



Rekomendacja nr 135/2013

z dnia 30 września 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację
produktu leczniczego Mutaflor, 2,5-25 x 10⁹ KBE *Escherichia coli*
(szczep Nissle 1917) we wskazaniach: zapalenie jelita grubego,
celiakia, alergia pokarmowa

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mutaflor, 2,5-25 x 10⁹ KBE *Escherichia coli* (szczep Nissle 1917) wyłącznie we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji uważa, iż zastosowanie produktu Mutaflor, 2,5-25 x 10⁹ KBE *Escherichia coli* (szczep Nissle 1917) można rozważać jedynie we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, w przypadku braku możliwości leczenia mesalazyną.

Brak jest badań potwierdzających skuteczność stosowania produktu Mutaflor w szeroko rozumianym zapaleniu jelita grubego, celiakii lub alergii pokarmowej. Mutaflor nie jest wymieniony w rekomendacjach, czy standardach leczenia w/w jednostek chorobowych. W żadnym z tych wskazań aktualnie stosowane leczenie nie może być zastąpione przez wnioskowaną technologię.

Przedmiot wniosku

Aktualnie produkt leczniczy Mutaflor nie jest zarejestrowany w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych.

Produkt może być sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji).

Problem zdrowotny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozlanym, nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. Przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Występuje u dzieci, młodzieży i osób dorosłych. Najczęściej



u osób pomiędzy 15 a 30 rokiem życia, a także pomiędzy 50 a 70 rokiem życia. Zapadalność na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w Europie wynosi 1/100000 na rok. W leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stosuje się: aminosalicylany (sulfasalazynę, mesalazynę i inne); glikokortykosteroidy (hydrokortyzon, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon); leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna, merkaptopuryna, infliksimab, takrolimus).

Celiakia to choroba o podłożu immunologicznym spowodowana przez gluten, występująca u osób z predyspozycją genetyczną, charakteryzująca się obecnością glutenezależnych objawów klinicznych, przeciwciał swoistych dla celiakii (TG2, EMA, DGP) i haplotypów HLA-DQ2 lub DQ2. Dane europejskie i amerykańskie wskazują, że celiakia objawowa występuje z częstością 1/3 345, bezobjawowa 1/100-300, najczęściej u dzieci. Choroba może się ujawnić w każdym wieku, choć najczęściej jest rozpoznawana u dzieci. Występuje 2 razy częściej u kobiet niż mężczyzn. W dominują objawy ze strony przewodu pokarmowego: biegunka, bóle brzucha, wymioty, niedożywienie i inne (ze strony OUN, skóry i układu krwiotwórczego). Podstawą leczenia jest stosowanie przez całe życie diety bezglutenowej.

Alergia pokarmowa stanowi typ nadwrażliwości pokarmowej, w ramach której wyróżnia się alergię pokarmową alergiczną, w której patogeniezie biorą udział mechanizmy immunologiczne (IgE-zależne i IgE-niezależne) oraz niealergiczną nadwrażliwość pokarmową, oznaczającą reakcje powstające bez udziału mechanizmów immunologicznych. Nadwrażliwość na pokarm typu alergicznego występuje u 2-4% dorosłych i u 5-8% dzieci. Jest spowodowana obecnością w diecie produktów białkowych (najczęściej) na które organizm reaguje reakcją alergiczną. Na obraz kliniczny (który może być bardzo różny) składają się od ciężkiej reakcji alergiczej (np. wstrząs anafilaktyczny z obrzękiem naczynioruchowym jamy ustnej, warg, gardła i krtani) do łagodnej wysypki i świądu. Jedynym skutecznym leczeniem jest wyeliminowanie szkodliwego pokarmu z diety.

Opis wnioskowanego świadczenia

Według ulotki produktu, Mutaflor zarejestrowany jest w następujących wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego w fazie remisji, przewlekłe zaparcia.

Mutaflor jest dostępny w następujących krajach:

- Niemcy – zaburzenia żołądkowo-jelitowe
- Szwajcaria – zaburzenia żołądkowo-jelitowe
- Austria – zaparcia, zespół jelita drażliwego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- Czechy – przewlekłe zaparcia, wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- Kanada – normalizacja częstości wypróżniania, biegunka, bóle i skurcze brzucha

Alternatywne technologie medyczne

W leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stosuje się: aminosalicylany (sulfasalazynę, mesalazynę i inne); glikokortykosteroidy (hydrokortyzon, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon); leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna, merkaptopuryna, infliksimab, takrolimus).

