



MINISTERUL SĂNĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NATRII CROMOGLICAS

INDICAȚIE: TRATAMENTUL MASTOCITOZEI

PUNCTAJ: 10





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Natrii Cromoglicas

1.2.1. DC: Gastrocrom

1.2.2. DC: Cromolyn Sodium

1.3. Cod ATC: -

1.4. Data eliberării APP: -

1.5.1. Deținătorul de APP (pentru Gastrocrom): Celltech Pharmaceuticals, Inc., SUA

1.5.2. Distribuitor (pentru Cromolyn Sodium): Pack Pharmaceuticals, LLC, SUA

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului conform RCP
Gastrocrom și RCP Cromolyn Sodium

Forma farmaceutică	soluție orală
Concentrația	100 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	96 fiole X 5ml

1.8. Preț (lei) conform CaNaMed publicat în martie 2017

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	Nu este menționat
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Nu este menționat

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Gastrocrom și RCP Cromolyn Sodium [1]

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
<p>Gastrocrom și Cromolyn Sodium sunt indicate în tratamentul mastocitozei.</p> <p>Administrarea acestor medicamente a fost asociată cu ameliorarea diareei, congestiei feței, cefaleei, emezei, urticariei, durerilor abdominale, senzației de greață și pruritului.</p>	<p>adulți și adolescenți cu vârsta peste 13 ani 2 fiole de 4 ori pe zi</p> <p>copii cu vârste între 2 ani și 12 ani 1 fiolă de 4 ori pe zi</p> <p>Dacă nu sunt ameliorate simptomele în 2-3 săptămâni, doza pot fi crescută dar nu trebuie să depășească 40mg/kg/zi. Efectul medicamentului este menținut dacă este respectat orarul de administrare.</p> <p>Dacă se obține răspuns terapeutic, doza de administrare poate fi redusă la minim astfel încât să fie menținut controlul simptomatologiei. Pentru prevenția recidivelor, doza trebuie administrată regulat.</p>	<p>Nu este precizată.</p>



2. PRECIZĂRI DETM

Evaluarea medicamentului cu DCI natrii cromoglicas a fost inițiată în urma solicitărilor depuse la ANMDM de către Asociația Suport Mastocitoză România pentru introducerea în Listă a cromoglicatului de sodiu ca terapie pentru mastocitoză, reprezentând unul dintre obiectivele principale ale asociației, înființată în 2016 în țara noastră.

Indicația pentru care a fost solicitată evaluarea tehnică a medicamentului cu DCI natrii cromoglicas nu a fost în prezent autorizată de către Agenția Europeană a Medicamentului sau de către ANMDM.

Cromoglicatul de sodiu cu administrare orală este comercializat în unele țări din Uniunea Europeană, precum Marea Britanie și Italia, având denumirea de Nalcrom capsule 100mg și este indicat în prevenția alergiilor alimentare. Pentru această indicație, cromoglicatul de sodiu cu administrare enterală este achiziționat în România, prin intermediul CN Unifarm S.A. ca urmare a eliberării autorizației de nevoi speciale de către ANMDM.

La nivel național, medicamentul cu DCI natrii cromoglicas nu este comercializat. Singurul medicament care conține cromoglicat de sodiu și deține autorizație de punere pe piață în România are DCI acidum cromoglicicum și denumirea comercială Alergorom picături oftalmice/nazale, soluție, 20 mg/ml. Alergorom nu este autorizat pentru administrare în tratamentul mastocitozei, indicațiile terapeutice aprobate fiind:

1. „*tratamentul simptomatic și profilactic al afecțiunilor oftalmice de etiologie alergică, acute sau cronice, cum sunt conjunctivita alergică, keratoconjunctivita, blefaroconjunctivita,*”
2. „*tratamentul simptomatic și profilactic rinitelor alergice sezoniere sau perene ușoare până la moderate,*”

Utilizarea în mastocitoză a cromoglicatului de sodiu cu administrare orală este aprobată în alte țări din afara Uniunii Europene. În Statele Unite ale Americii, medicamentele cu DCI natrii cromoglicas și denumirile comerciale Gastrocrom și Cromolyn Sodium au fost aprobate de autoritatea de reglementare în domeniul medicamentelor și alimentelor, pentru tratamentul mastocitozei.

