



Rekomendacja nr 63/2017

z dnia 27 października 2017r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego Nalcrom (Natrii cromoglicas), kapsułki á 100 mg, we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry, zapalenie jelit

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nalcrom (Natrii cromoglicas), kapsułki á 100 mg, we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry, zapalenie jelit.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości podtrzymuje swoje stanowisko z 2014 r. i uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Nalcrom (Natrii cromoglicas), we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych dla wskazań alergia pokarmowa i atopowe zapalenie skóry nie odnaleziono badań opublikowanych po 2014 r., oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii medycznej. Natomiast badania wykorzystane do oceny leku w roku 2014 stanowią publikacje o niskiej wiarygodności ze względu na brak zaślepienia w części badań oraz małą liczebność grup badanych.

W zakresie chorób zapalnych jelit odnaleziono 3 badania randomizowane dotyczące choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (WZJG). Badania dotyczące WZJG wskazują na niższą skuteczność kromoglikanu sodu względem sulfasalazyny dla ocenianych punktów końcowych. Natomiast badanie dotyczące ChLC przeprowadzono w porównaniu z placebo, zatem niemożliwe jest wnioskowanie o wyższej skuteczności wnioskowanej technologii względem dostępnej w Polsce aktywnej terapii.

W zakresie eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit odnaleziono jedynie serie przypadków i opisy przypadków, które znacząco ograniczają wnioskowanie co do zasadności stosowania ocenianego leku w tych wskazaniach.



Oszacowania Agencji wskazują, że cena zbytu netto jednego opakowania leku była zmienna na przestrzeni lat 2013-2017 i zawierała się w przedziale 121-320 zł. Należy przy tym mieć na uwadze, że cena ta nie zawiera marż detalicznych i ewentualnie marż hurtowych, co w rzeczywistych warunkach wpłynie na wyższą cenę leku.

W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że koszt refundacji wnioskowanego leku dla 7 pacjentów wynosić może co najmniej 29 120 zł. Mając na uwadze konieczność doliczenia marż hurtowych rzeczywiste wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: produktu leczniczego Nalcrom (Natrii cromoglicas), kapsułki á 100 mg, we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2016 r. poz. 1793 z późn. zm.) 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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Alergia pokarmowa to niepożądana, powtarzalna reakcja na pokarm, w której dolegliwości kliniczne są wywołane i/lub kształtowane przez patogenetyczne mechanizmy immunologiczne.

Z odnalezionych badań epidemiologicznych przeprowadzonych w populacji polskiej wynika, że częstość występowania alergii pokarmowej w 1999 roku wśród niemowląt z regionu północno-wschodniego Polski wyniosła 4,5%, a wśród niemowląt z Łodzi – 11,7%. Natomiast w badaniu ankietowym Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce wykazano, że zgłaszalność alergii pokarmowej u dzieci w wieku 6-7 lat wyniosła 13,0%, u dzieci w wieku 13-14 lat – 11,0%, a u dorosłych 5,0%.

Alergia pokarmowa jest uznawana za pierwszy sygnał potencjalnej choroby atopowej w wieku późniejszym. W większości przypadków objawy ustępują wraz z wiekiem. Ryzyko przetrwania alergii oraz ryzyko rozwoju uczulenia na kolejne alergeny jest wyższe w grupie dzieci, u których w okresie niemowlęcym rozpoznano IgE-zależną alergię na białka mleka krowiego.

Atopowe zapalenie skóry (AZS, kod ICD-10 L20), to przewlekła, nawracająca, zapalna choroba skóry, cechująca się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze.

Chorobowość AZS może obejmować do 20% populacji pediatrycznej i 10% populacji osób dorosłych. AZS dotyczy przede wszystkim dzieci. U 57% chorych AZS rozwija się już przed 1. rokiem życia, a u 87% – do 6. roku.

W badaniu Kupryś-Lipińska i wsp. przeprowadzonym wśród osób mieszkających w województwie łódzkim wykazano, że częstość występowania atopowego zapalenia skóry wśród dzieci wyniosła 9,2%, a u dorosłych – 0,9%.

Jednym z najlepszych źródeł danych o chorobowości AZS w populacji pediatrycznej na świecie było badanie International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Dzięki międzynarodowemu, epidemiologicznemu badaniu ISAAC Phase Three uzyskano dane umożliwiające porównanie szacunkowych wartości chorobowości AZS pomiędzy różnymi krajami. W badaniu wykazano dużą różnorodność pod względem częstości występowania AZS na świecie. Oszacowano również, iż odsetek dzieci w Polsce w wieku 6-7 lat i 13-14 lat, u których co najmniej raz w życiu odnotowano objawy AZS wyniósł odpowiednio 31,4% i 17,8%.

