



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Pentatop (kromoglikan sodu)**  
**we wskazaniu:**  
**alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.22.2020

Data ukończenia: 7 stycznia 2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAAAI</b>	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>EAACI</b>	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>NIAID</b>	The National Institute of Allergy and Infectious Diseases
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 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)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, 945)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)

**Spis treści**

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Liczebność populacji wnioskowanej.....	10
3.1.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	10
3.1.2. Dane MZ .....	10
<b>4. Interwencja oceniana .....</b>	<b>11</b>
4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z interwencją ocenianą .....	11
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>12</b>
<b>6. Rekomendacje .....</b>	<b>13</b>
6.1. Rekomendacje kliniczne .....	13
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	16
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	16
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>17</b>
7.1. Opis metodyki.....	17
7.2. Opis włączonych badań .....	17
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	17
7.3. Wyniki.....	18
7.3.1. Analiza skuteczności .....	18
7.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	18
7.3.3. Ograniczenia analizy klinicznej.....	18
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 19</b>	
8.3. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	19
8.4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	19
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>20</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>22</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>23</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	23
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań .....	25

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT</i>	2020-11-05
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLD.45340.3011.2020.KW

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Pentatop (kromoglikan sodu, kapsułki twarde á 100 mg, we wskazaniu: alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.).

---

*Typ zlecenia:* 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 2019 r. poz. 784, z późn. zm.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

---

*Analizowana technologia medyczna:*

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

---

*Do finansowania we wskazaniu:*

- alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 04.11.2020 r., znak: PLD.45340.3011.2020.KW (data wpływu do AOTMiT 05.11.2020 r.) Minister Zdrowia 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego **Pentatop (kromoglikan sodu)**, kapsułki twarde á 100 mg, we wskazaniu:

- **alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi.**

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944 z późn. zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Według informacji podanej w zleceniu, przedmiotowy produkt leczniczy wnioskowany jest dla pacjenta pediatrycznego.

W toku procesu analitycznego poproszono Ministra Zdrowia o udostępnienie uzupełniających danych dotyczących produktu leczniczego Pentatop (tj. m. in. danych dotyczących importu docelowego tego produktu w latach wcześniejszych, a także innych leków w ww. wskazaniach). Pismo z odpowiedzią dotyczącą importu docelowego produktu leczniczego Pentatop otrzymano dnia 07.12.2020 r. (pismo znak: PLD.45340.3011.2020.3.KW). W odpowiedzi, Minister Zdrowia informuje, iż dotychczas nie wydano zgód na refundację wnioskowanego produktu leczniczego, obecnie jest jedno postępowanie w toku, a koszt za opakowanie produktu Pentatop, 100 kapsułek á 100 mg wynosi 350 zł netto. Jednocześnie poinformowano, że we wskazaniu alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi nie było sprowadzanych innych produktów leczniczych w ramach importu docelowego.

### 3. Problem zdrowotny

#### Alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi

##### Definicja

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.

Klasyfikacja niepożądanych reakcji na pokarm wg wytycznych EAACI 2014 i AAAAI 2014, w zależności od mechanizmów patogenetycznych odpowiedzialnych za powstawanie objawów klinicznych:

- 1) reakcje immunologiczne – nadwrażliwość alergiczna
  - a) IgE-zależne (np. anafilaksja, ostra pokrzywka, zespół alergii jamy ustnej)
  - b) IgE-niezależne, komórkowe (np. celiakia, enteropatia indukowana białkami pokarmowymi)
  - c) mieszane (IgE-zależne i ige-niezależne, np. eozynofilowe zapalenie przełyku, żołądka i jelit)
- 2) reakcje nieimmunologiczne – nadwrażliwość niealergiczna (nietolerancja pokarmowa)
  - a) metaboliczne (np. nietolerancja laktozy)
  - b) farmakologiczne (np. kofeina)
  - c) toksyczne (np. toksyny ryb z rodziny makrelowatych)
  - d) inne, idiopatyczne, niesklasyfikowane (np. siarczyny).

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.

[Szczeklik 2018]

##### Epidemiologia

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 rż.), a nietolerancja dodatków do pokarmów – u 0,01-0,23% populacji. W ostatnich latach w większości badanych populacji obserwuje się wzrost zapadalności na choroby alergiczne, głównie nadwrażliwości alergicznej na pokarm (np. w Europie w ciągu ostatnich 10 lat wzrost ~2-krotny). Częstość alergii zgłaszana przez chorych jako subiektywne odczucie nietolerancji pokarmu wynosi 12-13%, ale rozpoznanie można potwierdzić wiarygodnymi badaniami w ~3% przypadków.

Alergia na pokarmy występuje przede wszystkim u dzieci, gdyż na większość alergenów pokarmowych z wiekiem rozwija się tolerancja (np. alergia na białka mleka w okresie niemowlęcym dotyczy 1,8-7,5% dzieci [śr.2-3% populacji], u ~19% z nich rozwinięta tolerancja w 1 rż., u 42% do 8 rż., a u 79% do 16 rż.). Czynniki ryzyka przetrwania alergii to mechanizm IgE-zależny, duże stężenie swoistych IgE, alergia na wiele alergenów pokarmowych oraz alergia na orzechy, ryby i owoce morza, a także współwystępowanie chorób atopowych (np. astmy, atopowego zapalenia skóry).

Częstość anafilaksji (nie tylko z przyczyn alergii pokarmowych – przyp. analit.) szacuje się na 40-500/1 mln osobołat (Europa, USA). W ~10% przypadków reakcja anafilaktyczna jest ciężka i przebiega z hipotensją, a do 2% takich reakcji kończy się zgonem.

[Szczeklik 2018]

##### Etiologia i patogenez

Do potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia alergii na pokarm zalicza się: pleć męską, rasę (żółta, czarna), czynniki genetyczne (np. rodzinne występowanie chorób atopowych), współistnienie innych chorób atopowych (atopowe zapalenie skóry, astma alergiczna), niedobór witaminy D, otyłość, dysbiozę układu pokarmowego. Na poziomie populacyjnym są to: zmiana nawyków żywieniowych (zmniejszenie spożycia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i antyoksydantów), wzrost zużycia inhibitorów pompy protonowej (wtórnie zaburzony proces trawienia potencjalnych alergenów pokarmowych), poprawa warunków środowiskowych (teoria higieniczna), zmiany w żywieniu niemowląt (zbyt wczesne i/lub zbyt późne wprowadzanie pokarmów innych niż mleko matki, w tym pokarmów potencjalnie alergizujących).

Najważniejszymi i najsilniejszymi alergenami pokarmowymi są białka o średniej masie cząsteczkowej 15-40 kDa i glikoproteiny rozpuszczalne w wodzie o masie cząsteczkowej 10-70 kDa. Większość alergenów pokarmowych może wywoływać reakcje uczuleniowe nawet wówczas, gdy zostały poddane gotowaniu lub częściowemu trawieniu proteolitycznemu.

