

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## GASTROFRENAL (CROMOGLICATO DE SÓDIO)

- *Alergias alimentares nos adultos, adolescentes e crianças com peso  $\geq 40$  Kg;*
- *Tratamento dos sintomas associados à libertação de mediadores mastocitários (mastocitose e síndromes de ativação mastocitários) em adultos;*
- *Adolescentes e crianças (com peso  $\geq 40$  Kg): Tratamento dos sintomas associados à libertação de mediadores mastocitários (mastocitose e síndromes de ativação mastocitários) nos seguintes casos, e quando o tratamento com antihistamínicos não for efetivo:*
  - *Sintomas graves de libertação de mediadores mastocitários que requeiram tratamento intensivo;*
  - *Dor abdominal de tipo cólica com ou sem diarreia.*

Avaliação da participação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

30/07/2025

Gastrofrenal (Cromoglicato de sódio)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 24/07/2025

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Cromoglicato de sódio

**Nome do medicamento:** Gastrofrenal

**Apresentação:**

- 100 unidades, cápsulas, 100 mg, n.º de registo 5896220
- 50 unidades, cápsulas, 200 mg, n.º de registo 5896238

**Titular da AIM:** Alfasigma Portugal, Lda

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

#### INDICAÇÃO FINANCIADA:

- *Adultos: Tratamento dos sintomas associados à libertação de mediadores mastocitários (mastocitose e síndromes de ativação mastocitários).*
- *Adolescentes e crianças (com peso  $\geq 40$  Kg): Tratamento dos sintomas associados à libertação de mediadores mastocitários (mastocitose e síndromes de ativação mastocitários) nos seguintes casos, e quando o tratamento com antihistamínicos não for efetivo:*
  - *Sintomas graves de libertação de mediadores mastocitários que requeiram tratamento intensivo;*
  - *Dor abdominal de tipo cólica com ou sem diarreia.*

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Gastrofrenal (Cromoglicato de sódio) foi sujeito a avaliação de comparticipação na seguinte indicação:

- *Alergias alimentares nos adultos, adolescentes e crianças com peso  $\geq 40$  Kg;*
- *Tratamento dos sintomas associados à libertação de mediadores mastocitários (mastocitose e síndromes de ativação mastocitários) em adultos;*

## Gastrofrenal (Cromoglicato de sódio)

- *Adolescentes e crianças (com peso  $\geq$  40 Kg): Tratamento dos sintomas associados à libertação de mediadores mastocitários (mastocitose e síndromes de ativação mastocitários) nos seguintes casos, e quando o tratamento com antihistamínicos não for efetivo:
  - o Sintomas graves de libertação de mediadores mastocitários que requeiram tratamento intensivo;
  - o Dor abdominal de tipo cólica com ou sem diarreia.*

Não foi possível demonstrar a existência de valor terapêutico acrescentado de Gastrofrenal em comparação com a alternativa terapêutica (manipulado de cromoglicato de sódio ou medicamento de AUE de cromoglicato de sódio). No entanto, recomenda-se o seu financiamento ao abrigo da legislação em vigor.

**RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO:** Participação restrita à seguinte indicação:

- *Adultos: Tratamento dos sintomas associados à libertação de mediadores mastocitários (mastocitose e síndromes de ativação mastocitários).*
- *Adolescentes e crianças (com peso  $\geq$  40 Kg): Tratamento dos sintomas associados à libertação de mediadores mastocitários (mastocitose e síndromes de ativação mastocitários) nos seguintes casos, e quando o tratamento com antihistamínicos não for efetivo:
  - o Sintomas graves de libertação de mediadores mastocitários que requeiram tratamento intensivo;
  - o Dor abdominal de tipo cólica com ou sem diarreia.*

## RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Gastrofrenal (Cromoglicato de sódio) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

A mastocitose compreende um conjunto heterogéneo de doenças mastocitárias, caracterizada pela proliferação e acumulação de células mastocitárias em diferentes órgãos ou sistemas, como a pele, a medula óssea e os sistemas gastrointestinal, cardiovascular, respiratório ou nervoso central. Os sinais e sintomas mais comuns da doença, estão associados ao(s) órgão/sistema(s) afetado(s). A mastocitose está associada à presença da mutação no gene KIT, que codifica o recetor KIT, uma proteína com atividade tirosina cinase, que regula a ativação e crescimento dos mastócitos.