Po okresie dojrzewania u 60-90% chorych dochodzi do remisji objawów i aż u 40-60% w późniejszym wieku rozwijają się choroby alergiczne układu oddechowego. U większości chorych objawy skórne ustępują wraz z nasileniem się objawów ze strony układu oddechowego.

Zapalenie jelit to szereg dolegliwości chorobowych, które charakteryzują się problemami z trawieniem i występowaniem objawów towarzyszących. Zapalenie może dotyczyć zarówno jelita cienkiego, jak i grubego, a czasami całego dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Zapalenia jelit pojawiają się najczęściej po spożyciu toksycznego związku, zwykle toksyn, bakterii, grzybów czy środków chemicznych. Wyróżnia się również stany zapalne jelit związane z innymi, nie w pełni poznanymi przyczynami.

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych Rewizja 10 wśród niezakaźnych zapaleń jelita cienkiego i grubego (K50-K52) wyróżnia:

- Chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC, odcinkowe zapalenie jelita) (kod ICD-10 K50),
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, kod ICD-10 K51),
- Inne niezakaźne nieżyty żołądkowo-jelitowe i zapalenie okrężnicy (kod ICD-10 K52), w tym m.in.: alergiczne pokarmowe zapalenie żołądka i jelita cienkiego i okrężnicy, eozynofilowe zapalenie żołądka lub nieżyt żołądkowo-jelitowy, niezakaźne zapalenie żołądka, jelita cienkiego i okrężnicy, nieokreślone.

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna gwałtownie wzrosła wraz z rozwojem cywilizacji i wzrostem liczby ludności w ostatnich 50 latach XX wieku. Również obecnie obserwuje się wzrost zachorowalności na ChLC. Obecnie zachorowalność na ChLC jest najwyższa w regionach zachodnich i wynosi od 10 do 30 przypadków na 100 tys. pacjentolat. Głównie chorują osoby w wieku 15-25 lat, z niewielką przewagą płci żeńskiej. Ponadto według danych z polskiego rejestru choroby Leśniowskiego-Crohna aktualna liczba pacjentów w rejestrze wynosi 6299 (stan na 11.10.2017 r.).

ChLC ma przebieg wybitnie przewlekły, wieloletni. W początkowym okresie ma charakter skryty, a objawy są mało swoiste. Cechą charakterystyczną są naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji. Częstość występowania zaostrzeń, czas ich trwania i nasilenie dolegliwości są osobniczo zmienne. Tylko u 10-20% pacjentów dochodzi do długotrwałej remisji po pierwszym rzucie choroby. U większości chorych występują zaostrzenia (pojawienie się bądź nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, objawów poza przewodem pokarmowym, powikłań) i różnie długie okresy bez objawów. U ok. 5% pacjentów choroba ma od samego początku przebieg ciężki, przewlekłe postępujący. Charakterystyczną cechą ChLC jest progresja do postaci przebiegającej z włóknieniem i zwężeniami lub tworzeniem przetok. Czynniki niepomyślnymi rokowniczo są: młody wiek w momencie rozpoznania choroby, zmiany okołodbytowe i konieczność wczesnego wdrożenia agresywnego leczenia.

Najwięcej zachorowań na WZJG występuje pomiędzy 20. a 40. rokiem życia, w około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Zapadalność w Europie w populacji ogólnej wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok, natomiast w Stanach Zjednoczonych 8,8/100 000 mieszkańców/rok. Przyjmuje się, że częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelit w ostatnich dekadach jest stabilna i wynosi od 1,5 do 10/100 000 ludności. Z analizy populacji Europy i Stanów Zjednoczonych wynika, że szacunkowa chorobowość wynosi od 70 do 150/100 000 mieszkańców. Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z WZJG w Polsce, na podstawie danych europejskich można szacować liczbę chorych na ponad 50 000.

WZJG jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających kilka tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Często trudno uchwycić przyczyny nawrotów. Na przebieg WZJG mogą mieć wpływ czynniki psychologiczne. Wysoki poziom stresu, niepokój i depresja mogą przyspieszać zaostrzenie choroby.