Nadwrażliwość typu alergicznego może przebiegać według różnych mechanizmów immunologicznych:

- 1) alergia IgE-zależna (typ I wg Gella i Coombsa) – występuje u osób ze szczególną predyspozycją genetyczną (atopia), wytwarzających swoiste przeciwciała klasy IgE skierowane przeciwko naturalnym cząsteczkom zawartym w produktach żywnościowych, dobrze tolerowanym przez większość populacji. Uwolnione z mastocytów i bazofilów mediatory i cytokiny powodują zwiększenie wydzielania śluzu i przepuszczalności nabłonka oraz nasilenie perystaltyki jelit prowadzące do biegunki. Powtarzająca się ekspozycja na alergen może z czasem prowadzić u osoby uczulonej do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego. Reakcje alergiczne IgE-zależne występujące po spożyciu uczulającego pokarmu mogą wystąpić w każdym narządzie. Ryzyko wystąpienia choroby atopowej znacznie wzrasta w rodzinach z dodatnim wywiadem w kierunku występowania chorób atopowych (od 5-15% u osób bez takich chorób w wywiadzie rodzinnym, do 50-80%, gdy ta sama choroba atopowa występuje u obojga rodziców).
- 2) alergia IgE-niezależna (typ II, III lub IV).

Do głównych przyczyn alergicznych anafilaksji należą: leki (34%), pokarmy (31%), jady owadów błonkoskrzydłych (20%), białka podawane pozajelitowo, alergeny wziewne, lateks. W ~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 [np. wołowiny lub wieprzowiny], w surowicy obecne przeciwciała IgE dla wielocukrowego epitopu ssaków).

[Szczeklik 2018]

## Obraz kliniczny

### 1) Reakcje anafilaktyczne

Alergia na pokarmy jest główną przyczyną reakcji anafilaktycznych, w tym wstrząsu anafilaktycznego; najczęściej powodują je orzeszki ziemne, ryby, seler, skorupiaki, białko jajka kurzego, ziarno sezamowe i przyprawy. Ciężkość i szybkość reakcji zależy od wielu czynników, takich jak dawka alergenu, wiek (najczęściej występują u młodzieży, ale najcięższe reakcje są u dorosłych), choroby współistniejące (w tym astma) i przyjmowane leki.

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 moc. Nie zawsze rozwija się pełny zespół objawów wstrząsu anafilaktycznego.

Odrębną grupę stanowią reakcje anafilaktyczne na pokarm wyzwolone wysiłkiem fizycznym (tzw. anafilaksja powysiłkowa, anafilaksja pokarmowa indukowana wysiłkiem), występujące tylko wtedy, gdy pacjent wykonuje ćwiczenia fizyczne w ciągu 2-4 h po spożyciu uczulającego pokarmu. O ile chory nie wykonuje wysiłku, może bezpiecznie spożywać pokarm. Zjawisko obserwuje się częściej u kobiet w wieku 15-35 lat. Rozpoznanie ustala się na podstawie wywiadu, wykazaniu IgE swoistych dla uczulającego pokarmu oraz prób prowokacyjnych.

- 2) Zespół alergii jamy ustnej
- 3) Nawracające aftowe zapalenie jamy ustnej
- 4) Refluks żołądkowo-przelykowy z przyczyn alergicznych
- 5) Ostra reakcja alergiczna błony śluzowej żołądka
- 6) Przewlekła reakcja alergiczna błony śluzowej żołądka
- 7) Eozynofilowe zapalenie przelyku
- 8) Eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit
- 9) Ostre i przewlekłe zaburzenia jelitowe
- 10) Objawy pozajelitowe

Główne objawy anafilaksji:

- skóra i tkanka podskórna: pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy (90% przypadków); zaczerwienienie skóry (50%)



- układ oddechowy: obrzęk górnych dróg oddechowych, chrypka, stridor (50-60%); kaszel, świsty, duszność (50%); nieżyt nosa (15-20%)
- przewód pokarmowy: nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka (30%)
- reakcja ogólnoustrojowa: obniżenie ciśnienia tętniczego i inne objawy wstrząsu (30%); mogą wystąpić równocześnie z innymi objawami anafilaksji albo (zwykle) niedługo po nich
- rzadsze: zawroty lub ból głowy, skurcze macicy, uczucie zagrożenia.

Obraz kliniczny wstrząsu anafilaktycznego nie zależy od przyczyny anafilaksji: stwierdza się chłodną, bladą i spoconą skórę, zapadnięcie żył podskórnych, hipotensję, tachykardię, skąpomocz lub bezmocz, bezwiedne oddanie stolca i utratę przytomności. Może wystąpić zatrzymanie krążenia.

[Szczeklik 2018]

### Przebieg i rokowanie

W przypadku zaburzeń IgE-zależnych, reakcji anafilaktycznej żołądkowo jelitowej przebieg może być różny. Rokowanie zależy od rodzaju pokarmu: mleko, soja, jaja, pszenica – typowo rozwój tolerancji <2 r.; orzechy, orzeszki ziemne, skorupiaki – typowo brak rozwoju tolerancji.

[Szczeklik 2018]

### Rozpoznanie

Ustalenie właściwego rozpoznania nadwrażliwości pokarmowej bywa trudne i często jest możliwe tylko dzięki wnikliwej analizie danych z wywiadu oraz wyników testów skórnych, badań immunologicznych oraz testów eliminacji i prowokacji. U chorych z zagrażającą życiu anafilaksją w wywiadach próbę prowokacyjną należy wykonać tylko wtedy, gdy wywiad i badania laboratoryjne nie pozwalają jednoznacznie określić pokarmu wywołującego reakcję lub istnieją przesłanki, że się rozwinęła tolerancja kliniczna.

Rozpoznanie anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego opiera się na typowych objawach podmiotowych i przedmiotowych oraz rozwoju objawów w krótkim czasie po kontakcie z czynnikiem mogącym wywołać reakcję anafilaktyczną.

[Szczeklik 2018]

### Leczenie

- Eliminacja szkodliwego pokarmu z diety jest jedynym skutecznym sposobem leczenia udokumentowanej wrażliwości na pokarm.
- Przeszkolenie pacjenta – chorych z alergią pokarmową należy przeszkolić w zakresie unikania alergenów (czytanie etykiet, unikanie sytuacji stwarzających ryzyko ekspozycji, np. spożywanie posiłków w bufetach), wczesne rozpoznawanie objawów alergicznych i leczenia reakcji anafilaktycznych.
- Leki przeciwhistaminowe – mogą przynieść częściową poprawę w zespole alergii ustnej i IgE-zależnych objawach skórnych, ale nie hamują reakcji układowych.
- Glikokortykosteroidy (GKS) – stosowane ogólnie (doustnie lub pozajelitowo) są na ogół skuteczne w leczeniu przewlekłych IgE-zależnych oraz IgE-niezależnych chorób przewlekłych przewodu pokarmowego. GKS stosuje się zazwyczaj w celu uzyskania remisji ciężkich objawów, gdy inne dostępne metody leczenia nie przynoszą oczekiwanego efektu.
- Osoby z alergią pokarmową, u których stwierdzono astmę, przebyte ciężkie reakcje alergiczne lub reakcje na orzeszki ziemne, inne orzechy, nasiona lub owoce morza, powinny zawsze mieć przy sobie ampułkostrzykawkę z adrenaliną do samodzielnego wstrzyknięcia w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej oraz pisemny plan postępowania w razie przypadkowego spożycia szkodzącego im alergenu.

