



Rekomendacja nr 229/2014

z dnia 13 października 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki a 100 mg, we wskazaniu: alergia pokarmowa, wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki a 100 mg, we wskazaniu: alergia pokarmowa, wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest wysokiej jakości badań klinicznych dotyczących stosowania kromoglikanu sodu w ocenianych wskazaniach, natomiast wyniki badań niższej jakości są niejednoznaczne.

W przypadku atopowego zapalenia skóry, rekomendacje kliniczne nie odnoszą się lub nie zalecają kromoglikanu sodu w tym wskazaniu. Także eksperci kliniczni nie popierają finansowania ocenianego leku w atopowym zapaleniu skóry, wskazując na brak przesłanek potwierdzających jego skuteczność.

W przypadku alergii pokarmowej, jeden z ekspertów widzi miejsce ocenianej technologii w praktyce klinicznej w ramach uzupełnienia leczenia dietetycznego ciężkich alergii wielopokarmowych z objawami ze strony przewodu pokarmowego. Jednakże stanowisko to nie znalazło poparcia w wytycznych klinicznych, gdyż tylko jedna z ośmiu rekomendacji wskazuje na możliwy niewielki efekt kromoglikanu sodu w alergii pokarmowej (w alergicznym eozynofilowym zapaleniu przełyku / żołądka i jelit).

Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania kromoglikanu sodu (Nalcrom) w ocenianych wskazaniach.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Nalcrom nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych, może być jednak sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku



na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji).

Problem zdrowotny

Alergia pokarmowa wieloważna jest to nadwrażliwość o podłożu immunologicznym, objawiająca się niepożądanymi reakcjami organizmu po przyjęciu pokarmów należących do różnych grup produktów spożywczych.

Z epidemiologicznego punktu widzenia problem alergii pokarmowych nie jest obecnie dokładnie poznany. Istnieją jedynie przybliżone dane, co wynika z faktu, że brak jest do chwili obecnej uniwersalnego testu laboratoryjnego rozstrzygającego jednoznacznie o istnieniu choroby. Częstość tej dolegliwości różnie kształtuje się w zależności od wieku i płci badanych osób. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznała alergię pokarmową za problem zdrowotny dotyczący 1–3% dorosłych oraz 4–6% dzieci. Dwukrotnie częściej objawy nadwrażliwości na pokarmy stwierdzone są u kobiet. Brak jest dokładnych danych epidemiologicznych na temat alergii wieloważnej.

Przyczyną pojawienia się objawów klinicznych może być każdy alergen pokarmowy. Zjawisko polialergii jest zazwyczaj konsekwencją osobniczego podłoża atopowego i dotyczy starszych dzieci ze współistniejącą alergią pokarmową i wziewną oraz wielonarządową manifestacją tego uczulenia. Wyróżniamy alergię wieloważną typu natychmiastowego i opóźnionego. Szczególnym przejawem alergii wieloważnej jest alergia krzyżowa. Występuje u osób uczulonych na pyłki roślin, po spożyciu niektórych warzyw lub owoców, objawiająca się najczęściej pod postacią zespołu jamy ustnej (ang. *oral allergy syndrome*, OAS), ale może dotyczyć całego ustroju – zespół pyłkowo-pokarmowy (ang. *pollen-food allergy syndrome*, PFS).

Leczeniem z wyboru w każdym przypadku udowodnionej alergii bądź nietolerancji pokarmowej jest dieta eliminacyjna, czyli czasowe lub stałe usunięcie z żywienia chorej osoby szkodliwego lub źle tolerowanego pokarmu lub składnika pokarmowego z jednoczesowym wprowadzeniem w to miejsce składników zastępczych o równoważnych wartościach odżywczych. Czas i rodzaj stosowanej diety eliminacyjnej ustala się indywidualnie dla każdego przypadku klinicznego (najczęściej 12 miesięcy). Leczenie farmakologiczne jest jedynie elementem wspomagającym prawidłowo prowadzonego leczenia dietetycznego.

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to choroba zapalna skóry o przebiegu przewlekłym lub nawrotowym, któremu towarzyszy nasilony świąd oraz charakterystyczne zmiany skórne.

Dane epidemiologiczne szacują, że 10-15% populacji krajów zachodnich cierpi na AZS. Choroba objawia się głównie w okresie dzieciństwa. W Polsce choruje 4,7% dzieci między 3 a 8 r.ż., natomiast chorzy dorośli stanowią 1,4%. Brak jest danych określających liczbę osób chorujących na AZS o ciężkim przebiegu.

AZS jest chorobą o podłożu genetycznym zależnym od osobniczych skłonności do atopii i wieloczynnikowej etiologii. Dodatkowo na rozwój choroby wpływają czynniki środowiskowe.

