



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Pentatop (kromoglikan sodu)
we wskazaniu

alergia pokarmowa, w przypadku której nie można uniknąć
alergenów mimo zastosowania diety eliminacyjnej

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

nr: OT.4211.18.2021

Data ukończenia: 29 czerwca 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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U.2020.0.1913)

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: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U.2019.0.1781) art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) 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.U.E.L119 z dnia 4 maja 2016 r.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U.2020.0.1913)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AZS	atopowe zapalenie skóry
BAT	test aktywacji bazofilów (ang. basophil activation test)
BMK	białka mleka krowiego
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EoE,	eozyfilowe zapalenie przełyku (ang. eosinophilic esophagitis)
FDEIA	alergia pokarmowa wywołana wysiłkiem fizycznym (ang. food-dependent exercise-induced anaphylaxis)
FEV1	wymuszona objętość wydechu w ciągu 1 sekundy (ang. forced expiratory volume in 1 second)
GKS	glikokortykosteroidy
IgE	immunoglobuliny E
kDa	kilodalton, jednostka masy atomowej
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U.2021.0.974)
MZ	Minister Zdrowia
NIAID	The National Institute of Allergy and Infectious Diseases
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OAS	zespół alergii jamy ustnej (ang. oral allergy syndrome)
OFC	doustna próba prowokacji pokarmowej (ang. oral food challenge)
PLC	placebo
RAST	test radioalergoseparacji (ang. radio-allergosorbent test)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized controlled trial)
SCG	kromoglikan sodu (ang. sodium cromoglicate)
SIA	swoista immunoterapia alergenowa
sIgE	swoiste IgE
SPT	punktowe testy skórne
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach – <i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i> 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
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2021.0.523)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
UVA	promieniowanie ultrafioletowe A

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Liczebność populacji wnioskowanej.....	12
4. Interwencja oceniana	13
4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce	14
5. Opinie ekspertów klinicznych	15
6. Rekomendacje	16
6.1. Rekomendacje kliniczne	16
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	20
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	20
7. Wskazanie dowodów naukowych	23
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	23
7.2. Opis badań włączonych do analizy	24
7.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	25
7.4. Dodatkowe informacje	29
7.5. Podsumowanie poprzednich raportów	30
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	32
9. Kluczowe informacje i wnioski	33
10. Źródła.....	36
11. Załączniki.....	39
11.1. Ulotka produktu leczniczego Pentatop (tłumaczenie DE → PL).....	39
11.2. Strategie wyszukiwania publikacji	42

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT</i>	2021-05-12
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLD.45340.3011.2020.13.SG

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Pentatop (kromoglikan sodu), kapsułki twarde à 100 mg, we wskazaniu: alergia pokarmowa, w przypadku której nie można uniknąć alergenów mimo zastosowania diety eliminacyjnej – leczenie wspomagające pacjentów pediatrycznych, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U.2021.0.974).

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.2021.0.523)

- 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 à 100 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- alergia pokarmowa, w przypadku której nie można uniknąć alergenów mimo zastosowania diety eliminacyjnej – leczenie wspomagające pacjentów pediatrycznych
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 12 maja 2021 r., znak: PLD.45340.3011.2020.13.SG (data wpływu do AOTMiT 12 maja 2021 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.2021.0.523), zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

- **Pentatop (kromoglikan sodu)**, kapsułki twarde à 100 mg,

we wskazaniu:

- **alergia pokarmowa, w przypadku której nie można uniknąć alergenów mimo zastosowania diety eliminacyjnej – leczenie wspomagające pacjentów pediatrycznych.**

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4¹ ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U.2021.0.974). 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 jako leczenie wspomagające pacjentów pediatrycznych. Minister Zdrowia informuje, iż dotychczas **nie wydano** zgód na refundację wnioskowanego produktu leczniczego, koszt za opakowanie produktu Pentatop wynosi 350 zł netto. Jednocześnie poinformowano, że w analizowanym wskazaniu (alergia pokarmowa) w ramach importu docelowego sprowadzano produkt leczniczy Nalcrom, posiadający w składzie identyczną substancję czynną – kromoglikan sodu.

¹ Dopuszczenie do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia produktów leczniczych sprowadzonych z zagranicy, może być wydane jeżeli ich zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, pod warunkiem że dany produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w kraju, z którego jest sprowadzany, i posiada aktualne pozwolenie dopuszczenia do obrotu, z zastrzeżeniem ust. 3 i 4 (import docelowy), (3) nie dopuszcza się produktów leczniczych w odniesieniu do których wydano decyzję o odmowie wydania pozwolenia, odmowie przedłużenia okresu ważności pozwolenia, cofnięcia pozwolenia, oraz zawierających tę samą lub te same substancje czynne, tę samą dawkę i postać co produkty lecznicze, które otrzymały pozwolenie i są dostępne w obrocie, (4) jak również produktów leczniczych, które z uwagi na bezpieczeństwo ich stosowania oraz wielkość importu powinny być dopuszczone do obrotu zgodnie z art. 3 dopuszczenie produktów leczniczych do obrotu ust. 1.

3. Problem zdrowotny

Alergia pokarmowa

Definicja

Według Panelu Ekspertów Narodowego Instytutu Alergologii i Chorób Zakaźnych 2010, alergia pokarmowa jest definiowana jako „niekorzystny efekt zdrowotny wynikający ze specyficznej odpowiedzi immunologicznej, która występuje w sposób powtarzalny po ekspozycji na dany pokarm”. Obiektywnie potwierdzone objawy podmiotowe lub przedmiotowe alergii pokarmowej wywołane są przez spożycie określonego pokarmu lub składnika pokarmowego w dawce tolerowanej przez zdrowe osoby. 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.

Źródło: Szczeklik 2018, Baker 2018

Klasyfikacja, patogeneza i objawy kliniczne

Podstawą klasyfikacji niepożądanych reakcji alergicznych na pokarm jest uwzględnienie mechanizmów patofizjologicznych, które odpowiadają za powstawanie określonych objawów klinicznych. Drogą do lepszego zrozumienia patogenety choroby, co ma zasadnicze znaczenie w prawidłowej diagnozie i leczeniu pacjentów, jest podział alergii pokarmowej na fenotypy i endotypy.

Fenotyp to dowolna obserwowalna charakterystyczna cecha, taka jak morfologia, rozwój, właściwości biochemiczne lub fizjologiczne, bez wpływu na mechanizm patofizjologiczny.

Endotyp jest podtypem fenotypu i jest zdefiniowany przez jednolity, spójny i odrębny mechanizm funkcjonalny.

Biorąc pod uwagę fenotypy alergii pokarmowej, termin ten obejmuje zatem zarówno alergie, w których pośredniczą immunoglobuliny E (IgE) – alergia klasyczna, krzyżowa, uczulenie powietrzno pochodne, zespół galaktozy- α -1,3 galaktozy (alfa-gal) oraz uczulenie niereaktywne; jak i alergie pokarmowe niezależne od IgE.

Źródło: Baker 2018

Alergia IgE zależna – klasyczna

U pacjentów z klasycznym fenotypem alergii pokarmowej przyjmowanie pokarmu drogą doustną lub kontakt ze skórą prowadzi do utraty lub braku rozwoju tolerancji, co skutkuje typowymi oznakami i objawami reakcji alergicznej. W stanie tolerancji komórki dendrytyczne w jelicie i skórze przenoszą antygen do regionalnych węzłów chłonnych pozwalając na indukcję limfocytów T regulatorowych. Sieciowanie swoistych IgE w alergii pokarmowej na komórkach tucznych i bazofilach prowadzi do uwolnienia mediatorów zapalnych, co skutkuje ogólnoustrojowymi objawami klasycznej alergii pokarmowej, w tym pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym, nieżytem nosa i spojówek, skurczem oskrzeli, ostrym skurczem przewodu pokarmowego, niedociśnieniem, zawrotami głowy, skurczem macicy, a w najcięższych przypadkach wstrząsem anafilaktycznym.

W ramach fenotypu klasycznego rozpoznajemy 5 endotypów: uporczywy, przejściowy, alergię pokarmową wywołaną wysiłkiem fizycznym (FDEIA), alergię na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub aspirynę oraz alergię zależną od alkoholu.

Endotyp uporczywy odnosi się do pacjentów, z przetrwałą alergią pokarmową, którzy z niej nie „wyrastają”. Przykładem jest szacunkowy ponad 80% odsetek dzieci z alergią na orzeszki ziemne, orzechy i owoce morza, który będzie miał alergię pokarmową przez całe życie. Jest to sprzeczne z endotypem przejściowym, w którym oczekuje się, że większość pacjentów z wiekiem straci reaktywność kliniczną. Warto zauważyć, że większość pacjentów z alergią na mleko i jajka może tolerować te pokarmy, gdy są intensywnie podgrzewane. Uważa się, że ci pacjenci tolerują pokarmy, ponieważ rozwijają przeciwciała IgE przede wszystkim przeciwko epitopom konformacyjnym, które po ekspozycji na wysoką temperaturę (tj. pieczenie), ulegają zmianie w ich trzeciorzędowej strukturze. Uważa się również, że alergenne białka mogą agregować w tych warunkach, a zatem być mniej dostępne dla przeciwciał IgE na komórkach efektorowych (komórki tuczne, bazofile, dendrytyczne).

Inne endotypy są definiowane przez czynniki wzmacniające przebieg reakcji (kofatory) po uprzednim spożyciu alergenu pokarmowego. Do najbardziej znanego kofaktora reakcji alergicznych należy wysiłek fizyczny (FDEIA). W endotypie FDEIA intensywne ćwiczenia w ciągu 2-4 godzin od spożycia określonego pokarmu wywołują pokrzywkę lub anafilaksję, choć opisywano także przypadki anafilaksji, gdy spożycie pokarmu było poprzedzone wysiłkiem. FDEIA najczęściej dotyczy młodych dorosłych, chociaż może wystąpić w każdym wieku. Jest to jedna

z najgroźniejszych postaci alergii pokarmowej i stanowi 5-15% wszystkich epizodów anafilaksji. Pokarmem najczęściej kojarzonym z tym zaburzeniem jest pszenica i skorupiaki. Wielu autorów twierdzi, że u podłoża nasilenia reakcji alergicznych leży wzrost przepuszczalności błony śluzowej przewodu pokarmowego, co powoduje zwiększoną absorpcję alergenów, a także relatywnie zwiększoną ekspozycję organizmu na poszczególne epitopy. W przypadku wysiłku fizycznego dochodzi do wzrostu temperatury przewodu pokarmowego, a także procesów stresu oksydacyjnego, co może powodować przerwanie połączeń białkowych w nabłonku jelit. Niesterydowe leki przeciwzapalne mogą być kofaktorem w 22-58% przypadków anafilaksji związanej z pokarmem. W mechanizmie działania NLPZ istotną rolę odgrywają postaglandyny, które wpływają na ochronę i odbudowę błony śluzowej jelit. Leki z tej grupy farmakoterapeutycznej, powodując inhibicję prostaglandyn, zwiększają wrażliwość śluzówki na sok żołądkowy i żółć. Inne leki, które mogą mieć wpływ na przebieg reakcji anafilaktycznych to statyny, β -blokery, ACE-inhibitory, a także inhibitory pompy protonowej (IPP). Warto podkreślić, że niektóre alergeny są wrażliwe na działanie kwasu solnego, wobec czego stosowanie IPP, które zmniejszają kwaśność treści żołądkowej, spowalnia rozkład potencjalnych epitopów i wtórnie może zwiększyć ekspozycję na alergeny. β -blokery i ACE-inhibitory wg wielu autorów mają znaczenie jako czynniki pogarszające przebieg, szczególnie niekorzystne jest stosowanie ich jednocześnie.

Źródło: Baker 2018, Ukleja-Sokołowska 2019

Alergia IgE zależna – krzyżowa

Alergia pokarmowa o fenotypie krzyżowym jest niezależną jednostką bez wyraźnych endotypów, w przebiegu której pacjenci mogą wykazywać oznaki uczulenia na inne pokarmy w wyniku wspólnych epitopów alergenów. Podobieństwo budowy różnych alergenów prowadzi do zjawiska, w którym przeciwciała klasy IgE powstałe w wyniku kontaktu z jednym alergenem rozpoznają i wiążą białko o zbliżonej budowie z innego źródła alergenowego. Przykładem tego są rośliny strączkowe, a zwłaszcza orzeszki ziemne, łubin i soja. Obecnie szacuje się, że około 10% dzieci z alergią na orzeszki ziemne zareaguje na soję i inne rośliny strączkowe. Podobne zjawisko zaobserwowano u pacjentów z alergią na białko mleka krowiego, którzy zarazem mają zwiększone ryzyko uczulenia na mleko innych zwierząt kopytnych, dlatego pacjentowi z potwierdzoną alergią należy odradzać próbowanie mleka koziego czy owczego. Oprócz tych klasycznych przykładów istnieją inne powszechnie obserwowane wzorce reaktywności krzyżowej, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Ryzyko reakcji krzyżowych dla różnych alergenów

Pokarm	Reakcja krzyżowa	Odsetek reagujących
pokarmy zwierzęce		
jajo kurze	mięso kurze	<5%
mleko krowie	cielęcina/wołowina	~10%
mleko krowie	mleko kozie i owcze	~90%
cielęcina/wołowina	jagnięcina	~50%
ryby	inne gatunki ryb	~50%
pokarmy roślinne		
orzeszki ziemne	rośliny strączkowe	<10%
soja	rośliny strączkowe	<5%
pszenica	inne zboża	~25%
orzeszki ziemne	orzechy	~30%
orzechy włoskie	inne orzechy	>50%

Źródło: Baker 2018, Szczeklik 2018

Alergia IgE zależna – uczulenie powietrzno pochodne

W przeciwieństwie do wyżej wymienionych fenotypów, w których uczulenie na antygen pokarmowy występuje po spożyciu pokarmu, zaobserwowano, że pacjenci mogą być uczuleni na pokarm poprzez ekspozycję na homologiczne pyłki roślinne lub białka pokarmowe znajdujące się w powietrzu. W ramach tego fenotypu zidentyfikowano dwa endotypy:

- miejscowe reakcje pojawiające się po spożyciu pokarmów krzyżowo reagujących z alergenami pyłków roślin u chorych uczulonych na te pyłki (zespół alergii jamy ustnej, OAS)
- oraz reakcje ogólnoustrojowe na aerozolowane formy antygenów specyficznych dla żywności.

W OAS pacjenci zgłaszają objawy, które są w dużej mierze zlokalizowane w części ustnej gardła. Powszechnie uczulające alergeny to surowe jabłka, migdały, orzechy laskowe, orzeszki ziemne u pacjentów z alergią na pyłki brzozy; melony, banany i kiwi u pacjentów z alergią na ambrozję; oraz melon i pomidor u pacjentów z alergią na trawy. Pomocne w celu uniknięcia reakcji alergicznej jest obieranie owocu, ponieważ homologiczne białka skoncentrowane są pod skórą oraz poddanie obróbce termicznej.

Źródło: Baker 2018

Alergia IgE zależna – zespół alfa-gal

Alergia na cząsteczkę węglowodanu alfa-gal wywołana jest posiłkiem złożonym z wołowiny, wieprzowiny lub jagnięciny spożytym na kilka godzin przed reakcją. Przyczyną alergii jest reakcja na cukier alfa-gal obecny w mięsie tych ssaków. Chociaż w reakcjach tych pośredniczy IgE, postępowanie różnicowe w stosunku do klasycznego fenotypu następuje na podstawie występowania szeregu nietypowych cech. Przede wszystkim należy zauważyć, że alfa-gal jest węglowodanem, w przeciwieństwie do ogromnej większości klinicznie istotnych epitopów w alergii pokarmowej, którymi są glikoproteiny. Ponadto, w przeciwieństwie do klasycznego fenotypu, w którym uczulenie występuje po spożyciu alergennego pokarmu, dotychczasowe badania silnie przemawiają za faktem, że pierwotną przyczyną choroby, może być wcześniejsze ukąszenie przez kleszcza, który może posiadać w swoim przewodzie pokarmowym przeciwciała wobec alfa-gal. W przeciwieństwie do klasycznej alergii IgE-zależnej, w której objawy pojawiają się zwykle w ciągu kilku minut po spożyciu, pacjenci zgłaszają opóźnione objawy 3 do 6 godzin po spożyciu posiłku zawierającego mięso. W konsekwencji tego opóźnienia kliniczne objawy alergii mogą być dość poważne, przejawiając się objawami skórными (93%), następnie sercowo-naczyniowymi (30%), żołądkowo-jelitowymi (28%) i oddechowymi (25%).

