mogą dostarczyć dodatkowych dowodów potwierdzających korzystny wpływ wzbogacenia diety o oligosacharydy mleka kobiecego. Jak jednak wspomniano wcześniej, skuteczność i bezpieczeństwo preparatów AAF są dobrze poznane – wydaje się zatem słusznym twierdzenie, iż innowacyjny skład produktu Alfamino® HMO może mieć wyłącznie korzystniejszy wpływ na rozwój niemowląt, jako że jest bardziej zbliżony do składu mleka kobiecego, w porównaniu ze standardowymi preparatami AAF.

Do niniejszej analizy włączono dwa przeglądy systematyczne. Przegląd *Hill 2007* ze względu na jego datę powstania nie uwzględniał oceny preparatu Alfamino® HMO, a jedynie inne preparaty aminokwasowe stosowane w populacji docelowej. Natomiast przegląd *Atwal 2019*

dotyczył wąskiej podgrupy chorych (dzieci z eozynofilowym zapaleniem przełyku). Dane naukowe dotyczące tej subpopulacji są ograniczone, w związku z tym w przeglądzie przedstawiono dane dla preparatów AAF (nie uwzględniał on oceny preparatu Alfamino® HMO). Należy jednak zauważyć, że preparaty aminokwasowe mają udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo oraz są ogólnie zalecane przez wytyczne międzynarodowe. Preparat Alfamino® HMO od innych preparatów wyróżnia się dodatkowo zawartością oligosacharydów mleka kobiecego oraz tłuszczów strukturalnych, co przemawia wyłącznie na jego korzyść i daje potencjalną przewagę nad innymi preparatami.

Zawartość oligosacharydów mleka kobiecego oraz tłuszczów strukturalnych w istotny sposób korzystnie wpływa na funkcjonowanie układu pokarmowego przez modulowanie odpowiedniej mikrobioty jelitowej, zmniejszenie częstości zakażeń układu oddechowego, stosowania antybiotyków i leków przeciwgorączkowych, zwiększanie wchłanianie wapnia w jelitach, a tym samym mineralizację kości. Przyjmuje się, że mikrobiota niemowląt karmionych mlekiem modyfikowanym różni się od mikrobioty niemowląt karmionych piersią, najprawdopodobniej ze względu na brak HMO. Istnieją dowody kliniczne potwierdzające korzystny wpływ HMO na zapobieganie zakażeniom [Doherty 2018]. Prawidłowa mineralizacja kości związana z odpowiednią absorpcją wapnia w jelitach jest niezwykle ważna w kontekście bardzo intensywnego wzrostu⁶ niemowląt i małych dzieci, aż do osiągnięcia szczytowej masy kostnej.

Korzyści płynące ze stosowania oligosacharydów mleka kobiecego potwierdzono w badaniach preparatu EHF zawierającego 2-FL i LNnT, te same HMO, które zawiera również produkt Alfamino HMO. W randomizowanym badaniu *Pedersen 2020* wykazano, że dzieci stosujące preparat wzbogacony HMO cechowały się mikrobiotą jelitową bardziej zbliżoną do niemowląt karmionych piersią. Natomiast w randomizowanym badaniu *Vandenplas 2020* zaobserwowano istotnie statystycznie rzadsze występowanie zakażeń górnych dróg oddechowych u dzieci stosujących preparat EHF zawierających HMO [Pedersen 2020, Vandenplas 2020].

⁶ przyjmuje się, że dobowe przyrosty masy ciała w pierwszym miesiącu życia dziecka wynoszą nawet 15–25 g/dobę, przynosząc w rezultacie od 600 do 800 g miesięcznego przyrostu masy ciała [IMID 2014]

Preparat Alfamino® wyróżnia także wysoka akceptowalność, która jest szczególnie istotna w przypadku preparatów aminokwasowych, z reguły trudno przystępnych dla niemowląt z powodu specyficznego smaku i zapachu. Dobra akceptowalność produktu może się przełożyć na optymalny czas terapii, a w konsekwencji wytworzenie tolerancji na BMK. W związku z tym produkt ten może stanowić doskonałą alternatywę dla produktów obecnie dostępnych na rynku, a co więcej, ze względu na swój innowacyjny skład, może korzystniej wpływać na rozwój niemowląt z ciężką alergią na BMK lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych niż preparaty obecnie refundowane. W podejmowaniu decyzji refundacyjnej innowacyjny skład przemawia wyłącznie na korzyść preparatu Alfamino® HMO.

7. Załączniki

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

Tabela 23

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla produktu Alfamino® w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
Retrospective Review of Amino Acid Formula Use at a Children's Center	NCT03497091	Badanie zakończone, nieopublikowane	Nestlé	Jednoramienne, retrospektywne	Retrospektywna ocena dokumentacji medycznej chorych spożywających preparat AAF w pediatrycznej placówce zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych*.	Czerwiec 2018	Grudzień 2019
Growth of Infants With Cow's Milk Allergy Fed an Amino Acid-based Formula Containing Two Human Milk Oligosaccharides: Comparison With World Health Organization (WHO) Growth Standards in an Observational, Single-arm Study	NCT03661736	Badanie zakończone, nieopublikowane	Nestlé	Jednoramienne, prospektywne, obserwacyjne	Długookresowa ocena parametrów wzrostu i masy ciała niemowląt z alergią na BMK o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu przyjmujących preparat AAF z dodatkiem dwóch HMO*.	Kwiecień 2018	Październik 2020

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
To Evaluate the Acceptability, Gastrointestinal Tolerance and Compliance of a Hypoallergenic Powdered Amino Acid Infant Formula With HMOs for the Dietary Management of Cows' Milk Allergy (CMA) and Multiple Food Allergies	NCT04575298	Badanie trwające, rekrutacja w toku	Nestlé	Jednoramienne, prospektywne, obserwacyjne	Ocena akceptowalności (tolerancji i spożycia) preparatu Alfamino® z dwoma HMO u niemowląt z alergią na BMK.	Październik 2019	Grudzień 2020

Data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2021 r.

*w rekordzie nie określono precyzyjnie, że badanie dotyczy produkt Alfamino®. Analitycy założyli, że produkt ten jest ocenianą interwencją, ponieważ sponsorem badania jest firma Nestlé, a produkt ten jest jedynym preparatem AAF tej firmy

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 24.