U pacjentów z WZJG mogą występować powikłania takie jak zapalenie stawów kończyn dolnych i górnych lub w odcinku lędźwiowym kręgosłupa; zaburzenia wątroby, pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych lub wydzielania żółci, zapalenie błony naczyniowej oraz zapalenie nadtwardówki.

Ponadto pacjenci chorzy na WZJG są bardziej narażeni na rozwój żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz nowotworu jelita.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu alergii pokarmowej stosowana jest przede wszystkim dieta eliminacyjna. Rekomendacje wymieniają również możliwość stosowania leków przeciwhistaminowych, glikokortykosteroidów oraz w ciężkich przypadkach również adrenaliny.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 28 sierpnia 2017 r. w alergiach pokarmowych finansowane są leki przeciwhistaminowe (cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna). Adrenalina nie stanowi komparatora ze względu na fakt, iż jest stosowana doraźnie w nagłych przypadkach anafilaksji.

Leczenie farmakologiczne AZS obejmuje leczenie miejscowe glikokortykosteroidami oraz niesteroidowymi lekami immunosupresyjnymi takimi jak takrolimus, pimekrolimus. Natomiast w terapii ogólnej stosowane są leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne. U pacjentów można również stosować fototerapię.

Zgodnie z ww. Obwieszczeniem MZ w AZS finansowane są: leki przeciwhistaminowe oraz kortykosteroidy (hydrokortyzol, mometazon, flutykazon, betametazon, metyloprednizolon, prednizolon, prednizon, triamcynolon).

Według wytycznych klinicznych w terapii ChLC stosowane są: budezonid, kortykosteroidy o działaniu systemowym (prednizolon, metyloprednizolon, hydrokortyzon), anty-TNF, wedolizumab, leczenie immunosupresyjne i 5-aminosalicylany. W leczeniu podtrzymującym remisję zalecane jest stosowanie tiopuryn i metotreksatu, anty-TNF lub sterydoterapii. Terapia WZJG obejmuje farmakoterapię z zastosowaniem aminosalicylanów, kortykosteroidów, leków immunosupresyjnych oraz interwencję chirurgiczną.

Zgodnie z ww. Obwieszczeniem MZ w ChLC, WZJG oraz innych chorobach zapalnych jelit finansowane są m.in.: budezonid, mesalazyna i sulfasalazyna oraz kortykosteroidy (betametazon, metyloprednizolon, prednizolon, prednizon).

Ponadto w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) dla pacjentów z ciężką postacią WZJG dostępna jest terapia z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego (anty-TNF) – infliksimab.

Pacjenci z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna mogą również przyjmować infliksimab w ramach programu „Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)(ICD-10 K50).

Opis wnioskowanego świadczenia

Kromoglikan sodu (SCG, składnik produktu Nalcrom) działa stabilizująco na błony komórkowe mastocytów.

Zgodnie z monografią leku produkt ten jest przeznaczony wyłącznie dla pacjentów z potwierdzoną alergią pokarmową w połączeniu z dietą redukcyjną. Brak jest natomiast informacji o możliwości jego stosowania u osób z atopowym zapaleniem skóry i chorobami zapalnymi jelit. Kody ATC leków zawierających kromoglikan sodu wskazują natomiast, iż mogą być one stosowane zarówno jako leki przeciwalergiczne, działające przeciwwapalnie w obrębie jelit, jak i w dermatozach.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ produkt Nalcrom był sprowadzany dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach. W latach 2013-2017 Minister Zdrowia wydał zgodę na refundację 55 spośród 67 wniosków.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Skuteczność

Alergia pokarmowa

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dowodów naukowych opublikowanych po 2014 r.

Raport dotyczący oceny leku Nalcrom wykonany w roku 2014 (AOTM-BP-431-10/2014) zawierał analizę wyników 2 badań kontrolowanych Dannaeus 1977 i Żur 2001. Badania te zostały przeprowadzone w populacji dzieci cierpiących na alergię pokarmową wywołaną różnymi alergenami. Liczba pacjentów w badaniach wynosiła 20 i 54 pacjentów. Wiek dzieci w badaniu Dannaeus 1977 zawierał się w przedziale 1 – 15 lat, natomiast w badaniu Żur 2001 – od 6 do 36 mies. życia. Kromoglikan sodu był podawany w dawce 400 mg/dobę w badaniu Dannaeus 1977 oraz 20-40 mg/kg/dobę w badaniu Żur 2001.