Do chwili obecnej nie ustalono jednorodnych zasad postępowania. Dobór terapii zależy od wieku pacjenta oraz stopnia nasilenia zmian chorobowych. Terapia AZS ze względu na przewlekły charakter i wieloczynnikową patogenezę jest bardzo trudna. Polega głównie na leczeniu objawowym, przeciwzapalnym i wzmacniającym uszkodzoną naturalną warstwę skóry.

Leczenie farmakologiczne obejmuje leczenie miejscowe zmienionej chorobowo skóry oraz leczenie ogólne. Leczenie miejscowe u chorych z AZS ma na celu uzyskanie remisji ostrego stanu zapalnego skóry, a następnie uzyskanie stabilizacji choroby. W leczeniu miejscowym stosowane są emolienty, glikokortykosteroidy oraz niesteroidowe leki immunosupresyjne takie jak tackrolimus, pimecrolimus. W leczeniu ogólnym używane są leki przeciwhistaminowe II generacji. W ostrych stanach AZS podawane są przez krótki okres czasu doustnie glikokortykosteroidy; cyklosporyna A i MMF (mykofenolat mofetilu) jako leki immunosupresyjne. Obok farmakoterapii można także zastosować fototerapię.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Nalcrom zawiera substancję czynną kromoglikan sodu (SCG) i zgodnie z klasyfikacją ATC jest zaliczany do grupy: Leki przeciwalergiczne, z wyjątkiem kortykosteroidów (kod ATC A07EB01). Mechanizm działania tej substancji czynnej opiera się na stabilizacji błony komórkowej mastocytów (komórek tucznych).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Nalcrom wskazany jest w alergii pokarmowej (gdzie przeprowadzono odpowiednie badania w celu określenia wrażliwości na jeden lub więcej alergenów spożywczych), w połączeniu z ograniczeniem głównych alergenów przyczynowych w diecie.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych rekomendowanym postępowaniem w AZS są stosowane miejscowo glikokortykosteroidy i inhibitory kalcyneuryny, a także doustnie leki antyhistaminowe i GKS, zaś w przypadku alergii pokarmowej eksperci wymieniają przede wszystkim dietę eliminacyjną.

Rekomendacje zagranicznych towarzystw naukowych i organizacji ochrony zdrowia zalecają w przypadku atopowego zapalenia skóry specjalną pielęgnację skóry (głównie używanie emolientów) i bandażowanie (na sucho i na mokro). W miejscowym leczeniu zaleca się stosowanie kortykosteroidów i w wybranych przypadkach inhibitorów kalcyneuryny. W leczeniu atopowego zapalenia skóry, szczególnie w ciężkich przypadkach, zastosowanie może znaleźć także fototerapia i leczenie systemowe.

Główne zalecenia w zagranicznych wytycznych w leczeniu alergii pokarmowych dotyczą unikania spożywania uczulających pokarmów (a także tych, które mogą wywołać reakcję krzyżową), zaleca się stosowanie mieszanek zastępczych u małych dzieci, stosowanie leków przeciwhistaminowych w przypadku lekkich objawów alergii pokarmowej, zaś w przypadku ciężkich objawów - podanie adrenaliny.

Skuteczność kliniczna

Brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie kromoglikanu sodu w ocenianych wskazaniach.

Odnalezione badania o niskiej wiarygodności w odmienny sposób prezentują wyniki, które także częściowo się wykluczają, ale wskazują na miejsce ocenianej technologii w leczeniu AZS i alergii pokarmowej.

Należy przy tym zaznaczyć, że zlecenie Ministerstwa Zdrowia dotyczy alergii pokarmowej wieloważnej oraz atopowego zapalenia skóry o ciężkim przebiegu, jednakże zastosowanie tak szczegółowego wyszukiwania w medycznych bazach danych nie było możliwe do realizacji, dlatego też przeprowadzono szerokie wyszukiwanie dotyczące wskazania głównego tj. alergii pokarmowej oraz atopowego zapalenia skóry, a jego wyniki przedstawiono poniżej.

Atopowe zapalenie skóry

W ramach systematycznego przeglądu dowodów naukowych nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych z metaanalizą lub bez, oceniających skuteczność kromoglikanu sodu w leczeniu AZS. Natomiast odnaleziono i włączono do analizy jedną publikację stanowiącą przegląd badań dotyczących skuteczności kromoglikanu sodu w leczeniu AZS u dzieci (Businco 1991), przy czym nie opisano w niej metodologii przeprowadzonego wyszukiwania i selekcji doniesień.

