

**Rekomendacja nr 4/2021  
z dnia 15 stycznia 2021 r.  
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego  
Pentatop (kromoglikan sodu)  
we wskazaniu:  
alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Pentatop (kromoglikan sodu) we wskazaniu: alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi.

**Uzasadnienie opinii**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Pentatop (kromoglikan sodu) we wskazaniu: alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi, w trybie określonym w 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 2020 r. poz. 357, z późn. zm.).

Jak wskazano w charakterystyce produktu leczniczego, lek Pentatop nie jest odpowiedni do leczenia ostrych napadów alergii pokarmowej. Pacjenci, którzy doświadczyli wstrząsu anafilaktycznego w przeszłości po spożyciu żywności, powinni powstrzymać się od spożywania danej żywności również podczas leczenia kromoglikanem sodu.

Jedynym skutecznym sposobem leczenia alergii pokarmowej jest zastosowanie diety eliminacyjnej, czyli pozbawionej danego alergenu pokarmowego.

Wytyczne nie rekomendują stosowania kromoglikanu sodu w alergii pokarmowej powikłanej wstrząsem anafilaktycznym. Brak jest również badań świadczących o jego skuteczności we wnioskowanym wskazaniu, pomimo wieloletniej obecności w obrocie preparatów z daną substancją czynną.

Biorąc pod uwagę powyższe, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za niezasadne.

**Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego

- Pentatop (kromoglikan sodu), kapsułki twarde á 100 mg,

we wskazaniu: alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi, na podstawie 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 2020 r. poz. 357, z późn. zm.).

Zgodnie z informacjami podanymi w zleceniu Ministra Zdrowia, produkt leczniczy wnioskowany jest dla pacjenta pediatrycznego.

We wskazaniu alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi nie spowodowano innych produktów leczniczych w ramach importu docelowego. Dotychczas nie wydano zgody na refundację wnioskowanego produktu leczniczego.

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Nadwrażliwość pokarmowa oznacza występowanie obiektywnie potwierdzonych, powtarzalnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, wywołanych przez spożycie określonego pokarmu lub składnika pokarmowego w dawce tolerowanej przez zdrowe osoby.

Anafilaksja to ciężka, potencjalnie zagrażająca życiu, uogólniona lub ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (alergiczej lub niealergiczej).

Wstrząs anafilaktyczny to ciężka, szybko rozwijająca się reakcja anafilaktyczna, w której występuje obniżenie ciśnienia tętniczego zagrażające życiu.

Częstość alergii zależy od uwarunkowań genetycznych oraz zmienności populacyjnej i różni się znacząco pomiędzy poszczególnymi krajami europejskimi. Ocenia się, że nadwrażliwość na pokarm typu alergicznego występuje u 2,4-4% dorosłych i u 5-8% dzieci (szczyt w 1 r. ż.), a nietolerancja dodatków do pokarmów – u 0,01-0,23% populacji. Częstość występowania anafilaksji (niezależnie od przyczyny) szacuje się na 40-500/1 mln osobołat (Europa, USA). W ok. 10% przypadków reakcja anafilaktyczna jest ciężka i przebiega z hipotensją, a do 2% takich reakcji kończy się zgonem.

Do głównych przyczyn alergiczných anafilaksji należą: leki (34%), pokarmy (31%), jady owadów błonkoskrzydłych (20%), białka podawane pozajelitowo, alergeny wziewne, lateks. W ok. 30% przypadków mimo szczegółowej diagnostyki nie udaje się ustalić przyczyny anafilaksji (anafilaksja idiopatyczna). Pokarmami będącymi przyczyną anafilaksji u dorosłych są najczęściej ryby, owoce morza, orzeszki ziemne, orzechy laskowe, owoce cytrusowe, białko mleka krowiego, białko jaja kurzego, białko mięsa ssaków (opóźniona anafilaksja występująca po 3-6 h od spożycia produktów z mięsa ssaków). Objawy pojawiają się niemal natychmiast po wniknięciu alergenu do ustroju i mają z reguły gwałtowny przebieg. Pierwszymi objawami mogą być: tachykardia i hipotensja, nudności i wymioty, kolkowy ból brzucha, nagła biegunka i parcie na mocz. Nie zawsze rozwija się pełny zespół objawów wstrząsu anafilaktycznego.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2020.116), obecnie ze środków publicznych finansowane są leki zawierające następujące substancje czynne: adrenalinum, cetirizini dihydrochloridum, cetirizinum, levocetirizini dihydrochloridum oraz loratadinum.

Z dodatkowych informacji przesłanych przez MZ wynika, że w ramach importu docelowego we wskazaniu alergia pokarmowa (szersze niż aktualnie oceniane) w latach 2016-2020 sprowadzono produkt leczniczy Nalcrom, który zawiera tą samą substancję czynną co lek

Pentatop, tj. kromoglikan sodu (natrii cromoglicas) w dawce 100mg. Produkt Pentatop ma postać kapsułek twardych, a produkt Nalcrom tabletek.