Źródło: Baker 2018, Buczyłko 2017

Alergia IgE zależna – niereaktywna

Ostatnim fenotypem nadwrażliwości na pokarmy zależnej od IgE, który należy wziąć pod uwagę, jest typ niereaktywny. Pacjenci ci wykazują potencjalne objawy alergii pokarmowej na podstawie co najmniej 1 dodatniego wyniku testu swoistych IgE pokarmowych.

Jednak w przypadku klinicznej historii spożycia bez objawów lub pomyślnego przejścia doustnej próby prowokacji pokarmowej (OFC) jest jasne, że pokarm jest tolerowany i nie aktywuje reakcji alergicznej. Mechanizm, dzięki któremu niektórzy pacjenci z przeciwciałami przeciwko sIgE mogą tolerować ten pokarm, podczas gdy inni nie, pozostaje nieznany. Pacjenci ci mogli w przeszłości mieć klinicznie reaktywną alergię pokarmową, ale z wiekiem wykazują łagodne resztkowe dodatnie reakcje sIgE po ustąpieniu klinicznej alergii.

Alergia IgE niezależna

W alergii pokarmowej niezależnej od IgE charakterystycznymi objawami są m.in.:

- atopowe zapalenie skóry, które zwykle pojawia się w okresie niemowlęcym i może mieć nawracający/remisyjny przebieg bez prowokacji alergenem,
- podrażnieniowe alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, które jest reakcją występującą najczęściej u osób, które często mają do czynienia z żywnością, w tym piekarzy, szefów kuchni, rzeźników, rybaków, rolników itp. Stan zapalny rozwija się w wyniku bezpośredniego toksycznego wpływu danej substancji na naskórek. Regularna ekspozycja oraz defekty funkcji bariery skórnej zwiększają predyspozycję do wystąpienia alergii kontaktowej, a pokarmy wywołujące zapalenie to m.in.: czosnek, cebula, owoce cytrusowe, ziemniaki, marchew, kukurydza i przyprawy. Chociaż żywność została zidentyfikowana jako rzadka przyczyna alergicznego kontaktowego zapalenia skóry to w przeciwieństwie do podrażnieniowego kontaktowego zapalenia skóry, może zajmować większy obszar skóry niż wynika to z kontaktu z czynnikiem drażniącym. W ostrej fazie zaburzeń pojawia się swędzenie, rumień, grudki i pęcherzyki, w fazie przewlekłej występuje suchość skóry, hiperkeratoza, a niekiedy szczeliny i nadmierne łuszczenie

skóry. Rozróżnia się również fototoksyczne kontaktowe zapalenie skóry, którego objawy pojawiają się w miejscach, w których doszło do kontaktu z pokarmem zawierającym substancję aktywowaną następnie pod wpływem światła UVA. Reakcja alergiczna objawia się rumieniem, pęcherzykami i pęcherzami i może pozostawić resztkowe zmiany pigmentacyjne. Substancjami uczulającymi są przede wszystkim produkty zawierające bergamotkę lub 5-metoksypsoralen,

- eozynofilowe zapalenie przełyku (EoE),
- zapalenie żołądka i jelit, zapalenie odbytnicy, zespół zapalenia jelit. Zapalenie odbytnicy wywołane białkiem pokarmowym jest pojawia się najczęściej w okresie niemowlęcym i objawia się smugami krwi zmieszanych ze śluzem w kale. Zespół zapalenia jelit wywołany białkiem pokarmowym dotyczy zazwyczaj dzieci w pierwszym roku życia. Spożycie pokarmu powoduje nawracające wymioty 1 do 4 godzin po karmieniu, czasami na tyle poważne, że prowadzi do znacznego odwodnienia, a nawet wstrząsu. Najczęstszymi czynnikami wyzwalającymi są mleko krowie i soja, ale odnotowano również ryż, owies, jajka i inne pokarmy.
- celiakia, w przebiegu której objawy obejmują ból brzucha, biegunkę i wzdęcia wywołane enteropatią; opryszczkowe zapalenie skóry; niedobory żywieniowe i ich następstwa oraz problemy neuropsychiatryczne. Uważa się, że w chorobie pośredniczy odpowiedź wrodzonego i adaptacyjnego układu odpornościowego na niestrawioną gliadynę wytwarzaną podczas rozkładu glutenu,
- zespół Heinera uważa się za rzadki stan, zwykle spowodowany spożyciem mleka. Objawy głównie dotyczą górnych dróg oddechowych (kaszel, świszczący oddech, krwioplucie i duszność; objawy żołądkowo-jelitowe, w tym wymioty, biegunka lub kolka; brak i niedokrwistość z niedoboru żelaza).

Źródło: Baker 2018

Epidemiologia

Dane sugerują, że alergie pokarmowe są problemem powszechnym i nasiliły się w ciągu ostatnich 2-3 dekad. 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.

Wydaje się, że alergie pokarmowe występują częściej w populacji pediatrycznej niż u dorosłych, 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 rozwinię się tolerancja w 1 r.ż., u 42% do 8 r.ż., a u 79% do 16 r.ż.). Lista pokarmów, które odpowiadają za większość poważniejszych chorób jest dość krótka, ponieważ obejmuje głównie orzeszki ziemne, orzechy, ryby, skorupiaki, jajka, mleko, pszenicę, soję i nasiona.

Należy jednak pamiętać, że częstość alergii zależy od uwarunkowań genetycznych oraz zmienności populacyjnej i różni się znacząco pomiędzy poszczególnymi krajami europejskimi, co stanowi trudność w uzyskaniu solidnych danych dotyczących rozpowszechnienia alergii pokarmowych.

Źródło: Szczeklik 2018, Sicherer 2017

W celu dostarczenia wiarygodnych szacunków dotyczących częstości występowania pokarmowych reakcji alergicznych, odnaleziono publikację Nwaru 2014, w której przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę na podstawie danych z 42 badań opublikowanych w Europie w latach 2000-2012.

Częstość występowania alergii pokarmowej na mleko krowie, jaja, pszenicę, soję, orzeszki ziemne, orzechy, ryby i skorupiaki wynosiło odpowiednio 0,6% (0,5-0,8), 0,2% (0,2-0,3), 0,1% (0,01-0,2), 0,3% (0,1-0,4), 0,2% (0,2-0,3), 0,5% (0,08-0,8), 0,1% (0,02-0,2) i 0,1% (0,06-0,3).

Alergia na mleko krowie i jaja była bardziej powszechna wśród młodszych dzieci, podczas gdy alergia na orzeszki ziemne, orzechy, ryby i skorupiaki była bardziej powszechna wśród starszej grupy pediatrycznej. Alergia na większość produktów spożywczych, z wyjątkiem soi i orzeszków ziemnych, wydaje się być bardziej powszechna w Europie Północnej. Subiektywna ocena przez pacjentów częstości występowania alergii na popularne pokarmy w Europie wahała się w ciągu życia od 0,1 do 6,0%.

Źródło: Nwaru 2014

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.

W wywiadzie z pacjentem należy wziąć pod uwagę występowanie m.in. chorób atopowych u najbliższych krewnych, związku ze spożywaniem pokarmu i powtarzalności dolegliwości po spożyciu tego pokarmu.

Badania laboratoryjne:

- badanie krwi – zwiększone stężenie alergenowo swoistych IgE (sIgE) w surowicy, pomiar całkowitego stężenia IgE w surowicy ma ograniczone znaczenie, oznaczenie liczby eozynofiliów we krwi obwodowej, test aktywacji bazofilów (BAT), test aktywacji mastocytów;
- punktowe testy skórne (SPT) – dodatni wynik jedynie sugeruje alergię pokarmową (jest dowodem uczulenia, ale nie jego przyczynowej roli w wywoływaniu objawów klinicznych).

Próba eliminacji:

- najprostszą i często przydatną w codziennej praktyce próbą diagnostyczną alergii na pokarmy jest dieta eliminacyjna;
- szybkie ustępowanie dolegliwości i objawów chorobowych stanowi potwierdzenie przyczynowej roli wyeliminowanych produktów spożywczych.

Próba prowokacyjna:

- doustna pokarmowa próba prowokacyjna (OFC) przeprowadzona metoda podwójnie ślepą z użyciem placebo jest złotym standardem diagnostycznym;
- inną metodą jest endoskopowy test prowokacji alergenem błony śluzowej żołądka i dwunastnicy;
- próby wykonuje się po ustąpieniu objawów chorobowych (eliminacja), optymalnie w szpitalu lub w ambulatorium, zwłaszcza gdy podejrzewa się reakcję anafilaktyczną – u pacjentów z zagrażającą życiu anafilaksją w wywiadzie próbę prowokacyjną wykonuje się tylko w ostateczności, gdy nie udało się ustalić rozpoznania innymi metodami (lub istnieją przesłanki, że rozwinęła się tolerancja);
- przed próbami należy wyeliminować podejrzewane pokarmy z diety na 7-14 dni (lub jeszcze wcześniej w przypadku niektórych IgE-niezależnych zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, np. eozynofilowego zapalenia przetyku, żołądka i jelit) oraz odstawić leki mogące wpływać na wyniki próby prowokacyjnej (m.in. leki przeciwhistaminowe i β -mimetyki);
- u pacjentów ze stosunkowo niskim poziomem IgE w surowicy i małymi bąblami w reakcji na SPT można wykonać OFC w celu odróżnienia fenotypu klasycznego od niereaktywnego.

Źródło: Szczeklik 2018, Sicherer 2017, Baker 2018

Przebieg i rokowanie

Pacjenci ze zdiagnozowaną alergią pokarmową wykazują dużą różnorodność pod względem obrazu klinicznego, naturalnej historii choroby i potencjału odpowiedzi na nowe terapie. To zróżnicowanie wśród pacjentów stanowi wyzwanie podczas edukowania pacjentów na temat historii naturalnego przebiegu ich stanu chorobowego i opracowywania odpowiedniego planu postępowania. Rokowanie zależy od rodzaju pokarmu: mleko, soja, jaja, pszenica – typowo rozwój tolerancji <2 r.ż.; orzechy, orzeszki ziemne, skorupiaki – typowo brak rozwoju tolerancji.

Źródło: Szczeklik 2018, Baker 2018

Leczenie

- Podstawą postępowania jest identyfikacja żywności odpowiedzialnej za wystąpienie objawów alergicznych oraz modyfikacja stylu życia (np. unikanie ćwiczeń i innych czynników wspomagających w czasie spożywania potencjalnych alergenów).
- 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.
- Trwają badania nad potencjalną rolą omalizumabu i mizoprostolu jako farmakoterapii zapobiegających objawom alergicznym.
- 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 alergenu.

Źródło: Szczeklik 2018, Baker 2018

3.1. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów klinicznych

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

Oszacowanie Agencji

Według badań przeprowadzonych przez Główny Urząd Statystyczny w 2009 roku, liczba osób dorosłych dotkniętych alergiami wynosiła 2 707 100, co stanowiło wówczas 8,5% społeczeństwa cierpiącego na choroby przewlekłe ogółem. W tej grupie mężczyźni stanowili 1 047 000 pacjentów (6,9%), a kobiety 1 660 000 (9,9%). W końcu 2009 roku ludność Polski liczyła ponad 38 173 000 osób, co wskazywałoby na rozpowszechnienie chorób alergicznych na poziomie 7,09%.

Alergia w aktywnej, objawowej postaci najczęściej występowała wśród młodzieży w wieku 15-19 lat i dotyczyła 9,3% mężczyzn oraz 13% kobiet. Spośród dzieci w wieku 0-14 lat, alergia występowała u 977 900 osób (17% populacji), najliczniej w przedziale wiekowym 5-9 lat.

Biorąc pod uwagę dane ze Szczeklik 2018 dotyczące epidemiologii, można założyć, że powyższe statystyki GUS obejmują osoby z subiektywnym odczuciem nietolerancji na żywność, natomiast ostateczna liczebność populacji z właściwie potwierdzoną alergią pokarmową będzie oscylowała w granicach 3% przypadków.

Zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego, pod koniec grudnia 2020 r. ludność Polski liczyła 38 265 000 osób². Zakładając stałe rozpowszechnienie obecnie pacjentów z alergiami różnego typu może być około 2,71 mln. Biorąc pod uwagę 3% odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiednimi badaniami alergią pokarmową, przekłada się to na około **81 tys. osób** z alergią pokarmową w Polsce.

Brak danych dotyczących rozpowszechnienia alergii pokarmowych, w przypadku których nie można uniknąć alergenów mimo zastosowania diety eliminacyjnej.

² Małgorzata Cierniak-Piotrowska, Agata Dąbrowska, Karina Stelmach, Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych, Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2020 r. Stan w dniu 30 grudnia.

https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/29/1/ludnosc._stan_i_struktura_oraz_ruch_naturalny_w_prz_ekroju_terytorialnym_na_31.12.2020.pdf

4. Interwencja oceniana

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Pentatop (kromoglikan sodu) (ChPL Pentatop)

Nazwa handlowa, postać i dawka	Pentatop, kapsułki twarde à 100 mg
Kod ATC	A07EB01, grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwalergiczne z wyłączeniem kortykosteroidów
Substancja czynna	kromoglikan sodu
Mechanizm działania	<p>Hamuje degranulację komórek tucznych po reakcji antygen-przeciwciała, tym samym hamując uwalnianie mediatorów zapalnych (w tym histaminę). Hamowanie degranulacji komórek tucznych odbywa się przez blokowanie kanałów wapniowych które są sprzężone z receptorem IgE</p> <p>Dodatkowo opisano, że po podaniu do ustnym nie dochodzi do wzrostu przepuszczalności błony śluzowej jelit, na skutek czego nie dochodzi do wzmożonego przejścia alergenów, specyficznych kompleksów immunologicznych i mediatorów.</p>
Wskazanie oceniane wg zlecenia MZ	Alergia pokarmowa w przypadku której nie można uniknąć alergenów mimo zastosowania diety eliminacyjnej – leczenie wspomagające pacjentów pediatrycznych
Wskazania zarejestrowane	Alergie pokarmowe, w przypadku których nie można uniknąć alergenów
Dawkowanie we wskazanym zarejestrowanym	<p><u>Niemowleta i dzieci w wieku od 2 mies. życia do 2 r.ż.:</u></p> <p>20-40 mg/kg masy ciała na dzień, w czterech równych dawkach pojedynczych, zawartość jednej kapsułki w razie potrzeby należy podzielić na kilka dawek;</p> <p><u>Dzieci w wieku 2-14 r.ż.:</u></p> <p>1 kapsułka cztery razy dziennie przed posiłkami; dawkę można zwiększyć do maksymalnie 200 mg substancji czynnej cztery razy dziennie; nie należy przekraczać dziennej dawki 40 mg na kg masy ciała;</p> <p><u>Dorośli i młodzież od 15 lat:</u></p> <p>2 kapsułki cztery razy dziennie przed posiłkami; dawkę można zwiększyć od 15 r.ż. do maksymalnie 2 000 mg substancji czynnej dziennie.</p> <p>Po osiągnięciu efektu terapeutycznego dawkę można stopniowo zmniejszać do minimum niezbędnego do utrzymania braku objawów.</p> <p>W niektórych przypadkach można zastosować stopniowe włączanie leku, zwiększając dawkę co dwa dni o ¼ ostatecznej dawki.</p>
Informacje dodatkowe	<p>Pełna ochrona przed objawami alergii pokarmowej często nie jest osiągnięta nawet za pomocą kapsułek Pentatop 100 mg, dlatego unikanie alergenów powinno być najwyższym priorytetem terapii. Pacjenci, którzy doświadczyli wstrząsu anafilaktycznego po spożyciu żywności w przeszłości, powinni powstrzymać się od spożywania danej żywności podczas leczenia kromoglikanem sodu.</p> <p>Stosowanie kapsułek Pentatop 100 mg nie jest obecnie zalecane u niemowląt w pierwszych dwóch miesiącach życia (dłużej w przypadku wcześniaków).</p> <p>Pentatop nie jest odpowiedni do leczenia ostrych napadów.</p>
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16.05.1990 (wydłużenie: 19.01.2007), Niemcy
Podmiot odpowiedzialny	LOXAVET pharma GmbH/ Pädia GmbH Von-Humboldt-Str. 1 64646 Heppenheim
Status leku sierocego (TAK/NIE)	Nie

4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ produkt Pentatop nie był dotychczas sprowadzany dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego.