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	Alfamino OR Neocate OR Nutramigen OR "amino acid based formula" OR "amino acid formula" OR "amino-acid based formula" OR "amino acid-based formula" OR "amino-acid formula" OR "amino acid diet" OR "formula containing amino acids" OR "elemental formula" OR "elemental diet" OR "amino acid based formulae" OR "amino acid formulae" OR "amino-acid based formulae" OR "amino acid-based formulae" OR "amino-acid formulae" OR "formulae containing amino acids" OR "elemental formulae" OR "amino acid based formulas" OR "amino acid formulas" OR "amino-acid based formulas" OR "amino-acid formulas" OR "formulas containing amino acids" OR "elemental formulas" OR "amino acid synthetic milk" OR "amino acid based synthetic milk" OR "amino-acid based synthetic milk" OR "amino-acid synthetic milk" OR "synthetic milk containing amino acids" OR "elemental synthetic milk" OR "amino acid artificial milk" OR "amino acid based artificial milk" OR "amino-acid based artificial milk" OR "amino acid-based artificial milk" OR "amino-acid artificial milk" OR "artificial milk containing amino acids" OR "elemental artificial milk" OR "amino acid formulated milk" OR "amino acid based formulated milk" OR "amino acid-based formulated milk" OR "amino-acid formulated milk" OR "formulated milk containing amino acids" OR "elemental formulated milk" OR AAF	5 491	542	13 286^^
#2	"cow's milk allergy" OR "cow's-milk allergy" OR "cow milk allergy" OR "cow-milk allergy" OR "cow's milk protein allergy" OR "cow's-milk protein allergy" OR "cow milk hypersensitivity" OR "cow's milk hypersensitivity" OR "cow's-milk hypersensitivity" OR "cow-milk hypersensitivity" OR "milk sensitivity" OR "serum milk antibody" OR "multiple food protein allergies" OR "multiple food protein allergy" OR "whole protein allergy" OR "multiple food allergies" OR "multiple food allergy" OR "multiple food protein hypersensitivities" OR "multiple food protein hypersensitivity" OR "whole protein hypersensitivity" OR "multiple food hypersensitivities" OR "multiple food hypersensitivity" OR CMA OR CMPA OR malabsorptive OR malabsorption OR maldigestion OR "eosinophilic GI disorders" OR "eosinophilic gastrointestinal disorders" OR "short bowel syndrome" OR "short gut syndrome" OR "short intestinal syndrome" OR "short intestine syndrome" OR "food protein-induced enterocolitis syndrome" OR "food protein-induced allergic proctocolitis" OR "food	63 795	3 933	94 841

Nr	Zapytanie	Medline [All Fields]	The Cochrane Library [All text]	Embase [ab, ti, ot, kw]
	protein-induced enteropathy" OR "food protein-induced" OR esophagitides OR eosinophilic			
#3	#1 AND #2	281	98^	565
#4	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"	16 809 797	n/d	22 912 512^^^
#5	#3 AND #4	215	n/d	410

^publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library: baza CENTRAL – 82, Cochrane Reviews – 15, Cochrane Protocol – 1

^^zastosowano dodatkowo deskryptor tn

^^^zastosowano dodatkowo deskryptor pt

Data wyszukiwania: 04.01.2021 r

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 25.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Alfamino	0
	"amino acid-based"	4
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Alfamino	0
	"amino acid-based"	0
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Alfamino	0
	"amino acid-based"	0
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Alfamino	1
	"amino acid-based"	31
	"Alfamino"	2

Baza	Strategia	Wynik
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	"amino acid-based"	58
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	"Alfamino"	0
	"amino acid-based"	1
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	"Alfamino"	0
	aminokwasowa OR aminokwasowy OR aminokwasach OR aminokwasów OR aminokwas	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 15.01.2021 r.

7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analiz

Tabela 26.
Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Atwal 2019</i>	Cook: 4/5 (brak przedstawionej strategii wyszukiwania) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Przeszukano następujące bazy: PubMed, Google Scholar, Dialog, ISI Web of Knowledge, The Cochrane Library, BMJ Clinical Evidence, NHS Evidence, Turning Research into Practice i CINAHL Data wyszukiwania w bazach: 1 maja 2019 r.	Ocena skuteczności zastosowania preparatów AAF u dzieci z eozynofilowym zapaleniem przełyku	Preparaty AAF są skuteczne u dzieci z eozynofilowym zapaleniem przełyku. Na podstawie wyników dostępnych badań (głównie obserwacyjnych) stwierdzono zmniejszenie poziomu eozynofilii oraz uzyskanie remisji klinicznej u 75-100% chorych stosujących preparaty AAF. Ponadto wykazano, że preparaty AAF są skuteczniejsze niż zastosowanie diety elementarnej lub celowanej diety eliminacyjnej, w przypadku których odsetek chorych w remisji wyniósł odpowiednio 75-81% oraz 40-69%. Dodatkowo u dzieci stosujących preparaty AAF obserwowano poprawę wzrostu. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań oceniających długoterminowy wpływ stosowania preparatów AAF u dzieci z eozynofilowym zapaleniem przełyku.

<i>Hill 2007</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Nie podano nazw przeszukanych baz. Podano informację, że przeszukano referencje włączonych publikacji. Data oceny badań: 26 lipca 2004 i 9 sierpnia 2004 r. (nie podano daty wyszukiwania w bazach)	Porównanie stosowania preparatów AAF z preparatami EHF, preparatami sojowymi oraz preparatami z mleka krowiego w leczeniu chorych z alergią na BMK.	Preparaty AAF są bezpieczne i skuteczne u niemowląt z podejrzaną lub rozpoznaną alergią na BMK. Na podstawie porównania badań randomizowanych stwierdzono, że preparaty AAF i EHF są jednakowo skuteczne w łagodzeniu objawów alergii na BMK, przy czym w niektórych podgrupach (np. IgE-niezależne zespoły zapalenia żołądka, jelit, okrężnicy lub odbyticy wywołane żywnością z zahamowaniem wzrostu, wyprysk atopowy o ciężkim nasileniu, objawy pojawiające się przy wyłącznym karmieniu piersią), lepszą odpowiedź uzyskiwano dzięki preparatom AAF, gdyż w przypadku preparatów EHF mógł wystąpić brak tolerancji. W takich przypadkach objawy utrzymujące się w czasie stosowania preparatów EHF zwykle ustępowały po rozpoczęciu żywienia preparatami AAF. Dodatkowo obserwowano poprawę wzrostu. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań oceniających zasadność medyczną oraz ekonomiczną podawania preparatów AAF jako leczenia pierwszego wyboru u niemowląt z wysokim ryzykiem nietolerancji preparatów EHF.
------------------	---	---	---	--

7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 27.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja	
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE	
		Atwal 2019	Hill 2007
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	NIE

Domena*		Publikacja	
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE	
		Atwal 2019	Hill 2007
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	NIE
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	NIE
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	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
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)	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK
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	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	NIE
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość

*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 obniżać 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 – należy traktować przegląd systematyczny jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań.

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.6.1. Badanie Nowak-Węgrzyn 2015

Badanie Nowak-Węgrzyn 2015
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną, typu <i>cross-over</i>, wieloośrodkowe, badanie hipoalergicznosci</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap (2-7 dni) – podwójnie zaślepienie, kontrolowany typu <i>cross-over</i>, ocena tolerancji zwiększającej się dawki; ⊗ II etap (7-9 dni) – otwarty etap badania (podawanie testowanego preparatu u chorych niewykazujących objawów alergii po I etapie); <p>Opis metody randomizacji: nie, podano jedynie informację, że chorych włączano do badania od sierpnia do września 2012 roku.;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 4 (10,8%) z 37 chorych: 2 (5,4%) chorych w czasie testu DBPCFC preparatu Alfamino® oraz 2 (5,4%) chorych w czasie testu DBPCFC preparatu Neocate®. Powodem utraty była nietolerancja smaku preparatów. U tych chorych nie stwierdzono żadnych reakcji alergicznych w czasie przyjmowania preparatów (chorzy przyjęli od 1 do 85 ml);</p> <p>Skala Jadad: 3/5 (brak opisu metody randomizacji i metody zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie, analiza populacji zgodnej z protokołem (PP, ang. <i>per protocol</i>);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Nestle Nutrition;</p> <p>Liczba ośrodków: 6 (Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap (pojedyncza dawka obu preparatów w odstępie 2-7 dni); ⊗ II etap: 7-9 dni; <p>Analiza statystyczna: ocena testu hipoalergicznosci (90-procentowa tolerancja kliniczna z 95-procentowym przedziałem ufności);</p> <p>W oparciu o precyzyjną metodę ustalania przedziałów ufności dla rozkładu dwumianowego, dla 45 dzieci bez objawów alergii, wielkość próby wynosząca 46 chorych byłaby wystarczająca do osiągnięcia 95-procentowego przedziału ufności przy 90-procentowej tolerancji klinicznej. Na podstawie wyników etapu randomizowanego stwierdzono, że nie osiągnięto mocy statystycznej (wielkość próby badanej wynosiła 37 chorych);</p>

Badanie Nowak-Węgrzyn 2015

Warunkiem przeprowadzenia analizy okresowej dla otwartego etapu badania było włączenie do co najmniej 32 chorych, którzy ukończyli pełny etap randomizowany (warunek ten został spełniony);

Podejście do testowania hipotezy: n/d (badanie hipoalergicznosci preparatów).

