



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

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Mutaflor *Escherichia coli* (Szczep Nissle 1917) we wskazaniach: zapalenie jelita grubego, celiakia, alergia pokarmowa.*

Uzasadnienie

Brak badań potwierdzających skuteczność stosowania produktu Mutaflor w 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.

Zastosowanie produktu można rozważyć jedynie we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, w przypadku braku możliwości leczenia mesalazyną.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Mutaflor, kapsułki 2,5-25 x 10⁹ KBE *Escherichia coli* (Szczep Nissle 1917) we wskazaniach: zapalenie jelita grubego, celiakia oraz alergia pokarmowa. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) ani dopuszczony do obrotu na terenie Polski.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

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 patogenezie 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 alergicznej (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 wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Mutaflor to probiotyk zawierający niepatogenne bakterie *Escherichia coli* (szczep Nissle 1917). Termin "probiotyki" został wprowadzony przez Fuller'a w 1989 i zdefiniowany jako "żyjące mikroorganizmy, które po podaniu w dostatecznej ilości wywierają skutek zdrowotny u gospodarza". Wykazano, że probiotyki korzystnie wpływają na endogenne środowisko bakteryjne a niektóre z nich hamują wzrost enteropatogenów i wywierają efekt immunomodulacyjny.

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

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

Nie odnaleziono odpowiedników produktu Mutaflor.

Skuteczność kliniczna

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Celem leczenia we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego jest spowodowanie remisji i zapobieżenie nawrotom. Jednakże "klasyczne" leczenie oparte na aminosalicylanach, glikokortykosteroidach i lekach immunosupresyjnych posiada liczne działania niepożądane, co uzasadnia poszukiwanie alternatywnych metod jest w pełni uzasadnione. Termin "probiotyki" został wprowadzony przez Fuller'a w 1989 i zdefiniowany jako "żyjące mikroorganizmy, które po podaniu w dostatecznej ilości wywierają skutek zdrowotny u gospodarza" (Fuller 1989). 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 WZJG (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), remisję 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) opisano w dwóch badaniach: Kruis 1997 oraz Kruis 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 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 zaślepione. Konkluzje oparto na ocenie klinicznej, endoskopowej i histologicznej. Probiotyki E. coli Nissle 1917 okazały się skuteczne 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 mesalazyna). Zdaniem autorów przeglądu Cochrane ze względu na niewielką liczbę pacjentów oraz wysoki margines błędów 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.

Przegląd Cochrane'a nie jest dostatecznie swoisty dla oceny stosowania E. coli szczepu Nissle 1017, ponieważ w omawianych badaniach stosowano nie tylko E. coli Nissle 1917, ale także Lactobacillus i Bifidobacterium (wyniki połączono).

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 zaślepione 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. Z najnowszych sposobów (jako że dieta bez glutenowa jest uciążliwa i droga) to: "detoksyfikacja" glutenu, czynniki wiążące gluten, blokada antygeny TG, stosowanie terapii cytokinowych 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).

Bezpieczeństwo stosowania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Nie stwierdzono znamiennych 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 (brak badań) do stosowania E. coli szczep Nissle 1917 w celiakii i alergii pokarmowej, nie rozważano problemu bezpieczeństwa leczenia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

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 á 100 sztuk (okres 3-miesięcznej terapii) dla jednego indywidualnego pacjenta. Wskazana cena preparatu wynosi 470 zł.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 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, Jonkers 2012, Boyce 2011). Wytyczne NICE 2013 oraz ACG 2010 nie uwzględniają informacji na temat zastosowania probiotyków Escherichia Coli w terapii WZJG.

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.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu skróconego AOTM-RK-431-18/2013, Mutaflor, $2,5-25 \times 10^9$ KBE Escherichia coli (szczep Nissle 1917) we wskazaniach: zapalenie jelita grubego, celiakia, alergia pokarmowa, Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, wrzesień 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.