W badaniu Dannaeus 1977 istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji względem placebo uzyskano w przypadku wyboru preferowanego 3-tygodniowego okresu leczenia (badanie typu cross-over), zarówno w ocenie rodziców, jak i klinicystów. Natomiast w badaniu Żur 2001, w którym jedną grupę leczono kromoglikanem sodu, drugą zaś ketotifenem, oceniano jedynie różnicę w nasileniu objawów po okresie 4 – 24 tyg. terapii względem oceny początkowej, nie zaś różnicę między grupami. W przypadku terapii kromoglikanem, istotne statystycznie różnice uzyskano dla sumarycznej oceny nasilenia objawów, a także dla składowych: objawów wielonarządowych i ze strony przewodu pokarmowego. Analiza danych w podgrupie dzieci z objawami skórnymi leczonych kromoglikanem nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w ocenie nasilenia objawów.

Atopowe zapalenie skóry

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dowodów naukowych opublikowanych po 2014 roku.

W ramach raportu dotyczącego leku Nalcrom z 2014 r., dokonano analizy następujących dowodów:

- przegląd Businco 1991, do którego włączono 12 badań, w tym: 5 badań otwartych (Shaw 1975, Molkhou 1976, Cavagni 1981, Harries 1983, Boner 1985), 1 pojedynczo zaślepione (Corrias 1985), 6 podwójnie zaślepionych (Atherton 1982, Molkhou 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 miligramach na dobę (od 100 do 1600mg), jednak w trzech badaniach stosowano dawkowanie na kilogram masy ciała (40 mg)

- 3 kontrolowanych badań klinicznych (Lindskov 1983 i Lever 1984, Daugbjerg 1984). Liczba pacjentów włączonych do badań wynosiła 24,19 i 34 osób, zaś okres obserwacji wynosił od 6 do 12 tygodni.

W przeglądzie Businco 1991, w ramach którego analizowano wyniki dla populacji dzieci w wieku od 0,5 roku do 15 lat, cztery z pięciu badań otwartych prezentowało pozytywne wyniki terapii kromoglikanem sodu w AZS. Na podstawie wyników jednego z włączonych do przeglądu badań otwartych nie można wnioskować o korzystnym lub niekorzystnym działaniu leku. Badania podwójnie zaślepione wskazywały na skuteczność terapii kromoglikanem sodu w 3 przypadkach. Wyniki 3 innych badań poddają w wątpliwość skuteczność tego leczenia.

Pozostałe badania pierwotne zostały przeprowadzone w populacji dzieci i dorosłych z AZS, z której część (w tym wszyscy pacjenci w badaniu Lindskov 1983) cierpiała na alergię pokarmową i stanowiły mało liczne próby (19 – 34 pacjentów). W badaniach Lindskov 1983 i Lever 1984, pacjenci równocześnie stosowali standardową terapię miejscową. Wiadomo również, że część pacjentów z badania Daugbjerg 1984 stosowała jednocześnie inne leczenie. Badania Lindskov 1983 i Daugbjerg 1984 przeprowadzono w schemacie cross-over. Kromoglikan sodu w przedstawionych badaniach był podawany w różnych dawkach: od 100 do 1600 mg/dobę lub 20 – 40 mg/kg/dobę.

Istotną statystycznie różnicę między ocenianą interwencją a placebo na korzyść kromoglikanu sodu w badaniu Lindskov 1983 uzyskano w zakresie:

- W ocenie pacjentów: u dorosłych świąd w nocy był znacznie zmniejszony ($p < 0,05$) po pierwszych 3 tyg. leczenia kromoglikanem sodu w porównaniu z analogicznym okresem w grupie placebo.
- W ocenie klinicznej : po 6 tyg. leczenia uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść kromoglikanu sodu w zakresie oceny egzemy.

W badaniu Daugbjerg 1984 istotne statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej technologii medycznej uzyskano dla częściowych wyników dotyczących oceny objawów tj. świąd, problemy ze snem i nasilenie egzemy.

W otwartym badaniu Lever 1984 istotną statystycznie poprawę uzyskano w zakresie oceny stanu klinicznego (ocena rozciągliwości, rumień, wypryski, złuszczenie naskórka, suchość i pękanie skóry) po 8 tyg. od rozpoczęcia terapii kromoglikanem.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

W ramach wyszukiwania odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne, w których komparatorem dla ocenianej technologii medycznej była sulfasalazyna (Willoughby 1979, Dronfield 1978). Liczba pacjentów w badaniach wynosiła 107 i 70 osób, zaś okres obserwacji 6 miesięcy w badaniu Willoughby 1979 oraz 6 miesięcy w przypadku pacjentów stosujących kromoglikan sodu w dawce 160 mg/dobę i 1 rok w przypadku pozostałych pacjentów w badaniu Dronfield 1978. Badania charakteryzują się wysokim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego (zgodne z kryteriami Cochrane) w zakresie zaślepienia uczestników badania oraz badaczy i oceny wyników badania i utajenia kodu randomizacji .