Produkt leczniczy Pentatop był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT w 2020 r., ocena dotyczyła zbadania zasadności wydania zgody na refundację produktu leczniczego Pentatop (kromoglikan sodu) we wskazaniu nieco innym niż wnioskowane: alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi. Stanowisko Rady Przejrzystości jak i rekomendacja Prezesa Agencji była negatywna. W uzasadnieniu wskazano, iż Pentatop jak wskazano w Charakterystyce Produktu Leczniczego, nie jest odpowiedni do leczenia ostrych napadów alergii pokarmowej, brak jest również dowodów naukowych oraz rekomendacji wskazujących na zasadność stosowania kromoglikanu sodu w alergii pokarmowej powikłanej wystąpieniem wstrząsu.

Tabela 3. Wcześniejsze oceny Agencji

Nr i data wydania	Opinia RP/ Rekomendacja Prezesa
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości</p> <p>nr 4/2021</p> <p>z dnia 11 stycznia 2021 roku</p> <p><u>SRP/4/2021/Pentatop</u></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Pentatop (kromoglikan sodu), kapsułki twarde à 100 mg, we wskazaniu: alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Pacjenci, którzy doświadczyli wstrząsu anafilaktycznego po spożyciu żywności w przeszłości, powinni powstrzymać się od spożywania danej żywności, w tym również podczas leczenia kromoglikanem sodu. Pentatop nie jest również odpowiedni do leczenia ostrych napadów. Brak jest dowodów naukowych oraz rekomendacji wskazujących na zasadność stosowania kromoglikanu sodu w alergii pokarmowej powikłanej wystąpieniem wstrząsu.</p>
<p>Rekomendacja nr 4/2021</p> <p>z dnia 15 stycznia 2021 r</p> <p><u>REK/4 2021 Pentatop</u></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Pentatop (kromoglikan sodu) we wskazaniu: alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za niezasadne.</p>

Substancja czynna – kromoglikan sodu był oceniany dwukrotnie pod postacią produktu leczniczego Nalcrom:

- zlecenie nr BIP 197/2013: Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki à 100 mg we wskazaniu: alergia pokarmowa wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu; SRP 301/2014 oraz REK 229/2014 były **negatywne**. Z uwagi na brak wysokiej jakości badań klinicznych dotyczących stosowania kromoglikanu sodu w ocenianych wskazaniach, natomiast wyniki badań niższej jakości są niejednoznaczne, tylko jedna z ośmiu rekomendacji wskazuje na możliwy niewielki efekt kromoglikanu sodu w alergii pokarmowej jeden z ekspertów widzi miejsce ocenianej technologii w praktyce klinicznej w ramach uzupełnienia leczenia dietetycznego ciężkich postaci alergii.
- zlecenie nr BIP 130/2017: Nalcrom (natrii cromoglicas), kapsułki à 100 mg we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit; SRP 108/2017 oraz REK 63/2017 były **negatywne**. Brak dowodów dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa, które pojawiły się po 2014 roku.

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 dniu 21 czerwca 2021 r. przeszukano następujące strony internetowe:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne: www.pta.med.pl;
- European Academy of Allergy & Clinical Immunology: www.eaaci.org;
- National Institute for Health and Care Excellence: www.nice.org.uk;
- American Academy of Allergy, Asthma & Immunology: www.aaaai.org;
- Pubmed: www.pubmed.gov;
- Medycyna Praktyczna: www.mp.pl/artykuly/wytyczne.html;
- National Guideline Clearinghouse (NGC): <https://www.guideline.gov/>;
- Trip DataBase: www.tripdatabase.com

W wyniku przeszukiwania ww. medycznych baz danych i stron internetowych dotyczących aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono łącznie 4 dokumenty stanowiących rekomendacje krajowych, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu

Organizacja i rok (kraj/rejon)	Rekomendowane interwencje
<p>AAAAI 2014 (USA) Konflikt interesów: zgłoszony przez część autorów</p>	<p>Leczenie alergii pokarmowej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy przepisać ukierunkowaną dietę eliminacyjną, niezbędna jest także edukacja na temat prawidłowego przygotowywania posiłków i ryzyka ekspozycji na potencjalne źródło alergenów [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: C]. • Zaleca się konsultację z dietetykiem dla dorastających dzieci, u których diety eliminacyjne mogą wpływać na wzrost, a także dla pacjentów z wieloma alergiami pokarmowymi, słabymi parametrami wzrostu lub jednym i drugim. Klinicyści muszą być świadomi konsekwencji żywieniowych diet eliminacyjnych i niektórych leków, takich jak esomeprazol, zwłaszcza u dorastających dzieci. W szczególności identyfikacja alternatywnych źródeł wapnia i witaminy D w diecie ma kluczowe znaczenie dla pacjentów z alergią na mleko. [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: B]. • W ramach I linii leczenia anafilaksji – stosowanie adrenaliny [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: C]. • Adrenalina do samodzielnego wstrzykiwania powinna być łatwo dostępna dla pacjenta, należy także odpowiednio poinstruować pacjenta, opiekuna lub jedno i drugie o znaczeniu jej stosowania i samodzielnego podawania. [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: C.] • Dzieci z alergią pokarmową należy poddawać ocenie w regularnych odstępach czasu (1-2 lata), w zależności od wieku pacjenta i alergenu, aby ustalić, czy pacjent nadal jest uczulony. Jeśli alergja pokarmowa prawdopodobnie nie zmieni się w czasie, zaleca się okresową ponowną ocenę (2-5 lat), w zależności od alergii pokarmowej. [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: C]. • Wytyczne nie zalecają stosowania immunoterapii doustnej w leczeniu alergii pokarmowej z uwagi na niewystarczające dowody naukowe. [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: A]. <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. Brak jest natomiast zaleceń do stosowania kromoglikanu sodu w leczeniu anafilaksji wywołanej przez alergję pokarmową.</p> <p><i>Kategoria dowodów naukowych:</i> <i>Ia – dowody z metaanaliz i badań RCT</i> <i>Ib – dowody z co najmniej 1 badania RCT</i></p>

	<p><i>IIa – dowody z co najmniej 1 kontrolowanego badania klinicznego bez randomizacji</i></p> <p><i>IIb – dowody z co najmniej 1 innego rodzaju badania quasi eksperymentalnego</i></p> <p><i>III – dowody z badań nieeksperymentalnych opisowych, takich jak badania porównawcze</i></p> <p><i>IV – dowody ze sprawozdań lub komisji ekspertów lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów lub obu</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>A – oparte bezpośrednio na dowodach kategorii I</i></p> <p><i>B – oparte bezpośrednio na dowodach kategorii II lub ekstrapolowane zalecenie z dowodów kategorii I</i></p> <p><i>C – oparte bezpośrednio na dowodach kategorii III lub ekstrapolowane zalecenie z dowodów kategorii I lub II</i></p> <p><i>D – bezpośrednio oparte na dowodach kategorii IV lub ekstrapolowane zalecenie z dowodów kategorii I, II lub III</i></p> <p><i>Siła rekomendacji (panel ekspertów):</i></p> <p><i>Silna (StrRec) – korzyści z zalecanego podejścia wyraźnie przewyższają szkody (lub szkody wyraźnie przewyższają korzyści w przypadku silnej negatywnej rekomendacji); wysoka jakość dowodów naukowych;</i></p> <p><i>Umiarkowana (Mod) – korzyści przewyższają szkody (lub szkody przewyższają korzyści w przypadku negatywnej rekomendacji), ale jakość dowodów nie jest tak silna jak w przypadku silnej rekomendacji;</i></p> <p><i>Słaba (Weak) – jakość istniejących dowodów jest słaba (stopień D) lub dobrze przeprowadzone badania (stopień A, B lub C) wykazują niewielką wyraźną przewagę jednego podejścia nad drugim.</i></p>
<p>EAACI 2014 (Europa) Konflikt interesów: zgłoszony przez część autorów</p>	<p>Leczenie alergii pokarmowej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Istnieją dowody na korzyści wynikające z przyjmowania leków przeciwhistaminowych przez dzieci i dorosłych z ostrymi i niepowodującymi zagrożeniami życia objawami alergii pokarmowej [III, C]. • Nie zaleca się profilaktycznego stosowania leków przeciwhistaminowych [V, D]. • Stabilizatory komórek tucznych nie są zalecane do profilaktycznego leczenia alergii pokarmowej [III, C]. • Dieta eliminacyjna jest kluczowym postępowaniem w leczeniu alergii pokarmowej [IV, D]. • Pacjenci z alergią pokarmową, którzy są na długoterminowych dietach eliminacyjnych, powinni mieć dostęp do odpowiedniej porady dietetycznej, najlepiej przez dietetyka z kompetencjami w zakresie alergii pokarmowych, oraz regularne monitorowanie wzrostu u dzieci [IV, D]. • Preparaty wysoko hydrolizowanego mleka krowiego o udokumentowanej hipoalergicznosci mogą być zalecane jako pierwszy wybór w leczeniu alergii na mleko krowie, szczególnie u niemowląt i małych dzieci. Preparaty aminokwasowe można również polecić szczególnie dla podgrupy pacjentów z cięższymi objawami [I, A]. • Suplementy probiotyczne nie są zalecane w leczeniu alergii pokarmowej [I, D]. • Należy poinformować pacjentów i opiekunów, których pokarmów oraz w jaki sposób powinni unikać, jak rozpoznać późniejszą reakcję i jak sobie z nią radzić [V, D]. • Bezwzględne wskazania do automatycznego wstrzykiwania adrenaliny obejmują wcześniejszą anafilaksję na jakikolwiek pokarm, alergię pokarmową związaną z przewlekłą lub ciężką astmą oraz anafilaksję wywołaną wysiłkiem fizycznym [IV, D]. • Względne wskazania do automatycznych wstrzyknięć adrenaliny u osób z alergią pokarmową obejmują: przedłużające się alergie pokarmowe, łagodną do umiarkowanej reakcję alergiczną na orzeszki ziemne i/lub orzechy; łagodną do umiarkowanej reakcję na bardzo małe ilości żywności; oraz szczególnie wysokie ryzyko występujące w grupie nastolatków, młodych dorosłych mężczyzn oraz osób o ograniczonym dostępie do opieki medycznej [IV-V, C-D]. • Adrenalinę należy natychmiast podawać w przypadku objawów sercowo-naczyniowych i / lub objawów ze strony układu oddechowego, takich jak zmieniony głos, stridor (świst krtaniowy) lub skurcz oskrzeli uważany za indukowany alergią pokarmową [IV, C]. • Krótko działający beta-agoniści powinni być stosowani u wszystkich pacjentów z współistniejącą astmą i podawane w przypadku skurczu oskrzeli po podaniu adrenaliny [V, D]. • Pacjenci mogą otrzymywać glikokortykosteroidy w celu zapobiegania objawom ze strony układu oddechowego [V; D]. • Immunoterapia swoista wobec alergenu na pierwotne alergie pokarmowe jest obiecującym podejściem do leczenia immunomodulacyjnego (I), ale jest związana z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, w tym anafilaksji (I); dlatego nie jest obecnie zalecane rutynowe stosowanie kliniczne [III; C]. • Stosowanie anty-IgE w monoterapii lub w skojarzeniu ze swoistą immunoterapią nie jest obecnie rekomendowane w leczeniu alergii pokarmowej, choć stanowi obiecujący sposób leczenia [IV; D].

	<p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>I – przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania RCT</i></p> <p><i>II – kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji (np. badanie kohortowe)</i></p> <p><i>III – jedna grupa w badaniu nierandomizowana (np. przed i po)</i></p> <p><i>IV – badania opisowe, które obejmują analizę wyników (np. seria przypadków)</i></p> <p><i>V – opisy przypadków i opinie ekspertów, które obejmują literaturę narracyjną, recenzje, konsensus i sprawozdania</i></p> <p><i>Siła dowodów:</i></p> <p><i>A – oparta na dowodach z poziomu I</i></p> <p><i>B – oparta na dowodach z poziomu II lub III lub na ekstrapolowanych danych z poziomu I</i></p> <p><i>C – oparta na dowodach z poziomu IV lub na ekstrapolowanych danych z poziomu II lub III</i></p> <p><i>D – oparta na dowodach z poziomu V lub niepokojąco niespójne/niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie</i></p>
<p>Panaszek 2012 (Polska)</p>	<p>Nadwrażliwość alergiczna na pokarmy – zasady postępowania i podstawy terapii</p> <p>Profilaktyka</p> <p>Nie wykazano, aby jakkolwiek lek miał znaczenie profilaktyczne w alergii pokarmowej IgE-zależnej oraz IgE-niezależnej, dlatego nie zaleca się żadnej profilaktyki farmakologicznej.</p> <p>Leczenie</p> <p>Farmakoterapię stosuje się w takich przypadkach alergii na pokarm, w których unikanie alergenu wywołującego zmiany nie jest możliwe lub wyłączenie pokarmu zawierającego alergen prowadzi do istotnych klinicznie objawów niedożywienia. Szczególne znaczenie w kontroli przewlekłych objawów alergii na pokarm mają leki przeciwhistaminowe, głównie drugiej generacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bilastyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna, feksofenadyna, loratadyna, desloratadyna, rupatadyna. <p>W przeszłości pierwszoplanową rolę, obecnie jako leki II rzutu odgrywają leki stabilizujące komórkę tuczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kromony (kromoglikan sodowy, nedokromil) oraz ketotifen. <ul style="list-style-type: none"> ○ publikacje kazuistyczne wskazują na skuteczność terapii kromoglikanem sodowym podawanym doustnie i ketotifenem w przypadku gastroenteropatii eozynofilowej; ○ u dzieci <3. r.ż. z alergią dobry efekt kliniczny uzyskuje się, podając kromoglikan sodowy (na podstawie wyników badania Zur 2001). <p>Każdy pacjent uczulony na pokarmy powinien zaopatrzyć się w automatyczną strzykawkę z adrenaliną i umieć samodzielnie podać sobie lek.</p> <p>Leczenie wspomagające</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwhistaminowe, • bilastyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna, feksofenadyna, loratadyna, desloratadyna, rupatadyna • cymetydyna, ranitydyna, famotydyna skojarzone z p/histaminowymi, • prednizon (1 mg/kg doustnie), w ciężkich reakcjach dożylnie metyloprednizolon (1-2 mg/kg), <ul style="list-style-type: none"> ○ β2-mimetyki w inhalacji (w razie dominujących objawów bronchospastycznych), ○ salbutamol, fenoterol, • omalizumab (pacjenci z reakcjami anafilaktycznymi na pokarm) <p>Swoista immunoterapia alergenowa (SIA) nie jest polecana w terapii alergii na pokarm, ponieważ wykazuje niezadowalający stosunek efektywności do ryzyka i znajduje się nadal na etapie badań klinicznych, które obejmują metody odczulania za pomocą natywnych oraz rekombinowanych alergenów metodą doustną, podjęzykową, podskórną i naskórkową.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak</i></p>