A mastocitose é considerada uma doença rara, com prevalência de cerca de 10 casos por cada 100.000 habitantes. O stress emocional constitui-se como um dos grandes fatores de agudização.

A Organização Mundial da Saúde definiu critérios de classificação e diagnóstico para a mastocitose, dividindo em mastocitose cutânea, mastocitose sistémica e sarcoma de mastócitos. A mastocitose cutânea, envolve exclusivamente a pele, costuma ser diagnosticada em crianças e tem um bom prognóstico. As lesões cutâneas podem desaparecer durante a puberdade. A mastocitose sistémica, costuma desenvolver-se em adultos, caracteriza-se pela proliferação multifocal de células mastocitárias, em pelo menos um órgão, incluindo a medula óssea e é uma doença crónica. A sintomatologia gastrointestinal é muito prevalente, sendo que os doentes referem frequentemente epigastralgia, pirose, cólicas, diarreia/aumento do número de dejeções, com fezes de carácter mole.

A mastocitose e síndromes mastocitárias são classificados como doença rara, mas a sua incidência é abrangente e podem afetar diferentes faixas etárias da população. Sendo heterogénea, os doentes podem apresentar uma clínica muito diferente. No entanto os sintomas que apresentam têm um impacto com elevado significado para a qualidade de vida do doente, em vários domínios como, interação social, saúde geral, funcionamento físico, podendo apresentar sintomas que sejam fatais como a anafilaxia.

Assim, pode considerar-se que a doença tem um impacto limitado na sociedade, dada a sua prevalência, mas um impacto significativo para o doente.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O cromoglicato de sódio atua bloqueando os canais de cálcio associados ao recetor das IgE, evitando a desgranulação mastocitária e inibindo a libertação de mediadores inflamatórios.

As opções terapêuticas existentes para todos os doentes com mastocitose são a identificação e evicção dos potenciais fatores desencadeadores da reação e o tratamento com antimedador individualizado, nomeadamente:

- Utilização de cromoglicato de sódio oral em todos os doentes com mastocitose, incluindo assintomáticos;
- Utilização no tratamento de sintomas moderados ou graves com anti-histamínicos H1 e H2, anti-inflamatórios não esteroides, espasmolíticos, inibidores da motilidade intestinal ou corticosteroides, consoante o sintoma.

Em Portugal, atualmente, esta apresentação não se encontra comercializada, estando disponível o manipulado de cromoglicato de sódio ou medicamento de AUE de cromoglicato de sódio. Pela composição equiparável, este medicamento tem o mesmo mecanismo de ação do medicamento em avaliação.

## 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Manipulado de cápsulas de cromoglicato de sódio ou medicamento de AUE de cromoglicato de sódio.