[Szczeklik 2018]

### 3.1. **Liczebność populacji wnioskowanej**

#### 3.1.1. **Opinie ekspertów klinicznych**

Do dnia przekazania materiałów, do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów klinicznych.

#### 3.1.2. **Dane MZ**

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ, aktualna liczba wniosków na refundację w imporcie docelowym produktu leczniczego Pentatop wynosi 1 i jest to wniosek dla pacjenta pediatrycznego.

Ponadto MZ poinformowało o braku innych produktów we wskazaniu „alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi”.

## 4. Interwencja oceniana

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego Pentatop (kromoglikan sodu) (ChPL Pentatop)

Nazwa handlowa, postać i dawka	Pentatop, kapsułki twarde á 100 mg
Kod ATC	A07EB01, grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwalergiczne z wyłączeniem kortykosteroidów.
Substancja czynna	Kromoglikan sodu
Mechanizm działania	Hamuje degranulację komórek tucznych po reakcji antygen-przeciwciała, tym samym hamując uwalnianie mediatorów zapalnych (w tym histaminę). Hamowanie degranulacji odbywa się przez blokowanie kanałów wapniowych które są sprzężone z receptorem IgE. Dodatkowo opisano, że po podaniu do ustnym nie dochodzi do wzrostu przepuszczalności błony śluzowej jelit, na skutek czego nie dochodzi do wzmożonego przejścia alergenów, kompleksów immunologicznych i mediatorów.
Wskazanie oceniane wg zlecenia MZ	alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi
Wskazania zarejestrowane	Alergie pokarmowe, w przypadku których nie można uniknąć alergenów.
Dawkowanie we wskazanym zarejestrowanym	<p><u>Niemowleta i dzieci od 2 mies. życia do 2 r.ż.</u> 20-40 mg / kg masy ciała na dzień, w czterech równych pojedynczych dawkach, zawartość jednej kapsułki w razie potrzeby należy podzielić na kilka dawek; <u>Dzieci w wieku 2-14 r.ż.</u> 1 kapsułka cztery razy dziennie przed posiłkami; dawkę można zwiększyć do 200 mg cztery razy na dobę; nie należy przekraczać dziennej dawki 40 mg na kg masy ciała <u>Dorośli i młodzież od 15 lat:</u> 2 kapsułki cztery razy dziennie przed posiłkami; dawkę można zwiększyć od 15 r.ż. do maksymalnie 2000 mg substancji czynnej dziennie</p> <p>Po osiągnięciu efektu terapeutycznego dawkę można stopniowo zmniejszać do minimum niezbędnego do uniknięcia objawów. W niektórych przypadkach można zastosować stopniowe włączanie leku, zwiększając dawkę co dwa dni o ¼ ostatecznej dawki.</p>
Informacje dodatkowe	Pacjenci, którzy doświadczyli wstrząsu anafilaktycznego po spożyciu żywności w przeszłości, powinni powstrzymać się od spożywania danej żywności podczas leczenia kromoglikanem sodu. Pentatop nie jest odpowiedni do leczenia ostrych napadów.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16.05.1990 (wydłużenie: 19.01.2007), Niemcy
Podmiot odpowiedzialny	LOXAVET pharma GmbH / Pädia GmbH
Status leku sierocego (TAK/NIE)	NIE

### 4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z interwencją ocenianą

Produkt leczniczy Pentatop nie był dotychczas przedmiotem oceny w Agencji.

Jednakże substancja czynna – kromoglikan był oceniany dwukrotnie pod postacią produktu leczniczego Nalcrom:

- zlecenie nr BIP 197/2013: Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki a 100 mg we wskazaniu: alergia pokarmowa wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu; SRP 301/2014 oraz REK 229/2014 były **negatywne**.
- zlecenie nr BIP 130/2017: Nalcrom (natrii cromogicas), kapsułki ana 100 mg we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit; SRP 108/2017 oraz REK 63/2017 były **negatywne**.

## **5. Opinie ekspertów klinicznych**

Do dnia przekazania materiałów, do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów klinicznych.

## 6. Rekomendacje

### 6.1. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniach 26-27.11.2020 r. przeszukano następujące strony internetowe:

- National Institute for Health and Care Excellence - [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- American Academy of Allergy, Asthma & Immunology – [www.aaaai.org](http://www.aaaai.org)
- European Academy of Allergy & Clinical Immunology – [www.eaaci.org](http://www.eaaci.org)
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne – [www.pta.med.pl](http://www.pta.med.pl)
- Pubmed – [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)
- Medycyna Praktyczna - [www.mp.pl/artykuly/wytyczne.html](http://www.mp.pl/artykuly/wytyczne.html)
- Google – [www.google.pl](http://www.google.pl)

W niniejszym opracowaniu uwzględniono wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach

Organizacja i rok (kraj/rejon)	Rekomendowane interwencje
AAAAI 2014 (USA)	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia alergii pokarmowej</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W ramach I linii leczenia anafilaksji zaleca się stosowanie adrenaliny domięśniowo. [siła rekomendacji: silna (ang. <i>strong</i>), siła dowodów: C]</li> <li>• Wytyczne nie zalecają stosowania immunoterapii doustnej z uwagi na niewystarczające dowody naukowe. [siła rekomendacji: silna (ang. <i>strong</i>); siła dowodów: A]</li> </ul> <p>Dodatkowo wytyczne wskazują jedynie, że inne terapie takie jak azatiopryna, metotreksat, doustny kromoglikan sodu, antagoniści leukotrienu i inne niespecyficzne immunomodulatory nie wykazały korzystnego wpływu na objawy chorobowe eozynofowego zapalenia przełyku. <b>Brak jest natomiast zaleceń do stosowania kromoglikanu sodu w leczeniu anafilaksji wywołanej przez alergię pokarmową.</b></p> <p><b>Metodyka:</b> panel ekspertów i przegląd literatury  <b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano  <b>Kategoria dowodów:</b>            Ia – dowody z metaanaliz i badań RCT            Ib – dowody z co najmniej 1 badania RCT            IIa – dowody z co najmniej 1 kontrolowanego badania klinicznego bez randomizacji            IIb – dowody z co najmniej 1 innego rodzaju badania quasyeksperymentalnego            III – dowody z badań nieeksperymentalnych opisowych, takich jak badania porównawcze            IV – dowody ze sprawozdań lub komisji ekspertów lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów lub obu</p> <p><b>Siła dowodów:</b>            A – oparte bezpośrednio na dowodach kategorii I            B – oparte bezpośrednio na dowodach kategorii II lub ekstrapolowane zalecenie z dowodów kategorii I            C – oparte bezpośrednio na dowodach kategorii III lub ekstrapolowane zalecenie z dowodów kategorii I lub II            D – bezpośrednio oparte na dowodach kategorii IV lub ekstrapolowane zalecenie z dowodów kategorii I, II lub III</p> <p><b>Siła rekomendacji (panel ekspertów):</b>            Silna (ang. <i>strong</i>) – korzyści z zalecanego podjęcia wyraźnie przewyższają szkody (lub szkody wyraźnie przewyższają korzyści w przypadku silnej negatywnej rekomendacji); wysoka jakość dowodów naukowych;            Umiarkowana (ang. <i>moderate</i>) - korzyści przewyższają szkody (lub szkody przewyższają korzyści w przypadku negatywnej rekomendacji), ale jakość dowodów nie jest tak silna jak w przypadku silnej rekomendacji</p>
	<p><b>Wytyczne dotyczą alergii pokarmowej i anafilaksji</b></p> <p><b>Wytyczne nie rekomendują stosowania leków stabilizujących komórki tuczne jako profilaktyki w leczeniu alergii pokarmowej (poziom dowodów III, siła dowodów C). Wskazują jedynie, że istnieją słabe dowody na zalecanie leków stabilizujących komórki tuczne w profilaktyce objawów u niektórych dzieci lub dorosłych z alergią pokarmową.</b></p> <p><b>Anafilaksja</b>            W przypadku anafilaksji wytyczne zalecają stosowanie adrenaliny domięśniowej jako leczenia pierwszego rzutu. (poziom dowodów I, siła dowodów A).            W ramach drugiej linii leczenia zaleca się pozycjonowanie pacjenta (poziom dowodów V, siła dowodów D), podawanie tlenu o wysokim przepływie przez maskę tlenową (poziom dowodów V, siła dowodów D), podanie płynów dożylnych (krytaloidów) (poziom dowodów V, siła dowodów D) oraz w celu złagodzenia objawów skurczu oskrzeli dodatkowo podawać wziewne krótko działające antagonistów beta-2 (poziom dowodów V, siła dowodów D).</p>
EAACI 2014 (EUROPA)	