<p>NIAID 2010 (USA) Konflikt interesów: zgłoszony przez część autorów</p>	<p>Leczenie ostrych i zagrażających życiu reakcji alergicznych na żywność</p> <p>W ramach I linii leczenia anafilaksji zaleca się stosowanie adrenaliny domięśniowo [poziom dowód: umiarkowany, panel ekspertów: znaczący].</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"> • leki rozszerzające oskrzela (np. albuterol w postaci wziewnej), • leki przeciwhistaminowe (inhibitory receptora H₁) • leki przeciwhistaminowe (inhibitory receptora H₂) • kortykosteroidy (podawane ze względu na ich właściwości przeciwzapalne oraz zapobieganie dwufazowym lub przewlekłym reakcjom alergicznym), • leki wazopresyjne, • glukagon, • atropina (dożylnie u pacjentów z bradykardią), • uzupełniająca terapia tlenowa, • płyny dożylnie (preferowana – sól fizjologiczna), • pozycjonowanie pacjenta. <p>[poziom dowód: niski, panel ekspertów: znaczący]</p> <p>W wytycznych wskazano, że kromoglikanu sodu był oceniany w badaniu RCT u dzieci z atopowym zapaleniem skóry i udokumentowaną alergią na jaja, terapia ta przyniosła negatywne wyniki.</p> <p><i>Poziom dowódów:</i></p> <p><i>Wysoki (high) – dalsze badania prawdopodobnie nie będą miały wpływu na jakość materiału dowodowego, dlatego zaufanie do zalecenia jest wysokie i małoprawdopodobne, aby uległo zmianie</i></p> <p><i>Umiarkowany (moderate) – dalsze badania prawdopodobnie będą miały wpływ na jakość materiału dowodowego i mogą zmienić zalecenie</i></p> <p><i>Niski (low) – dalsze badania najprawdopodobniej będą miały istotny wpływ na zbiór dowodów i prawdopodobnie zmienią zalecenie</i></p>
--	--

AAAAI – American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; NIAID – The National Institute of Allergy and Infectious Diseases

Odnaleziono 4 dokumenty dotyczące leczenia alergii pokarmowej. W wytycznych zawarto również zasady postępowania w przypadku ostrych reakcji anafilaktycznych mogących wstąpić w przebiegu alergii na żywność.

W wytycznych AAAAI i EAACI 2014 podkreślono istotną rolę diety eliminacyjnej, jednak zwrócono zarazem uwagę na konieczność monitorowania wzrostu u dzieci i korzystania ze specjalistycznych konsultacji dietetycznych w przypadku długoterminowego stosowania diety.

We wszystkich wytycznych w ramach I linii leczenia anafilaksji zaleca się stosowanie adrenaliny domięśniowej. Dodatkowo, w wytycznych Panaszek 2012 i NIAID 2010 wspomniano o leczeniu wspomagającym I linii, które obejmuje farmakoterapię, w tym m.in.: leki przeciwhistaminowe (zarówno pierwszej jak i drugiej generacji – inhibitory receptora H₁, H₂), leki rozszerzające oskrzela (albuterol, salbutamol, fenoterol), kortykosteroidy ogólnoustrojowe (prednizon, metyloprednizolon), leki wazopresyjne, glukagon.

W momencie publikacji wytycznych, podawanie pacjentom swoistej immunoterapii (SIA) w leczeniu alergii pokarmowej nie jest zalecane do rutynowego stosowania w praktyce klinicznej, ponieważ znajduje się nadal na etapie badań klinicznych, w których wykazano niezadowalający stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka stosowania (występowanie działań niepożądanych).

W wytycznych zwrócono również uwagę na zapewnienie pacjentom z alergiami pokarmowymi właściwej opieki dietetycznej wyspecjalizowanych dietetyków. W Polsce obecnie nie ma dostępu do konsultacji dietetycznych w ramach powszechnego systemu ochrony zdrowia. Istnieją prywatne gabinety i poradnie w których jakość świadczonych usług często prowadzona jest przez niewłaściwie kompetentny personel. Brak dietetyka wśród zawodów medycznych oraz brak ustawy o zawodzie dietetyka, niezbędnego dla zapewnienia właściwego przebiegu procesu terapeutycznego pacjentów z alergiami pokarmowymi.

Wytyczne podkreślają, iż nie wykazano, aby jakikolwiek lek (w tym także stabilizatory komórek tucznych, do których należy oceniana technologia, wskazane w wytycznych EAACI 2014) miał znaczenie profilaktyczne w alergii pokarmowej IgE-zależnej oraz IgE-niezależnej, dlatego też nie ma podstaw do konstrukcji zaleceń dotyczących jakiegokolwiek profilaktyki farmakologicznej.

Wnioskowana technologia (kromoglikan sodu, Pentatop lub Nalcrom) wymieniana jest w polskim dokumencie jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu II rzutu przewlekłych objawów alergii pokarmowych, szczególnie u dzieci <3. r.ż. (w oparciu o wyniki polskiego badania Zur 2001). Pozostałe wytyczne wskazują jedynie, że terapia kromoglikanem sodu w warunkach badań klinicznych nie wykazała korzystnego wpływu na objawy chorobowe eozynofilowego zapalenia przelyku lub nie przyniosła pozytywnych rezultatów w leczeniu dzieci z atopowym zapaleniem skóry i udokumentowaną alergią na jaja.

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 23.06.2021 r.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania leku Pentatop we wnioskowanym wskazaniu.

6.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r., obecnie ze środków publicznych we wskazaniu związanym z leczeniem farmakologicznym alergii pokarmowej we wszystkich grupach wiekowych finansowane są następujące leki oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego 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
 - Adrenalina WZF, roztwór do wstrzykiwań, 300 µg/0,3 ml;
- **cetirizini dihydrochloridum:**
 - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych objętych refundacją: 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,
 - Allertec, tabl. powł., 10 mg,
 - Allertec, syrop, 5 mg/5 ml,

- Cetirizine Genoptim, tabl. powl., 10 mg,
- Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml;
- **cetirizinum:**
 - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych objętych refundacją: 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,
 - Alermed, tabl. powl., 10 mg,
 - Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml,
 - Amertil, tabl. powl., 10 mg,
 - Letizen, tabl. powl., 10 mg,
 - Zyrtec, roztwór do stosowania doustnego, 1 mg/ml,
 - Zyrtec, tabl. powl., 10 mg,
 - Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml;
- **levocetirizine:**
 - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych objętych refundacją: 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,
 - Zyx, tabl. powl., 5 mg;
- **levocetirizini dihydrochloridum**
 - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych objętych refundacją: 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,
 - Cezera, tabl. powl., 5 mg,
 - Contrahist, roztwór doustny, 0.5 mg/ml,
 - Contrahist, tabl. powl., 5 mg,
 - Lecetax, tabl. powl., 5 mg,
 - Lirra, tabl. powl., 5 mg,
 - Nossin, tabl. powl., 5 mg,
 - Xyzal, tabl. powl., 5 mg,
 - Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0.5 mg/ml,
 - Zenaro, tabl. powl., 5 mg,
 - Zyx, tabl. powl., 5 mg;
- **loratadinum:**
 - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych: 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,
 - Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml,
 - Flonidan, tabl., 10 mg,
 - Loratadyna Galena, tabl., 10 mg,
 - Loratan, kaps. miękkie, 10 mg,
 - Loratan, syrop, 5 mg/5 ml;

- **diety eliminacyjne mlekozastępcze oraz diety eliminacyjne z MCT:**

- w alergii na białka mleka krowiego (BMK), przy występujących objawach alergii na BMK lub w przypadku podejrzenia alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również przy nietolerancji laktozy, nietolerancji sacharozy, a także nadwrażliwości na inne białka (np. roślinne białka sojowe),
- do stosowania przy postępowaniu dietetycznym u niemowląt od urodzenia i dzieci z ciężką postacią alergii na białko mleka krowiego oraz nietolerancją różnego rodzaju żywności, u których zastosowanie w postępowaniu dietetycznym hydrolizatów o znacznym stopniu hydrolizy nie przyniosło efektu, a także w alergii na białko sojowe i w przypadkach, gdy wskazane jest zastosowanie mieszanki elementarnej zwyczajnej,
- w postępowaniu dietetycznym u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego, w alergii wielopokarmowej i innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta elementarna (oparta o krystaliczne aminokwasy),
- w zespołach wrodzonych defektów metabolicznych, alergiach pokarmowych i bieguncie.

Z dodatkowych informacji przesłanych przez MZ przy realizacji opracowania nr OT.4311.22.2020 Pentatop (kromoglikan sodu) kapsułki twarde à 100 mg we wskazaniu: alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi wynika, że w ramach importu docelowego we wskazaniu alergia pokarmowa (zbieżne z obecnie ocenianym) 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). Produkt Pentatop ma postać twardych kapsułek, a Nalcrom postać tabletek. Produkty przeznaczone są do stosowania doustnego przez pacjentów.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących kromoglikanów sodu, kromonów lub innych pochodnych we wskazaniu alergii pokarmowej, w przypadku której nie można uniknąć alergenów mimo zastosowania diety eliminacyjnej – leczenie wspomagające dla pacjentów pediatrycznych, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 18 czerwca 2021 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w rozdziale 11.2 *Strategie wyszukiwania publikacji* niniejszego opracowania.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	alergia pokarmowa (rozumiana również jako reakcje nadwrażliwości), w przypadku której nie można uniknąć alergenów mimo zastosowania diety eliminacyjnej	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja (I)	kromoglikan sodu produkty lecznicze Nalcrom lub Pentatop	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczano	nie ograniczano
Punkty końcowe (O)	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, bez randomizacji, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków artykuły poglądowe, mogące mieć istotne znaczenie dla oceny technologii medycznej lub analizowanego problemu zdrowotnego	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji, które po weryfikacji treści zostały uznane za nie mające znamion dowodu odpowiedniej jakości informacji
Inne	publikacje w pełnym tekście, <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych <ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach innych niż polski i angielski

Z uwagi na pokrywające się wskazania oraz tożsamość substancji czynnej, przyjęto że niniejszy przegląd stanowi aktualizację przeglądu przeprowadzonego w ramach raportu Nalcrom 2017. W toku prac analitycznych zweryfikowano również listę publikacji wykluczonych stanowiącą załącznik 11.3 Raportu OT.4311.22.2020, w której wskazano, że z przyczyny niezgodnej populacji: pacjenci bez wstrząsu anafilaktycznego (wykluczano pacjentów ze wstrząsem anafilaktycznym w historii lub nie zawarto w badaniu informacji o wystąpieniu wstrząsu anafilaktycznego) wykluczono łącznie 15 pozycji bibliograficznych.

W wyniku przeprowadzonego obecnie przeglądu odnaleziono spełniające kryteria włączenia badania datowane na lata 2000. Z tego względu dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu silnika wyszukiwarki internetowej.

7.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach raportu AOTM-BP-431-10/2014 dotyczącego leku Nalcrom we wskazaniu: alergia pokarmowa wieloważna oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu z 2014 r., dokonano analizy wyników 2 badań kontrolowanych Danneaus 1977 i Żur 2001. Badania te zostały przeprowadzone w populacji dzieci z alergią pokarmową wywołaną różnymi alergenami. Wiek dzieci w badaniu Danneaus 1977 zawierał się w przedziale 1-15 lat, natomiast w badaniu Żur 2001 od 6 do 36 mies. życia. Przegląd prowadzono do dnia 30 września 2014 r.

W ramach przeglądu przeprowadzonego w raporcie OT.431.10.2017 Nalcrom (Natrii cromoglicas) we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit; nie zidentyfikowano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia, które nie zostałyby ujęte w poprzednim opracowaniu. Przegląd aktualizacyjny prowadzono do dnia 9 października 2017 r.

Do analizy włączono przegląd systematyczny Silva 2014 w którym nie przedstawiono szczegółowych wyników dla zastosowania kromoglikanów sodu szerzej zaliczonych do stabilizatorów mastocytów, jednak zidentyfikowano w ramach przeglądu 4 RCT i 2 nie randomizowane badania (Businco 1986. Zur 2002, Gerrard 1979, Spira 1988, Ortolani 1983, Ellul-Micallef 1983), w których potwierdzono, że profilaktyka z wykorzystaniem stabilizatorów może łagodzić objawy oraz ciężkość przebiegu u dzieci oraz dorosłych. Trzy odnalezione badania nie potwierdziły żadnych korzyści (Danneaus 1977, Daugbjerg 1984, Burks 1988). Charakterystyka badań włączonych do przeglądu oraz wyniki w przypadku dostępu do elektronicznej wersji pełnotekstowej publikacji zostaną przedstawione skrótowo.

W ramach odnalezionych dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano również opis dwóch przypadków Sugimura 2009 oraz pracę poglądową Edwards 1995.

Tabela 6. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego w kolejności chronologicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Silva 2014	<p>Typ: opis przypadków;</p> <p>Interwencja leczenie ukierunkowane na ostre objawy oraz na długoterminową skuteczność w zapobieganiu ich występowania interwencje farmakologiczne i żywieniowe</p> <p>Metodologia przeszukano następujące bazy danych: Cochrane Library; MEDLINE, Embase, CINAHL, ISI Web of Science, TRIP Database i Clinicaltrials.gov. Skontaktowano się z ekspertami w tej dziedzinie w celu pozyskania dodatkowych informacji.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez randomizowane badania kontrolowane quazi randomizowane badania kontrolowane i kontrolowane badania kliniczne (zdefiniowane jako: badania, w których grupa porównawcza nie jest w pełni randomizowana) badania kontrolowane przed i po (tylko w przypadku jasno określonego porównania gdy grupa jest dostępna prospektywnie) i przerwane badania szeregów czasowych (gdzie pomiary są podejmowane w co najmniej trzech punktach czasowych przed i po zastosowaniu interwencji) <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeglądy niesystematyczne, artykuły poglądowe, listy do redakcji i artykuły redakcyjne 	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność kontroli objawów; poprawa markerów klinicznych; skuteczność wzmaganie tolerancji pokarmowej; funkcjonowanie/lęk/jakość życia pacjentów; bezpieczeństwo leczenia; opłacalność

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • badania jakościowe • analizy przypadków, serie przypadków, niekontrolowane badania przed i po oraz inne projekty o niższej jakości • badania na zwierzętach • abstrakty i opracowania niedostępne w pełnej formie • materiał niepublikowany 	

7.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Silva 2014

W analizowanym przeglądzie uwzględniono 84 badania, w tym 12 przeglądów systematycznych (15%), 54 badania z randomizacją (64%) i 18 nierandomizowanych badań porównawczych lub kontrolowanych badań krzyżowych (21%). Na podstawie oceny ryzyka błędu systematycznego dziewięć badań uznano za wysokiej jakości (11%), 20 za umiarkowaną (24%), a 55 za niską (65%), często z powodu małej próby.

Niewiele było dowodów na doraźne postępowanie w przypadku reakcji niezagrożających życiu. Leki przeciwhistaminowe H₁ mogą być korzystne, ale zgromadzone dowody naukowe częściowo pochodzą z badań nad osobami z alergią krzyżową na pyłki brzozy, w związku z czym nie jest to reprezentatywna grupa pacjentów. Jako leczenie długoterminowe, powszechnie zalecano unikanie pokarmu alergizującego lub zastępowanie go alternatywą, poza niemowlętami ze stwierdzoną alergią na białka mleka krowiego niewiele było wysokiej jakości badań dotyczących tego podejścia do leczenia. Aby zmniejszyć objawy u dzieci z alergią na mleko krowie, istnieją dowody, aby zalecać alternatywy, takie jak stosowanie znacznego stopnia preparatów hydrolizowanych. Suplementy, takie jak probiotyki, nie okazały się pomocne, immunoterapia swoista dla alergenów może modyfikować chorobę, dlatego wymaga dalszych badań.