Termos de comparação

<p>Termos de comparação</p>	<p>Medicamento em avaliação</p>	<p>Em adultos</p> <p>Dose Inicial: Dias 1 e 2- 200 mg ao deitar. Se tolerância adequada; Dias 3 e 4 – 200 mg de manhã e 200 mg ao deitar. Se tolerância adequada; Dias 5 e seguintes – 200mg quatro vezes ao dia.</p> <p>Dose de Manutenção: 200 mg, 4 vezes ao dia antes das refeições;</p> <p>Em adolescentes e crianças com peso <math>\geq</math> 40 kg</p> <p>Dose Inicial: Dias 1 e 2- 100 mg ao deitar. Se tolerância adequada; Dias 3 e 4 – 100 mg de manhã e 100 mg ao deitar. Se tolerância adequada; Dias 5 e seguintes – ajustar pelo peso corporal (10 a 15 mg/kg peso/dia, divididos em 4 tomas)</p> <p>Dose de Manutenção- 10 a 15 mg/kg peso/dia, divididos em 4 tomas</p> <p>No final de 2/3 semanas, se não for obtido um controlo dos sintomas satisfatório, a dose pode ser aumentada, até uma dose máxima de 1500 mg diários em adultos e 20mg/kg de peso diários para as crianças, sendo estas doses máximas divididas em 4 tomas. Pode ser necessário ajustar a dose por intolerância ou por resposta inadequada ao tratamento.</p>
	<p>Medicamento comparador</p>	<p>Em adultos: 200 mg, 4 vezes ao dia (dose média)</p> <p>Em crianças até aos 2 anos: 20 mg/Kg/dia, 3 a 4 vezes ao dia</p> <p>Em crianças com <math>\geq</math> 2 anos: 100 mg, 4 vezes ao dia</p> <p>Nota: A posologia pode ser variável de acordo com a situação clínica do doente.</p>

#### 4. Descrição dos estudos avaliados

Para demonstração de eficácia do cromoglicato de sódio na mastocitose, o TAIM submeteu quatro ensaios clínicos, sendo o ensaio clínico mais recente datado de 1990.

## Gastrofrenal (Cromoglicato de sódio)

- “Urticaria pigmentosa: clinical picture and response to oral disodium cromoglycat”
- “Comparison of the therapeutic efficacy of cromolyn sodium with that of combined chlorpheniramine and cimetidine in systemic mastocytosis”
- “Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis”
- “Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis”

### Urticaria pigmentosa: clinical picture and response to oral disodium cromoglycat - (Czarnetzki BM. et al, 1981)

Ensaio clínico em ocultação, onde foi avaliada a eficácia do cromoglicato dissódico versus placebo na urticária pigmentosa. Este ensaio, incluiu 13 participantes (10 adultos e 3 crianças), foi desenhado em duas fases: a primeira com duração de 1 mês sob placebo, seguido de 1 mês sob cromoglicato dissódico.

Não tendo conhecimento da terapêutica que estavam a fazer, os participantes avaliavam a eficácia da terapêutica, através do registo diário de 3 sintomas (score 0 a +3): prurido, pápulas e sintomas gastrointestinais. Podia ser registada qualquer outra alteração, desde que fosse considerada relevante pelo participante.

No primeiro mês, sob terapêutica com placebo, os participantes receberam instruções para tomar 1 comprimido, 3 vezes ao dia, 30 minutos antes da refeição. Após esse período, iniciaram terapêutica com cromoglicato dissódico, 2 cápsulas, 4 vezes ao dia, 30 minutos antes da refeição. Os participantes que eram crianças, tomaram 2 a 4 cápsulas, dependendo da idade.

Em termos de resultados, a resposta dos participantes ao tratamento com cromoglicato dissódico foi, relativamente a:

- Prurido: ambos os grupos reportaram alívio com cromoglicato dissódico, sendo este resultado confirmado com score de sintomatologia;
- Pápulas: redução inferior nas crianças e melhoria apenas em 50% dos participantes;
- Sintomas gastrointestinais: drasticamente aliviados em 3 dos 4 doentes.

	No. responding (%)		
	Pruritus	Wealing	GI symptoms
Children	66.7	33.3	100.0
Adults	70.0	70.0	66.7

Tabela 1 - Resposta dos Sintomas ao Cromoglicato Dissódico oral

Foi verificado que eram necessárias, pelo menos, 2 semanas de terapêutica com cromoglicato dissódico, para se observar efeito. Após interrupção do tratamento, os sintomas retomavam entre 2 a 3 semanas. Durante o estudo, não foram reportados eventos adversos pelos participantes.