W badaniu Willoughby 1979 wykazano, iż kromoglikan sodu jest znamienne gorszy od sulfasalazyny pod względem podtrzymywania remisji choroby. W grupie stosującej kromoglikan sodu odsetek nawrotów choroby wyniósł 54,1%, natomiast w grupie sulfasalazyny odsetek ten wyniósł 24,3% ($p=0,02$). Największą różnicę w skuteczności odnotowano w grupie pacjentów zarówno w remisji klinicznej i remisji potwierdzonej w sigmoidoskopii (ponad 3-krotnie wyższe ryzyko nawrotu, $RR=3,67$; $p=0,03$; $RD=32\%$; $p=0,01$).

W badaniu Dronfield 1978 wykazano znamienne większą częstość występowania nawrotów choroby w grupie pacjentów leczonych kromoglikanem sodu zarówno w dawce 160 mg/dobę, jak również w dawce 2000 mg/dobę w porównaniu z terapią sulfasalazyną:

- Po 6 miesiącach terapii 7 z 12 pacjentów (58,3%) leczonych kromoglikanem sodu w dawce 160 mg/dobę miało nawrót choroby w porównaniu z 9 z 33 pacjentów (27,3%) leczonych sulfasalazyną (ponad 2-krotnie większe ryzyko nawrotu choroby, RR=2,14, p=0,04; RD=31,06%; p=0,06).
- Po roku terapii wśród osób leczonych dawką 2000 mg/dobę kromoglikanu sodu nawrót wystąpił u 64,0% z nich w porównaniu z 30,3% osób leczonych sulfasalazyną (ponad 2-krotnie większe ryzyko nawrotu choroby RR=2,11; p=0,01; RD=33,70%, p=0,01).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Do analizy skuteczności włączono 1 randomizowane badanie kliniczne Binder 1981, w którym porównywano wnioskowaną technologię medyczną z placebo. Do badania włączono 25 pacjentów, zaś okres obserwacji wynosił 1 rok. Badanie charakteryzuje się wysokim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego (zgodne z kryteriami Cochrane) ze względu na brak informacji o utajnieniu kodu randomizacji.

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pod względem częstości występowania nawrotów choroby między grupą stosujących kromoglikan sodu a grupą stosujących placebo (p=0,37). Wysoki odsetek nawrotów choroby w obu grupach mógł być związany z zaprzestaniem stosowaniem sulfasalazyny tuż przed włączeniem do badania.

Nie wykazano różnic między grupami pod względem liczby eozynofilii i komórek tucznych.

Eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit

W ramach wyszukiwania odnaleziono jedynie dowody niższej jakości - serie przypadków i opisy przypadków, których wyniki przedstawiono poniżej:

- Whittington 1988 – seria przypadków, 5 pacjentów przyjmujących : SCG 20 – 40 mg przed posiłkiem + prednizon doustnie 1 – 2 mg/kg/dzień, 1 pacjent: SCG 40 mg przed posiłkiem, okres obserwacji 2 – 8 lat. Wszyscy pacjenci odpowiedzieli na leczenie, 3 pacjentów wymagało SCG do podtrzymania remisji, 1 pacjent wymagał przyjmowania 10 mg prednizonu co drugi dzień.
- Pérez Millán 1997 - mężczyzna w wieku 35 lat, przyjmujący SCG 200 mg co 6 godz., okres obserwacji 1 rok. Natychmiastowa poprawa stanu pacjenta nastąpiła po rozpoczęciu terapii SCG.
- Gilinsky 1982 - mężczyzna w wieku 65 lat, przyjmujący SCG 300 mg, okres obserwacji 3 mies. Odnotowano poprawę stanu pacjenta (po 14 dniach), ustąpienie objawów po 2 mies..
- Di Gioacchino 1990 - 2 kobiety w wieku 33 i 42 lata, przyjmujące SCG 400 – 1200 mg, okres obserwacji 4 – 5 mies. U pacjentek odnotowano znaczącą poprawę stanu zdrowia.
- Keshavarzian 1985 - chłopiec w wieku 16 lat, przyjmujący SCG 3200 mg + cymetydyna 800 mg, okres obserwacji wynosił 7 tyg. Odnotowano brak poprawy klinicznej.
- Colón 1983 - chłopiec w wieku 4 mies., przyjmujący m.in. SCG 20 mg z każdym posiłkiem + hydrokortyzon 15 mg co 12 godz., okres leczenia: 5 tyg. Odnotowano brak efektu terapeutycznego.
- Elkon 1977 - kobieta w wieku 45 lat, przyjmująca SCG 240-300 mg, okres obserwacji wynosił 16 dni. Odnotowano brak istotnej klinicznie/biochemicznie poprawy.