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ niemowlęta od 2. miesiąca życia i dzieci do 12. roku życia;
- ⊗ potwierdzone rozpoznanie alergii na BMK w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania (jako jedno z poniższych):
 - ⊗ występowanie przekonujących objawów alergii po ekspozycji na mleko lub produkty zawierające mleko oraz wykrycie miana specyficznych dla mleka IgE (>0,7 kIU/l) lub dodatni wynik testu skórniego (bąbel ≥5 mm);
 - ⊗ doustny test prowokacyjny nadzorowany przez lekarza, wywołujący natychmiastowe objawy alergiczne;
 - ⊗ miano specyficznych dla mleka IgE (≥15 kIU/l lub ≥5 kIU/l u dzieci poniżej 1. roku życia);
 - ⊗ dodatni wynik testu skórniego (bąbel ≥10 mm);
- ⊗ dobry stan zdrowia (brak innych chorób).

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ podawanie mleka matki w momencie włączenia do badania;
- ⊗ obecność przewlekłych stanów chorobowych;
- ⊗ chromosomowe lub istotne wady wrodzone;
- ⊗ istotne choroby lub zaburzenia żołądkowo-jelitowe (inne niż alergia na BMK);
- ⊗ niedobór odporności;
- ⊗ leki przeciwhistaminowe (z wyjątkiem kropli do oczu) podawane w czasie 7 dni przed doustnym tekstem prowokacyjnym lub doustne sterydy w czasie 14 dni przed włączeniem do badania;
- ⊗ niekontrolowana astma;
- ⊗ niekontrolowany wyprysk skórny o ciężkim nasileniu;
- ⊗ reakcja anafilaktyczna o ciężkim nasileniu (wymagająca podania co najmniej 2 dawek epinefryny) na mleko lub mleko kobiece w czasie ostatnich 2 lat;
- ⊗ uczestnictwo w innym badaniu klinicznym.

Dane demograficzne

Parametr	Populacja ITT (wszyscy chorzy włączeni do badania)	
Liczba chorych	37	
Wiek płodowy w momencie narodzin, średnia (SD) [tyg.]	39,1 (1,646)	
Wiek, średnia (SD); (min, max) [lata]	4,6 (3,686); (0,0; 13,0)	
Obecny wiek, n (%)	<1 r.ż.	5 (13,5)
	1-5 r.ż.	20 (54,1)
	6-12 r.ż.	11 (29,7)
	>12 r.ż.	1 (2,7)*
Płeć, n (%)	Chłopcy	18 (48,6)
	Dziewczynki	19 (51,4)
Rasa / pochodzenie etniczne, n (%)	Azjatycka	2 (5,4)
	Czarna	4 (10,8)
	Kaukaska	21 (56,8)

Badanie Nowak-Węgrzyn 2015		
	Hiszpańska	8 (21,6)
	Inna	2 (5,4)
Reakcja anafilaktyczna na mleko w wywiadzie, n (%)		9 (24,3)
Wynik testu skórniego na mleko (rozmiar bąbla), średnia (SD) [mm]/N		11,9 (6,9)/27
Miano specyficznych dla mleka IgE, średnia (SD) [kIU/l]/N		34,9 (29,2)/11
Alergia wielopokarmowa, n (%)		12 (32,4)**
Spełnianie kryterium rozpoznania alergii na BMK, n (%)	Kryterium 1	16 (43,2)
	Kryterium 2	1 (2,7)
	Kryterium 3	6 (16,2)
	Kryterium 4	14 (37,8)
INTERWENCJA		
Skład odżywczy preparatów		
Parametr	Preparat badany (preparat Alfamino®)***	Preparat kontrolny (preparat Neocate®)
Źródło białka	Aminokwasy	Aminokwasy
Zawartość białka, [g/100 kcal] (% kcal)	2,8 (11,2)	3,1 (12,4)
Źródło tłuszczu	Trójglicerydy średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych, olej sojowy, wysokooleinowy olej słonecznikowy, estryfikowany olej palmowy, ARA ⁷ , DHA ⁸	Rafinowane oleje roślinne (trójglicerydy średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (olej palmowy i/lub olej kokosowy), wysokooleinowy olej słonecznikowy, olej sojowy), ARA, DHA
Zawartość tłuszczu, [g/100 kcal] (% kcal)	4,9 (45)	4,5 (41)
Zawartość trójglicerydów średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych, [% tłuszczu]	43	33
Źródło węglowodanów	Syropy kukurydziane, skrobia ziemniaczana	Syropy kukurydziane
Zawartość węglowodanów, [g/100 kcal] (% kcal)	11,2 (44)	11,7 (47)
I etap:		
Test DBPCFC. Na godzinę przed przystąpieniem do badania niedozwolone było spożywanie posiłków (na 2 godziny przed badaniem dozwolony był niewielki posiłek). W ramach testu podawano następujące dawki preparatu:		

⁷kwas arachidonowy

⁸kwas dokozaheksaenowy

Badanie Nowak-Węgrzyn 2015

- ⊗ dzieci poniżej 1. roku życia: podanie na wargi, następnie 5, 10, 20, 30, 30, 35 oraz 50 ml co 10-15 minut (całkowita objętość przyjmowanego preparatu wynosiła 180 ml);
- ⊗ dzieci powyżej 1. roku życia: podanie na wargi, następnie 5, 10, 25, 45, 45, 45, 65 ml co 10-15 minut (całkowita objętość przyjmowanego preparatu wynosiła 240 ml).

Minimalny czas obserwacji wynosił godzinę. Test DBPCFC przeprowadzono 2-krotnie w odstępie 2-7 dni.

Żywienie dzieci w czasie trwania badania obejmowało dietę bezmleczną. W nagłych przypadkach stosowano odpowiedni plan leczenia oraz odpowiednie leki.

II etap:

Chorzy z brakiem odpowiedzi alergicznej na oba testy DBPCFC, którzy ukończyli I etap (N=33) otrzymywali preparat Alfamino® w dawce co najmniej 8 uncji (około 227 ml)/dobę przez kolejne 7-9 dni (u 30 chorych etap trwał co najmniej 5 dni).

W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych wprowadzono odpowiednie postępowanie.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ ocena skuteczności ALF vs NEO (I etap badania):
 - ⊗ częstość występowania reakcji alergicznych;
- ⊗ ocena skuteczności ALF (II etap badania):
 - ⊗ pożywanie preparatu;
 - ⊗ ocena stolca;
 - ⊗ wzdęcia, ulewianie i wymioty.
- ⊗ ocena profilu bezpieczeństwa ALF (II etap badania).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe niespełniające zasad ekstrakcji.