Comparison of the therapeutic efficacy of cromolyn sodium with that of combined chlorpheniramine and cimetidine in systemic mastocytosis (Frieri M. et al, 1985)

Ensaio clínico randomizado, em dupla ocultação, de crossover, onde foi comparada a terapêutica com cromoglicato de sódio e a terapêutica de combinação com clorofenamina e cimetidina.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo National Institute of Allergy and Infectious Diseases Clinical Research Subpanel. Este protocolo consistia em 2 períodos de 10 semanas de tratamento consecutivos, em que num período era administrado cromoglicato de sódio na dose de 200mg, dissolvido num copo de água, 4 vezes ao dia e placebo. No outro período eram administrados clorofenamina na dose de 4mg e cimetidina na dose de 300mg, 4 vezes ao dia e placebo. A ordem dos períodos foi randomizada. As primeiras 2 semanas de cada um dos períodos de tratamento de 10 semanas não foram considerados.

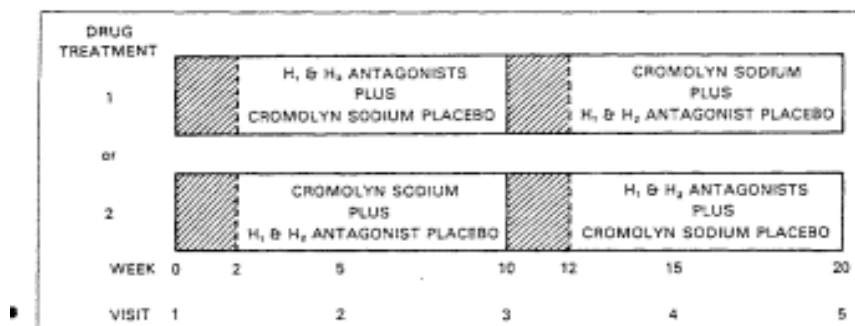


Figura 1- Desenho do protocolo do estudo para a Mastocitose Sistêmica

## Gastrofrenal (Cromoglicato de sódio)

Neste estudo foram incluídos 8 participantes, 7 do sexo feminino e com idades entre os 33 e os 65 anos. Dos 8 participantes incluídos no protocolo, 2 não concluíram o estudo – o participante 5 por prurido grave e o participante 8 por rubor permanente. Em ambos os participantes, o cromoglicato de sódio era o fármaco ativo.

A resposta a cada regime foi medida através de avaliação clínica, de questionários preenchidos pelo participante que avaliam os sintomas diários, calculando-se os scores médios, e através da análise dos níveis de histamina no plasma e na urina. Os participantes tiveram a visita clínica inicial e foram reavaliados a cada 5 semanas. Em cada visita eram medidos os níveis de histamina na urina e no plasma, era feita a contagem de eritrócitos, de plaquetas, estudo da função hepática e análise sumária à urina.

Para cada sintoma foram comparados os scores médios obtidos, concluindo-se que a diferença entre tratamentos não foi estatisticamente significativa ( $p>0,05$ ). No entanto, durante a toma de cromoglicato de sódio foi verificada uma melhoria nas náuseas. Não se verificaram diferenças significativas nos níveis plasmáticos e urinários de histamina nos participantes, entre as diferentes terapêuticas ( $p>0,25$ ).

Na tabela abaixo encontra-se a caracterização inicial dos participantes em termos de idade e sintomatologia. Dos 8 participantes, 7 apresentavam lesões cutâneas, 6 tinham aumento do fígado e/ou baço, 6 apresentavam um número acima do normal de mastócitos na medula óssea e 7 tinham resultados de cintigrafia óssea anormal.