Bezpieczeństwo

Alergia pokarmowa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach omawianych badań wykazała, że u jednego pacjenta na 20 włączonych do badania Danaeus 1977 wystąpiła wysypka, która ustąpiła po odstawieniu kromoglikanu sodu i powróciła po ponownym jego wprowadzeniu, natomiast w badaniu Żur 2001 w grupie 25 dzieci objawy niepożądane wystąpiły u trojga dzieci i były to:

- ograniczone zmiany skórne rumieniowo-grudkowe, które ustąpiły po odstawieniu leku i pojawiły się po ponownej próbie leczenia,
- niepokój nocny, który ustąpił po zaprzestaniu terapii,
- objawy dyspeptyczne.

Atopowe zapalenie skóry

W ramach analizy bezpieczeństwa, należy wskazać, że w badaniu Lindskov 1983 u jednego pacjenta odnotowano wystąpienie bólu stawów, które ustało po odstawieniu kromoglikanu sodu, a poziom trombocytów u dzieci był znacząco niższy po terapii kromoglikanem sodu w porównaniu z placebo ($p < 0,05$) (wartość wyjściowa była także niższa). W badaniu Daugbjerg 1984 do najczęściej występujących podczas leczenia działań niepożądanych należały infekcje/gorączka (6/34) i ból brzucha (5/34). Natomiast w badaniu Lever 1984 dwóch pacjentów miało nudności, jeden skurcze brzucha, u jednego pojawiły się czyraki, które doprowadziły do czasowego przerwania terapii.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

W trakcie trwania badania Willoughby 1979 u dwóch pacjentów z analizowanych ramion badania wystąpiły zdarzenia niepożądane skutkujące przerwaniem leczenia. W przypadku pacjenta stosującego kromoglikan sodu była to poważna biegunka, a w przypadku pacjenta stosującego sulfasalazynę były to gorączka i wysypka.

W badaniu Dronfield 1978 odnotowano jeden przypadek przerwania leczenia z powodu braku tolerancji wysokiej dawki kromoglikanu sodu. W trakcie badania nie odnotowano zmian wyników krwi i moczu u leczonych pacjentów, które mogłyby wynikać z zastosowanych terapii.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Pięcioro pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym troje w grupie stosujących kromoglikan sodu oraz dwoje w grupie stosujących placebo.

Eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit

Nie odnaleziono badań z zakresu bezpieczeństwa wnioskowanej terapii w eozynofilowym zapaleniu żołądka i jelit.

Ograniczenia analizy

Główne ograniczenie analizy klinicznej stanowi fakt, że nie odnaleziono nowych dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w zakresie alergii pokarmowej i atopowego zapalenia skóry. Ponadto dla większości ocenianych wskazań brakuje porównania wnioskowanej technologii medycznej z dostępnymi w ramach aktualnej praktyki klinicznej komparatorami. W zakresie zapaleń jelit brak jest badań oceniających SCG we wszystkich typach chorób zapalnych jelit. Ponadto włączone do analizy badania są niskiej jakości i nie pozwalają na pełne wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie terapii w tym zakresie. W przypadku WZJG badania nie były zaślepione, co ogranicza wiarygodność wyników, natomiast badanie dotyczące ChLC dotyczyło porównania z placebo, wobec czego nie jest możliwe określenie, która z aktywnych i dostępnych terapii uzyskałaby korzystniejsze wyniki.