3. ASPECTE CLINICE ȘI TERAPEUTICE PRIVIND MASTOCITOZA

Sub denumirea de mastocitoză se regăsește un grup heterogen de afecțiuni rare caracterizate prin proliferarea anormală a mastocitelor cu acumularea lor în țesuturi și organe (piele, măduva osoasă, tub digestiv, oase), fiind caracterizate printr-o activitate autonomă cu eliberare excesivă și necontrolată a mediatorilor mastocitari [2,3,4]. Atât eliberarea acută cât și cea cronică de mediatori de către mastocit este capabilă de a induce simptome, fără a exista o relație directă între masa mastocitară totală și apariția și intensitatea simptomelor. Descărcarea de mediatori mastocitari survine fie spontan, prin activarea autonomă a receptorilor c-Kit, fie sub influența unor factori alimentari, medicamentoși, a fricțiunii, sau a schimbărilor bruște de temperatură.

Din punct de vedere fiziopatologic, mastocitoza este caracterizată de o dereglare a activității receptorilor c-kit, prezenți pe suprafața celulelor mastocitare. Această dereglare este rezultatul prezenței unei mutații la nivelul genei c-Kit, D186V, care codifică receptorii aferenți. Existența mutației determină un semnal permanent de auto-proliferație și de auto-activare a mastocitelor.



Mastocitul își are originea în măduva osoasă, iar mastocitoza ar putea fi privită ca aparținând unui sindrom mielo-proliferativ, însă cu excepția formelor agresive, această afecțiune nu prezintă niciuna dintre caracteristicile sindrom neoplazic. Proliferarea excesivă a mastocitelor se produce în principal, la nivelul pielii și mai puțin la nivelul măduvei osoase.

În anul 2008, Organizația Mondială a Sănătății a încadrat mastocitoza în grupul neoplasmelor mieloproliferative.

Mastocitoza este una dintre afecțiunile dobândite, diagnosticată la 0.9 din 10,000 locuitori din Uniunea Europeană. Aparține grupului de boli rare. Cazuri familiale de mastocitoză au fost descrise în literatura de specialitate însă incidența acestora nu este în prezent cunoscută.

Au fost identificate 9 tipuri de mastocitoză, care au fost clasificate în anul 2016 de către Organizația Mondială a Sănătății, în următoarele categorii:

1. mastocitoza cutanată

- ✓ maculopapulară (uricaria pigmentară)
- ✓ difuză
- ✓ mastocitom cutanat

2. mastocitoza sistemică

- ✓ indolentă
- ✓ silențioasă
- ✓ asociată cu tulburări hematologice
- ✓ agresivă
- ✓ leucemia cu celule mastocitare
- ✓ sarcom cu celule mastocitare.

Mastocitoza cutanată este cea mai frecventă formă de manifestare la copii și prezintă în general o tendință de regresie spontană. Au fost descrise și cazuri în care determinarea cutanată a persistat la maturitate.

Prin comparație, la adulți, mastocitoza îmbracă forma sistemică și devine o afecțiune cronică. Majoritatea pacienților adulți prezintă mastocitoză sistemică. Aceasta atinge unul sau mai multe organe precum măduva osoasă, tractul gastro-intestinal, ganglioni limfatici și splina, asociindu-se uneori și afectarea cutanată.

Manifestările clinice prezente sunt pruritul, congestia, palpitațiile și colapsul vascular, tulburările gastrice, durerile colicative abdominale joase și cefaleea recurentă. Creșterea în încărcarea cu celule este evidențiată de macule sau papule tegumentare mici, roșcat-maronii (numite urticarie pigmentară) și contribuie la durerea osoasă și la malabsorbție.

Modificările fibrotice mediate de mastocite sunt limitate la ficat, splină și măduva osoasă și sunt în relație probabil cu caracteristicile funcționale ale mastocitelor care se dezvoltă în acele locuri în contrast cu locurile fără fibroză, precum țesutul gastrointestinal sau piele.