Patient	Age/Sex	Presence of Skin Lesions	Symptoms	Liver/Spleen Scanning Results	Findings on Nuclear Bone Scanning*	Bone Marrow Mast Cells	Alkaline Phosphatase (IU/liter) (Normal range: 38-124)
1	48/F	Yes	Pruritus, urticaria, dizziness, rhinorrhea, nausea, abdominal pain, headache, bone pain, arthralgias	+	Diffuse	Increased	179
2	43/F	Yes	Pruritus, urticaria, rhinorrhea, nausea, abdominal pain, diarrhea, headache, bone pain, arthralgias	+	Focal	Normal	103
3	38/F	Yes	Pruritus, urticaria, flushing, abdominal pain	+	Normal	Increased	49
4	52/F	Yes	Pruritus, urticaria, flushing, headache, bone pain, arthralgias	+	Focal	ND	89
5	65/M	Yes	Pruritus, urticaria, dizziness, rhinorrhea, nausea, abdominal pain, diarrhea, headache, arthralgias	-	Normal	Increased	56
6	33/F	Yes	Pruritus, urticaria, nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, bone pain, headache, arthralgias	+	Diffuse	Increased	87
7	58/F	Yes	Pruritus, headache, bone pain	+	Diffuse	Increased	249
8	36/F	No	Flushing, dizziness, vomiting, nausea, abdominal pain, diarrhea, headache	-	Focal	Increased†	75

\* Pattern of uptake.  
† Rib biopsy.  
ND = not done.

Tabela 2- Resumo das informações clínicas dos doentes

Durante o primeiro período de tratamento, o participante 1 apresentou ligeira elevação dos valores de enzimas hepáticas na semana 5, tendo a administração sido descontinuada e passado para o segundo período de tratamento. No final do estudo, os fármacos ativos no período 1 foram identificados como clorfenamina e cimetidina.

Cinco participantes relataram fadiga, em dois dos participantes durante a administração de anti-histamínicos e em três participantes durante a administração de cromoglicato de sódio.

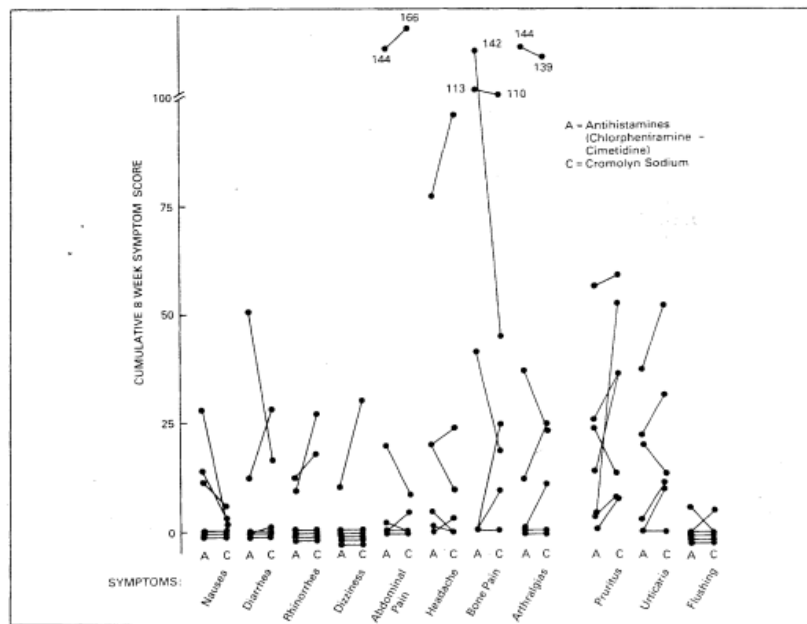


Figura 2 - Evolução do score de sintomas no protocolo da mastocitose sistêmica (n=6). A linha une os pontos relativos ao mesmo doente

### Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis (Horan RF. et al, 1990)