*jeden chory w wieku 13 lat został włączony do badania mimo niespełniania kryterium wieku

**alergie na orzeszki ziemne, orzechy, jajka, soję, kukurydzę, pszenicę, skorupiaki, ryż, jabłka, wołowinę, owies, groszek, jagnięcinę oraz banany

***w publikacji nie podano nazwy preparatu. Przyjęto, że w badaniu stosowano ten preparat z uwagi na podanie przez producenta referencji do tego badania w ramach oceny preparatu Alfamino® (<https://www.nestlehealthscience.com/brands/althera-alfare-alfamino/documents/the%20science%20behind%20alth%C3%A9ra%20alfar%C3%A9%20alfamino.pdf>)

7.6.2. Badanie Corkins 2016

Badanie Corkins 2016

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną, wieloośrodkowe

Opis metody randomizacji: nie, podano jedynie informację, że pierwszego noworodka włączono do badania w czerwcu 2012 roku, a ostatni badany ukończył badanie w lipcu 2013 roku;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: oba preparaty miały identyczne etykiety (z wyjątkiem kodu produktu). Rodzaj stosowanego preparatu nie był znany badanym, personelowi pomocniczemu, statystykom oraz badaczom;

Opis utraty chorych z badania: utracono łącznie 98 (43,6%) z 225 badanych, w tym:

- ⊗ 56 (47,1%) z 119 badanych w grupie ALF: 19 (16,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 15 (12,6%) w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu, po 8 (6,7%) badanych z powodu nieakceptowalnego smaku preparatu oraz z innych powodów, 4 (3,4%) w wyniku utraty z okresu obserwacji oraz 2 (1,7%) badanych

Badanie Corkins 2016

zakończyło badanie bez podania przyczyny. Dodatkowo 4 (3,4%) badanych nie spełniało kryteriów włączenia do analizy PP;

- ⊗ 42 (39,6%) z 106 badanych w grupie NEO: 16 (15,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 11 (10,4%) w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (7,5%) badanych z powodu nieakceptowalnego smaku preparatu, 6 (5,7%) utracono z innych powodów oraz 1 (1,0%) w wyniku utraty z okresu obserwacji. Dodatkowo 4 (3,8%) badanych nie spełniało kryteriów włączenia do analizy PP;

Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody randomizacji);

Wyniki dla populacji ITT: tak:

- ⊗ analiza populacji ITT (wszyscy zrandomizowani, którzy otrzymali jakąkolwiek ilość preparatu): pierwszorzędowy punkt końcowy, drugorzędowe punkty końcowe oraz profil bezpieczeństwa;
- ⊗ analiza populacji PP (wszyscy otrzymujący preparat nieprzerwanie przez cały okres badania*): pierwszorzędowy punkt końcowy;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Nestle Health Science;

Liczba ośrodków: 17 (Stany Zjednoczone);

Okres obserwacji: od 14. do 112. dnia życia (98 dni);

Analiza statystyczna: $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ zdrowe noworodki urodzone terminowo (>37 tygodniu wieku płodowego);
- ⊗ żywienie wyłącznie preparatami mlekozastępczymi;
- ⊗ masa urodzeniowa: 2500-4500 g;
- ⊗ wiek w momencie rozpoczęcia badania: 14 (+/- 3) dni (warunek konieczny w celu otrzymania początkowych danych antropometrycznych) – w przypadku noworodków <10 dnia życia, wstrzymano rozpoczęcia badania do momentu osiągnięcia wymaganego wieku.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ choroba lub wada wrodzona wpływająca na żywienie noworodka i/lub wpływająca na prawidłowy wzrost;
- ⊗ podejrzenie lub rozpoznanie alergii na BMK;
- ⊗ istotne choroby prenatalne lub pourodzeniowe;
- ⊗ ponowna, nieplanowana hospitalizacja przed włączeniem do badania (z wyjątkiem przypadku hiperbilirubinemii);
- ⊗ podawanie leków wydawanych na receptę (z wyjątkiem antybiotyków o podaniu miejscowym i/lub leczenia pleśniawek);
- ⊗ częste stosowanie leków wydawanych bez recepty (z wyjątkiem witamin i składników mineralnych).

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (ALF)	Grupa kontrolna (NEO)
Liczba chorych	119	106
Płeć, n (%)	Chłopcy	57 (53,8)
	Dziewczynki	49 (46,2)
Wiek płodowy w momencie narodzin, średnia (SD) [tyg.]	Chłopcy	38,58 (0,91)
	Dziewczynki	38,86 (0,91)
Wiek w momencie włączenia do badania, średnia (SD) [dni]	Chłopcy	7,96 (4,73)
	Dziewczynki	8,96 (5,12)
Rasa / pochodzenie etniczne, n (%)	Czarna	7 (6,6)
	Kaukaska	86 (81,1)

Badanie Corkins 2016			
	Latynoska	4 (3,4)	4 (3,8)
	Inna	6 (5,0)	9 (8,5)
Poród, n (%)	Naturalny	81 (68,1)	72 (67,9)
	Cesarskie cięcie	38 (31,9)	34 (32,1)
Masa urodzeniowa, średnia (SD) [kg]	Chłopcy	3,35 (0,41)	3,32 (0,48)
	Dziewczynki	3,20 (0,43)	3,35 (0,39)
INTERWENCJA			
Skład odżywczy preparatów			
Parametr	Preparat badany (preparat Alfamino®)**	Preparat kontrolny (preparat Neocate®)***	
Źródło białka	Aminokwasy	Aminokwasy	
Zawartość białka, [g/100 kcal] (% kcal)	2,8 (11,2)	3,1 (12,4)	
Źródło tłuszczu	Trójglicerydy średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych, olej sojowy, wysokooleinowy olej słonecznikowy, estryfikowany olej palmowy, ARA, DHA	Rafinowane oleje roślinne (trójglicerydy średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (olej palmowy i/lub olej kokosowy), wysokooleinowy olej słonecznikowy, olej sojowy), ARA, DHA	
Zawartość tłuszczu, [g/100 kcal] (% kcal)	5 (45)	4,5 (41)	
Zawartość trójglicerydów średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych, [% tłuszczu]	43	33	
Źródło węglowodanów	Syropy kukurydziane, skrobia ziemniaczana	Syropy kukurydziane	
Zawartość węglowodanów, [g/100 kcal] (% kcal)	11,12 (44)	11,7 (47)	
Osmolarność [mOsm/kg wody]	330	340	
Interwencja badana: preparat Alfamino® (Nestle Health Science);			
Interwencja kontrolna: preparat Neocate® (Nutricia).			
Preparaty w obu grupach podawano jako wyłączone żywienie do 112. dnia życia.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena skuteczności ALF vs NEO: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ parametry antropometryczne; ⊗ spożycie preparatów; ⊗ ocena stolca; ⊗ wzdęcia, ulewanie i wymioty; ⊗ jakość snu i nastrój; ⊗ stężenie albumin i aminokwasów; ⊗ ocena profilu bezpieczeństwa ALF vs NEO. 			
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:			
⊗ punkty końcowe niespełniające zasad ekstrakcji.			