	<p>W ramach trzeciej linii leczenia zaleca się zastosowanie antagonistów receptora H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub> mogących złagodzić skórne objawy anafilaksji (poziom dowodów I, siła dowodów B), a także glikokortykosteroidów, ponieważ mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego w późnej fazie (poziom dowodów V, siła dowodów D). Innym potencjalnym do zastosowania lekiem w przypadku anafilaksji jest glukagon, szczególnie u osób przyjmujących beta-adrenolityki (siła dowodów D).</p> <p><b>Rekomendacje nie odnoszą się do stosowania kromoglikanu sodu w przypadku anafilaksji.</b></p> <p><b>Metodyka:</b> <i>panel ekspertów i przegląd literatury</i>  <b>Źródło finansowania:</b> <i>EAACI</i>  <b>Poziom dowodów:</b>  I – przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania RCT  II – kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji (np. badanie kohortowe)  III – jedna grupa w badaniu nierandomizowana (np. przed i po teście)  IV – badania opisowe, które obejmują analizę wyników (np. seria przypadków)  V – opisy przypadków i opinie ekspertów, które obejmują literaturę narracyjną, recenzje, konsensus i sprawozdania  <b>Siła dowodów:</b>  A – oparta na dowodach z poziomu I  B – oparta na dowodach z poziomu II lub III lub na ekstrapolowanych danych z poziomu I  C – oparta na dowodach z poziomu IV lub na ekstrapolowanych danych z poziomu II lub III  D – oparta na dowodach z poziomu V lub niepokojąco niespójne/niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie</p>
<p><b>Panaszek 2012 (Polska)</b></p>	<p><b><u>Zalecenia dotyczą nadwrażliwości alergicznej na pokarmy – zasady postępowania i podstawy terapii</u></b></p> <p>W ramach profilaktyki nefarmakologicznej zaleca się: karmienie piersią, wczesne wprowadzanie pokarmów, hydrolizaty białkowe, probiotyki, prebiotyki, synbiotyki oraz dietę eliminacyjną.</p> <p>W ramach profilaktyki farmakologicznej zaleca się suplementację: witaminy D<sub>3</sub>, kwasu foliowego, witaminy A, witaminy C, flawonoidów oraz mikroelementów.</p> <p><b>W ramach leczenia objawów przewlekłych zaleca się stosowanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leków przeciwhistaminowych (antagonistów receptora H<sub>1</sub>) pierwszej generacji,</li> <li>• leków przeciwhistaminowych (antagonistów receptora H<sub>1</sub>) drugiej generacji,</li> <li>• stabilizatorów komórki tucznej (<b>kromoglikan sodowy</b>, ketotifen).</li> </ul> <p><b>W ramach leczenia anafilaksji zaleca się stosowanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• adrenaliny domięśniowo,</li> <li>• antagonistów receptora H<sub>1</sub> parenteralnie,</li> <li>• antagonistów receptora H<sub>2</sub> parenteralnie,</li> <li>• systemowych glikokortykosteroidów doustnie lub parenteralnie,</li> <li>• płynów we wlewie</li> <li>• tlenu.</li> </ul> <p>W ramach metod niestandardowych można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• swoistą immunoterapię alergenową,</li> <li>• zdegradowane alergeny pokarmowe,</li> <li>• omalizumab,</li> <li>• chińskie zioła.</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> <i>przegląd literatury</i>  <b>Źródło finansowania:</b> <i>nie wskazano</i>  <b>Poziom dowodów:</b> <i>nie wskazano</i></p>
<p><b>Kaczmarek 2011 (Polska)</b></p>	<p><b><u>Zalecenia dotyczą alergii pokarmowej u dzieci i młodzieży. Polskie stanowisko. Część II – Diagnostyka i leczenie</u></b></p> <p>Wytyczne zalecają przede wszystkim stosowanie indywidualnie dobranej, uwzględniającej rodzaj szkodliwego pokarmu, dostosowanej jakościowo i ilościowo do wieku chorego, uwzględniającej stan zaawansowania choroby oraz niezbędny czas zastosowania leczniczego diety eliminacyjnej.</p> <p>Ponadto, dostępne na rynku polskim preparaty mlekozastępcze o znacznym stopniu hydrolizy białek mleka krowiego (mieszanki eHF), mieszanki elementarne AAF, mieszanki sojowe oraz preparaty leczniczo-odżywcze wzbogacone w: MCT, probiotyki, prebiotyki, LC-PUFA, powinny służyć dzieciom z nadwrażliwością pokarmową jako preparaty leczniczo-odżywcze, dostosowane do wieku, zbilansowane jakościowo i ilościowo. Dieta eliminacyjna bezmleczna z zastosowaniem tych preparatów powinna zapewnić leczonemu dziecku prawidłowy rozwój fizyczny i psychomotoryczny.</p> <p><b>Farmakoterapia i inne możliwości leczenia nadwrażliwości pokarmowej</b></p> <p>Leczenie farmakologiczne stanowi uzupełnienie kompleksowego leczenia alergii pokarmowej i powinno być stosowane doraźnie do opanowania gwałtownie narastających objawów. Należy prowadzić je długofalowo wraz z leczeniem dietetycznym wówczas, gdy samo leczenie dietetyczne nie przynosi oczekiwanych skutków w postaci poprawy stanu klinicznego pacjenta.</p>