Estudo multicêntrico controlado por placebo, em dupla ocultação, randomizado, de crossover, que avaliou a eficácia do cromoglicato de sódio em 11 participantes com mastocitose sistêmica, que previamente mostraram alívio sintomático com a utilização do mesmo. O desenho do estudo consistiu numa primeira fase de 4 semanas em regime aberto, em que todos os participantes estavam sob cromoglicato de sódio. Depois desse período, foram feitas randomizações de 4 em 4 semanas durante 16 semanas entre o braço cromoglicato de sódio e placebo. Os participantes receberam cromoglicato de sódio na dose de 100 mg, 4 vezes por dia (n=1), ou uma dose de 200mg, 4 vezes por dia (n=10), ou

## Gastrofrenal (Cromoglicato de sódio)

dose equivalente de placebo. Em cada uma das randomizações, foram alocados 6 participantes para o grupo tratado com cromoglicato de sódio e 5 participantes para o grupo tratado com placebo.

A eficácia foi medida através:

- Da avaliação clínica da gravidade da doença;
- Do score médio diário dos 3 sintomas que previamente demonstraram, para cada participante, alívio sob cromoglicato de sódio.

Os sintomas registados variaram entre os participantes e incluíram diarreia (n=8), dor abdominal (n=8), náuseas (n=3), vômitos (n=1), rubor (n=6), enxaqueca (n=3), urticária (n=2), prurido (n=1) e dor óssea (n=1).

Os participantes tratados com placebo apresentaram um aumento dos scores médios dos seus sintomas gastrointestinais, quando comparados com os scores dos participantes a tomar cromoglicato de sódio. Relativamente aos sintomas não gastrointestinais, não foi possível concluir quanto à eficácia do cromoglicato de sódio versus placebo, por não se ter verificado diferença estatisticamente significativa. Durante a fase de randomização, 3 dos 5 participantes do grupo placebo desistiram do estudo após 4 semanas (n=1) ou após 8 semanas (n=2) por intolerabilidade da exacerbação. Nenhum dos participantes do grupo cromoglicato de sódio desistiu.

## Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis (Soter NA, et al. 1979)

Estudo de crossover, em dupla ocultação, que avalia a eficácia do cromoglicato dissódico versus placebo, administrado por via oral, no controlo de manifestações cutâneas, gastrointestinais e do sistema nervoso central na mastocitose sistémica. Para este estudo foram selecionados 8 participantes. No entanto, apenas os participantes do 1 ao 5 entraram no estudo devido à gravidade dos sinais e sintomas da doença. A estes 5 participantes foi administrado cápsulas de cromoglicato dissódico, na dose de 100mg, ou cápsulas de placebo, 4 vezes ao dia. A duração do estudo foi no máximo de 32 meses e no mínimo 8 meses, dependendo de cada participante. Os scores para cada participante foram estabelecidos com base numa entrevista mensal, feita pelo médico e nas anotações diárias de cada participante.

## Gastrofrenal (Cromoglicato de sódio)

Relativamente ao resultado para cada participante:

- Participante 1

Sintomas iniciais: prurido, pápulas, rubor, náuseas, diarreia, dor abdominal associada ao consumo de álcool, défice de atenção, ausência laboral, irritabilidade

Duração do estudo: 31 meses

Desenho do estudo: 4 ciclos com cromoglicato dissódico de 2, 4, 10 e 5 meses e 4 ciclos com placebo de 2, 4, 2 e 2 meses.

Resultado: Redução da gravidade do prurido, frequência das pápulas e rubor. Melhoria do desempenho da atenção e laboral. Diminuição da frequência de diarreia. Aumento do nº de fezes moldadas. Com ingestão de álcool não reportou dor abdominal.

Histaminúria/24h: Cromoglicato dissódico – 90µg Placebo – 95µg

- Participante 2

Sintomas iniciais: prurido, pápulas, rubor, diarreia, desconforto abdominal, cansaço associado à falta de concentração, irritabilidade, desmotivação

Duração do estudo: 32 meses

Desenho do estudo: 6 ciclos com cromoglicato dissódico de 2,4,2,3,3,4 meses e 6 ciclos com placebo de 2,1,3,2,2,3 meses.