*dozwolone było przerwanie podawania preparatu na nie więcej niż 3 dni; z populacji PP wykluczano również noworodki hospitalizowane przez >3 dni oraz noworodki, które nie otrzymywały wyłącznie badanych preparatów w czasie pierwszych 4 miesięcy badania (>1 butelki innego preparatu / tydzień, nieprzyjmowanie badanych preparatów przez co najmniej 3 kolejne dni, otrzymanie co najmniej 4 łyżeczek (20 g) żywności dodatkowej/dobę i/lub >3 uncje soku/dobę)

**w publikacji nie podano nazwy preparatu. Przyjęto, że w badaniu stosowano ten preparat z uwagi na podanie identycznego składu jak w badaniu *Nowak-Węgrzyn 2015*

***w publikacji nie podano nazwy preparatu. Przyjęto, że w badaniu stosowano ten preparat z uwagi na podanie identycznego składu jak w badaniu *Nowak-Węgrzyn 2015*

7.6.3. Badanie *Vandenplas 2019*

<i>Vandenplas 2019</i>		
METODYKA		
<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, obejmujące niemowlęta z alergią na BMK.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap (14 dni) – ocena tolerancji preparatu Alfamino®; ⊗ otwarta próba prowokacyjna (OCF, ang. <i>open food challenge</i>); ⊗ II etap (do 9 m.ż.) – podawanie preparatu Alfamino® niemowlętom z potwierdzoną alergią na BMK; <p>Opis utraty chorych z badania: tak, 301 chorych zostało zakwalifikowanych do udziału w badaniu, 46 rodzin wycofało zgodę przed rozpoczęciem badania, 254 niemowląt podeszło do OFC, z czego u 184 (72,4%) zdiagnozowano alergię na BMK. W przypadku 67 z pozostałych 70 niemowląt rozpoczęto trwającą tydzień próbę prowokacyjną w warunkach domowych. U 43 (16,9%) z nich rozpoznano alergię na BMK. Niemowlęta, u których nie zaobserwowano reakcji alergicznej po tygodniowym stosowaniu CMF zostały wykluczone z badania. Łącznie u 227 (89,4%) niemowląt zdiagnozowana została alergia na BMK, które do co najmniej 9 miesiąca życia stosowały preparat Alfamino®. Wyniki z ostatniej wizyty (9 miesiąc) dostępne były dla 220 (96,9%) niemowląt;</p> <p>Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy włączani byli kolejno, brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVA;</p> <p>Sponsor: Nestlé Health Science;</p> <p>Liczba ośrodków: 10, Chiny;</p> <p>Okres obserwacji: końcowy okres obserwacji w badaniu to 9 m.ż.;</p> <p>Analiza statystyczna: b/d;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niemowlęta w wieku 0–6 miesięcy; • objawy wskazujące na alergię na BMK (egzema, płaczliwość, problemy z karmieniem, wymioty/ulewanie, utrzymująca się biegunka, krwawienie z odbytu); • alergia na BMK potwierdzona podczas OCF lub próby prowokacyjnej w warunkach domowych. <p>Kryteria wykluczenia: b/d.</p>		
DANE DEMOGRAFICZNE		
Grupa	Niemowlęta poddane OFC	Niemowlęta z alergią na BMK
Liczba chorych	254	226
Liczba mężczyzn, n (%)	150 (59,1)	b/d
Wiek, mediana (IQR) [tyg]	16,1 (9,9; 20,3)	b/d

Vandenplas 2019			
Wiek, średnia (SD) [tyg]*		b/d	15,5 (6,17)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	przy urodzeniu	b/d	3,37 (0,46)/225
	w momencie rozpoczęcia badania	b/d	6,40 (1,43)
WAZ, średnia (SD)	przy urodzeniu	b/d	0,11 (0,95)/225
	w momencie rozpoczęcia badania	b/d	-0,06 (1,35)
Długość ciała, średnia (SD) [cm]	przy urodzeniu	b/d	50,04 (1,62)/225
	w momencie rozpoczęcia badania	b/d	62,50 (4,63)
LAZ, średnia (SD)	przy urodzeniu	b/d	0,25 (0,86)/225
	w momencie rozpoczęcia badania	b/d	0,37 (1,48)
Obwód głowy, średnia (SD) [cm]*		b/d	40,05 (2,24)
HCAZ, średnia (SD)*		b/d	-0,39 (1,41)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: preparat AAF Alfamino® (Nestlé Health Science) stosowany przez pierwsze 2 tygodnie badania oraz do 9 m.ż. u niemowląt ze zdiagnozowaną alergią na BMK.</p> <p>W celu przeprowadzenia OFC po 2 tygodniach badania zastosowano preparat oparty na mleku krowim (NAN® Nestlé Nutrition).</p> <p>U dzieci starszych niż 4 miesiące dozwolone było stosowanie uzupełniającej diety niezawierającej białek mleka krowiego.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • parametry antropometryczne. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki nieodnoszące się do kluczowych efektów zdrowotnych wskazanych w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> i niespełniające kryteriów włączenia. 			

*w momencie rozpoczęcia badania

7.6.4. Badanie *Cekola* 2019

Cekola 2019
METODYKA
<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne z prospektywnego programu nadzoru po wprowadzeniu preparatu do obrotu</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie, podano jedynie informację, że do badania zakwalifikowanych zostało 144 niemowląt, a wyniki po 4 miesiącach stosowania preparatu dostępne były dla 88 (61,1%);</p> <p>Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy włączani byli kolejno, brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy);</p>

Cekola 2019		
<p>Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 30, USA; Okres obserwacji: luty 2017 – maj 2018, dane zbierano przez 4 miesiące lub do momentu zakończenia stosowania preparatu; Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niemowlęta w wieku ≤ 12 miesięcy; • niemowlęta urodzone w > 37 tyg. skorygowanego wieku płodowego; • niemowlęta stosujące lub planujące stosować preparat Alfamino® Infant. <p>Kryteria wykluczenia: b/d.</p>		
DANE DEMOGRAFICZNE		
Liczba chorych	144	
Liczba mężczyzn, n (%)	71 (49,3)	
Wiek, średnia (SD) [tyg]*	21,0 (12,6)	
Wiek płodowy w momencie narodzin, średnia (SD) [tyg]	37,8 (3,1)	
Zdiagnozowana alergia na BMK, n (%)	100 (69,4)	
Ciężka postać alergii na BMK, n (%)**	84 (84,0)/100	
Zdiagnozowany zespół złego wchłaniania, n (%)	5 (3,5)	
Inna jednostka chorobowa, n (%)	39 (27,1)	
WAZ, średnia (SD) [g]	przy urodzeniu	-0,80 (1,8)/117
	w momencie rozpoczęcia badania	-1,04 (1,5)/141
LAZ, średnia (SD) [cm]	przy urodzeniu	-0,98 (3,7)/102
	w momencie rozpoczęcia badania	-1,08 (2,0)/141
Masa ciała w percentylach wg WHO, średnia (SD)	przy urodzeniu	36,3 (31,5)/117
	w momencie rozpoczęcia badania	27,9 (30,4)/141
Długość ciała w percentylach wg WHO, średnia (SD)	przy urodzeniu	45,9 (37,6)/102
	w momencie rozpoczęcia badania	29,8 (33,0)/141
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: preparat AAF Alfamino® Infant (Nestlé Health Science). Zgodnie z protokołem badania nie odbywały się obowiązkowe wizyty kliniczne. Niemowlęta były pod kontrolą lekarza w ich miejscu zamieszkania</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki nieodnoszące się do kluczowych efektów zdrowotnych wskazanych w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> i niespełniające kryteriów włączenia. 		