Analiza cu imunofluorescență a leziunilor măduvei osoase și ale pielii în mastocitoza indolentă (cea mai frecventă formă la adulți) și ale splinei sau pielii în mastocitoza sistemică agresivă, a evidențiat numai un fenotip de mastocit numit celulă săracă în ruloari (scroll-poor cells) care exprimă triptază, chimază și carboxipeptidază A.

Leziunile cutanate ale urticariei pigmentare răspund la traume, cu urticarie și eritem (semnul lui Darier). Incidența aparentă a acestor leziuni este de 90% sau mai mare la bolnavii cu mastocitoză sistemică indolentă.

Aproximativ 1% dintre bolnavii cu mastocitoză indolentă au leziuni tegumentare care apar ca macule maron închis cu eritem evident în pete și telangiectazie asociată (telangiectazia macularis eruptive perstans).

În tractul gastrointestinal superior hipersecreția mediată de histamină este cea mai comună problemă, determinând gastrită și ulcer peptic. În tractul intestinal inferior, apariția diareei și a durerii abdominale este atribuită creșterii motilității produse de mediatorii mastocitari și aceasta poate fi agravată de malabsorbție, cu insuficiență nutritivă secundară și osteomalacie. Fibroza periportală asociată cu infiltrarea mastocitară și o creștere eozinofilică pot conduce la hipertensiune portală și ascită.

La unii bolnavi, congestia și colapsul vascular recurent sunt puternic agravate de un răspuns idiosincrazic la o doză minimă de agenți antiinflamatori nesteroidieni. Tulburările neuropsihice sunt cel mai evidente clinic ca lipsă a memoriei recente și ca prezență a cefaleei migrenoase. Bolnavii aparținând fiecărei categorii de mastocitoze sistemice pot manifesta exacerbări ale semnelor și simptomelor clinice specifice odată cu ingestia de alcool, folosirea narcoticelor care interacționează cu mastocitul sau ingestia de antiinflamatoare nesteroidiene.

Deși diagnosticul este în general suspectat pe baza anamnezei și a datelor clinice obiective, confirmarea poate fi susținută prin anumite date de laborator și stabilită numai prin diagnostic morfologic. Colectarea urinei din 24 de ore pentru măsurarea histaminei, a metabolizilor histaminei sau a metabolizilor PGD2 este în mod obișnuit cea mai comună abordare neinvazivă. O alternativă convenabilă, dar cu o mai mică incidență de pozitivitate, este măsurarea nivelului sanguin al histaminei sau al triptazei, proteazei neutre derivate din mastocite. Studii suplimentare orientate de simptome includ o scanare a osului și un examen al scheletului, studii radiologice ale tractului gastrointestinal superior cu urmărirea intestinului subțire, tomografie computerizată, sau endoscopie și o evaluare neuropsihiatrică, inclusiv EEG.

Diagnosticul histologic este convingător dacă sunt leziuni de urticarie pigmentară, dar diagnosticul mastocitozei sistemice ce implică alte organe este cel mai frecvent stabilit de biopsia prin aspirație a măduve osoase. Leziunile medulare constau în agregări mastocitare focale sau paratrabeculare, deseori amestecate cu eozinofile, limfocite și câteodată plasmocite, histiocite și fibroblaști.

Diagnosticul diferențial necesită excluderea altor tulburări congestive. Măsurarea în urina de 24 de ore a acidului 5-hidroxiindolacetic și a metanefrinei trebuie să excludă o tumoră carcinoidă sau un feocromocitom. Majoritatea bolnavilor cu anafilaxie recurentă, inclusiv grupul idiopatic, se prezintă cu angioedem care nu este o manifestare a mastocitozei sistemice.



Tratamentul mastocitozei cutanate (forma difuză și maculo-papulară) este simptomatic, opțiunile terapeutice recomandate fiind:

- ✓ antihistaminice H1
- ✓ antihistaminice H2
- ✓ steroizi topici
- ✓ inhibitori ai degranulării mastocitare.