W części przeglądu skoncentrowanej na strategiach w postępowaniu długoterminowym oceniano interwencje farmakologiczne, które obejmują zapobieganie ponownemu pojawieniu się lub pogorszeniu nasilenia objawów (a także potencjalnemu leczeniu istniejących objawów). Uzyskano niejednoznaczne wyniki dotyczące stabilizatorów komórek tucznych (kromoglikan sodu) stosowanych profilaktycznie w przypadku objawów alergii pokarmowej. Cztery randomizowane badania i dwa nierandomizowane porównania wykazały, że stabilizatory komórek tucznych zmniejszają objawy lub nasilenie u dzieci oraz dorosłych. Trzy badania z randomizacją nie przyniosły żadnych korzyści. Odnotowano skutki uboczne, ale zwykle nie były one poważne.

Wniosek autorów:

Istnieją bardzo niskiej jakości dowody, aby zalecać leki stabilizujące komórki tuczne w profilaktyce leczenia objawów u niektórych dzieci lub dorosłych z alergią pokarmową.

Skrót badań stanowiących informację dowodową:

Businco 1986 (na podstawie abstraktu)

Cross-over z podwójnie ślepą próbą, dzieci z atopowym zapaleniem skóry spowodowanym alergią pokarmową. 31 dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku od 6 miesięcy do 10 lat, kliniczne i laboratoryjne dowody na to, że alergię na pokarm była przyczyną zaostrzeń wyprysku.

8 tyg. kromoglikan sodu doustnie (SCG) lub placebo → 8 tyg. leczenie alternatywne, pierwsze 4 tyg. każdego okresu leczenia pacjenci pozostawali na diecie eliminacyjnej. W ciągu kolejnych 4 tyg. alergizujący pokarm został ponownie wprowadzony do diety. Nasilenie wyprysku i zmiany nasilenia w wyniku diety lub prowokacji były mierzone zarówno przez lekarza (za pomocą schematów ciała), jak i przez rodziców (za pomocą dzienniczka).

Analiza punktacji lekarza i karty dzienniczka pacjenta wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść SCG, zwłaszcza w grupie, w której placebo poprzedzało aktywne leczenie. Wydaje się, że kromoglikan sodu zmniejsza zaostrzenia atopowego zapalenia skóry wywołanego przez alergeny pokarmowe.

Zur 2002 (na podstawie abstraktu)

Celem pracy była ocena efektu i bezpieczeństwa leczenia doustną postacią kromoglikanu dwusodowego alergii pokarmowej u dzieci. Badaniami objęto 150 dzieci w wieku od 0,5 do 15 lat, z różną manifestacją kliniczną nadwrażliwości pokarmowej.

Pacjentów podzielono na 3 grupy w zależności od sposobu przeprowadzenia badania. Ocenę efektu terapeutycznego kromoglikanu przeprowadzono w oparciu o: ocenę rodziców (w prowadzonych dzienniczkach obserwacji), badanie lekarskie, porównanie wartości Score (wg skali punktowej służącej do oceny objawów alergii) przed i po badaniu.

Statystycznie znamiennej redukcję wartości Score po leczeniu uzyskano w grupie II i III. Najlepszy efekt terapeutyczny osiągnięto u pacjentów z objawami z przewodu pokarmowego i wielonarządową manifestacją alergii pokarmowej. Łagodne działania niepożądane podczas kuracji stwierdzono u 10,2% badanych.

Gerrard 1979 (na podstawie abstraktu)

32 pacjentów, kromoglikan i placebo doustnie przez dwa okresy po siedem dni każdy.

U 24 pacjentów (75%) kromoglikan zapobiegł wystąpieniu reakcji niepożądanych na alergizujący pokarm. Objawy reagujące na interwencję dotyczyły nie tylko przewodu pokarmowego, ale także układu kostno-szkieletowego, naczyniowego i nerwowego.

Spira 1988 (na podstawie abstraktu)

38 pacjentów z alergią pokarmową (brak informacji dotyczących wieku pacjentów).

Wnioski autorów: Alergia pokarmowa jest częsta u dzieci i dorosłych i często wywołuje egzemę i pokrzywkę. Diagnoza opiera się na wywiadzie klinicznym, testach skórnych, RAST i testach obciążenia (prowokacje). Leczenie produktem leczniczym NALCRON połączone na początku z dietą eliminacyjną zwykle powoduje powrót do zdrowia, a następnie ponowne wprowadzenie alergenów, jeśli dawka jest odpowiednia.

Ortolani 1983 (na podstawie abstraktu)

Populacja dorosłych pacjentów.

24 dorosłych pacjentów z niepożądanymi reakcjami na żywność i dodatki do żywności wzięło udział w podwójnie ślepych badaniu krzyżowym, w którym porównano skuteczność doustnego kromoglikanu sodu w dawce 1 600 mg dziennie z placebo. Czas trwania leczenia wynosił osiem tygodni.

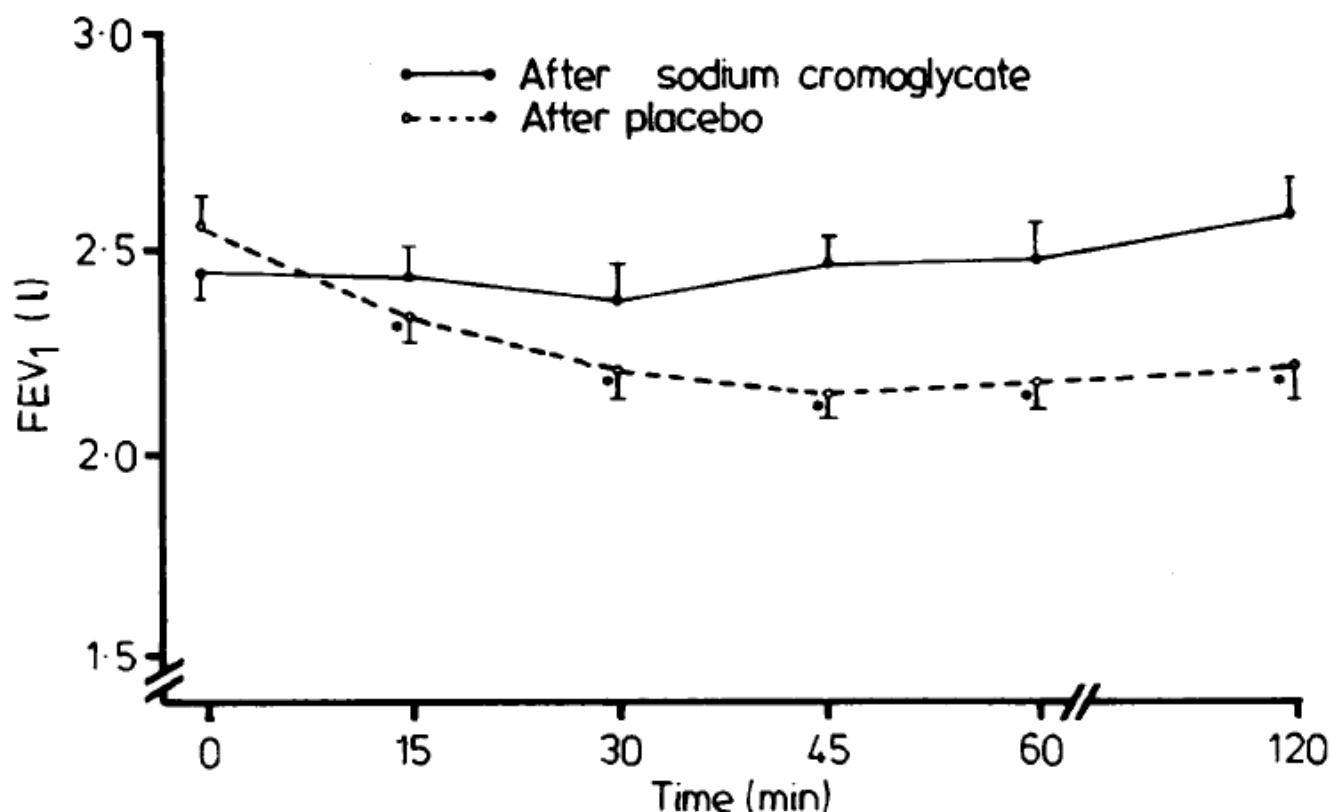
Wystąpiły statystycznie istotne różnice ($p < 0,01$) na korzyść aktywnego leczenia, oceniane na podstawie wyników kart dzienniczek pacjentów w ostatnim tygodniu leczenia. Zaobserwowano niewiele skutków ubocznych.

Doustny kromoglikan sodu wydaje się być zarówno skuteczny, jak i dobrze tolerowany w leczeniu alergii pokarmowych, szczególnie w połączeniu z podtrzymującą dietą eliminacyjną.

Ellul-Micallef 1983

Populacja dorosłych pacjentów.

14 mężczyzn, 6 kobiet w wieku 19-55 lat chorych na astmę. Kromoglikan zablokował spadek FEV całkowicie lub znacząco u 16 pacjentów.



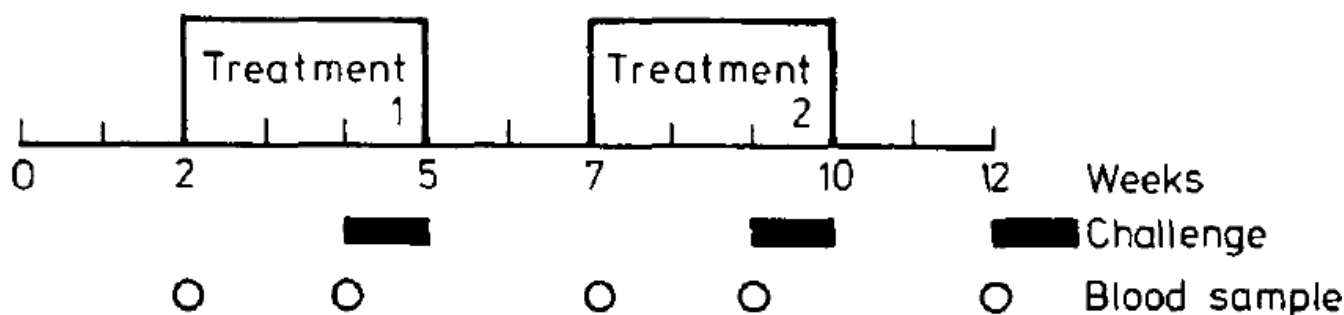
Rysunek 1. Wpływ doustnego kromoglikanu sodu i placebo na FEV1 u 20 pacjentów po spożyciu 100 g ryby: średnie wartości grupowe z błędem standardowym

* Punkty istotnie różniące się od początkowej FEV (p < 0,0001)

Dannaeus 1977

20 dzieci w wieku od 1 do 15 lat z rozpoznaniem alergii pokarmowej na podstawie wywiadu. Większość przebieg z egzemą i astmą jako objawami dominującymi. Dzieci były uczulone na różnorodne pokarmy.

4 pacjentów nie przestrzegali protokołu i zostali wykluczeni z analizy (2 nie przyjmowało leków zgodnie z zaleceniami, 1 w grupie SCG z powodu pokrzywki, 1 z placebo z powodu nasilenia objawów). Do analizy włączono ostatecznie 16 pacjentów.



Rysunek 2. Projekt badania Dannaeus 1977

Interwencja: SCG, PLC: glukoza, podawane doustnie, cztery razy dziennie 30-60 min przed posiłkami. Każdy pacjent przystępujący do badania został losowo przydzielony do sekwencji leku (SCG-placebo lub placebo-SCG) i otrzymał leczenie SCG i placebo, przez okres 3 tygodni każde. Przez trzeci tydzień z dwóch okresów leczenia rodzice zostali poinstruowani, aby podawać dziecku pokarm, na który było uczulone, w ilościach zwykle wystarczających do wywołania objawów.

Średnia ocena objawów dla pierwszych 2 tygodni każdego okresu leczenia nie wykazała znaczącej różnicy między SCG a placebo, u 5 dzieci zaobserwowano znaczne złagodzenie objawów skórnych podczas leczenia SCG. Podczas prowokacji osiągnięto niższy średni wynik w grupie SCG w porównaniu z PLC (1,2 vs 1,9 pkt.).

Średnia punktacja objawów w tygodniu, w którym przyjmowano alergen, była niższa dla okresu SCG, ale różnica w porównaniu z placebo nie była znacząca (19,6 vs 25,4 pkt.). Nie stwierdzono istotnej różnicy w mianach przeciwciał między próbkami uzyskanymi w różnych momentach trwania badania. Kilku pacjentów miało podwyższone miana po prowokacji niektórymi z testowanych pokarmów, ale nie było znaczącej różnicy między wynikami w grupie SCG a PLC.

W tym badaniu tylko jeden pacjent doświadczył niepożądanego reakcji, która mogła być wynikiem zastosowanego leczenia. Była to dziewczynka, u której po 2 tygodniach leczenia SCG rozwinęła się przejściowa pokrzywka.

Daugbjerg 1984

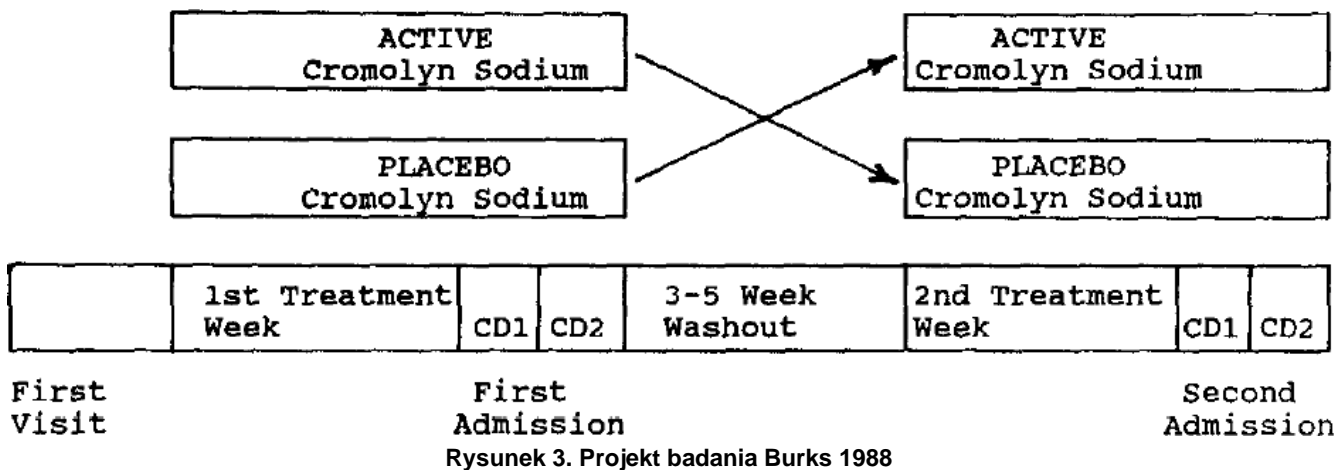
34 pacjentów pediatrycznych z typowym atopowym zapaleniem skóry o różnym nasileniu: 16 – łagodny, 16 – umiarkowany, 2 – ciężki. U 18 pacjentów pokarmy powodowały objawy towarzyszące, takie jak astma, nieżyt nosa, pokrzywka, wymioty i/lub biegunka. Podwójnie ślepa próba cross-over z 2-tyg. okresem podstawowym, 6 tyg. leczenia i 2-tyg. obserwacją po każdym okresie leczenia. Interwencja: kromoglikan sodu 2% lub 4% zależnie od masy ciała przyjmowany 15 min przed posiłkami oraz przed snem lub PLC.