	<p>W ramach farmakologicznego postępowania profilaktycznego można zastosować leki o działaniu ogólnoustrojowym oraz miejscowym, wykorzystując ich właściwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwhistaminowe (klasyczne inhibitory receptora H<sub>1</sub>, leki przeciwhistaminowe II i III generacji),</li> <li>• przeciwhistaminowe i przeciwalergiczne,</li> <li>• przeciwzapalne (steroidy),</li> <li>• antyleukotrienowe,</li> <li>• inne leki (biologiczne, inhibitory kalcyneuryny).</li> </ul> <p>W przypadku reakcji pokarmowych zagrażających życiu pacjenta (<b>wstrząs anafilaktyczny</b>) należy natychmiast wdrożyć zalecane postępowanie przeciwwstrząsowe (autostrzykawka z epinefryną).</p> <p>W przypadku alergii pokarmowej IgE-zależnej można zastosować również: immunoterapię doustną lub podjęzykową z natywnym alergenem pokarmowym lub specyficzną „desensytyzację” organizmu uczulonego z alergenem pokarmowym przetworzonym termicznie.</p> <p><b>Rekomendacje nie odnoszą się do stosowania kromoglikanu sodu.</b></p>
	<p><b>Metodyka:</b> <i>stanowisko ekspertów</i>  <b>Źródło finansowania:</b> <i>grant naukowy firmy Mead Johnson Nutrition – „ALERNI – program edukacyjny, poświęcony alergii pokarmowej u dzieci</i>  <b>Poziom dowodów:</b> <i>nie wskazano</i></p>
<p><b>NIAID 2010 (USA)</b></p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczą m.in. diagnostyki i leczenia anafilaksji wywołanej przez alergię pokarmową oraz innych ostrych reakcji alergicznych na żywność</u></b></p> <p>W ramach I linii leczenia anafilaksji zaleca się stosowanie adrenaliny domięśniowo [poziom dowodów: umiarkowany (ang. <i>moderate</i>), panel ekspertów: znaczący (ang. <i>significant</i>)]</p> <p>W przypadku leczenia wspomagającego (farmakologicznego i innego) terapie często występują jednocześnie i nie muszą być stosowane sekwencyjnie, z wyjątkiem adrenaliny jako leczenia pierwszej linii. Leki, które można zastosować wspomagająco przy anafilaksji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki rozszerzające oskrzela (np. albuterol w postaci wziewnej),</li> <li>• leki przeciwhistaminowe (inhibitory receptora H<sub>1</sub>),</li> <li>• leki przeciwhistaminowe (inhibitory receptora H<sub>2</sub>),</li> <li>• kortykosteroidy (podawane ze względu na ich właściwości przeciwzapalne oraz zapobieganie dwufazowym lub przewlekłym reakcjom alergicznym),</li> <li>• leki wazopresyjne,</li> <li>• glukagon,</li> <li>• atropina (dożylnie u pacjentów z bradykardią),</li> <li>• uzupełniająca terapia tlenowa,</li> <li>• płyny dożylnie (preferowana – sól fizjologiczna),</li> <li>• pozycjonowanie pacjenta.</li> </ul> <p>[poziom dowodów: niski (ang. <i>low</i>), panel ekspertów: znaczący (ang. <i>significant</i>)]</p> <p><b>Ponadto, wytyczne zalecają stosowanie kromoglikanu sodu jedynie u dzieci z atopowym zapaleniem skóry i udokumentowaną alergią na jaja. Nie wskazują natomiast, że można go zastosować w leczeniu anafilaksji wywołanej przez alergię pokarmową.</b></p> <p><b>Metodyka:</b> <i>panel ekspertów i przegląd literatury</i>  <b>Źródło finansowania:</b> <i>The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)</i>  <b>Poziom dowodów:</b>  Wysoki (ang. <i>high</i>) – dalsze badania prawdopodobnie nie będą miały wpływu na jakość materiału dowodowego, dlatego zaufanie do zalecenia jest wysokie i mało prawdopodobne, aby uległo zmianie  Umiarkowany (ang. <i>moderate</i>) – dalsze badania prawdopodobnie będą miały wpływ na jakość materiału dowodowego i mogą zmienić zalecenie  Niski (ang. <i>low</i>) – dalsze badania najprawdopodobniej będą miały istotny wpływ na zbiór dowodów i prawdopodobnie zmienią zalecenie</p>
<p>Skróty: AAAAI - American Academy of Allergy, Asthma &amp; Immunology; EAACI - European Academy of Allergy and Clinical Immunology; NIAID - The National Institute of Allergy and Infectious Diseases</p>	

Odnaleziono 5 dokumentów dotyczących leczenia alergii pokarmowej oraz anafilaksji. W większości wytycznych kromoglikan sodu jest wymieniany jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu przewlekłych objawów alergii pokarmowych. Natomiast brak jest odniesienia do jego zastosowania w alergii pokarmowej powiklanej wstrząsem anafilaktycznym.



## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>
- Niemcy - <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31.12.2020 r. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania leku Pentatop we wnioskowanym wskazaniu.

## 6.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z 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 substancje czynne:

- **adrenalinum** we wskazaniu: Leczenie doraźne w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej.
- **cetirizini dihydrochloridum, cetirizinum, levocetirizini dihydrochloridum** we wskazaniach pozarejestacyjnych: atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia
- **lotaradinum** we wskazaniach pozarejestacyjnych: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów powyżej 2 roku życia; alergia pokarmowa – u pacjentów powyżej 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów powyżej 2 roku życia

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, w którym substancja czynna jest taka sama jak w leku Pentatop, tj. kromoglikan sodu (natrii cromoglicas). Leki te mają tę samą dawkę substancji czynnej (100 mg), natomiast produkt Pentatop ma postać twardych kapsułek, a produkt Nalcrom postać tabletek.

Wytyczne wymieniają w leczeniu objawów przewlekłych 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).

Natomiast w leczeniu anafilaksji zaleca się stosowanie: adrenaliny, antagonistów receptora H<sub>1</sub> i receptora H<sub>2</sub>, systemowych GKS, płynów we wlewie i tlenu.



## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.11.2020 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w Rozdziale 11.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria włączenia badań

Element PICOS	Kryteria włączenia
Populacja	alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi w populacji pediatrycznej
Interwencja	kromoglikan sodu
Komparator	dowolny
Punkty końcowe	istotne klinicznie
Rodzaj badania	badania z grupą kontrolną oceniające skuteczność kliniczną
Inne	pełne teksty badań w j. angielskim lub polskim

### 7.2. Opis włączonych badań

W ramach wyszukiwania nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia. Zasadniczym kryterium, które zdecydowało o wykluczeniu badań był fakt, że populacje nie obejmowały pacjentów ze wstrząsami anafilaktycznymi. W badaniach wykluczano pacjentów ze wstrząsami anafilaktycznymi w historii albo w ogóle nie odnieszono się w tekście badania do kwestii występowania wstrząsów anafilaktycznych.

Wśród analizowanych badań znalazły się badania RCT dotyczące zastosowania kromoglikanu sodu w populacji szerszej niż wnioskowana tj. w alergiach pokarmowych (bez powikłania wstrząsami anafilaktycznymi).