Factorii ce acționează ca triggeri ai degranulării mastocitare (AINS, stimuli fizici, stres emoțional, venin de insecte sau anumite alimente) trebuie evitați.

Pentru pacienții cu mastocitoză cutanată difuză severă refractară la alte opțiuni terapeutice, corticosteroizii cu administrare orală și fototerapia cu UV A pot aduce beneficii.

Tratamentul formelor sistemice de boală este prezentat în tabelul următor:

Tabel 1: Recomandările OMS din 2016 privind abordarea terapeutică în formele sistemice de mastocitoză*

Diagnostic	Prima linie terapeutică	A doua sau a treia linie terapeutică
Mastocitoză sistemică indolentă	Nu se indică	-
Mastocitoză sistemică silențioasă	Nu se indică sau este indicată administrarea de cladribină	Midostaurin în anumite cazuri
Mastocitoză sistemică indolentă asociată cu neoplasm hematologic	Terapie specifică pentru neoplasmul hematologic asociat ± transplant alogenic de celule stem	Midostaurin ± transplant alogenic de celule stem
Mastocitoză sistemică agresivă asociată cu neoplasm hematologic	Terapie specifică pentru neoplasmul hematologic asociat ± transplant alogenic de celule stem	Terapie specifică pentru neoplasmul hematologic asociat + midostaurin + transplant alogenic de celule stem
Mastocitoză sistemică agresivă cu evoluție lentă	IFN α , cladribină	Midostaurin ± transplant alogenic de celule stem
Mastocitoză sistemică agresivă cu evoluție rapidă	Cladribină, polichimioterapie, transplant alogenic de celule stem	Midostaurin + polichimioterapie + transplant alogenic de celule stem
Mastocitoză sistemică agresivă în proces de transformare în leucemia cu celule mastocitare	Cladribină, polichimioterapie, transplant alogenic de celule stem	Midostaurin + polichimioterapie + transplant alogenic de celule stem
Leucemia cronică cu celule mastocitare	Cladribină, chimioterapie, polichimioterapie	Midostaurin, chimioterapie + midostaurin ± transplant alogenic de celule stem
Leucemia acută cu celule mastocitare	Polichimioterapie + transplant alogenic de celule stem	Polichimioterapie + midostaurin + transplant alogenic de celule stem
Sarcom cu celule mastocitare	Radiații + polichimioterapie	Polichimioterapie + radiații + transplant alogenic de celule stem
Mastocitoză sistemică agresivă sau Leucemia cu celule mastocitare sensibile la imatinib	Imatinib	Masitinib, midostaurin

*Acele recomandări reprezintă opinii ale experților coroborate cu rezultatele câtorva studii clinice care au fost publicate



Midostaurin, medicament cu denumirea comercială Rydapt a primit în 2017 autorizația de punere pe piață în Europa pentru indicațiile:

„• *la pacienții adulți nou diagnosticați cu leucemie granulocitară acută (LGA), cu mutație FLT3 în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu daunorubicină și citarabină și de consolidare cu doză mare de citarabină, iar la pacienții cu răspuns complet, ca tratament de întreținere cu Rydapt în monoterapie;*

• *în tratamentul pacienților adulți cu mastocitoză sistemică agresivă (MSA), mastocitoză sistemică cu neoplazie hematologică asociată (MS-NHA) sau leucemie cu celule de tip mastocit (LCM) în monoterapie.,,*

Alte medicamente utilizate în mastocitoza sistemică controlează simptomele asociate bolii:

- antihistaminice H1-pentru ameliorarea congestiei feței și a pruritului
- antihistaminice H2, sau inhibitori de pompă de protoni- pentru reducerea hipersecreției acide gastrice
- natrii cromoglicas -pentru ameliorarea diareei și simptomelor abdominale
- antiinflamatoare nesteroidiene-aspirina-pentru ameliorarea congestiei severe care asociază sau nu colaps vascular

Glucocorticoizii sistemici sunt indicați pentru ameliorarea malabsorbției.

Epinefrina injectabilă este recomandată pentru majoritatea pacienților datorită creșterii incidenței episoadelor de anafilaxie.