W badaniu nie odnotowano żadnych istotnych różnic między okresami czasu w których pacjentom podawano SCG lub PLC, zarówno w ocenie punktacji objawów, ocenie klinicznej i laboratoryjnej.

Burks 1988

10 pacjentów, 3-15 lat. Wszyscy pacjenci byli na ścisłej diecie eliminującej jaja przez około 1 rok przed badaniem. Leki przeciwhistaminowe odstawiono na 1 tydzień przed badaniem, agonistów β na 12 godzin przed przyjęciem. Żaden pacjent nie otrzymał doustnych kortykosteroidów przez miesiąc przed włączeniem do badania. Podwójnie zaślepiona, kontrolowana placebo próba cross-over, interwencja: kromoglikan sodu. Wykluczono pacjentów z którymkolwiek z następujących objawów: objawy przedmiotowe, fizyczne lub badania laboratoryjne sugerujące chorobę nerek, wątroby lub układu krążenia, znana nietolerancja kromolinu sodu lub dekstrozy, pacjentki w wieku rozrodczym, lub zagrażająca życiu reakcja anafilaktyczna na jajo w wywiadzie.

Każdy pacjent miał 3-5-tyg. okres „wypłukiwania” między wizytami 2 i 3. Próby prowokacyjne podczas drugiego okresu zostały wykonane tak, jak wskazano przy przyjęciu pacjenta.



Nie było znaczącej różnicy w ocenie objawów skórnych, nosowych, płucnych, brzusznych lub całkowitych w tygodniach, w których objawy były monitorowane. Nie było żadnej istotnej różnicy w ilości spożytego antygenu jaja w celu wywołania pozytywnej odpowiedzi, w czasie do wystąpienia pierwszych objawów subiektywnych lub w czasie trwania objawów wywołanych prowokacją.

Objawy wywołane przez podwójnie ślepą próbę prowokacji pokarmowej kontrolowanej placebo w fazie stosowania kromoglikanu sodu obejmowały głównie rozwój wysypki. U siedmiu pacjentów wystąpił znaczny świąd, u dwóch objawy oczne i przekrwienie błony śluzowej nosa, świąd i kichanie, u dwóch świszczący oddech, u sześciu ból brzucha i/lub nudności, u sześciu pacjentów wystąpiły wymioty i/lub biegunka. U żadnego pacjenta nie wystąpiła pokrzywka ani obrzęk naczynioruchowy. W żadnym z ramion badania nie odnotowano żadnych istotnych działań niepożądanych leku ani nieprawidłowych wartości badań laboratoryjnych.

Kromoglikan sodu podawany doustnie wydaje się bezpiecznym lekiem bez istotnych laboratoryjnych lub klinicznych objawów działań niepożądanych zaobserwowanych w tym badaniu. W przeciwieństwie do innych

opublikowanych artykułów, nie było widocznych znaczących różnic w objawach skórnych, nosowych, oddechowych lub żołądkowo-jelitowych w fazie placebo lub aktywnego leczenia. Czterech pacjentów doświadczyło objawów żołądkowo-jelitowych w grupie SCG, ale uważano, że miały one podłoże zakaźne.

7.4. Dodatkowe informacje

Sugimura 2009

FDEIA to forma anafilaksji wywołanej wysiłkiem fizycznym po spożyciu niektórych pokarmów. Jego główne objawy to uogólniona pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy), zaburzenia oddychania, niedociśnienie i zaburzenia świadomości.

Przypadek 1

Pacjentką była 14-letnia dziewczynka ważąca 44 kg. W historii jej rodziny nie było nic godnego uwagi. W wieku 4 lat zachorowała na alergiczny nieżyt nosa, a w wieku 12 lat alergiczne zapalenie spojówek. W listopadzie 2006 roku (w wieku 12 lat) podczas gry w onigokkoasobi (gra w pogoń) zachorowała na uogólnioną pokrzywkę, której towarzyszyły: kaszel, wymioty, biegunka, blada cera i złe samopoczucie godzinę po zjedzeniu obiadu w szkole. Po około 2 godzinach odpoczynku w gabinecie higienistki szkolnej jej objawy ustąpiły. Kilka razy wcześniej wystąpiły u niej podobne objawy. W 2007 roku (kiedy miała 13 lat) wystąpiły u niej podobne objawy podczas gry w piłkę nożną 2 godziny po zjedzeniu obiadu. Jej nauczycielka zasugerowała, że powinna zbadać problem przed rozpoczęciem gimnazjum. stwierdzono, że zawsze jadła pieczywo w porze lunchu, zanim pojawiły się u niej objawy. W celu zapobiegania podano doustnie 100 mg SCG. 20 min przed posiłkiem. W maju 2007 roku grała w zbijaka 30 minut po zjedzeniu lunchu bez SCG, a 20 minut później rozwinęła się uogólniony rumień, objawy ustąpiły 2 godziny po wysiłku. Ćwiczenia były zabronione przez 4 godziny po zjedzeniu obiadu, ale było wolno jej ćwiczyć według własnego uznania, jeśli przyjmowała SCG i nie rozwijały się żadne objawy anafilaksji. W styczniu 2008 roku ponownie zapomniała wziąć SCG i grała w onigokkoasobi 20 minut po zjedzeniu lunchu. W rezultacie rozwinęła się pokrzywka i zaczerwienienie szyi i twarzy. Natychmiast wzięła embonian hydroksyzyny (25 mg), lek przeciwhistaminowy, objawy ustąpiły po 30 minutach. Od tego czasu bierze SCG na 20 minut przed posiłkiem. Nie wystąpiły żadne objawy bez ograniczeń ćwiczeń po zjedzeniu obiadu. Obecnie jest członkiem klubu lekkoatletycznego w swoim gimnazjum i może ćwiczyć z innymi uczniami bez ograniczeń dietetycznych.

Przypadek 2

Pacjentem był 9-letni chłopiec o masie ciała 51 kg. Nie było obciążeń w wywiadzie rodzinnym. Cierpiał na astmę we wczesnym dzieciństwie, ale od rozpoczęcia szkoły podstawowej nie miał ataku. Podejrzewano również, że ma alergię na psy. Kiedy miał 7 lat, pies polizał go po policzkach, a następnie doznał zaczerwienienia twarzy i przekrwienia spojówek. W kwietniu 2008 roku sprzątał przez 15 minut po zjedzeniu obiadu w szkole, a następnie grał w zbijaka. Skarżył się na ucisk w gardle 30 minut później i wystąpił wyciek z nosa, kichanie, świszczący oddech i zaczerwienienie/obrzęk twarzy. Został przewieziony do przychodni niedaleko szkoły. Zanim dotarł do kliniki (30 minut po wystąpieniu objawów), obrzęk twarzy uległ poprawie, ale świszczący oddech nie ustąpił. Podawano lek rozszerzający oskrzela (chlorowodorek prokaterolu), leki przeciw histaminowe (maleinian d-chlorofeniraminu) i środek wykrztuśny (chlorowodorek ambroksolu), świszczący oddech ustąpił po 2 godzinach. Podobne objawy kilka razy w 2006 roku (kiedy miał 7 lat) oraz 2007 (8 lat). Badanie fizykalne nie wykazało nieprawidłowości. Normalne odgłosy oddechowe bez kaszlu i egzemy. W czerwcu 2008 roku zapomniał o SCG i zjadł zupę miso zawierającą fu (japoński dodatek do zup, który składa się głównie z pszenicy i wygląda jak małe kawałki chleba). Po 30 minutach biegał z przyjaciółmi, pojawił się świszczący oddech, kaszel i pokrzywka. Natychmiast wdychał chlorowodorek prokaterolu (10 µg), przyjmował doustnie oksatomid (30 mg) i teofilinę (100 mg). Objawy ustępowały po godzinie. Ćwiczenia po zjedzeniu obiadu były zabronione. Po rozpoczęciu stosowania SCG nie zaobserwowano żadnych objawów, więc pozwolono mu ćwiczyć według własnego uznania. Po tym czasie nie wystąpiły żadne objawy anafilaksji, nawet jeśli w porze lunchu jadł zupę miso zawierającą fu i wykonywał ćwiczenia. W sierpniu 2008 ponownie zapomniał wziąć SCG i zjadł fu, po 30 minutach gry zespołowej (wysiłek fizyczny) pojawił się świszczący oddech i kaszel. Po godzinie objawy ustąpiły. Od tego czasu przyjmował na stałe SCG i nie wystąpiły żadne objawy, nawet gdy jadł fu i wykonywał ćwiczenia po posiłku.

Zdaniem autorów, na podstawie opisu 2 pacjentów, u których nie rozwinęła się FDEIA, gdy przyjmowali SCG, nawet jeśli wykonywali aktywność fizyczną po posiłku, ale rozwinęła się FDEIA, gdy zapomnieli o zażyciu SCG można sformułować wniosek, że SCG jest skuteczny w zapobieganiu FDEIA.

Edwards 1995

Kromoglikan sodu został opracowany przez Fisons Pharmaceuticals w latach 60. XX wieku. Początkowo był podawany przez inhalację i wskazany do leczenia astmy, później został opracowany do leczenia alergicznego nieżytu nosa i alergicznego zapalenia spojówek podawanych odpowiednio za pomocą wodnego sprayu donosowego i wodnych kropli do oczu. Doustne stosowanie leku rozpoczęło się na początku lat 70. od prób leczenia alergii na mleko krowie. Badania kromoglikanu sodu podawanego doustnie w alergii pokarmowej trwają do chwili obecnej, chociaż stosowanie pozostaje kontrowersyjne.

Jako członek grupy medycznej Fisons **autor był bezpośrednio związany** z rozwojem postaci do długotrwałego stosowania kromoglikanu sodowego.

Różnorodność metodologii stosowanych w przeprowadzonych w latach '70-90 badaniach prowokacyjnych ilustruje istotne problemy związane z uzyskiwaniem dowodów naukowych w alergii pokarmowej i związanym z nią postępowaniu terapeutycznym. W związku z tym opinie są różne co do tego, czy doustny kromoglikan sodu może i w jakim stopniu, zapewniać ochronę przed zaostrzeniem reakcji nadwrażliwości u pacjentów z alergią.

W opinii autora bilans dowodów wskazuje, że taki efekt ochronny został w sposób zadowalający wykazany, kromoglikan sodu może być przydatny w leczeniu pacjentów z alergią pokarmową. Sama dieta eliminacyjna nie zawsze całkowicie kontroluje objawy, ponadto przerwy w diecie są nieuniknione.

7.5. Podsumowanie poprzednich raportów

Raport nr AOTM-BP-431-10/2014. Nalcrom (acidum cromoglicicum), kapsułki à 100 mg, we wskazaniu: alergia pokarmowa, wieloważna³ oraz atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

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

Badanie Danaeus 1977 stanowiło randomizowaną, podwójnie zaślepioną, kontrolowaną placebo próbę typu cross-over, w której porównywano aktywne leczenie kromoglikanem sodu z placebo (glukoza) u dzieci z historią alergii pokarmowej. Do badania włączono 20 pacjentów w wieku 1-15 lat, którzy mieli alergię na wiele pokarmów różnego rodzaju, z czego najczęstszymi była alergia na: jaja (11), ryba (6), owoce i orzechy (10), warzywa (8), mleko (2), czekolada (3), barwniki i penicylina (4). Zarówno w ocenie rodziców, jak i klinicystów, preferowanym okresem leczenia był ten w którym podawano SCG ($p < 0,05$). Średnie wyniki dla objawów podczas pierwszych dwóch tyg. każdego leczenia nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy SCG i placebo, ale u 5 dzieci zauważono znaczącą ulgę w objawach skórnych podczas leczenia SCG. Średnie wyniki w objawach dla tygodnia, w którym eksponowano uczestników na alergen, były niższe dla SCG, ale różnica nie była istotna statystycznie. W badaniu tylko jeden pacjent rozwinął wysypkę, która ustąpiła po odstawieniu SCG i pojawiła się ponownie po kolejnej dawce SCG. Jeden pacjent został wyłączony z badania, ponieważ w czasie okresu podawania placebo obserwowano znaczne pogorszenie objawów przy minimalnych ilościach alergenów, zaś w czasie podawania SCG znacznie zwiększała się tolerancja na alergizujące pokarmy, co jednoznacznie pozwalało rodzinie rozróżnić interwencje

W badaniu prospektywnym Żur 2001 objęto grupę 54 dzieci z rozpoznaniem alergii pokarmowej, w wieku od 6 do 36 miesięcy życia. Grupę dobierano losowo, stosując leczenie kromoglikanem disodowym lub ketotifenem, w zależności od kolejności zgłaszania się do lekarza udzielającego pierwszej porady lekarskiej. Po przeprowadzonym leczeniu uzyskano istotną statystycznie poprawę stanu klinicznego pacjentów, zarówno w grupie pacjentów leczonych kromoglikanem, jak i ketotifenem. Raportowano zmianę wartości punktowej SCORE ze średniej 9,68 przed leczeniem na 3,84 po leczeniu kromoglikanem ($p < 0,00001$). Podobne wyniki, uzyskano w grupie leczonej ketotifenem - zmiana wartości SCORE ze średniej 8,62 przed leczeniem na 3,03 po leczeniu ($p < 0,00001$). Autorzy dokonali także zbiorczej analizy uzyskanych wyników leczenia u dzieci z różnymi objawami klinicznymi alergii pokarmowej. Średnie wartości SCORE przed leczeniem w stosunku do wartości po leczeniu, zarówno kromoglikanem sodu jak i ketotifenem, w odniesieniu do objawów wielonarządowych i ze strony przewodu pokarmowego różnią się znamienne statystycznie ($p < 0,001$ i $p < 0,0001$). Również u pacjentów ze zmianami skórnymi leczonych ketotifenem uzyskano znamienne statystycznie poprawę ($p < 0,0002$). Jednakże nie wykazano takiej różnicy u dzieci z objawami skórnymi leczonych SCG ($p < 0,14$).

³ jest to rodzaj alergii pokarmowej, nadwrażliwość, objawiająca się niepożądanymi reakcjami organizmu po przyjęciu pokarmów należących do różnych grup produktów spożywczych

Raport nr OT.431.10.2017, Nalcrom (natrii cromoglicas), kapsułki à 100 mg, we wskazaniach: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry (AZS), zapalenie jelit. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Nie odnaleziono dowodów opublikowanych po 2014 r.

Raport nr OT.4311.22.2020 „Pentatop (kromoglikan sodu) kapsułki twarde à 100 mg we wskazaniu: alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi”. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leku Pentatop we wskazaniu alergia 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.

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

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Według danych dołączonych do zlecenia MZ, dla produktu leczniczego Pentatop nie wydano jak dotąd żadnej zgody na refundację we wskazaniu: alergia pokarmowa (liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 0; liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 0, Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację: 0). Zaznaczono, że w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu sprowadzany jest produkt leczniczy Nalcrom.

Analizując raport nr OT.4311.22.2020 „Pentatop (kromoglikan sodu) we wskazaniu: alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi” zauważono, że w toku prac nad opracowaniem Agencja pismem z dnia 4 grudnia 2020 roku, znak OT.4311.22.2020.TG.9 zwróciła się do MZ o przekazanie danych dotyczących wniosków złożonych w latach 2016-2020 dotyczących refundacji w ramach importu docelowego produktu Pentatop (Natrii cromoglicas), a także innych produktów leczniczych sprowadzanych w ww. wskazaniu w latach 2016-2020.

Pismem z dnia 7 grudnia 2020 roku, znak PLD.45340.3011.2020.3.KW przekazano informację, że w zbliżonym wskazaniu tj. alergia pokarmowa refundowano produkt leczniczy Nalcrom (natrii cromoglicas) tabletki à 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).