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

Pełne teksty tych badań załączono do niniejszego opracowania.

#### 7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia.

## 7.3. Wyniki

### 7.3.1. Analiza skuteczności

Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia

### 7.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia.

Działania niepożądane leku Pentatop wymienione w ChPL obejmowały (kategoria częstości „bardzo rzadko”, tj. < 1/10 000): reakcje nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka, świąd, obrzęk naczynioruchowy), reakcje anafilaktyczne ze skurczem oskrzeli i obrzękiem krtani oraz ból stawu.

### 7.3.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia

## **8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

### **8.3. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce**

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

Ponadto pomocniczo podano informację, że refundowano w szerszym wskazaniu tj. alergia pokarmowa produkt leczniczy Nalcrom (natrii cromoglicas) tabletki á 100 mg, opakowanie 100 tabletek:

- 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.

Dodatkowo podano informacje, że zarówno cena produktu leczniczego Pentatop jak i produktu leczniczego Nalcrom wynosi 350 zł i jest to cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z hurtowni farmaceutycznej Komtur z dn. 07.12.2020 r. dla leku Nalcrom oraz z dn. 03.11.2020 r. dla leku Pentatop).

### **8.4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Do dnia przekazania materiałów, do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów klinicznych, stąd niemożliwe było oszacowanie populacji docelowej, a co za tym idzie wpływ na wydatki płatnika.

Należy nadmienić, że z danych przekazanych przez MZ wynika, że w toku jest jeden wniosek dotyczący pacjenta pediatrycznego. Z uwagi na brak danych odnośnie wieku pacjenta nie jest możliwe określenie potencjalnego zużycia wnioskowanego produktu leczniczego (dawkowanie uzależnione jest od wieku pacjenta).

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 04.11.2020 r., znak: PLD.45340.3011.2020.KW (data wpływu do AOTMiT 05.11.2020 r.) Minister Zdrowia 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego **Pentatop (kromoglikan sodu)**, kapsułki twarde á 100 mg, we wskazaniu:

- **alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi.**

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944 z późn. zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Według informacji podanej w zleceniu, przedmiotowy produkt leczniczy wnioskowany jest dla pacjenta pediatrycznego.

W toku procesu analitycznego poproszono Ministra Zdrowia o udostępnienie uzupełniających danych dotyczących produktu leczniczego Pentatop (tj. m. in. danych dotyczących importu docelowego tego produktu w latach wcześniejszych, a także innych leków w ww. wskazaniach). Pismo z odpowiedzią dotyczącą importu docelowego produktu leczniczego Pentatop otrzymano dnia 07.12.2020 r. (pismo znak: PLD.45340.3011.2020.3.KW). W odpowiedzi, Minister Zdrowia informuje, iż dotychczas nie wydano zgód na refundację wnioskowanego produktu leczniczego, obecnie jest jedno postępowanie w toku, a koszt za opakowanie produktu Pentatop, 100 kapsułek á 100 mg wynosi 350 zł netto. Jednocześnie poinformowano, że we wskazaniu alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi nie było sprowadzanych innych produktów leczniczych w ramach importu docelowego.

### Problem zdrowotny

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 (alergicznego lub niealergicznego). 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 rż.), a nietolerancja dodatków do pokarmów – u 0,01-0,23% populacji. Częstość występowania anafilaksji (niezależnie od przyczyny anafilaksji) szacuje się na 40-500/1 mln osobołat (Europa, USA). W ~10% przypadków reakcja anafilaktyczna jest ciężka i przebiega z hipotensją, a do 2% takich reakcji kończy się zgonem.

Do głównych przyczyn alergicznego anafilaksji należą: leki (34%), pokarmy (31%), jady owadów błonkoskrzydłych (20%), białka podawane pozajelitowo, alergeny wziewne, lateks. W ~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 substancje czynne: **adrenalinum, cetirizini dihydrochloridum, cetirizinum, levocetirizini dihydrochloridum** oraz **lotaradinum**.

Z dodatkowych informacji przesłanych przez MZ wynika, że w ramach importu docelowego we wskazaniu alergia pokarmowa (szersze niż aktualnie oceniane) w latach 2016-2020 sprowadzano produkt leczniczy Nalcrom, w którym substancja czynna jest taka sama jak w leku Pentatop, tj. kromoglikan sodu (natrii cromoglicas). Leki te mają tę samą dawkę substancji czynnej (100 mg), natomiast produkt Pentatop ma postać twardych kapsułek, a produkt Nalcrom postać tabletek.

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

Natomiast w leczeniu anafilaksji zaleca się stosowanie: adrenaliny, antagonistów receptora H<sub>1</sub> i receptora H<sub>2</sub>, systemowych GKS, płynów we wlewie i tlenu.

### **Rekomendacje kliniczne**

Odnaleziono 5 dokumentów dotyczących leczenia alergii pokarmowej oraz anafilaksji. W większości wytycznych kromoglikan sodu jest wymieniany jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu przewlekłych objawów alergii pokarmowych. Natomiast brak jest odniesienia do jego zastosowania w alergii pokarmowej powikłanej wstrząsem anafilaktycznym.

### **Rekomendacje refundacyjne**

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania leku Pentatop we wnioskowanym wskazaniu.

### **Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa**

W ramach wyszukiwania nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia.

Wśród analizowanych badań znalazły się natomiast badania RCT dotyczące zastosowania kromoglikanu sodu w populacji szerszej niż wnioskowana tj. w alergiach pokarmowych (bez powikłania wstrząsami anafilaktycznymi).

Badania RCT *Businco 1986*, *Žur 2001* i *Gerrard 1979* wykazały skuteczność kromoglikanu sodu w łagodzeniu objawów i ostrości alergii pokarmowej u dzieci, natomiast w badaniach RCT *Dannaeus 1977* i *Daugbjerg 1984* nie wykazano korzyści ze stosowania kromoglikanu sodu.

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

### **Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

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

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

- 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.

Dodatkowo podano informacje, że zarówno cena produktu leczniczego Pentatop jak i produktu leczniczego Nalcrom wynosi 350 zł netto (cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową).

Do dnia przekazania materiałów, do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów klinicznych, stąd niemożliwe było oszacowanie populacji docelowej, a co za tym idzie wpływ na wydatki płatnika.

Należy nadmienić, że z danych przekazanych przez MZ wynika, że w toku jest jeden wniosek dotyczący pacjenta pediatrycznego. Z uwagi na brak danych odnośnie wieku pacjenta nie jest możliwe określenie potencjalnego zużycia wnioskowanego produktu leczniczego (dawkowanie uzależnione jest od wieku pacjenta).

## 10. Źródła

### Problem zdrowotny

**Szczeklik 2018** Bartuzi Z, Horvath A. Rozdz. III.M.1, Nadwrażliwość pokarmowa – informacje ogólne. Kruszewski J. Rozdz. VIII.C, Anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny. W: Interna Szczeklika 2018. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018

### Badania

**Businco 1986** Businco L, Benincori N, Nini G, Businco E, Cantani A, De Angelis M. Double-blind crossover trial with oral sodium cromoglycate in children with atopic dermatitis due to food allergy. *Ann Allergy* 1986;57:433–438.