Ghidul american de diagnostic, stratificarea riscului și managementul mastocitozei sistemice la adulți, publicat în 2017 [5] în Jurnalul American de Hematologie prezintă următoarele liniile terapeutice pentru forma indolentă de mastocitoză sistemică:





Tabel 2: Opțiuni terapeutice indicate pentru forma indolentă de mastocitoză sistemică

Semne, simptome și efectele mediatorilor	Linia de tratament	Medicamente	Reacții adverse comune (>5% și 10%)
prurit și congestia feței	prima linie de tratament	antagonist H1 (cetirizină, fexofenadină, hidroxizină)	cefalee, somnolență, confuzie, astenie, xerostomia
	doua linie de tratament	antagoniști de leukotriene (montelukast, zafirlukast)	cefalee
	a treia linie de tratament	antiinflamatoare non-steroidiene (aspirina)	sangerare gastrointestinală, ulcer peptic
		psoralen + fotochimioterapie cu UV A (PUVA)	greață, prurit, eritem, risc crescut de dezvoltare a cancerului cutanat, non-melanom
dureri abdominale, crampe, diaree, greață, emeză	prima linie de tratament	antagonist H2	cefalee, durere abdominală, vertij, constipație, diaree
	a doua linie de tratament	inhibitori de pompă de protoni	cefalee, durere abdominală, greață, emeză, diaree, flatulență
	a treia linie de tratament	natrii cromoglicas	disgeuzie, diaree osmotică, tuse
	a patra linie de tratament	corticosteroid (prednison)	-apar în funcție de doza administrată și durata administrării
cefalee, deficit cognitiv și depresie	prima linie de tratament	antagoniști H1 și H2	-sunt menționate mai sus
	a doua linie de tratament	natrii cromoglicas	-sunt menționate mai sus
hipotensiune recurentă	prima linie de tratament	epinefrină	
	a doua linie de tratament	antagoniști H1 și H2	-sunt menționate mai sus
	a treia linie de tratament	corticosteroid (prednison)	-apar în funcție de doza administrată și durata administrării
osteoporoză	a patra linie de tratament	terapie citoreductivă -IFN α și 2chlorodeoxyadenosine	
	prima linie de tratament	bisfonați (alendronat, risderonat, acid pamidronic, acid zolendronic)	simptome asemănătoare gripei, durere abdominală, greață, emeză, diaree, astenie, hipocalcemie, rash, durere musculoscheletală, cefalee, nefrotoxicitate, osteonecroza mandibulară
	a doua linie de tratament	citokine/imunomodulator (IFN α)	-apar în funcție de doza administrată
	a treia linie de tratament	analogi nucleozidici purinici (chlorodeoxyadenosine)	mielosupresie, imunosupresie



Același ghid american prezintă următoarele recomandări privind terapia mastocitozei sistemice:

- ✓ pentru forma asociată cu neoplazie hematologică se recomandă același tratament cu cel indicat în afecțiunile oncologice asociate
- ✓ pentru forma cu FIP1L1-PDGFRA se recomandă administrarea de imatinib
- ✓ pentru forma agresivă se recomandă: IFN α + prednison sau 2 chlorodeoxyadenosine, iar dacă nu se obține niciun răspuns terapeutic se recomandă utilizarea unui medicament de investigație clinică care să se administreze în cadrul studiilor clinice (midostaurin, imatinib și dasatinib).

IFN α acționează în toate formele de mastocitoză sistemică, ameliorând simptomele dermatologice, hematologice, gastrointestinale și sistemice asociate cu eliberarea de histamină. Sub tratament cu IFN α sunt ameliorate și simptomele scheletale, prin stimularea creșterii densității osoase.

2 chlorodeoxyadenosine este de asemenea eficace în toate categoriile de mastocitoză sistemică. Ca primă linie de tratament este recomandat pentru următoarele situații:

- proliferarea rapidă a celulelor mastocitare
- pacienți simptomatici refractari sau intoleranți la IFN α .