W związku z brakiem zauważalnego trendu wzrostowego populacji korzystającej z leku Nalcrom w latach ubiegłych, ewentualne wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Pentatop może wiązać się z wydatkami NFZ rzędu kilkunastu tysięcy złotych.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 12 maja 2021 r., Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy o refundacji zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Pentatop (kromoglikan sodu), we wskazaniu alergii pokarmowa, w przypadku której nie można uniknąć alergenów mimo zastosowania diety eliminacyjnej – leczenie wspomagające pacjentów pediatrycznych.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy Prawo farmaceutyczne. Minister Zdrowia informuje, iż dotychczas nie wydano zgód na refundację wnioskowanego produktu leczniczego, koszt za opakowanie produktu Pentatop wynosi 350 zł netto. Jednocześnie poinformowano, że w analizowanym wskazaniu alergii pokarmowa w ramach importu docelowego sprowadzano Nalcrom.

Problem zdrowotny

Według Panelu Ekspertów Narodowego Instytutu Alergologii i Chorób Zakaźnych 2010, alergii pokarmowa jest definiowana jako „niekorzystny efekt zdrowotny wynikający ze specyficznej odpowiedzi immunologicznej, która występuje w sposób powtarzalny po ekspozycji na dany pokarm”. Obiektywnie potwierdzone objawy podmiotowe lub przedmiotowe alergii pokarmowej wywołane są przez spożycie określonego pokarmu lub składnika pokarmowego w dawce tolerowanej przez zdrowe osoby. 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.

Podstawą klasyfikacji niepożądanych reakcji alergicznych na pokarm jest uwzględnienie mechanizmów patofizjologicznych, które odpowiadają za powstawanie określonych objawów klinicznych. Drogą do lepszego zrozumienia patogenyzy choroby, co ma zasadnicze znaczenie w prawidłowej diagnozie i leczeniu pacjentów, jest podział alergii pokarmowej na fenotypy i endotypy.

Biorąc pod uwagę fenotypy alergii pokarmowej, termin ten obejmuje zatem zarówno alergię, w których pośredniczą immunoglobuliny E (IgE) – alergii klasycznej, krzyżowej, uczulenie powietrzno pochodne, zespół galaktozy- α -1,3 galaktozy (alfa-gal) oraz uczulenie niereaktywne; jak i alergię pokarmowe niezależne od IgE.

Dane sugerują, że alergii pokarmowe są problemem powszechnym i nasiliły się w ciągu ostatnich 2-3 dekad. 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.

Częstość występowania alergii pokarmowej na mleko krowie, jaja, pszenicę, soję, orzeszki ziemne, orzechy, ryby i skorupiaki wynosiło odpowiednio 0,6%, 0,2%, 0,1%, 0,3%, 0,2%, 0,5%, 0,1% i 0,1%.

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. Pacjenci ze zdiagnozowaną alergią pokarmową wykazują dużą różnorodność pod względem obrazu klinicznego, naturalnej historii choroby i potencjału odpowiedzi na nowe terapie. To zróżnicowanie wśród pacjentów stanowi wyzwanie podczas edukowania pacjentów na temat historii naturalnego przebiegu ich stanu chorobowego i opracowywania odpowiedniego planu postępowania. Rokowanie zależy od rodzaju pokarmu: mleko, soja, jaja, pszenica – typowo rozwój tolerancji <2 r.ż.; orzechy, orzeszki ziemne, skorupiaki – typowo brak rozwoju tolerancji.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r., obecnie ze środków publicznych we wskazaniu związanym z leczeniem farmakologicznym alergii pokarmowej we wszystkich grupach wiekowych finansowane są leki oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierające substancje czynne: adrenalinum, cetirizini dihydrochloridum, cetirizinum, levocetirizine, levocetirizini dihydrochloridum oraz lotaradinum, a także diety eliminacyjne mlekozastępcze oraz diety eliminacyjne z MCT.

Z dodatkowych informacji przesłanych przez MZ przy realizacji opracowania nr OT.4311.22.2020 Pentatop (kromoglikan sodu) kapsułki twarde à 100 mg we wskazaniu: alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi wynika, że w ramach importu docelowego we wskazaniu alergia pokarmowa (zbieżne z obecnie ocenianym) 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), produkt Pentatop ma postać twardych kapsułek, Nalcrom postać tabletek. Produkty przeznaczone są do stosowania doustnego przez pacjentów.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 4 dokumenty dotyczące leczenia alergii pokarmowej. W wytycznych zawarto również zasady postępowania w przypadku ostrych reakcji anafilaktycznych mogących wstąpić w przebiegu alergii na żywność. Wnioskowana technologia (kromoglikan sodu, Pentatop lub Nalcrom) wymieniana jest w polskim dokumencie jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu II rzutu przewlekłych objawów alergii pokarmowych, szczególnie u dzieci <3. r.ż. (w oparciu o wyniki polskiego badania Zur 2001). Pozostałe wytyczne wskazują jedynie, że terapia kromoglikanem sodu w warunkach badań klinicznych nie wykazała korzystnego wpływu na objawy chorobowe eozynofowego zapalenia przełyku lub nie przyniosła pozytywnych rezultatów w leczeniu dzieci z atopowym zapaleniem skóry i udokumentowaną alergią na jaja.

W wytycznych zwrócono również uwagę na zapewnienie pacjentom z alergiami pokarmowymi właściwej opieki dietetycznej wyspecjalizowanych dietetyków. W Polsce obecnie nie ma dostępu do konsultacji dietetycznych w ramach powszechnego systemu ochrony zdrowia. Istnieją prywatne gabinety i poradnie w których jakość świadczonych usług często prowadzona jest przez niewłaściwy kompetencjami personel. Brak dietetyka wśród zawodów medycznych oraz brak ustawy o zawodzie dietetyka, niezbędnego dla zapewnienia właściwego przebiegu procesu terapeutycznego pacjentów z alergiami pokarmowymi.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania leku Pentatop we wnioskowanym wskazaniu.

Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

AOTM-BP-431-10/2014

Należy podkreślić fakt, że brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie kromoglikanu sodu w ocenianych wskazaniach, odnalezione badania w odmienny sposób prezentują wyniki, co utrudnia wnioskowanie odnośnie skuteczności ocenianej terapii. Wyniki badań o niskiej wiarygodności częściowo się wykluczają, ale wskazują na miejsce ocenianej technologii w leczeniu alergii pokarmowej.

OT.431.10.2017

W ramach przeprowadzonego w dniu 09.10.2017 r. przeglądu systematycznego baz danych i dodatkowych źródeł nie odnaleziono dowodów naukowych, które stanowiłyby uzupełnienie badań dotyczących alergii pokarmowej odnalezionych w takcie przygotowywania raportu dla leku Nalcrom z 2014 r. (AOTM-BP-431-10/2014).

OT.4311.22.2020

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, Żur 2001 i Gerrard 1979 wykazały skuteczność kromoglikanu sodu w łagodzeniu objawów i ostrości alergii pokarmowej u dzieci, natomiast w badaniach RCT Danneaus 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.

Obecny Raport

Do analizy włączono przegląd systematyczny Silva 2014 w którym nie przedstawiono szczegółowych wyników dla zastosowania kromoglikanów sodu szerszej zaliczonych do stabilizatorów mastocytów, jednak zidentyfikowano w ramach przeglądu 4 RCT i 2 nie randomizowane badania (Businco 1986, Zur 2002, Gerrard 1979, Spira 1988, Ortolani 1983, Ellul-Micallef 1983), w których potwierdzono, że profilaktyka z wykorzystaniem stabilizatorów może łagodzić objawy oraz ciężkość przebiegu u dzieci oraz dorosłych Trzy odnalezione badania nie potwierdziły żadnych korzyści (Danneaus 1977, Daugbjerg 1984, Burks 1988). W ramach odnalezionych dodatkowych

dowodów naukowych zidentyfikowano również opis dwóch przypadków Sugimura 2009 oraz pracę poglądową Edwards 1995.

W analizowanym przeglądzie Silva 2014 uzyskano niejednoznaczne wyniki dotyczące stabilizatorów komórek tucznych (kromoglikan sodu) stosowanych profilaktycznie w przypadku objawów alergii pokarmowej. Cztery randomizowane badania i dwa nierandomizowane porównania wykazały, że stabilizatory komórek tucznych zmniejszają objawy lub nasilenie u dzieci oraz dorosłych. Trzy badania z randomizacją nie przyniosły żadnych korzyści. Odnotowano skutki uboczne, ale zwykle nie były one poważne. Istnieją bardzo niskiej jakości dowody, aby zalecać leki stabilizujące komórki tuczne w profilaktyce leczenia objawów u niektórych dzieci lub dorosłych z alergią pokarmową.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Analizując raport nr OT.4311.22.2020 „Pentatop (kromoglikan sodu) we wskazaniu: alergia pokarmowa powikłana wstrząsami anafilaktycznymi” zauważono, że w toku prac nad opracowaniem Agencja pismem z dnia 4 grudnia 2020 roku, znak OT.4311.22.2020.TG.9 zwróciła się do MZ o przekazanie danych dotyczących wniosków złożonych w latach 2016-2020 dotyczących refundacji w ramach importu docelowego produktu Pentatop (Natrii cromoglicas), a także innych produktów leczniczych sprowadzanych w ww. wskazaniu w latach 2016-2020.

Pismem z dnia 7 grudnia 2020 roku, znak PLD.45340.3011.2020.3.KW przekazano informację, że w zbliżonym wskazaniu tj. alergia pokarmowa refundowano produkt leczniczy Nalcrom (natrii cromoglicas) tabletki à 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).

W związku z brakiem zauważalnego trendu wzrostowego populacji korzystającej z leku Nalcrom w latach ubiegłych, ewentualne wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Pentatop może wiązać się z wydatkami NFZ rządu kilkunastu tysięcy złotych.

10. Źródła

Badania

- Burks 1988
Burks AW, Sampson HA. Double-blind placebo-controlled trial of oral cromolyn in children with atopic dermatitis and documented food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1988 Feb;81(2):417-23. doi: 10.1016/0091-6749(88)90910-4. PMID: 3123539.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0091674988909104?via%3Dihub>
- 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 Dec;57(6):433-8. PMID: 3098141
Cited in: Embase at <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?17220494> .
Accessed June 23, 2021.
- Dannaeus 1977
Dannaeus A, Foucard T, Johansson SG. The effect of orally administered sodium cromoglycate on symptoms of food allergy. *Clin Allergy.* 1977 Mar;7(2):109-15. doi: 10.1111/j.1365-2222.1977.tb01431.x. PMID: 406102.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2222.1977.tb01431.x>
- Daugbjerg 1984
Daugbjerg PS, Bach-Mortensen N, Osterballe O. Oral sodium cromoglycate treatment of atopic dermatitis related to food allergy. *Allergy.* 1984 Oct;39(7):535-41. doi: 10.1111/j.1398-9995.1984.tb00875.x. PMID: 6437264.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1398-9995.1984.tb00875.x?sid=nlm%3Apubmed>
- Edwards 1995
Edwards AM. Oral sodium cromoglycate: its use in the management of food allergy. *Clin Exp Allergy.* 1995 Jul;25 Suppl 1:31-3. doi: 10.1111/j.1365-2222.1995.tb01132.x. PMID: 8542460.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2222.1995.tb01132.x?sid=nlm%3Apubmed>
- Ellul-Micallef 1983
Ellul-Micallef R. Effect of oral sodium cromoglycate and ketotifen in fish-induced bronchial asthma. *Thorax.* 1983 Jul;38(7):527-30. doi: 10.1136/thx.38.7.527. PMID: 6412384; PMCID: PMC459600.
<https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/38/7/527.full.pdf>
- Gerrard 1979
Gerrard JW. Oral cromoglycate: its value in the treatment of adverse reactions to foods. *Ann Allergy.* 1979 Mar;42(3):135-8. PMID: 106746.
- Ortolani 1983
Ortolani C, Pastorello E, Zanussi C. Prophylaxis of adverse reactions to foods. A double-blind study of oral sodium cromoglycate for the prophylaxis of adverse reactions to foods and additives. *Ann Allergy.* 1983 Feb;50(2):105-9. PMID: 6401954.
Cited in: Embase at <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi13161160>.
Accessed June 23, 2021.
- Silva 2014
de Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Cardona V, Dubois AE, Halken S, Host A, Poulsen LK, Van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Agache I, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy.* 2014 Feb;69(2):159-67. doi: 10.1111/all.12314. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24215577.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.12314>
- Spira 1988
Spira C, André C. Allergie alimentaire. Résultats d'une étude multicentrique [Food allergy. Results of a multicenter study]. *Allerg Immunol (Paris).* 1988 Apr;20(4):147, 149-51. French. PMID: 3135820.
- Sugimura 2009
Sugimura T, Tananari Y, Ozaki Y, Maeno Y, Ito S, Yoshimoto Y, Kawano K, Tanaka S. Effect of oral sodium cromoglycate in 2 children with food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA). *Clin Pediatr (Phila).* 2009 Nov;48(9):945-50. doi: 10.1177/0009922809337528. Epub 2009 May 29. PMID: 19483137.
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0009922809337528?>
- Zur 2002
Zur E., Kaczmarek M., Nowowiejska B. The effectiveness of oral sodium cromoglycate in the treatment of food allergy in children. [in Polish] *Prz. Pediatr.* 2002;32(4):300-307.
Cited in: Embase at <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference36182126>.
Accessed June 23, 2021.

Zur 2001 Żur E, Kaczmarek 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-Węgrzyn 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-Węgrzyn 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.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674914006721?via%3Dihub>

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, Halken 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.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.12429>

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, Schwaninger 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.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674910015666?via%3Dihub>

Panaszek 2012 Panaszek B. Nadwrażliwość alergiczna na pokarmy – zasady postępowania i podstawy terapii. *Medycyna po dyplomie*. 2012.

https://podyplomie.pl/medycyna/10637_nadwrazliwosc-alergicji (dostęp: 23.06.2021)

Pozostałe źródła

Baker 2018 Baker MG, Sampson HA. Phenotypes and endotypes of food allergy: A path to better understanding the pathogenesis and prognosis of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Mar;120(3):245-253. doi: 10.1016/j.anai.2018.01.027. PMID: 29378246.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1081120618300346?via%3Dihub>

Buczyłko 2017 Buczyłko K, Zespół α-gal – nowe fakty kliniczne, nowe techniki diagnostyczne, *Alergia*, 2017, 2; <http://alergia.org.pl/wp-content/uploads/2017/08/36-38-Zespol-alfa-gal-nowe-fakty-kliniczne-nowe-techniki-diagnostyczne.pdf>

Charakterystyka Produktu Leczniczego Pentatop

Podmiot odpowiedzialny: Pädia GmbH

ChPL Pentatop <https://portal.dimdi.de/amgui-off/am/docoutput/additionalDocDownload.xhtml?dntObjId=4f264782-9c74-4023-8401-3f51a0ea24da> – akt. 09.2020 [dostęp: 23.06.2021 r.]

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: 23.06.2021 r.]