Przegląd Businco 1991 obejmował 12 badań, w tym: 5 badań otwartych (Shaw 1975, Molkhov 1976, Cavagni 1981, Harries 1983, Boner 1985), 1 pojedynczo zaślepione (Corrias 1985), 6 podwójnie zaślepionych (Atherton 1982, Molkhov 1982, Giannetti 1984, Graham 1984, Businco 1986, Burks 1988). Populację stanowiły dzieci z AZS - łącznie 281 pacjentów w wieku od 0,5 roku do 15 lat. Czas terapii wahał się w badaniach od 1 tygodnia do 3 miesięcy. Dawkowanie w większości badań

podawano w mg na dobę (100 -1600 mg), jednak w trzech badaniach stosowano dawkowanie na kg m.c. na dobę (40 mg).

Wyniki przeglądu Businco 1991 wskazują, że cztery z pięciu badań otwartych prezentują pozytywne wyniki terapii SCG w AZS u dzieci, w jednym badaniu nie wskazano ani na skuteczność ani na nieskuteczność terapii. Badania podwójnie zaślepione były pozytywne dla skuteczności SCG w 3 przypadkach i negatywne również w 3 przypadkach.

Ponadto do analizy włączono dwa badania pierwotne

Badanie Lindskov 1983 stanowiło randomizowaną, podwójnie zaślepioną, kontrolowaną placebo próbę typu cross-over, do której włączano pacjentów z ciężkim i rozpowszechnionym AZS, zarówno dorosłych, jak i dzieci. Włączono 10 dzieci i 14 osób dorosłych.

W ocenie subiektywnej (pacjentów/opiekunów), nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy SCG i placebo w zakresie świądu w ciągu dnia i ciężkości egzemy. U dorosłych świąd w nocy był znamienne zmniejszony ($p < 0,05$) po pierwszych 3 tyg. leczenia SCG w porównaniu z analogicznym okresem w grupie placebo, a także był znamienne zmniejszony ($p < 0,05$) po kolejnych 3 tyg. leczenia placebo w porównaniu z SCG.

W ramach oceny klinicznej nie odnotowano różnic istotnych statystycznie, z wyjątkiem egzemy po 6 tyg. leczenia, gdzie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść SCG ($p < 0,05$).

Badanie Daugbjerg 1984 stanowiło podwójnie zaślepioną, kontrolowaną placebo próbę typu cross-over, do której włączano pacjentów ze zróżnicowanym stopniem zaawansowania AZS spowodowanym alergią pokarmową. Włączono 34 pacjentów w wieku od 1 do 23 lat, z czego 16 miało łagodne, 16 umiarkowane, a 2 ciężkie AZS.

Subiektywna ocena na podstawie wyniku z dzienniczka obserwacyjnego (*diary card symptom scores*) wykazała, że generalnie nie było różnic istotnych statystycznie w efektach leczenia, choć zaobserwowano znaczące różnice dla indywidualnych sekwencji leczenia na rzecz placebo.

Ocena kliniczna była zgodna z subiektywną: generalnie nie było różnic istotnych statystycznie w efektach leczenia, choć w sekwencji SCG-placebo zaobserwowano znaczące różnice na rzecz placebo.

Alergia pokarmowa

W ramach systematycznego przeglądu dowodów naukowych nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych z metaanalizą lub bez, oceniających skuteczność kromoglikanu sodu w leczeniu alergii pokarmowej. Do analizy klinicznej dla tego wskazania włączono dwa badania pierwotne.

Badanie Dannaeus 1977 stanowiło randomizowaną, podwójnie zaślepioną, kontrolowaną placebo próbę typu cross-over, w której porównywano aktywne leczenie kromoglikanem sodu z placebo (glukoza) u dzieci z historią alergii pokarmowej. Do badania włączono 20 pacjentów w wieku 1-15 lat, którzy mieli alergię na wiele pokarmów różnego rodzaju, z czego najczęstszymi była alergia na: jaja (11), ryba (6), owoce i orzechy (10), warzywa (8), mleko (2), czekolada (3), barwniki i penicylina (4).

Zarówno w ocenie rodziców, jak i klinicystów, preferowanym okresem leczenia był ten w którym podawano SCG ($p < 0,05$). Średnie wyniki dla objawów podczas pierwszych dwóch tyg. każdego leczenia nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy SCG i placebo, ale u 5 dzieci zauważono znaczącą ulgę w objawach skórnych podczas leczenia SCG. Średnie wyniki w objawach dla tygodnia, w którym eksponowano uczestników na alergen, były niższe dla SCG, ale różnica nie była istotna statystycznie.

Badaniem prospektywnym Żur 2001 objęto grupę 54 dzieci z rozpoznaniem alergii pokarmowej, w wieku od 6 do 36 miesiąca życia. Grupę dobierano losowo, stosując leczenie kromoglikanem disodowym lub ketotifenem, w zależności od kolejności zgłaszania się do lekarza udzielającego pierwszej porady lekarskiej.