Imatinibul este singurul tratament aprobat de către autoritatea de reglementare în domeniul medicamentelor și alimentelor din Statele Unite ale Americii pentru tratamentul mastocitozei sistemice agresive la care mutația KIT D816V este absentă sau statusul mutațional este necunoscut.

Hydroxyurea este utilizată în forma de mastocitoză sistemică asociată cu neoplasme hematologice datorită activității mielosupresive.

Prognosticul pacienților cu mastocitoză cutanată este bun, în special când debutul se înregistrează în copilărie, sub vârsta de 5 ani. Ameliorarea simptomelor se produce în aproximativ 50% din cazuri, iar în 30% din cazuri se produce rezoluția completă a simptomelor, până în perioada adolescenței. Rezoluția spontană este însă rară dacă debutul bolii se produce la vârsta adultă, existând un risc crescut de determinare sistemică.

În privința formelor sistemice de mastocitoză, prognosticul în ceea ce privește supraviețuirea este variabil. În forma silențioasă, prognosticul pacienților este mai puțin favorabil comparativ cu forma indolentă, dar raportat la formele agresivă sau de leucemie cu celule mastocitare prognosticul este favorabil. Speranța de viață în mastocitoza agresivă este de 2-4 ani.

De multe ori subdiagnosticată fiind o boală rară, mastocitoza constituie, în prezent, o problemă națională care necesită găsirea unor soluții de diagnostic și tratament. În acest context, a fost înființat în România în 2017, Centrul European de Excelență în Mastocitoză. Acesta funcționează ca o rețea interdisciplinară formată din specialiști români acreditați la nivel european și are drept scop asigurarea celei mai bune calități a vieții și a celui mai bun prognostic pentru pacienții afectați de boli rare.



4. ASPECTE PRIVIND EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA CROMOGLICATULUI DE SODIU ÎN MASTOCITOZE MENȚIONATE ÎN RCP GASTROCROM ȘI CROMOLYN SODIUM

În rezumatul caracteristicilor produselor Gastrocrom și Cromolyn sodium sunt descrise succint 4 studii clinice controlate și randomizate, în care a fost testată soluția orală de cromoglicat de sodiu la pacienți cu mastocitoză cutanată sau sistemică. Trei dintre studii au avut un design încrucișat, două dintre aceste studii fiind placebo controlate, iar cel de-al treilea având un braț de control activ (clorfeniramină+cimetidină). Cel de-al 4-lea studiu a avut un design paralel și a fost placebo controlat. La aceste studii au participat un număr mic de pacienți (36), mastocitoza fiind o boală rară. Rezultatele analizate au provenit de la 32 de pacienți. Ele nu au fost interpretate statistic.

Tratamentele cu substanță activă administrate au determinat la majoritatea pacienților ameliorarea clinic semnificativă a simptomelor gastrointestinale (diaree, durere abdominală), iar ameliorarea manifestărilor cutanate (urticaria, prurit, flushing) și îmbunătățirea funcției cognitive au fost obținute doar pentru o parte din pacienți. Beneficiile în privința simptomelor cutanate și sistemice determinate de mastocitoză obținute cu cromoglicat de sodiu, soluție orală de concentrație 200mg, au fost similare cu cele raportate în grupul tratat cu clorfeniramină (4 mg/zi) + cimetidină (300mg/zi).

Soluția orală de cromoglicat a produs ameliorarea clinică în 2-6 săptămâni care a persistat timp de 2-3 săptămâni după terminarea administrării. Cromoglicatul de sodiu nu a influențat nivelul urinar de histamină și nici eozinofilia periferică, deși nici unul dintre cei 2 parametri nu a fost corelat cu gradul de severitate al bolii.

Beneficiile clinice cu cromoglicat de sodiu, soluție orală, au fost raportate și de alți pacienți din SUA care au primit acest tratament prin diverse programe (37 din 51 de pacienți).

Soluția orală de cromoglicat de sodiu este contraindicată la pacienții care prezintă hipersensibilitate la substanța activă.

Doza de cromoglicat de sodiu trebuie ajustată la pacienții care prezintă alterarea funcției hepatice sau renale.