GUS 2009 Koehne N, Lednicki B, Piekarczyńska M, Wiczorkowski R, Zajenkowska-Kozłowska A, Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r., Informacje i opracowania statystyczne, Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2011

<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r.6.5.html> c

Nwaru 2014 Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):992-1007. doi: 10.1111/all.12423. Epub 2014 May 10. PMID: 24816523.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.12423>

- 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
- REK 4/2021** 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 leczniczego Pentatop (kromoglikan sodu) we wskazaniu: alergia pokarmowa pow. błony śluzowej nosa wstrząsami anafilaktycznymi.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/280/REK/4_2021_Pentatop.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 cromoglicis), 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
- Sicherer 2017** Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol. 2018 Jan;141(1):41-58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29157945.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674917317943?via%3Dihub>
- SRP 108/2017** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2017 z dnia 23 października 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nalcrom (natrii cromoglicis) 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_docelowy.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
- SRP 4/2021** Stanowisko 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 pow. błony śluzowej nosa wstrząsami anafilaktycznymi.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/280/SRP/U_2_13_11012021_s_4_Pentatop_natrii.pdf
- Szczeklika 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
- Ukleja-Sokołowska 2019** Ukleja-Sokołowska N: Patomechanizm alergii indukowanej przez kofaktory – co wiemy obecnie. Alergia, 2019, 2; ss. 37-40
http://alergia.org.pl/wp-content/uploads/2019/09/8_2_2019.pdf

11. Załączniki

11.1. Ulotka produktu leczniczego Pentatop (tłumaczenie DE → PL)

Pentatop Kapsułki 100 mg, Kapsułki twarde

Składnik aktywny: kromoglikan sodu (Ph.Eur.⁴)

Do stosowania u dorosłych, dzieci i niemowląt jako preparat antyalergiczny w alergiach pokarmowych

Przeczytaj uważnie całą ulotkę, ponieważ zawiera ona ważne dla Ciebie informacje. Lek ten jest również dostępny bez recepty. Jednak w celu osiągnięcia najlepszego możliwego sukcesu leczenia, kapsułki Pentatop 100 mg muszą być stosowane zgodnie z instrukcją. Zachowaj tę ulotkę. Możesz chcieć przeczytać to jeszcze raz. Zapytaj swojego farmaceutę, jeśli potrzebujesz więcej informacji lub porady. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Dotyczy to również działań niepożądanych niewymienionych w tej ulotce. Patrz punkt 4. Leczenie alergii pokarmowych należy zawsze przeprowadzać w porozumieniu z lekarzem.

1. Co to jest Pentatop 100 mg i do czego służy?

Kapsułki Pentatop 100mg mają działanie przeciwalergiczne i przeciwzapalne. Zawierają kromoglikan sodu – profilaktyczny, antyalergiczny, stabilizator komórek tucznych. Kapsułki Pentatop 100 mg są stosowane w przypadku: alergii pokarmowych, których nie można wyleczyć poprzez rezygnację z pokarmu wywołującego (unikanie alergenów).

Uwaga: kapsułki Pentatop 100 mg nie nadają się do leczenia ostrych ataków astmy lub innych ostrych objawów spowodowanych alergią pokarmową.

Jeśli w przeszłości wystąpiła zagrażająca życiu reakcja alergiczna (wstrząs anafilaktyczny) po spożyciu pokarmu, zdecydowanie należy powstrzymać się od spożywania tego pokarmu podczas leczenia kapsułkami Pentatop 100 mg

2. Co należy wiedzieć przed przyjęciem kapsułek Pentatop 100 mg?

Kapsułek Pentatop 100mg nie wolno stosować w przypadku nadwrażliwości (alergii) na kromoglikan sodu (Ph.Eur.) lub którykolwiek z pozostałych składników leku (patrz punkt 6).

Szczególna ostrożność jest wymagana podczas stosowania kapsułek Pentatop 100 mg

- U dzieci: Obecnie nie zaleca się stosowania kapsułek Pentatop 100 mg u niemowląt w pierwszych dwóch miesiącach życia (dłużej u wcześniaków).
- W czasie ciąży: Nie ma wskazań na działanie teratogenne kapsułek Pentatop 100 mg ani z badań na zwierzętach, ani z wcześniejszych doświadczeń u ludzi. Niemniej jednak, z ogólnych powodów, należy stosować kapsułki Pentatop 100 mg w czasie ciąży tylko wtedy, gdy lekarz uzna to za konieczne.
- Podczas karmienia piersią: Niewielkie ilości substancji czynnej zawartej w kapsułkach Pentatop 100 mg przenikają do mleka matki. Dlatego podczas karmienia piersią należy stosować kapsułki Pentatop 100 mg tylko wtedy, gdy lekarz uzna to za konieczne.
- Dla zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn: Nie są wymagane żadne specjalne środki ostrożności.

⁴ Farmakopea Europejska (Ph. Eur.) jest pojedynczym źródłem referencyjnym dotyczącym kontroli jakości leków. Oficjalne normy, które zawiera, stanowią naukowe podstawy kontroli jakości podczas całego cyklu życia produktu. Standardy te są prawnie wiążące – zgodnie z Konwencją Rady Europy o opracowaniu Farmakopei Europejskiej oraz w unijnym i krajowym prawodawstwie farmaceutycznym. Ph.Eur. normy jakości stają się obowiązujące od tego samego dnia we wszystkich Państwach-Stronach konwencji.

Od grudnia 2006 r. Polska uczestniczy w pracach Komisji Farmakopei Europejskiej, jako strona Konwencji o opracowaniu Farmakopei Europejskiej. Przewodniczący delegacji Polski do Komisji Farmakopei Europejskiej: prof. dr hab. Jan Pachecka.

<https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia->

- Podczas przyjmowania kapsułek Pentatop 100 mg z innymi lekami: Nie są znane żadne interakcje. Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje lub ostatnio przyjmował jakiegokolwiek inne leki, w tym leki wydawane bez recepty.

Ważne ostrzeżenia dotyczące niektórych innych składników kapsułek Pentatop 100 mg: Brak

3. Jak należy przyjmować kapsułki Pentatop 100 mg?

Kapsułki Pentatop 100 mg należy zawsze stosować dokładnie według instrukcji zawartych w tej ulotce. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza lub farmaceutę.

Jak i kiedy należy przyjmować kapsułki Pentatop 100 mg?

Weź 15-30 minut przed posiłkiem. Kapsułki należy połykać w całości popijając niewielką ilością wody lub - szczególnie polecane dla osób z alergią pokarmową - zawartość kapsułki rozpuścić w 2-3 łyżkach gorącej wody. Kapsułki Pentatop 100mg należy przyjmować w takich samych odstępach czasowych, jak to możliwe, tj. rano, w południe, po południu i wieczorem.

O ile lekarz nie zaleci inaczej, zwykle stosowana dawka to:

Dorośli i młodzież w wieku od 15 lat przyjmują 2 kapsułki Pentatop 100 mg kapsułki cztery razy na dobę (co odpowiada łącznie 800 mg kromoglikanu sodu (Ph.Eur.)).

Dzieci w wieku od 2 do 14 lat otrzymują jedną kapsułkę Pentatop 100 mg cztery razy na dobę (co odpowiada łącznie 400 mg kromoglikanu sodu (Ph.Eur.)).

W przypadku niemowląt i małych dzieci w wieku od 2 miesięcy do 2 lat dzienna dawka wynosi 20-40 mg/kg masy ciała.

Jeśli to możliwe, należy go podawać w czterech równych dawkach pojedynczych przed każdym posiłkiem. W tym celu może być konieczne rozłożenie zawartości kapsułki na kilka dawek. W razie potrzeby dawkę dla dorosłych można zwiększyć do pięciu kapsułek Pentatop 100 mg cztery razy dziennie, a dla dzieci w wieku od dwóch do czternastu lat maksymalnie do dwóch kapsułek Pentatop 100 mg cztery razy dziennie (co odpowiada łącznie 800 mg kromoglikanu sodu (Ph.Eur.)). Nie należy jednak przekraczać dziennej dawki 40 mg/kg masy ciała. Po osiągnięciu pożądanego efektu dawkę można stopniowo zmniejszać do poziomu niezbędnego do utrzymania braku objawów. Czas stosowania zostanie określony przez lekarza prowadzącego.

W przypadku wrażenia, że działanie kapsułek Pentatop 100 mg jest zbyt silne lub zbyt słabe pacjent powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. W przypadku zastosowania większej ilości kapsułek Pentatop 100 mg niż to konieczne: W przypadku kromoglikanu sodu (Ph.Eur.) nie są znane objawy zatrucia. Pominięcie zastosowania kapsułek Pentatop 100 mg: W przypadku pominięcia kapsułek Pentatop 100 mg nie są wymagane żadne specjalne środki. Kontynuuj terapię jak zwykle. Nie ma sensu brać podwójnej kwoty przy następnym użyciu. Należy jednak pamiętać, że optymalny efekt można osiągnąć tylko przy regularnym stosowaniu. Skutki przerwania leczenia kapsułkami Pentatop 100 mg: W przypadku przerwania lub zakończenia leczenia przedwcześnie należy spodziewać się, że typowe objawy choroby wkrótce powrócą.

4. Jakie skutki uboczne są możliwe?

Jak wszystkie leki, Pentatop może powodować działania niepożądane.

Podczas oceny skutków ubocznych stosuje się następujące specyfikacje częstotliwości:

- Bardzo często: więcej niż 1 na 10 pacjentów,
- Często: mniej niż 1 na 10, ale więcej niż 1 na 100 pacjentów,
- Niezbyt często: mniej niż 1 na 100, ale więcej niż 1 na 1000 pacjentów
- Rzadko: Mniej niż 1 na 1000, ale więcej niż 1 na 10 000 leczonych osób
- Bardzo rzadko: Mniej niż 1 na 10 000 leczonych osób lub nieznaną

Zaburzenia ogólne/układ odpornościowy: Obserwowano reakcje nadwrażliwości z wysypką, swędzeniem skóry i skóry (bardzo rzadko) obrzęk błon śluzowych, uzależnienie od pokrzywy i (bardzo rzadko) ciężkie uogólnione reakcje anafilaktyczne ze zwężonymi drogami oddechowymi (skurcz oskrzeli, obrzęk krtani).

Układ mięśniowo-szkieletowy: ból stawów (bardzo rzadko)

Zgłaszanie działań niepożądanych w przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Dotyczy to również działań niewymienionych w tej ulotce. Skutki uboczne można zgłaszać bezpośrednio za pośrednictwem Federalnego Instytutu Leków i Produktów Medycznych (BfArM), Wydział Monitorowania Bezpieczeństwa Farmakoterapii, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, strona internetowa: <http://www.bfarm.de> Zgłaszając działania niepożądane, możesz dostarczyć więcej informacji na temat bezpieczeństwa tego leku.

5. Jak przechowywać kapsułki Pentatop 100 mg?

Kapsułki Pentatop 100 mg należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci. Przechowywać w suchym miejscu. Po wyjęciu kapsułek ostrożnie zamknij puszkę.

Jak długi jest okres ważności kapsułek Pentatop 100 mg?

Okres ważności po otwarciu puszkę: 4 tygodnie.

Kiedy nie można już używać kapsułek Pentatop 100 mg nawet przed upływem terminu ważności?

Jeśli kapsułki są uszkodzone. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Ten sposób pomaga chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje.

Kapsułki Pentatop 100 mg zawierają:

1 kapsułka twarda zawiera 100 mg kromoglikanu sodu (Ph.Eur.) jako składnik aktywny.

Inne składniki: żelatyna (Ph.Eur.), mikrokrystaliczna celuloza (Ph.Eur.), wysoko rozproszony dwutlenek krzemu (Ph.Eur.), stearynian magnezu (Ph.Eur.), barwa E171, barwnik E172.

Forma i zawartość dawkowania:

Kapsułki Pentatop 100 mg są dostępne w opakowaniach po 50 i 100 żółto-białych, nieprzezroczystych twardych kapsułek.

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i producent/ostateczne wydanie:

Pädia GmbH Von-Humboldt-Str. 1 64646 Heppenheim

W celu uzyskania dalszych informacji o produkcie leczniczym prosimy o kontakt z firmą farmaceutyczną.

Informacje aktualne na luty 2018 r.

11.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 23.06.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"cromoglicic"[All Fields]	4
2	"cromolyn sodium"[MeSH Terms] OR ("cromolyn"[All Fields] AND "sodium"[All Fields]) OR "cromolyn sodium"[All Fields] OR "cromolyn"[All Fields]	4 711
3	"cromoglycates"[All Fields] OR "cromoglycic"[All Fields] OR "cromolyn sodium"[MeSH Terms] OR ("cromolyn"[All Fields] AND "sodium"[All Fields]) OR "cromolyn sodium"[All Fields] OR "cromoglycate"[All Fields]	5 301
4	"cromolyn sodium"[MeSH Terms] OR ("cromolyn"[All Fields] AND "sodium"[All Fields]) OR "cromolyn sodium"[All Fields] OR "cromoglycate"[All Fields]	4 436
5	pentatop	0
6	"cromolyn sodium"[MeSH Terms] OR ("cromolyn"[All Fields] AND "sodium"[All Fields]) OR "cromolyn sodium"[All Fields] OR "nalcrom"[All Fields]	4 403
7	"cromoglicic"[All Fields] OR ("cromolyn sodium"[MeSH Terms] OR ("cromolyn"[All Fields] AND "sodium"[All Fields]) OR "cromolyn sodium"[All Fields] OR "cromolyn"[All Fields]) OR ("cromoglycates"[All Fields] OR "cromoglycic"[All Fields] OR "cromolyn sodium"[MeSH Terms] OR ("cromolyn"[All Fields] AND "sodium"[All Fields]) OR "cromolyn sodium"[All Fields] OR "cromoglycate"[All Fields]) OR ("cromolyn sodium"[MeSH Terms] OR ("cromolyn"[All Fields] AND "sodium"[All Fields]) OR "cromolyn sodium"[All Fields] OR "nalcrom"[All Fields])	5 632
8	"food hypersensitivity"[MeSH Terms] OR ("food"[All Fields] AND "hypersensitivity"[All Fields]) OR "food hypersensitivity"[All Fields] OR ("food"[All Fields] AND "allergy"[All Fields]) OR "food allergy"[All Fields]	32 802
9	"food hypersensitivity"[MeSH Terms] OR ("food"[All Fields] AND "hypersensitivity"[All Fields]) OR "food hypersensitivity"[All Fields]	26 025
10	"food hypersensitivity"[MeSH Terms] OR ("food"[All Fields] AND "hypersensitivity"[All Fields]) OR "food hypersensitivity"[All Fields] OR ("food"[All Fields] AND "allergy"[All Fields]) OR "food allergy"[All Fields] OR ("food hypersensitivity"[MeSH Terms] OR ("food"[All Fields] AND "hypersensitivity"[All Fields]) OR "food hypersensitivity"[All Fields])	32 802
11	("food hypersensitivity"[MeSH Terms] OR ("food"[All Fields] AND "hypersensitivity"[All Fields]) OR "food hypersensitivity"[All Fields] OR ("food"[All Fields] AND "allergy"[All Fields]) OR "food allergy"[All Fields] OR ("food hypersensitivity"[MeSH Terms] OR ("food"[All Fields] AND "hypersensitivity"[All Fields]) OR "food hypersensitivity"[All Fields]) OR ("food"[All Fields] AND "hypersensitivity"[All Fields]) OR "food hypersensitivity"[All Fields])) AND ("cromoglicic"[All Fields] OR ("cromolyn sodium"[MeSH Terms] OR ("cromolyn"[All Fields] AND "sodium"[All Fields]) OR "cromolyn sodium"[All Fields] OR "cromolyn"[All Fields]) OR ("cromoglycates"[All Fields] OR "cromoglycic"[All Fields] OR "cromolyn sodium"[MeSH Terms] OR ("cromolyn"[All Fields] AND "sodium"[All Fields]) OR "cromolyn sodium"[All Fields] OR "cromoglycate"[All Fields]) OR ("cromolyn sodium"[MeSH Terms] OR ("cromolyn"[All Fields] AND "sodium"[All Fields]) OR "cromolyn sodium"[All Fields] OR "nalcrom"[All Fields]))	247

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 23.06.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp cromoglycate disodium/	13 423
2	exp food allergy/	36 966
3	1 and 2	465

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 23.06.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cromolyn Sodium] explode all trees	709
#2	MeSH descriptor: [Food Hypersensitivity] explode all trees	991
#3	#1 and #2	26