Wytyczne w leczeniu objawów przewlekłych alergii pokarmowej wymieniają m. in.: leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji (klemastyna i dimetynden) i drugiej generacji (bilastyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna, feksofenadyna, loratadyna, desloratadyna i rupatadyna) oraz stabilizatory komórki tucznej (kromoglikan sodowy lub ketotifen).

W leczeniu anafilaksji zalecają natomiast zastosowanie adrenaliny, antagonistów receptora H1 i receptora H2, systemowych glikokortykosteroidów (GKS), tlenu i płynów we wlewie.

#### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Pentatop jako substancję czynną zawiera kromoglikan sodu, który hamuje degranulację komórek tucznych po reakcji antygen-przeciwciało, tym samym hamując uwalnianie mediatorów zapalnych (w tym histaminy). Hamowanie degranulacji odbywa się poprzez blokowanie kanałów wapniowych sprzężonych z receptorem IgE. Po podaniu doustnym nie dochodzi do wzrostu przepuszczalności błony śluzowej jelit, na skutek czego nie obserwuje się wzmożonego przejścia alergenów, kompleksów immunologicznych i mediatorów zapalenia.

Produkt leczniczy Pentatop jest wskazany w leczeniu alergii pokarmowych, w przypadku których nie można uniknąć alergenów.

Oceniane wskazanie nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Pentatop.

Produkt Pentatop nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

#### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leku Pentatop we wskazaniu alergii pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi.

Odnaleziono randomizowane badania dotyczące zastosowania kromoglikanu sodu w populacji szerszej niż wnioskowana tj. w alergiach pokarmowych (bez powikłania wstrząsami anafilaktycznymi), jednakże przedstawiają one zróżnicowane wyniki.

Badania Businco 1986, Żur 2001 i Gerrard 1979 wykazały skuteczność kromoglikanu sodu w łagodzeniu objawów i ostrości alergii pokarmowej u dzieci, natomiast w badaniach Danneaus 1977 i Daugbjerg 1984 nie wykazano korzyści ze stosowania danej substancji czynnej.

#### *Bezpieczeństwo*

Do bardzo rzadko występujących działań niepożądanych (tj. < 1/10 000) wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Pentatop należały: reakcje nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka, świąd, obrzęk naczynioruchowy), reakcje anafilaktyczne ze skurczem oskrzeli i obrzękiem krtani oraz ból stawów.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

W ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono koszty wnioskowanego leku oraz refundowanego w ramach importu docelowego leku Nalcrom.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt za opakowanie zarówno produktu Pentatop, jaki i produktu leczniczego Nalcrom, wynosi 350 zł netto (cena netto sprzedaży produktu do apteki zawierająca marżę hurtową).

Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że jest to jedyny wniosek i dotyczy pacjenta pediatrycznego. Z uwagi na brak danych odnośnie do wieku pacjenta nie jest możliwe określenie potencjalnego zużycia wnioskowanego produktu leczniczego, gdyż dawkowanie uzależnione jest od wieku pacjenta.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Według danych podanych przez MZ, dla produktu leczniczego Pentatop w latach 2016-2020 nie wydano zgody na refundację we wskazaniu alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi.

W szerszym wskazaniu tj. alergia pokarmowa, produkt leczniczy Nalcrom (natrii cromoglicas) tabletki á 100 mg (opakowanie 100 sztuk) refundowano:

- w 2016 roku 16 opakowań dla dwóch pacjentów (wiek: 12 oraz 42 lata) za kwotę 5 600zł netto;
- w 2017 roku 54 opakowań dla trzech pacjentów (wiek: 13, 42 oraz 61 lat) za kwotę 18 900 zł netto;
- w 2018 roku 54 opakowań dla trzech pacjentów (wiek: 14, 43 oraz 62 lata) za kwotę 18 900 zł netto;
- w 2019 roku 45 opakowań dla trzech pacjentów (wiek: 15, 44 oraz 63 lata) za kwotę 15 750 zł netto;
- w 2020 roku 57 opakowań dla trzech pacjentów (wiek: 16, 45 oraz 64 lata) za kwotę 19 950 zł netto.

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach wydania zgody na ich refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

### **Rekomendacje refundacyjne**

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku Pentatop.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 dokumentów dotyczących leczenia alergii pokarmowej oraz anafilaksji:

- American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) 2014 USA;
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 2014 europejskie;
- The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) 2010 USA;
- Kaczmarek 2011 polskie;
- Panaszek 2012 polskie.

W większości wytycznych kromoglikian sodu jest wymieniany jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu przewlekłych objawów alergii pokarmowych.

Wytyczne nie odnoszą się do jego zastosowania w alergii pokarmowej powikłanej wstrząsem anafilaktycznym.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5.11.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.3011.2020.KW) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Pentatop (kromoglikan sodu) we wskazaniu: alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi., na podstawie 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 2020 r. poz. 357, z późn. zm.), na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 4/2021 z dnia 11 stycznia 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Pentatop (kromoglikan sodu) we wskazaniu: alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi oraz raportu nr OT.4311.22.2020 „Pentatop (kromoglikan sodu) we wskazaniu: alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi”, data ukończenia: 7 stycznia 2021 r.