Au fost raportate rar reacții anafilactice severe determinate de asocierea unor medicamente cu cromoglicat de sodiu.

Multe dintre evenimentele adverse raportate de pacienții cu mastocitoză au fost tranzitorii și au reprezentat simptome ale bolii. Dintre evenimentele adverse cel mai frecvent raportate în urma administrării de cromoglicat de sodiu în cadrul studiilor clinice (atât al celor descrise cât și al altor studii care nu au fost prezentate), au fost cefaleea și diareea, fiecare dintre acestea fiind raportate de 4 din 87 de pacienți. Pruritul, greața și mialgia au fost raportate de 3 pacienți, iar durerea abdominală, rash și iritabilitatea au fost raportate de 2 dintre pacienții tratați.



Alte evenimente adverse obținute în diverse studii clinice, inclusiv postmarketing, asociate cu administrarea de cromoglicat de sodiu au fost: diareea, greața, dureri abdominale, constipația, dispepsia, flatulența, stomatita, emeza și disfagia.

Cu o frecvență mai mică au fost raportate și următoarele:

- ✓ la nivel cutanat: prurit, rash, urticarie/angioedem, eritem/ senzație de arsură, fotosensibilitate
- ✓ la nivel musculo-scheletal: artralgie, mialgie
- ✓ la nivel neurologic: cefalee, vertij, hipoestezie, parestezie, migrena, convulsii, flushing
- ✓ la nivel psihiatric: anxietate, depresie, halucinații, psihoze, modificări comportamentale, insomnia, iritabilitate
- ✓ la nivel cardiac: tahicardie, contracții ventriculare premature, palpitații
- ✓ la nivel respirator: faringită, dispnee
- ✓ altele: fatigabilitate, edem, alterare a gustului, durere toracică, letargie, disurie, purpura, alterări ale testelor funcționale hepatice, policitemie, neutropenie, pancitopenie, tinitus, sindrom de lupus eritematos.

5. RECOMANDĂRILE COMISIEI MULTIDISCIPLINARE PENTRU IDENTIFICAREA ALTERNATIVELOR TERAPEUTICE PRIVIND TRATAMENTUL MASTOCITOZEI

Majoritatea pacienților cu mastocitoze prezintă simptome în relație cu eliberarea de mediatori de către mastocit, iar cheia tratamentului acestor pacienți este reprezentată de prevenirea efectului acestor mediatori la nivelul țesuturilor.

În opinia Comisiei multidisciplinare pentru identificarea alternativelor terapeutice privind tratamentul mastocitozei din cadrul Ministerului Sănătății (document datat noiembrie 2016), tratamentul de primă intenție indicat în mastocitoze este cromoglicatul disodic (cromoglicatul de sodiu). Cromoglicatul de sodiu este un stabilizator al membranei mastocitului capabil să evite degranularea mastocitară și eliberarea de mediatori. Acest medicament a fost utilizat încă din anul 1970 pentru formele sistemice de mastocitoză. Efectele benefice ale cromoglicatului disodic în mastocitoză au fost evidențiate prin rezultatele studiilor clinice efectuate:

- ✓ prevenirea simptomelor produse de eliberarea de mediatori de către mastocit
- ✓ ameliorarea simptomelor gastrointestinale
- ✓ scăderea triptazei serice la 48 de luni de la inițierea tratamentului
- ✓ prevenirea osteoporozei și a fracturilor pe os patologic la pacienții adulți.

Unul dintre primele studii realizate, studiul lui Cyarnetzki B.M. a demonstrat nu doar eficiența cromoglicatului ci și faptul că efectul acestuia este mai evident începând cu a doua săptămână de tratament, iar studiul lui Frieri M. demonstrează o mai mare eficiență în controlul simptomelor gastrointestinale pentru cromoglicat față de asocierea de antihistaminice anti H1 și anti H2. Într-un alt studiu, Horan R. observă o marcată diferență în ceea ce privește simptomele gastrointestinale în grupul tratat cu cromoglicat față de cel tratat cu placebo.