**Dannaeus 1977** Dannaeus A, Foucard T, Johansson SG. The effect of orally administered sodium cromoglycate on symptoms of food allergy. *Clin Allergy* 1977;7:109–115.

**Daugbjerg 1984** Daugbjerg PS, Bach-Mortensen N, Osterballe O. Oral sodium cromoglycate treatment of atopic dermatitis related to food allergy. *Allergy* 1984;39:535–541.

**Gerrard 1977** Gerrard JW. Oral cromoglycate: its value in the treatment of adverse reactions to foods. *Ann Allergy* 1979;42:135–138

**Żur 2001** Żur E, Kaczmarski M. Kromoglikan disodowy w leczeniu nadwrażliwości pokarmowej u dzieci do 3 roku życia. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2001, 11, 63: 228-232

### Rekomendacje kliniczne

**AAAAI 2014** Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, Nadeau K, Nowak-Wegrzyn A, Oppenheimer J, Perry TT, Randolph C, Sicherer SH, Simon RA, Vickery BP, Wood R; Joint Task Force on Practice Parameters, Bernstein D, Blessing-Moore J, Khan D, Lang D, Nicklas R, Oppenheimer J, Portnoy J, Randolph C, Schuller D, Spector S, Tilles SA, Wallace D; Practice Parameter Workgroup, Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, Nadeau K, Nowak-Wegrzyn A, Oppenheimer J, Perry TT, Randolph C, Sicherer SH, Simon RA, Vickery BP, Wood R. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Nov;134(5):1016-25.e43. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.013. Epub 2014 Aug 28. PMID: 25174862.

**EAACI 2014** Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, duToit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halcken S, Hickstein L, Høst A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I, Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, Vlieg-Boerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K, Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014 Aug;69(8):1008-25. doi: 10.1111/all.12429. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24909706.

**NIAID 2010** NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Lucciolli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwanger JM. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Dec;126(6 Suppl):S1-58. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.007. PMID: 21134576; PMCID: PMC4241964.

**Kaczmarski 2011** Kaczmarski M. et al. Alergia pokarmowa u dzieci i młodzieży. Polskie stanowisko Część II – Diagnostyka i leczenie. *STANDARDY MEDYCZNE/PEDIATRIA*, 2011, T. 9, 31–56 <https://www.standardy.pl/artykuly/id/293#> (dostęp: 05.01.2021)

**Panaszek 2012** Panaszek B. Nadwrażliwość alergiczna na pokarmy – zasady postępowania i podstawy terapii. *Medycyna po dyplomie.* 2012. [https://podyplomie.pl/medycyna/10637\\_nadwrazliwosc-alergiczna-na-pokarmy-zasady-postepowania-i-podstawy-terapii](https://podyplomie.pl/medycyna/10637_nadwrazliwosc-alergiczna-na-pokarmy-zasady-postepowania-i-podstawy-terapii) (dostęp: 05.01.2021)

### Pozostałe źródła

**ChPL Pentatop** Charakterystyka Produktu Leczniczego Pentatop  
Podmiot odpowiedzialny: Pädia GmbH <https://portal.dimdi.de/amgui-off/am/docoutput/additionalDocDownload.xhtml?dntObjId=4f264782-9c74-4023-8401-3f51a0ea24da> – akt. 09.2020 [dostęp: 04.01.2021]  
Podmiot odpowiedzialny: LOXAVET pharma GmbH  
<https://portal.dimdi.de/amgui-off/am/docoutput/additionalDocDownload.xhtml?dntObjId=464a233a-26c3-5f3d-e053-0b0c10acfe1c> – akt. 05.2016 [dostęp: 04.01.2021]

**REK 229/2014** 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.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/197/REK/RP\\_229\\_2014\\_nalcrom.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/197/REK/RP_229_2014_nalcrom.pdf)

**REK 63/2017** Rekomendacja nr 63/2017 z dnia 27 października 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nalcrom (natrii cromoglicas), kapsułki a 100 mg, we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry, zapalenie jelit.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/130/REK/RP\\_63\\_2017\\_Nalcrom.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/130/REK/RP_63_2017_Nalcrom.pdf)

**SRP 301/2014** 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  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/197/SRP/U\\_36\\_599\\_141013\\_stanowisko\\_301\\_Nalcrom\\_import.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/197/SRP/U_36_599_141013_stanowisko_301_Nalcrom_import.pdf)

**SRP 108/2017** Stanowisko Rady Przejrzystości na 108/2017 z dnia 23 października 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nalcrom (natrii cromoglicas) we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/130/SRP/U\\_41\\_439\\_stanowisko\\_108\\_NALCROM\\_import\\_do\\_celowy.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/130/SRP/U_41_439_stanowisko_108_NALCROM_import_do_celowy.pdf)



## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 30.11.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#30	#18 OR #27 Filters: English, Polish	19
#29	#18 OR #27 Filters: English	19
#28	#18 OR #27	20
#27	#3 and #6 and #11 Filters: Clinical Trial, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial	5
#12	#3 and #6 and #11	110
#18	#12 AND #17	17
#17	trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract]	8,309,390
#11	#8 OR #10	38,029
#10	"anaphylaxis"[MeSH Terms]	21,170
#8	anaphyla*	38,029
#6	#4 or #5	576,649
#5	"food hypersensitivity"[MeSH Terms]	20,656
#4	food[Title/Abstract] OR allergy[Title/Abstract] OR allergies[Title/Abstract] OR hypersensitivity[Title/Abstract] OR hypersensitivities[Title/Abstract]	572,248
#3	#1 or #2	5,599
#2	"cromolyn sodium"[MeSH Terms]	4,079
#1	cromoglicic[Title/Abstract] OR cromolyn[Title/Abstract] OR cromoglycate[Title/Abstract] OR cromoglicate[Title/Abstract] OR pentatop[Title/Abstract]	4,169

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 30.11.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(cromoglicic or cromolyn or cromoglycate or cromoglicate or pentatop).ab,kw,ti.	4998
2	exp cromoglycate disodium/	15266
3	1 or 2	15795
4	(food or allergy or allergies or hypersensitivity or hypersensitivities).ab,kw,ti.	718540
5	exp food allergy/	36154
6	4 or 5	724517
7	"anaphyla*".af.	66378
8	exp anaphylaxis/	44974
9	7 or 8	66378
10	3 and 6 and 9	327
11	(trial or study).ab,kw,ti.	10922254
12	10 and 11	51
13	limit 10 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	31
14	12 or 13	77
15	limit 14 to (english or polish)	71

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 30.11.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(cromoglicic OR cromolyn OR cromoglycate OR cromoglicate OR pentatop):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1481
#2	MeSH descriptor: [Cromolyn Sodium] explode all trees	708
#3	#1 OR #2	1481