Ponadto na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Badania włączone do analizy klinicznej przeprowadzone były w większości w małych grupach pacjentów.
- W przypadku wskazania zapalenie jelit przeprowadzono szerokie wyszukiwanie tzn. uwzględniono wszystkie możliwe typy chorób zapalnych jelit o podłożu niezakaźnym. Randomizowane badania kliniczne, w których stosowano kromoglikan sodu odnaleziono wyłącznie dla wskazań: wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna. W przypadku eozynofilowego zapalenia jelit odnaleziono wyłącznie badania typu: serie przypadków i opisy przypadków. Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania kromoglikanu sodu w innych chorobach zapalnych jelit o podłożu niezakaźnym.
- Badania włączone do analizy różniły się w zakresie dawkowania SCG, zatem uzyskane wyniki mogą nie odzwierciedlać efektu uzyskanego przy zalecanym dawkowaniu. Zgodnie z kanadyjskim monografem dla leku Nalcrom zarejestrowanym wskazaniem omawianego leku jest alergia pokarmowa. Dawkowanie leku zależy od wieku pacjentów i dla dzieci w wieku 2-14 lat wynosi 400 mg/dobę, a dla dorosłych wynosi 800 mg/dobę. Natomiast w odnalezionych RCT oceniana dawka kromoglikanu sodu wynosiła 160 mg/dobę i 2000 mg /dobę (Dronfield 1978) oraz 800 mg/dobę (Willoughby 1979) w badaniach dotyczących podtrzymania remisji WZJG oraz 800 mg/dobę w badaniu dotyczącym ChLC. W odnalezionych seriach przypadków i opisach przypadków dotyczących eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit stosowane dawki były różne, a zakres dawek był zbliżony do odnotowanego w badaniach RCT.
- Odnalezione badania zostały przeprowadzone głównie w latach 70-tych i 80-tych XX wieku, wobec czego standard opieki nad pacjentem mógł ulec zmianie, także standard tych prób klinicznych może odbiegać od standardów stosowanych obecnie w badaniach klinicznych i negatywnie wpływać na wyniki.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby w sposób wiarygodny przeprowadzić analizę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia. W związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

W toku przygotowywania analiz otrzymano dane dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Nalcrom w przedmiotowych wskazaniach w latach 2013-2017. Z otrzymanych danych wynika, że w tym okresie sprowadzono i zrefundowano łącznie 371 opakowań leku. Kwota refundacji wynosiła 98 470 zł. Łączna liczba pacjentów, którym zrefundowano lek w uwzględnionym okresie wyniosła 31 osób. Liczba pacjentów rocznie, którym zrefundowano lek w latach 2013-2016 była zbliżona w poszczególnych latach i wynosiła od 5 do 7 osób.

Na podstawie ww. danych oszacowano średni koszt za opakowanie leku, który zmieniał się na przestrzeni lat: od 121,22 zł w roku 2013, do 320,00 zł w roku 2016 i 2017.

Ograniczenia analizy

- W odniesieniu do kosztów ocenianego produktu leczniczego podkreślenia wymaga to, że sposób dystrybucji i tym samym sposób rozliczania, a także fakt uzyskania zgody na refundację lub jej braku, warunkują wysokość finansowania ze środków publicznych oraz alokację w budżecie płatnika publicznych kosztów związanych z nabyciem tych produktów. Tym samym brak jest pełnych danych o rzeczywistych kosztach omawianych technologii. Nie jest jasne czy wskazana w danych Ministerstwa Zdrowia cena sprzedaży netto oznacza urzędową cenę zbytu czy cenę hurtową. Tym samym wydatki poniesione przez płatnika były prawdopodobnie wyższe niż przedstawione w otrzymanych danych, ze względu na brak uwzględnienia marż detalicznych i ewentualnie marż hurtowych.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji produktu Nalcrom udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia, przeprowadzono oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego. Założono, że:

- koszt dla NFZ opakowania wnioskowanego produktu leczniczego wynosi 320 PLN,
- liczebność populacji docelowej wynosi 7 osób rocznie pacjentów (największa liczba pacjentów leczonych w ciągu roku w latach 2013-2016),
- 1 pacjent zużywa 13 opakowań leku rocznie (średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta w latach 2013-2016).

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leku Nalcrom, roczne koszty finansowania leczenia 7 pacjentów wyniosą co najmniej 29 120 zł.