*w momencie rozpoczęcia badania

**na podstawie kryteriów określonych w protokole badania: objawy zgłoszone przez lekarza, wstrząs anafilaktyczny w wywiadzie lub brak ustąpienia objawów po stosowaniu preparatu EHF

7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 28.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Altamimi 2014	Niewłaściwa interwencja	W badaniu 9 dzieci otrzymywało preparat Neocate®.	Altamimi E., <i>Cow's milk protein allergy in South Jordan, Jordan Medical Journal</i> , 48 (3) (pp 151-157), 2014
Borschel 2014	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci przyjmowały preparat EleCare®.	Borschel M., Antonson D., Murray N. i in., <i>Two single group, prospective, baseline-controlled feeding studies in infants and children with chronic diarrhea fed a hypoallergenic free amino acid-based formula</i> , BMC Pediatrics. 14 (1) (no pagination), 2014
Burks 2008	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci przyjmowały nowy preparat firmy Mead Johnson i Neocate®/Nutramigen®.	Burks W., Jones S., Berseth C. i in., <i>Hypoallergenicity and Effects on Growth and Tolerance of a New Amino acid-Based Formula with Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid</i> , Journal of Pediatrics. 153 (2) (pp 266-271), 2008
Burks 2015	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci przyjmowały preparat Neocate® lub Neocate Infant®.	Burks A., Harthoorn L., Van Ampting M. i in., <i>Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants</i> , Pediatric Allergy and Immunology. 26 (4) (pp 316-322), 2015
Canani 2013a	Niewłaściwa interwencja	W badaniu w grupie przyjmującej preparaty aminokwasowe dzieciom podawano preparaty Neocate®, Nutramigen AA® lub Sineall® (preparaty AAF analizowano łącznie).	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> , Journal of Pediatrics. 163 (3) (pp 771-777.e1), 2013
Canani 2013b	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównywano preparat AAF Neocate® vs Sineall®.	Canani B., Nocerino R., Leone L. i in., <i>Tolerance to a new free amino acid-based formula in children with IgE or non-IgE-mediated cow's milk allergy: A randomized controlled clinical trial</i> , BMC Pediatrics. 13 (1) (no pagination), 2013

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Canani 2017	Niewłaściwa interwencja	W badaniu w grupie przyjmującej preparaty aminokwasowe dzieciom podawano preparaty Neocate® lub Neocate Advance®.	Canani R., Nocerino R., Frediani T i in., <i>Amino acid-based formula in cow's milk allergy: Long-term effects on body growth and protein metabolism</i> , Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 64 (4) (pp 632-638), 2017
Candy 2018	Niewłaściwa interwencja	W badaniu w grupie przyjmującej preparaty aminokwasowe dzieciom podawano preparat Neocate LCP® (z dodatkiem synbiotyków lub bez dodatku synbiotyków).	Candy D., Van Ampting M., Oude Nijhuis M. i in., <i>A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants</i> , Pediatric Research. 83 (3) (pp 677-686), 2018
deBoissieu 2002	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci przyjmowały preparat Neocate®.	de Boissieu D., Dupont C., <i>Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula</i> , J Pediatr. 141 (2) (pp 271-273), 2002
Dupont 2012	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Dupont C., Chouraqui J., De Boissieu D i in., <i>Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: A commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics</i> , British Journal of Nutrition. 107 (3) (pp 325-338), 2012
Dupont 2014	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci przyjmowały preparaty Novolac® lub Neocate®.	Dupont C., Kalach N., Soulaines P. i in., <i>A Thickened Amino-acid Formula in Infants with Cow's Milk Allergy Failing to Respond to Protein Hydrolysate Formulas: A Randomized Double-Blind Trial</i> , Pediatric Drugs. 16 (6) (pp 513-522), 2014
Dupont 2015	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci przyjmowały preparat Novolac® lub Neocate®.	Dupont C., Kalach N., Soulaines P. i in., <i>Safety of a new amino acid formula in infants allergic to cow's milk and intolerant to hydrolysates</i> , Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 61 (4) (pp 456-463), 2015
Fox 2019	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci przyjmowały preparat Neocate® lub Neocate LCP®.	Fox A., Wopereis H., Van Ampting M. i in., <i>A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: A randomized controlled trial</i> , Clinical and Translational Allergy. 9 (1) (no pagination), Article Number: 5, 2019.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Gonzalez Ballesteros 2017	Niewłaściwa populacja	Kohorta dzieci w wieku 0-15 lat z rozpoznaną hipofosfatemią. Nie podano informacji, jaki odsetek chorych stanowili chorzy z alergią lub zespołem złego wchłaniania.	Gonzalez Ballesteros L., Ma N., Gordon R. i in., <i>Unexpected widespread hypophosphatemia and bone disease associated with elemental formula use in infants and children</i> , Bone. 97 (pp 287-292), 2017
Harikul 1995	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci nie przyjmowały preparatu aminokwasowego.	Harikul S., Haruehasavasin Y., Varavithya W., Chaicumpa W., <i>Cow milk protein allergy during the first year of life: a 12-year experience at the children's hospital, Bangkok</i> . Asian Pac J Allergy Immunol. 13 (2) (pp:107-111), 1995
Harvey 2014	Niewłaściwa interwencja	W publikacji przedstawiono wyniki 2 badań. W pierwszym badaniu oceniano zdrowe niemowlęta, natomiast w drugim badaniu niemowlętom z alergią na BMK podawano preparat Neo-Syn®.	Harvey B., Langford J., Harthoorn L. i in., <i>Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics</i> , Pediatric Research. 75 (pp 343-351), 2014
Harvey 2017	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci przyjmowały preparat Neocate®.	Harvey B., Eussen S., Harthoorn L., Burks A., <i>Mineral Intake and Status of Cow's Milk Allergic Infants Consuming an Amino acid-based Formula</i> , Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 65 (3) (pp 346-349), 2017
Hill 1999	Niewłaściwa metodyka	Analiza grupy chorych, stosujących różne rodzaje preparatów. Brak dokładnych danych oceny skuteczności lub bezpieczeństwa preparatu AAF, podano jedynie, że u części chorych (w przypadku nietolerancji mieszanki hydrolizowanej lub sojowej) zastosowano preparat AAF i po 2 tygodniach obserwowano poprawę.	Hill D., Heine R., Cameron D. i in., <i>The natural history of intolerance to soy and extensively hydrolyzed formula in infants with multiple food protein intolerance</i> , J Pediatr. 135 (1) (pp 118-211), 1999
Isolauri 1995	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci przyjmowały preparaty Neocate® lub Nutri Junior®.	Isolauri E., Sütas Y., Mäkinen-Kiljunen S. i in., <i>Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy</i> , J Pediatr. 127 (4) (pp 550-557), 1995