Resultado: Melhoria do rubor, pápulas, dor abdominal e diarreia, aumento da eficiência laboral, aumento da motivação, melhoria das relações com outras pessoas, e melhoria da vigília. Este participante, durante o período de placebo reportou irritabilidade, baixa concentração, incapacidade de trabalhar e tentativa de suicídio com necessidade de hospitalização

Histaminúria/24h: Cromoglicato dissódico – 80µg Placebo – 77µg

## Gastrofrenal (Cromoglicato de sódio)

- Participante 3

Sintomas iniciais: diarreia moderada e episódios de dor abdominal leve com sinais de má absorção

Duração do estudo: 30 meses

Desenho do estudo: 5 ciclos com cromoglicato dissódico de 1,4,4,2,2 meses e 5 ciclos com placebo de 2,3,3,4,5 meses

Resultado: diminuição da diarreia, gravidade de náuseas e dor abdominal, ganho de peso (4,8kg em 8 meses).

Histaminúria/24h: Cromoglicato dissódico – 25µg Placebo – 24µg

- Participante 4

Sintomas iniciais: Dor abdominal exacerbada com consumo de álcool, fadiga, desconcentração

Duração do estudo: 12 meses

Desenho do estudo: 3 ciclos com cromoglicato dissódico de 1,1,1 meses e 3 ciclos com placebo de 3,3,3 meses

Resultado: não houve diferenças entre a toma de placebo e cromoglicato dissódico

Histaminúria/24h: Cromoglicato dissódico – Não Avaliado Placebo – 84µg

- Participante 5

Sintomas iniciais: diarreia, cólicas, prurido grave com rubor

Duração do estudo: 8 meses

Desenho do estudo: 8 meses com placebo

Resultado: não houve alterações face aos sintomas iniciais

## Gastrofrenal (Cromoglicato de sódio)

Histaminúria/24h: Cromoglicato dissódico – Não Avaliado Placebo – 72µg

O tempo até obtenção de resposta foi cerca de 2 a 6 semanas, sendo que, após suspensão, os sintomas recidivaram após 2 a 3 semanas. Em 19 ciclos de placebo, os sinais e sintomas clínicos permaneceram inalterados. Em contraste, em 3 dos 4 participantes que receberam cromoglicato dissódico, num total de 18 ciclos, houve uma melhoria marcada dos sintomas.

## 5. Valor terapêutico acrescentado

Não foi possível demonstrar a existência de valor acrescentado de Gastrofrenal em comparação com a alternativa terapêutica (manipulado de cromoglicato de sódio ou medicamento de AUE de cromoglicato de sódio).

## 6. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Gastrofrenal (Cromoglicato de sódio) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

## 7. Conclusões

O medicamento Gastrofrenal (cromoglicato de sódio) obteve autorização de comercialização de medicamentos sem autorização ou registo válidos em Portugal (SAR) a 02/01/2025 na indicação:

- Gastrofrenal está indicado nos adultos, adolescentes e crianças com peso  $\geq 40$  Kg: Alergias alimentares

- Adultos: Tratamento dos sintomas associados à libertação de mediadores mastocitários (mastocitose e síndromes de ativação mastocitários).
- Adolescentes e crianças (com peso  $\geq 40$  Kg): Tratamento dos sintomas associados à libertação de mediadores mastocitários (mastocitose e síndromes de ativação mastocitários) nos seguintes casos, e quando o tratamento com antihistamínicos não for efetivo:
  - Sintomas graves de libertação de mediadores mastocitários que requeiram tratamento intensivo;
  - Dor abdominal de tipo cólica com ou sem diarreia.

Foram apresentados pelo Titular de AIM quatro ensaios clínicos para demonstração de eficácia do cromoglicato de sódio na mastocitose.