Ograniczenia analizy

- W ramach analizy wpływu na budżet niemożliwe było uwzględnienie w oszacowaniach ceny detalicznej preparatu. Należy mieć zatem na uwadze, że rzeczywiste wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe ze względu na konieczność uwzględnienia marż detalicznych i ewentualnie marż hurtowych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach wyszukiwania odnaleziono rekomendacje kliniczne towarzystw naukowych:

- Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica/ Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica – SEAIC/SEICAP
- Agency for Healthcare Research and Quality- AHRQ
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology - EAACI
- The Irish Food Allergy Network - IFAN
- The National Institute for Health and Care Excellence – NICE

- National Institute of Allergy and Infectious Diseases - NIAID
- Finnish Medical Society Duodecim - FMSD
- The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / American College of Allergy, Asthma, and Immunology – AAAAI/ACAAI
- Endocrine and Diabetes Foundation – EDF
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne – PTD
- European Crohn's and Colitis Organisation/ European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations – ECCO/EFCCA

W wyniku aktualizacji wyszukiwania z 2014 r. odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne we wskazaniu alergii pokarmowej, z czego w jednej (SEAIC/SEICAP 2017) wskazuje się na możliwość stosowania kromoglikanu sodu w celu minimalizacji ryzyka działań niepożądanych związanych z fazą wstępną immunoterapii (opinie ekspertów). W rekomendacji AHRQ 2014 zaleca się: leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy (w celu zapobiegania objawom ze strony układu oddechowego) i adrenalinę. Kromoglikan sodu nie jest wskazany w celach profilaktycznych.

W 2014 r. odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wskazania alergii pokarmowej. W polskim stanowisku z 2012 r., rekomendacji EAACI 2014, IFAN 2012, NICE 2011, NIAID 2010, FMSD 2010 nie odniesiono się do analizowanej technologii. W wytycznych AAAAI/ACAAI 2014 zaznaczono, iż kromoglikan nie wykazuje korzystnego efektu na objawy eozynofilowego zapalenia przełyku i nie jest rekomendowany. Natomiast w singapurskiej rekomendacji MoH 2010 w przypadku alergicznego eozynofilowego zapalenia przełyku zaznaczono, iż istnieją ograniczone korzyści ze stosowania w leczeniu kromoglikanu sodu (niski poziom dowodów naukowych: grade D, level 3). W powyższej rekomendacji wskazano również, iż w leczeniu alergicznego eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit można stosować kortykosteroidy, kromoglikan sodu i montelukast jako alternatywne leczenie, przy czym objawy mogą wystąpić ponownie po odstawieniu kortykosteroidów (niski poziom dowodów naukowych: grade D, level 3).

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne we wskazaniu AZS (NICE 2017, PTD 2015, AHRQ2014). Żadna z rekomendacji nie wymienia kromoglikanu sodu.

W raporcie z 2014 r. przedstawiono 12 rekomendacji klinicznych odnoszących się do AZS. Dwie rekomendacje (Ring 2012 i EDF) nie rekomendowały terapii stabilizatorami mastocytów ze względu na brak wystarczającej ilości dowodów. W japońskiej rekomendacji z 2009 r. (Jewish Diabetes Association 2009) wymieniono kromoglikan sodu, jednak wskazano, iż nie stanowi on standardowej terapii, jego skuteczność nie jest również udowodniona naukowo.

W odniesieniu do chorób zapalnych jelit odnaleziono 3 rekomendacje we wskazaniu ChLC (ECCO/EFCCA 2017, ECCO 2017, NICE 2012) oraz 3 rekomendacje we wskazaniu WZIG (ECCO/EFCCA 2017, ECCO 2017, NICE 2013, AHRQ 2013). Żadna z nich nie wymienia możliwości stosowania kromoglikanu sodu w ww. wskazaniach.

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację refundacyjną National Health Service z 2017 r. dotyczącą finansowania produktu Nalcrom we wskazaniu: leczenie objawów alergii pokarmowej ze strony układu pokarmowego u dorosłych i dzieci w wieku od 2 r.ż. Jako uwagę do powyższej opinii wskazano brak innych leków zarejestrowanych we wskazaniu leczenie objawów alergii pokarmowej, a jednocześnie brak badań RCT dowodzących skuteczności kromoglikanu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.09.2017. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4382.2017.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Nalcrom (Natrii cromoglicas), kapsułki á 100 mg we wskazaniach: alergia pokarmowa atopowe zapalenie skóry (AZS) zapalenie jelit, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27

sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938) oraz 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. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 108/2017 z dnia 23 października 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego leku Nalcrom (natrii cromoglicas) we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2017 z dnia 23 października 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego leku Nalcrom (natrii cromoglicas) we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit
2. Raport nr OT.431.10.2017, „Nalcrom (Natrii cromoglicas), kapsułki á 100 mg we wskazaniach: alergia pokarmowa atopowe zapalenie skóry (AZS) zapalenie jelit”. Data ukończenia: 18 października 2017
3. Raport 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, Data ukończenia: październik 2014