Studiile recente ale grupului de cercetare de la Institutul de Cercetări în Mastocitoză din Toledo, Spania, au descris o tendință de scădere a triptazei serice la 48 de luni de la inițierea tratamentului cu cromoglicat la pacienții cu mastocitoză sistemică indolentă care prezintă mutația KIT doar la nivelul



mastocitului și un posibil efect al cromoglicatului disodic în prevenirea osteoporozei și a fracturilor pe os patologic la adulții cu mastocitoze.

6. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

6.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Medicamentul cu DCI natrii cromoglicas nu a fost evaluat de autoritățile franceze pentru a fi administrat în tratamentul mastocitozei.

6.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

6.2.1. NICE

Raportul de evaluare tehnică pentru medicamentul cu DCI natrii cromoglicas nu a fost publicat pe site-ul Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie.

6.2.2. SMC

Medicamentul cu DCI natrii cromoglicas nu a fost evaluat de autoritățile scoțiene în vederea includerii în lista medicamentelor rambursabile pentru indicația: tratamentul mastocitozei.

6.2.3. IQWiG

Institutul pentru Evaluarea Calității și Eficienței în Asistența Medicală din Germania nu a evaluat medicamentul cu DCI natrii cromoglicas ca tratament pentru mastocitoză.

6.2.4. G-BA

Comitetul Federal nu a publicat pe site-ul propriu rezoluția pentru medicamentul cu DCI natrii cromoglicas.

7. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul cu DCI natrii cromoglicas nu a fost aprobat în Europa pentru administrare în tratamentul mastocitozei. Nu sunt disponibile date referitoare la rambursarea acestui medicament în țările membre ale Uniunii Europene pentru indicația amintită.

8. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

8.1 DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni

Cromoglicatul de sodiu controlează o parte din simptomatologia cauzată de mastocitoză și nu reprezintă, în prezent, singura alternativă pentru pacienții cu mastocitoză sistemică sau cutanată.



8.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni

Rezultatele celor 4 studii clinice care au stat la baza autorizării cromoglicatului de sodiu ca tratament al mastocitozei în Statele Unite ale Americii, au evidențiat că medicamentul nu influențează supraviețuirea acestor pacienți.

8.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului

Mastocitoza este o afecțiune debilitantă și chiar amenințătoare de viață în cazul pacienților care dezvoltă forma sistemică.

Conform datelor din literatura de specialitate, mastocitoza afectează aproximativ 0.9 din 10,000 de persoane din Uniunea Europeană, reprezentând 46,000 de pacienți. În România există aproximativ 64 de persoane diagnosticate cu mastocitoză, conform informațiilor furnizate de Asociația națională Suport Mastocitoză. Alte date privind numărul pacienților români cu această patologie nu sunt disponibile în prezent.

9. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1.HAS – medicamentul nu a fost evaluat pentru indicația: tratamentul mastocitozei	0	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1.NICE/SMC – medicamentul nu a fost evaluat pentru indicația: tratamentul mastocitozei	0	0
2.2. IQWIG/GBA – medicamentul nu a fost evaluat pentru indicația: tratamentul mastocitozei	0	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE		
4. Stadiul evolutiv al patologiei		
4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	0	0
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	0	0
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	10	10
TOTAL PUNCTAJ	10 puncte	



10. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 487/2017 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul natrii cromoglicas **nu întrunește punctajul de admitere** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

11. RECOMANDĂRI

Prescrierea și utilizarea medicamentului cu DCI natrii cromoglicas pentru tratamentul mastocitozei nu este recomandată de către ANMDM, întrucât administrarea produselor medicamentoase în afara indicației terapeutice aprobate nu a fost reglementată legislativ.

12. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Gastrocrom Labeling Package Insert; Cromolyn Sodium Labeling Package Insert
2. Harrison's Principles of Internal Medicine-19th Edition
3. MO Chandesris et al. Livret « 100 Questions – 100 Reponses » sur la mastocytose destine aux patients atteints de mastocytose et aux familles
4. Peter Valent et al., Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts, Blood 2017 129:1420-1427
5. Pardanani A, Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management Am J Hematol. 2016 Nov;91(11):1146-1159

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu