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Jirapinyo 2016	Niewłaściwa interwencja	Badanie typu <i>cross-over</i> , porównujące preparaty AAF Neocate® w zależności od źródła pochodzenia skrobi (kukurydza vs ryż).	Jirapinyo P., Densupsoontorn N., Kangwanpornsir C., i in., <i>Improved Tolerance to a New Amino acid-Based Formula by Infants with Cow's milk protein allergy</i> , Nutrition in Clinical Practice. 31 (6) (pp 824-828), 2016
Jirapinyo 2017	Niewłaściwa interwencja	Badanie typu <i>cross-over</i> , porównujące preparaty Nutramigen Puramino® w zależności od źródła pochodzenia skrobi (kukurydza vs ryż).	Jirapinyo P., Densupsoontorn N., Kangwanpornsir C. i in., <i>Reconfirmation of improved tolerance to a new amino acid-based formula by infants with cow's milk protein allergy</i> , Asia Pac J Clin Nutr. 26 (6) (pp 1088-1091), 2017
Kaczmarek 2012	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci przyjmowały preparat EleCare®.	Kaczmarek M., Zur E., Kondej-Muszynska K., <i>Therapeutic and nutritional applications of amino acid-based elemental formulas in children with food allergies: A preliminary report</i> , Postępy Dermatologii i Alergologii. 29 (2) (pp 86-93), 2012
Lucarelli 2011	Niewłaściwa interwencja	Nie sprecyzowano w badaniu jaki preparat podawano chorym – nie jest możliwa również ocena jaki zawierał skład.	Lucarelli S., Nardo G., Lastrucci G. i in., <i>Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoallergenic diet in exclusively breast-fed infants: A clinical observation</i> , BMC Gastroenterol. 2011 Jul 16,11:82
Muraro 2002	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Muraro M., Giampietro P., Galli E., <i>Soy formulas and nonbovine milk</i> , Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 89 (6 SUPPL. 1) (pp 97-101), 2002
Niggemann 2001	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci przyjmowały preparat Neocate®.	Niggemann B., Binder C., Dupont C. i in., <i>Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis</i> , Pediatric Allergy and Immunology. 12 (2) (pp 78-82), 2001
Niggemann 2008	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci przyjmowały preparat Neocate®.	Niggemann B., Von Berg A., Bollrath C i in., <i>Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy</i> , Pediatric Allergy and Immunology. 19 (4) (pp 348-354), 2008

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Nyankovskyy 2016	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci przyjmowały preparat Nutrilon Amino®.	Nyankovskyy S., Nyankovska O., Dobryanskyy D. i in., <i>Clinical effectiveness of amino acid formula in infants with severe atopic dermatitis and cow's-milk protein allerg</i> , <i>Pediatrica Polska</i> . 91 (6) (pp 521-527), 2016
Payot 2018	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci przyjmowały preparaty Neocate®/Neocate Advance® lub Neocate® z jogurtem.	Payot F., Lachaux A., Lalanne F., Kalach N., <i>Randomized trial of a yogurt-type amino acid-based formula in infants and children with severe cow's milk allergy</i> , <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> . 66 (1) (pp 135-140), 2018
Petrus 2015	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci przyjmowały preparat Neocate®.	Petrus N., Schoemaker A., van Hoek M. i in., <i>Remaining symptoms in half the children treated for milk allergy</i> , <i>European journal of pediatrics</i> . 174 (6) (pp 759-765), 2015
Sicherer 2001	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano preparat EleCare®. Preparat Neocate® stosowany był wyłącznie w fazie 90-minutowej oceny DBPCFCs.	Sicherer S., Noone S., Koerner C. i in., <i>Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities</i> , <i>Journal of Pediatrics</i> . 138 (5) (pp 688-693), 2001
Thomson 2006	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci przyjmowały preparat Neocate®.	Thomson M., Wenzl T., Fox A., Del Buono R., <i>Effect of an amino acid-based milk-Neocate® -on gastro-oesophageal reflux in infants assessed by combined intraluminal impedance/pH</i> , <i>Pediatric Asthma, Allergy and Immunology</i> . 19 (4) (pp 205-213), 2006
Urashima 2019	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci przyjmowały preparat Meiji Elemental formula®.	Urashima M., Mezawa H., Okuyama M. i in., <i>Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation With Cow's Milk Formula at Birth: A Randomized Clinical Trial</i> , <i>JAMA Pediatr</i> 2019,173 (12): 1137-1145
Vandenplas 2014	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Vandenplas Y., De Greef E., Devreker T., <i>Treatment of Cow's milk protein allergy</i> , <i>Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr</i> . 17 (1) (pp 1-5), 2014

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Vanderhoof 2016	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dzieci przyjmowały preparat Nutramigen®.	Vanderhoof J., Moore N., De Boissieu D., <i>Evaluation of an amino acid-based formula in infants not responding to extensively hydrolyzed protein formula</i> , Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 63 (5) (pp 531-533), 2016

7.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 29.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia 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 30.
Skala AMSTAR 2

Domena*		Publikacja
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE
		Nazwa publikacji
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	

4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	
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>	
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?</u> <u>(dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	
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)	
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	
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>	
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	
Jakość przeglądu systematycznego		

*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.

Tabela 31.
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 32.
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. Jakiegokolwiek 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	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

końcowego (lub klasy punktów końcowych)	związane z zaślepieniem były skuteczne.	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)		
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)	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. reporting bias)		
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. other bias)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 33.
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 równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

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

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 36.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. 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 (3.6.2).
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 3.10 – 3.12.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6 (3.6.2).
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 3.4, 7.2 i 7.3.
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, rozdziały 3.6 i 7.7.
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	Tak, rozdział 7.6.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
	wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.6.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.6.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.6.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.6.
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.6.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.6.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.6.
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 rozdziały 3.10 – 3.12.
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 3.14.

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	18
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	24
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	27
Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy dodatkowej	36
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Nowak-Węgrzyn 2015</i> i <i>Corkins 2016</i> wg zaleceń Cochrane	43
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	46
Tabela 7. Częstość występowania reakcji alergicznych w czasie podwójnie zaślepionej próby prowokacyjnej	49
Tabela 8. Częstość wypróżnień oraz wygląd stolca odbiegający od normy	50
Tabela 9. Częstość występowania wzdęć, ulewania i wymiotów	51
Tabela 10. Parametry antropometryczne u niemowląt z potwierdzoną alergią na BMK	52
Tabela 11. Zmiany parametrów antropometrycznych względem wartości początkowych	55
Tabela 12. Objętość spożywanego preparatu	55
Tabela 13. Częstość wypróżnień	56
Tabela 14. Kolor stolca	56
Tabela 15. Konsystencja stolca	57
Tabela 16. Stężenie albumin w surowicy	58

Tabela 17. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie otwartej próby prowokacyjnej w warunkach domowych	59
Tabela 18. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	61
Tabela 19. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	61
Tabela 20. Zdarzenia niepożądane – populacja ITT	62
Tabela 21 Opis przypadków stosowania preparatu Alfamino® w praktyce klinicznej.....	63
Tabela 22. Wyniki z badań włączonych do analizy dodatkowej	70
Tabela 23 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla produktu Alfamino® w populacji docelowej.....	97
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	99
Tabela 25. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	100
Tabela 26. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy.....	101
Tabela 27. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	102
Tabela 28. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	113
Tabela 29. Kryteria Cook.....	117
Tabela 30. Skala AMSTAR 2.....	118
Tabela 31. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	119
Tabela 32. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	120
Tabela 33. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	121
Tabela 34. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	122