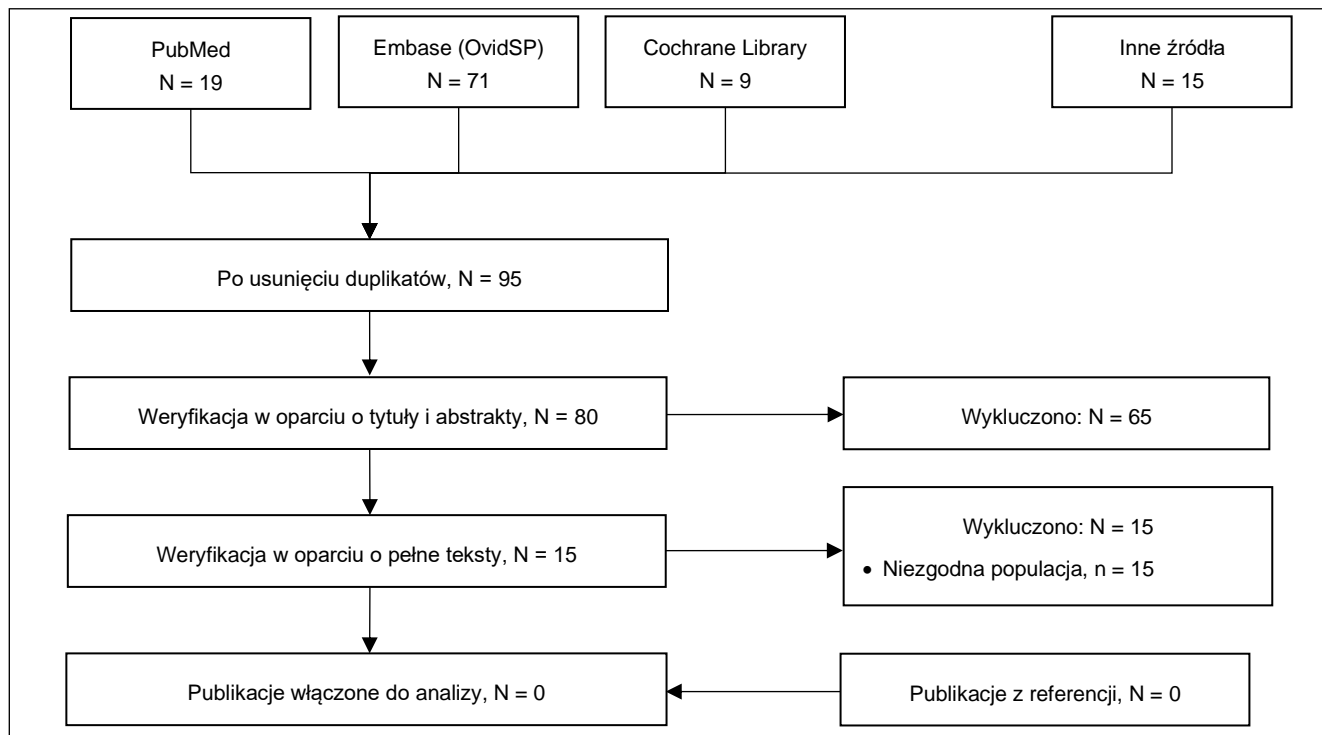
---

#4	(food OR allergy OR allergies OR hypersensitivity OR hypersensitivities):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	64338
#5	MeSH descriptor: [Food Hypersensitivity] explode all trees	954
#6	#4 OR #5	64338
#7	(anaphylaxis OR anaphylactic) (Word variations have been searched)	2224
#8	MeSH descriptor: [Anaphylaxis] explode all trees	187
#9	#7 OR #8	2221
#10	#3 AND #6 AND #9	9



## 11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

### Diagram selekcji badań PRISMA



### Lista publikacji wykluczonych

L.p.	Referencja	Przyczyna wykluczenia
1.	Businco L, Benincori N, Nini G, Businco E, Cantani A, De Angelis M. Double-blind crossover trial with oral sodium cromoglycate in children with atopic dermatitis due to food allergy. <i>Ann Allergy</i> 1986;57:433–438.	<u>Niezgodna populacja:</u> pacjenci bez wstrząsu anafilaktycznego (wykluczano pacjentów ze wstrząsem anafilaktycznym w historii lub nie zawarto w badaniu informacji o wystąpieniu wstrząsu anafilaktycznego)
2.	Burks AW, Sampson HA. Double-blind placebo-controlled trial of oral cromolyn in children with atopic dermatitis and documented food hypersensitivity. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 1988;81:417–423.	
3.	Businco,L., Cantani,A., Benincori,N., Perlini,R., Infussi,R., De,A.M., and Businco,E. (1983): Effectiveness of oral sodium cromoglycate (SCG) in preventing food allergy in children. <i>Ann.Allergy</i> , 51:47-50.	
4.	Businco L., Cantani A., Meglio P., Giampietro P.G. (1989) Sodium Cromoglycate in the Management of Food Allergy in Children. In: Harms H.K., Wahn U. (eds) <i>Food Allergy in Infancy and Childhood</i> . Springer, Berlin, Heidelberg. <a href="https://doi.org/10.1007/978-3-642-74357-3_20">https://doi.org/10.1007/978-3-642-74357-3_20</a>	
5.	Businco,L. and Cantani,A. (1991): Oral sodium cromoglycate in the management of atopic dermatitis in children. <i>Allergy Proc.</i> , 12:333-338.	
6.	Dannaeus A, Foucard T, Johansson SG. The effect of orally administered sodium cromoglycate on symptoms of food allergy. <i>Clin Allergy</i> 1977;7:109–115.	
7.	Daugbjerg PS, Bach-Mortensen N, Osterballe O. Oral sodium cromoglycate treatment of atopic dermatitis related to food allergy. <i>Allergy</i> 1984;39:535–541.	
8.	Ellul-Micallef R. Effect of oral sodium cromoglycate and ketotifen in fish-induced bronchial asthma. <i>Thorax</i> 1983; 38:527–530.	
9.	Gerrard JW. Oral cromoglycate: its value in the treatment of adverse reactions to foods. <i>Ann Allergy</i> 1979;42:135–138.	
10.	Nizami,R.M., Lewin,P.K., and Baboo,M.T. (1977): Oral cromolyn therapy in patients with food allergy: a preliminary report. <i>Ann.Allergy</i> , 39:102-105.	
11.	Pacor,M.L., Peroli,P., Favari,F., and Lunardi,C. (1992): Controlled study of oxatomide vs disodium chromoglycate for treating adverse reactions to food. <i>Drugs Exp.Clin.Res.</i> , 18:119-123.	
12.	Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. Effects of oral cromolyn on nasal response due to foods. <i>Arch Otolaryngol Head Neck Surg</i> 1989; 15:1238-43.	
13.	Vaz GA, Tan LK-T, Gerrard JW. Oral cromoglycate in treatment of adverse reactions to foods. <i>Lancet</i> 1978; i: 1066-8.	
14.	Żur E, Kaczmarski M. Kromoglikan disodowy w leczeniu nadwrażliwości pokarmowej u dzieci do 3 roku życia. <i>Polski Merkuriusz Lekarski</i> , 2001, 11, 63: 228-232	
15.	Żur E, Kaczmarski M et al. The effectiveness of oral sodium cromoglycate in the treatment of food allergy in children. <i>Przegląd Pediatryczny</i> 2002;32:300–307.	