Po przeprowadzonym leczeniu uzyskano istotną statystycznie poprawę stanu klinicznego pacjentów, zarówno w grupie pacjentów leczonych kromoglikanem, jak i ketotifenem. Raportowano zmianę wartości punktowej SCORE ze średniej 9,68 przed leczeniem na 3,84 po leczeniu kromoglikanem ($p < 0,00001$). Podobne wyniki, uzyskano w grupie leczonej ketotifenem - zmiana wartości SCORE ze średniej 8,62 przed leczeniem na 3,03 po leczeniu ($p < 0,00001$).

Autorzy dokonali także zbiorczej analizy uzyskanych wyników leczenia u dzieci z różnymi objawami klinicznymi alergii pokarmowej. Średnie wartości SCORE przed leczeniem w stosunku do wartości po leczeniu, zarówno kromoglikanem sodu jak i ketotifenem, w odniesieniu do objawów wielonarządowych i ze strony przewodu pokarmowego różnią się znamienne statystycznie ($p < 0,001$ i $p < 0,0001$).

Również u pacjentów z alergicznymi zmianami skórными leczonych ketotifenem uzyskano znamienne statystycznie poprawę ($p < 0,0002$). Jednakże nie wykazano takiej różnicy u dzieci z objawami skórными leczonych kromoglikanem ($p < 0,14$).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu leczniczego (ChPL) Nalcrom odnotowano w kilku przypadkach nudności, wysypki skórne i bóle stawów.

Zdarzenia niepożądane przedstawione w ChPL są zgodne z tymi raportowanymi w badaniach włączonych do analizy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dane Ministerstwa Zdrowia zostały podane łącznie do obydwu wnioskowanych wskazań tj. alergia pokarmowa wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu. Dane te wskazują, że w 2012 roku zostało wydanych 11 zgód na refundację, zaś w pierwszym półroczu 2013 roku – 8 zgód. Wartość zgód wydanych na refundację wyniosła łącznie 4 798 PLN w 2012 r. i 4 130 PLN w 2013 r. (pierwsze półrocze). Produkt był importowany z Włoch, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących alergii pokarmowej oraz 12 odnoszących się do leczenia atopowego zapalenia skóry. Żadne odnalezione wytyczne kliniczne nie rekomendowały zastosowania kromoglikanu sodu w postaci doustnej w leczeniu AZS o ciężkim przebiegu oraz alergii pokarmowej wieloważnej.

W przypadku AZS, dwie rekomendacje (Ring 2012 i EDF) odnosiły się do stosowania miejscowego stabilizatorów mastocytów (*topical mast cell stabilizers*), nie rekomendując jednocześnie terapii z uwagi na brak wystarczającej ilości dowodów w postaci randomizowanych badań klinicznych uzasadniających stosowanie stabilizatorów mastocytów w leczeniu świądu w AZS (*atopic eczema ich*) (poziom 2b, B). Natomiast japońska rekomendacja (JDA 2009) wymienia kromoglikan sodu (bez określenia postaci leku) wśród leków antyalergiczných nie posiadających antyhistaminowego efektu działania. Jednakże autorzy publikacji nie uznają tej terapii za standardowe leczenie. Zaznaczają, że skuteczność terapii niestandardowych jest dochodzona tylko w niektórych ośrodkach oraz większość ich skuteczności nie jest udowodniona naukowo, dlatego autorzy nie przedstawiają ich w wytycznych, które poświęcono podstawowemu leczeniu atopowego zapalenia skóry.

W zakresie alergii pokarmowej, jedna rekomendacja singapurskiego Ministerstwa Zdrowia (MoH Singapore 2010) wskazuje, że istnieją ograniczone korzyści ze stosowania m.in. kromoglikanu sodu

(bez określenia postaci leku) w przypadku alergicznego eozynofilowego zapalenia przetyku oraz eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit, jednak nie jest to leczenie z wyboru. (grade D, level 3).

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej odnoszącej się do finansowania kromoglikanu sodu (Nalcrom).

Niniejszy produkt znaleziono na listach refundacyjnych w następujących krajach: Czechy, Szwajcaria.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 3.07.2013 r. (znak: MZ-PLD-460-18536-36/AL/13r.), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki a 100 mg, we wskazaniu: alergia pokarmowa, wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 301/2014 z dnia 13 października 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nalcrom (acidum cromoglicicum) we wskazaniach: alergia pokarmowa wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 301/2014 z dnia 13 października 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nalcrom (acidum cromoglicicum) we wskazaniach: alergia pokarmowa wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu.
2. Raport Nr: AOTM-BP-431-10/2014. Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki a 100 mg, we wskazaniu: alergia pokarmowa, wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.