W leczeniu celiakii stosuje się dietę bezglutenową, natomiast w leczeniu alergii pokarmowej dietę eliminacyjną (wyeliminowanie szkodliwego pokarmu z diety).

Skuteczność kliniczna

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wykazano, że probiotyki korzystnie wpływają na endogenne środowisko bakteryjne a niektóre z nich hamują wzrost enteropatogenów i wywierają efekt immunomodulacyjny (*Isolauri 2001*). W pojedynczych doniesieniach opisano korzystne skutki stosowania probiotyków w WZIG (*Gionchetti 2003*). Pomysł na zastosowanie *E. coli* Nissle 1917 u pacjentów z przewlekłą biegunką narodził się podczas pierwszej wojny światowej kiedy od niemieckiego żołnierza niewrażliwego na zakaźną

biegunkę wyizolowano ów szczep. Alfred Nissle, niemiecki lekarz dowiódł, że szczep nie jest patogenny (Schulz 2008). W trzech dużych randomizowanych badaniach oceniano przydatność *E. coli* szczep Nissle 1917 w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (Remnbacken 1999, Kruis 1997, Kruis 2004).

W randomizowanym i zaślepionym badaniu w którym 59 pacjentów otrzymało mesalazynę a 57 *E. coli* Nissle 1917 remisje uzyskano u 75% w grupie otrzymującej mesalazynę i 68% w grupie *E. coli*. Odsetek nawrotów i czas trwania remisji nie różnił się znamienne między grupami (Remnbacken 1999). Podobnie równoważność terapeutyczną pomiędzy mesalazyną a *E. coli* (Nissle 1917) opisali w dwóch badaniach Kruis i wsp. (1997, 2004). W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, 12-tygodniowym badaniu Kruis 1997 przeprowadzonym w 120 pacjentach z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, u których porównano skuteczność *E. coli* szczep Nissle 1917 z mesalazyną (500 mg 3 razy na dobę) wykazano, że obydwa sposoby leczenia są równoważne terapeutycznie tak pod względem liczby nawrotów, okresu wolnego od nawrotów, indeksu aktywności klinicznej i oceny ogólnej. W większym badaniu (Kruis 2004) równoważność terapeutyczną *E. coli* szczep Nissle 1917 (200 mg raz na dobę) z mesalazyną (500 mg trzy razy na dobę) potwierdzono u 327 pacjentów leczonych przez 12 miesięcy. Badanie było randomizowane i podwójnie zaślepienie. Konkluzje oparto na ocenie klinicznej, endoskopowej i histologicznej. Probiotyk *E. coli* Nissle 1917 okazał się skuteczny w utrzymywaniu remisji we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, podobnie do mesalazyny (Adam 2006).

W badaniu z 2006 uznano, że istnieją solidne dane przemawiające za stosowaniem probiotyku *E. coli* Nissle 1917 dla utrzymania remisji we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (Böhm 2006). Nie wszyscy podzielają ten pogląd. W dużym przeglądzie poświęconym zaleceniom praktycznego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (Ardizzone 1998) nie wspomina się o możliwości zastosowania probiotyków w tym schorzeniu. Niektórzy autorzy domagają się dalszych badań dla oceny roli probiotyków w terapii zapalenia jelita grubego (Sellin 2007).

W przeglądzie opracowanym przez grupę Cochrane'a (Naidoo 2011) odnaleziono cztery badania kliniczne (587 pacjentów) spełniające kryteria włączenia, które obejmowały 3 badania kliniczne z których dwa były o niskiej jakości porównujące probiotyki z mesalazyną (jeden z komparatorów), i jedno badanie porównujące skutki leczenia probiotykami z placebo. Czas trwania badań wynosił od 3 do 12 miesięcy. Nie wykazano żadnej korzyści podawania probiotyków uwzględniających *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *E. coli* Nissle (w dwóch badaniach, Kruis 1997 i Kruis 2004, versus mesalazyną). Zdaniem autorów przeglądu Cochrane ze względu na niewielką liczbę pacjentów oraz wysoki margines błędu w przeprowadzonych badaniach nie dostarczono dowodów na skuteczność probiotyków w utrzymaniu remisji we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Nie wykazano także, aby w porównaniu z mesalazyną leczenie probiotykami charakteryzowało się mniejszą częstością występowania, nasileniem lub charakterem działań niepożądanych.