Tabela 35. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych122

Tabela 36. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*123

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....21

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Alfamino® HMO (preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów) w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej – analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2019
BBUK 2010	Bladder&Bowel UK, <i>Understanding constipation in infants and toddlers</i> , 2017, 1-7
Burks 2015	Burks A. W., Harthoorn L., Van Ampting M. i in., <i>Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants</i> , <i>Pediatric Allergy and Immunology</i> 26 (2015) 316–322
Çamurdan 2014	Çamurdan A., Beyazova U., Özkan S., Tunç V., <i>Defecation patterns of the infants mainly breastfed from birth till the 12th month: Prospective cohort study</i> , <i>Turk J Gastroenterol</i> 2014; 25 (Suppl.-1): 1-5
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , <i>Ann Intern Med.</i> 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: 15.03.2019 r.)
CTMPIG 2009	Cape Town Metropole Paediatric Interest Group, <i>Anthropometry Guideline. Paediatrics</i> , 2009, 1-26
Doherty 2018	Doherty A. M., Lodge C. J., Dharmage S. C. I in., <i>Human Milk Oligosaccharides and associations with immune-mediated disease and infection in childhood: a systematic review</i> , <i>Front. Pediatr.</i> 2018, 6 (91): 1-8
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 15.03.2019 r.)
Hussain 2017	Hussain Z., Khan N., <i>Assessment of the Nutritional Status of Bottle-Fed Infants and the Prevalence of Infections, Allergy and Diarrhea among Bottle Fed Infants and Its Comparison with Exclusively Breast Fed Infants Aged 0-6 Months</i> , <i>J Pediatr Neonatal Care</i> 2017, 6(4): 1-6
IMID 2014	Instytut Matki i Dziecka, <i>Żywnienie niemowląt i małych dzieci. Zasady postępowania w żywieniu zbiorowym</i> , Warszawa 2014
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> , <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Krauze 2015	Krauze A., <i>Alergia a białko mleka krowiego – postacie kliniczne</i> , <i>Alergia Astma Immunologia</i> 2015, 20 (1): 12-16
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:12.03.2019 r.)
Pedersen 2020	Pedersen H., Pallejà A., Eklund A. i in., <i>An extensively hydrolysed formula supplemented with two human milk oligosaccharides (HMO) shapes the gut microbiome in infants with cow's milk protein allergy (CMPA)</i> , <i>Food Allergy and Anaphylaxis Meeting 2020</i>
Rozporządzenie w	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

sprawie minimalnych wymagań	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 2009	Shea B.J., Hamel C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2 is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews, <i>J Clin Epidemiol.</i> 2009; 62: 1013-1020
Szutowicz 2011	Szutowicz A., Raszei-Specht A., <i>Diagnostyka laboratoryjna</i> . TOM II, Gdański Uniwersytet Medyczny, 2011
Vandenplas 2020	Vandenplas Y., Zolnowska M., Berni Canani R. i in., <i>Extensively hydrolysed formula with two human milk oligosaccharides reduces rate of upper respiratory tract infections in infants with cow's milk allergy</i> , European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2020
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Badania włączone do analizy	
Atwal 2019	Atwal K., Hubbard G.P., Venter C. i Stratton R. J., <i>The use of amino acid-based nutritional feeds is effective in the dietary management of pediatric eosinophilic oesophagitis</i> , <i>Immun Inflamm Dis</i> 2019, 7(4): 292-303
Cekola 2019	Cekola P., Henrikson A., Reichert H. i in., <i>Clinical use and safety of an amino acid-based infant formula in a real world setting</i> , North American Society for Pediatric gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting 2019, 68 (Suppl_2): 279-280
Corkins 2016	Corkins M., Czerkies L. A., Storm H., M. i in., <i>Assessment of Growth of Infants Fed an Amino Acid-Based Formula</i> , <i>Clinical Medicine Insight: Pediatrics</i> 2016, 10: 3-9
Hill 2007	Hill D. J., Murch S. H., Rafferty K. i in., <i>The efficacy of amino acid-based formulas in relieving of cow's milk allergy: a systematic review</i> , <i>Clinical and Experimental Allergy</i> 2007, 37: 808-822
Moolenschot 2016	Moolenschot K., <i>Managing cows' milk protein allergy with Alfamino® – Case study</i> , Nestle Health Science CPD Programme, 10.2016, https://www.nestlehealthscience.co.uk/asset-library/publishingimages/health-managment/cow-milk-allergy/moolenschot%20cpd%20reflection.pdf (data dostępu: 19.02.2019 r.)
Nestle Case Studies	Nestle Health Science, <i>Case Studies: Singapore, United Kingdom, Germany</i> , https://www.nestlehealthscience.com.au/asset-library/documents/healthscience/aaa_case_studies.pdf (data dostępu: 19.02.2019 r.)
Nowak-Węgrzyn 2015	Nowak-Węgrzyn A., Czerkies L. A., Collins B., Saavedra J. M., <i>Evaluation of Hypoallergenicity of a New, Amino Acid-Based Formula</i> , <i>Clinical Pediatrics</i> 2015, 54(3): 264-72
Patel 2015	Patel M., <i>The dietary management of a complex cows' milk allergy patient using Alfamino® – Case study 4</i> , Nestle Health Science, 07.2015, https://www.nestlehealthscience.co.uk/hcp-education-hub/documents/cma%20case%20study/alfamino%20case%20study4%20(minal%20patel).pdf (data dostępu: 19.02.2019 r.)
Stone 2015	Stone E., <i>The importance of having a choice of EHF and amino acid formula milks in the treatment of cows' milk protein allergic children, – Case study 3</i> , Nestle Health Science, 04.2015, https://www.nestlehealthscience.co.uk/hcp-education-hub/documents/cma%20case%20study/alfamino%20case%20study%203%20(emma%20stone).pdf (data dostępu: 19.02.2019 r.)
Vandenplas 2019	Vandenplas Y., Dupont C., Eigenmann P. i in., <i>Growth in infants with cow's milk protein allergy fed an amino acid-based formula</i> , 52 nd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2019, 68 (Suppl_1): 996-997
Publikacje włączone do analizy dodatkowej	
Berger 2016	Berger B., Grathwohl D., Alliet P. i in., <i>Stool microbiota in term infants fed formula supplemented with human milk oligosaccharides (HMOs: 2'fucosyllactose and lacto-n-neotetraose) and</i>

	<i>reduced likelihood of antibiotic use</i> , Abstract at Congress of European Academy of Paediatric Societies, Geneva - Switzerland, October 21th-25th, 2016
IPSOS 2012	Ipsos Healthcare, <i>Alfamino vs. Neocate Competitive Benchmarking Test – Germany</i> , 2012, 1-66
IPSOS 2017	Ipsos Marketing, <i>Blind Taste Test – HCPs Research. Final results</i> , 2017, 1-12
Kennedy 1999	Kennedy K., Fewtrell M., Morley R. i in., <i>Double-blind, randomized trial of a synthetic tricylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool biochemistry, stool characteristics, and bone mineralization</i> , Am. J. of Clinical Nutrition, 1999, 70 (5), pp. 920-927
Lucas 1997	Lucas A., Quinlan P., Abrams S., <i>Randomised controlled trial of a synthetic triglyceride milk formula for preterm infants</i> , Archives of Disease in Childhood 1997; 77: F178–F184
Nestle 2017	Nestle, <i>Clinical Research with Human Milk Oligosaccharides (HMOs) – Study Summaries</i> , 2017, 1-20
Puccio 2017	Puccio G., Alliet P., Cajozzo C. i in., <i>Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial</i> , JPGN Volume 64, Number 4, April 2017, 624-631
Steenhout 2016	Steenhout P., Sperisen P., Martin F. i in., <i>Term Infant Formula Supplemented with Human Milk Oligosaccharides (2'Fucosyllactose and Lacto-N-neotetraose) Shifts Stool Microbiota and Metabolic Signatures Closer to that of Breastfed Infants</i> , 2016, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition July 2016 63: S55