O cromoglicato de sódio tem uso bem estabelecido na prática clínica portuguesa, na forma de medicamento manipulado ou medicamento de AUE. O medicamento em avaliação, através da sua autorização de comercialização que assegura a qualidade, segurança e eficácia, mostra utilidade em ser incluído no arsenal terapêutico disponível no SNS, para o tratamento dos sintomas associados à libertação de mediadores mastocitários (mastocitose e síndromes de ativação mastocitários), de acordo com as populações apresentadas na indicação autorizada.

Para a indicação de alergia alimentar o titular de AIM não apresentou ensaios clínicos que permitam a avaliação para efeitos de comparticipação.

Assim, recomenda-se a comparticipação ao abrigo da legislação em vigor, restrita à indicação:

- Adultos: Tratamento dos sintomas associados à libertação de mediadores mastocitários (mastocitose e síndromes de ativação mastocitários).
- Adolescentes e crianças (com peso  $\geq 40$  Kg): Tratamento dos sintomas associados à libertação de mediadores mastocitários (mastocitose e síndromes de ativação mastocitários) nos seguintes casos, e quando o tratamento com antihistamínicos não for efetivo:
  - Sintomas graves de libertação de mediadores mastocitários que requeiram tratamento intensivo;

- o Dor abdominal de tipo cólica com ou sem diarreia.

Esta conclusão deve-se aos seguintes factos:

- O cromoglicato de sódio possui uma utilização bem estabelecida há vários anos na prática clínica;
- Os estudos apresentados pelo titular de AIM sugerem que o cromoglicato de sódio é eficaz no tratamento dos sintomas associados à libertação de mediadores mastocitários (mastocitose e síndromes de ativação mastocitários);
- Trata-se de um medicamento com AIM válida, verificando-se que os parâmetros de qualidade, segurança e eficácia estão assegurados.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, admite-se a comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, tendo em atenção as características específicas do mesmo e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

## 8. Referências bibliográficas

1. RCM Gastrofrenal. Resumo das características do medicamento. Gastrofrenal.
2. Therapeutic Added Value Report, Alfasigma Portugal, Lda, fevereiro 2025
3. Czarnetzki BM, Behrendt H. Urticaria pigmentosa: clinical picture and response to oral disodium cromoglycate. *Br J Dermatol.* 1981 Nov;105(5):563-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.1981.tb00800.x. PMID: 6794592.
4. Frieri M, Alling DW, Metcalfe DD. Comparison of the therapeutic efficacy of cromolyn sodium with that of combined chlorpheniramine and cimetidine in systemic mastocytosis. Results of a double-blind clinical trial. *Am J Med.* 1985 Jan;78(1):9-14. doi: 10.1016/0002-9343(85)90454-1. PMID: 3917606.
5. Horan RF, Sheffer AL, Austen KF. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1990 May;85(5):852-5. doi: 10.1016/0091-6749(90)90067-e. PMID: 2110198.
6. Soter NA, Austen KF, Wasserman SI. Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis. *N Engl J Med.* 1979 Aug 30;301(9):465-9. doi: 10.1056/NEJM197908303010903. PMID: 111124.
7. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017 Mar 16;129(11):1420-1427. doi: 10.1182/blood-2016-09-731893. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28031180; PMCID: PMC5356454.

8. Jørgensen MP, Øvlisen AK, Jensen JF, El-Galaly TC, Dalager MG, Vestergaard H, Broesby-Olsen S, Severinsen MT. Prevalence and incidence of mastocytosis in adults: a Danish nationwide register study. *Eur J Epidemiol.* 2025 Jan;40(1):43-53. doi: 10.1007/s10654-024-01195-5. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39751701; PMCID: PMC11799073.
9. Rama, T. A., Moreira, A., & Delgado, L. (2020). Abordagem diagnóstica e terapêutica das mastocitoses—Uma proposta de orientação clínica. *Rev Port Imunoalergologia*, 28(1), 31-49.