Wyniki trzech badań: Remnbacken 1999, Kruis 1997 oraz Kruis 2004 a także praca Schulltza (2008) posłużyły autorom angielskim występującym w imieniu Towarzystwa Gastroenterologicznego jako podstawa wytycznych leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (BSG 2011). W wytycznych stwierdza się, że *E. coli* szczep Nissle 1917 jest równoważny z mesalazyną w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Wytyczne nie zalecają tego sposobu leczenia w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna.

W najnowszej pracy poglądowej ponownie podniesiono równoważność *E. coli* szczep Nissle 1917 z mesalazyną, ale autorzy podkreślili, że dawka mesalazyny w opisanych badaniach była za mała aby odrzucić wszystkie wątpliwości (Jonkers 2012).

Podsumowując, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne dowodzą, że *E. coli* szczep Nissle 1917 jest równie skuteczny jak mesalazyna (standardowy komparator) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Wniosek ten potwierdzają autorzy prac poglądowych Schultz 2008 i Jonkers 2012. Wniosek ten nie obejmuje innych postaci zapalenia jelita grubego.

Celiakia

Brak badań oceniających skuteczność *E. coli* Nissle 1917 w leczeniu celiakii. Przeszukano PubMed z 2379 tytułami. Z najnowszych sposobów (jako że dieta bez glutenowa jest uciążliwa i droga) to: "detoksyfikacja" glutenu, czynniki wiążące gluten, blokada antygenu TG, stosowanie prozapalnych cytokin i inne. Niemniej jednak, nowe podejścia nie wymieniają probiotyków, w szczególności *E. coli* szczep Nissle 1017 (*Donnelly 2011*).

Alergia pokarmowa

Brak danych dotyczących skuteczności klinicznej *E. coli* szczep Nissle 1917 w leczeniu lub zapobieganiu alergii pokarmowej u dzieci i dorosłych alergii. Stosowanie probiotyków w alergii pokarmowej u niemowląt ma podstawy teoretyczne (probiotyki łagodzą odpowiedź zapalną jelita na antygeny zawarte w diecie), ale brak danych klinicznych (*Isolauri 2001*). Amerykańskie wytyczne diagnozy i leczenia alergii pokarmowej w ogóle nie wymieniają probiotyków wśród produktów leczniczych stosowanych w terapii (*Boyce 2010*). Jednakże udowodniono, że flora bakteryjna jelit ma duże znaczenie w rozwoju i regulacji układu immunologicznego, a probiotyki (na temat *E. coli* szczep Nissle 1917 nie ma danych) mają zmniejszać wystąpienie atopowej egzemy (ekwiwalent alergii pokarmowej u niemowląt i dzieci) (*Nermes 2013*). W roli korzystnie działających probiotyków autorzy dużych i najnowszych artykułów poglądowych wymieniają wiele bakterii z pominięciem *E. coli* szczep Nissle 1917 (*Castellazzi 2013*).

Skuteczność praktyczna

Brak informacji

Bezpieczeństwo stosowania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Nie stwierdzono znamienych różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących *E. coli* szczep Nissle 1917 i mesalazynę (*Kruis 1997*): odsetek pacjentów doświadczających działań niepożądanych wynosił w grupie *E. coli* 8.6 a w grupie mesalazyna, 13.3; w pierwszej grupie z leczenia wycofało się dwóch pacjentów, w drugiej, jeden. Nie stwierdzono też żadnych zmian w badaniach hematologicznych i biochemicznych. W następnym badaniu *Kruis 2004* bezpieczeństwo stosowania *E. coli* szczep Nissle 1917 oceniono bardzo wysoko i uznano, że może być alternatywą dla stosowania mesalazyny.

Odnaleziono następujące informacje znajdujące się w ulotce leku Mutaflor dotyczące jego profilu bezpieczeństwa.

Często występujące działania niepożądane to: wzdęcia z oddawaniem wiatrów; bardzo rzadko: nieprawidłowa konsystencja stolca, zaburzenie rytmu wypróżniania, ból brzucha, burczenie brzucha, wzdęcia, wymioty, nudności, wykwity skórne, rumień, łuszczenie skóry oraz bóle głowy.

Celiakia, alergia pokarmowa

Ponieważ nie ma podstaw do stosowania *E. coli* szczep Nissle 1917 w celiakii i alergii pokarmowej nie rozważano problemu bezpieczeństwa leczenia.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Aktualnie produkt leczniczy Mutaflor nie jest zarejestrowany w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych.

Zgodnie z informacją otrzymaną od MZ wnioski o zapotrzebowanie na sprowadzenie z zagranicy w ramach importu docelowego produktu Mutaflor dotyczy refundacji jednego opakowania à 100 sztuk (okres 3-miesięcznej terapii) dla jednego indywidualnego pacjenta. Wskazana cena preparatu wynosi 470 zł.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione wytyczne leczenia WZJG wskazują, iż probiotyki zawierające *Escherichia Coli* (Szczep Nissle 1917) mogą być rozważone jako opcja terapeutyczna w zastępstwie mesalazyny w podtrzymaniu remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

ECCO 2012 (Europa) European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. Wytyczne wskazują, iż na podstawie wyników trzech badań RCT, szczep *E coli* Nissle 1917 może być rozważony jako alternatywna opcja leczenia WZJG w fazie remisji wobec mesalazyny,

Jonkers 2012. Wyniki kilku metaanaliz, wykazały, że u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego stosowanie niepatogennego szczepu *E. coli* Nissle 1917 było równie skuteczne jak mesalazyna w podtrzymywaniu remisji wywołanej farmakologicznie, aczkolwiek jak podkreślają autorzy, dawka mesalazyny w opisanych badaniach była za mała by odrzucić wszelkie wątpliwości. Autorzy przeglądu wskazują, iż dobrze zaprojektowane badania z randomizacją dołączone probiotyków w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit (w tym WZJG) są nadal ograniczone. Metaanalizy, mogą być przygotowane jedynie dla ograniczonej liczby badań dotyczących podtrzymania remisji w aktywnym WZJG. Obiecujące wyniki dla zastosowania *E. Coli* (Nissle 1917) w leczeniu nieaktywnej postaci WZJG oraz preparatów wielogatunkowych w aktywnym WZJG powinny zostać potwierdzone w dobrze zaprojektowanych badaniach klinicznych. Jak dotąd nie ma wystarczających dowodów do stosowania probiotyków w chorobie Crohna.

BSG 2011 (Wielka Brytania). British Society of Gastroenterology. W trzech badaniach RCT wykazano, iż szczep *E coli* Nissle 1917 (Mutaflor) w dawce 200 mg/dobę stanowi ekwiwalent dla standardowej dawki mesalazyny w utrzymaniu remisji WZJG, a zatem Mutaflor może być rozważony jako opcja terapeutyczna dla pacjentów nietolerujących mesalazyny,

Nie odnaleziono wytycznych wskazujących na zastosowanie *Escherichia Coli* (Szczep Nissle 1917) w terapii alergii pokarmowej i celiakii.

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono informacji o finansowaniu produktu Mutaflor ze środków publicznych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 27.08.2013 r. (znak: MZ-PLD-460-18536-57/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu Mutaflor, 2,5-25 x 10⁹ KBE *Escherichia coli* (szczep Nissle 1917) we wskazaniach: zapalenie jelita grubego, celiakia, alergia pokarmowa, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 208/2013 z dnia 30 września 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Mutaflor *Escherichia coli* (Szczep Nissle 1917) we wskazaniach: zapalenie jelita grubego, celiakia, alergia pokarmowa

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 208/2013 z dnia 30 września 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Mutaflor *Escherichia coli* (Szczep Nissle 1917) we wskazaniach: zapalenie jelita grubego, celiakia, alergia pokarmowa
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nr: AOTM-RK-431-18/2013. Mutaflor, 2,5-25 x 10⁹ KBE *Escherichia coli* (szczep Nissle 1917) we wskazaniach: zapalenie jelita grubego, celiakia, alergia pokarmowa
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.