

## Opinia nr 6/2019

z dnia 1 lutego 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tygacil (tygecyklina) we wskazaniu: nawracające zapalenia narządów miednicy małej (ICD-10: N71.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tygacil (tygecyklina) we wskazaniu: nawracające zapalenia narządów miednicy małej (ICD-10: N71.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w sytuacji, gdy wykorzystane są wszystkie dostępne refundowane technologie oraz **pod warunkiem** wykazania oporności bakterii na dostępne w Polsce antybiotyki oraz potwierdzeniu wrażliwości na tygecyklinę ( $MIC \leq 1 \text{ mg/l}$ ) w badaniu mikrobiologicznym.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych tygecykliny w leczeniu nawracających zapaleń narządów miednicy małej (ICD-10: N71.9) w sytuacji, gdy wykorzystane są wszystkie dostępne refundowane technologie oraz pod warunkiem wykazania oporności bakterii na dostępne w Polsce antybiotyki oraz potwierdzeniu wrażliwości na tygecyklinę ( $MIC \leq 1 \text{ mg/l}$ ) w badaniu mikrobiologicznym.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki jednego jednoramiennego badania Perutelli 2018 odnoszącego się do wnioskowanego wskazania, jednak nie wskazującego przypadków zakażenia ESBL-dodatnią bakterią *Klebsiella pneumoniae*, która zgodnie ze zleceniem MZ stanowi drobnoustrój dominujący.

U 25 z 28 (89%) pacjentek, które ukończyły leczenie wykazano brak objawów po 30 dniach obserwacji (poprawę uzyskano w ciągu 72h od rozpoczęcia leczenia i obserwowano ją również po zakończonym leczeniu – w 15. dniu obserwacji). Po 30 dniach obserwacji nie wykazano obecności bakterii w wymazie u 8 pacjentek, które miały pozytywny wynik badania mikrobiologicznego przed rozpoczęciem leczenia. W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa u 10 osób (36% badanych) wystąpiły zdarzenia niepożądane w postaci nudności i/lub

wymiotów, które były w zadowalający sposób leczone za pomocą dożylnego metoklopramidu. U 3 osób (11% pacjentek) wystąpiły zdarzenia niepożądane (ostre zapalenie żołądka), które doprowadziły do przerwania leczenia tygecykliną po 3 dniach jej stosowania. W badaniu nie odnotowano zgonów.

Należy mieć jednak na uwadze fakt, iż w badaniu Perutelli 2018 jedynie u 8 z 28 pacjentek otrzymano pozytywny wynik badania mikrobiologicznego przed rozpoczęciem leczenia. Zatem nie ma pewności w przypadku jakich drobnoustrojów lek Tygacil okazał się skuteczny. W badaniu mikrobiologicznym przed rozpoczęciem terapii nie weryfikowano obecności ESBL-dodatniej bakterii *Klebsiella pneumoniae*. Powyższa kwestia stanowi ograniczenie wnioskowania nt. skuteczności ocenianego leku w tej grupie chorych. Ponadto do ograniczeń analizy należą mała liczebność populacji badania oraz brak grupy kontrolnej. Populacja badana nie jest również w pełni zbieżna z populacją docelową pod kątem wcześniejszych linii leczenia. W badaniu u 8 pacjentek tygecyklinę zastosowano jako 1. linię leczenia, a u pozostałych 20 pacjentek tygecyklinę zastosowano jako drugą linię leczenia po niepowodzeniu ceftriaksonu lub lewoksacyny w skojarzeniu z doksycykliną i metronidazolem. Biorąc pod uwagę tryb zlecenia – RDTL – lek prawdopodobnie nie będzie stosowany w pierwszej linii leczenia, a także możliwe będzie zastosowanie go po innym schemacie antybiotykoterapii niż w badaniu Perutelli 2018. Ponadto okres leczenia/obserwacji w badaniu jest niespójny i krótszy niż wnioskowany cykl leczenia, co także wpływa na niepewność w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się do tygecykliny, jako możliwej opcji terapeutycznej w PID.

Mając na uwadze zalecenia dotyczące antybiotykoterapii oraz realizowany Narodowy Program Ochrony Antybiotyków ewentualnym wskazaniem do leczenia tygecykliną byłaby oporność bakterii na dostępne w Polsce antybiotyki oraz potwierdzona mikrobiologicznie wrażliwość na tygecyklinę ( $MIC \leq 1 \text{ mg/l}$ ).

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tygacil (tygecyklina), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 50 mg we wskazaniu: nawracające zapalenia narządów miednicy małej (ICD-10: N71.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Zapalenia narządów miednicy mniejszej (ang. pelvic inflammatory disease, PID) to zespół objawów klinicznych powstający na skutek zmian zapalnych spowodowanych zakażeniem macicy, jajowodów, jajników i otrzewnej miednicy mniejszej. Wskazany w zleceniu kod ICD-10: N71.9 dotyczy nieokreślonej choroby zapalnej macicy. Najczęstszymi czynnikami chorobotwórczymi są *Chlamydia trachomatis* oraz *Neisseria gonorrhoeae*. Możliwe są także zakażenia innymi drobnoustrojami np. *Mycoplasma genitalium* czy bakteriami beztlenowymi. W PID częstym przypadkiem jest występowanie zakażeń mieszanych.

Diagnoza PID jest utrudniona ze względu na brak jednoznacznych kryteriów rozpoznawczych. Wiele kobiet ma subtelne lub niespecyficzne objawy albo choroba przebiega bezobjawowo. Do najczęściej wymienianych objawów należą ból oraz tkiwość podbrzusza przebiegające z gorączką powyżej 38°C, głęboka dyspareunia, a także związek czasowy momentu wystąpienia dolegliwości i wykonywanego

niedawno zabiegu ginekologicznego. W badaniu przedmiotowym stwierdza się nieprawidłową wydzielinę pochwową lub szyjkową, tkliwość lub żywą bolesność w czasie palpacji szyjki, macicy oraz przydatków.

Do powikłań PID zalicza się ropniaka jajowodu, ropień jajnika, pęknięcie ropniaka jajnika i jajowodu i w konsekwencji zapalenie otrzewnej, przetoki, ropień zagłębienia odbytniczo-macicznego oraz niedrożność jelit. Wśród odległych następstw choroby wymienia się ryzyko ciąży ektopowej oraz ryzyko niepłodności i przewlekłego bólu w miednicy mniejszej. Nieleczony PID może skutkować zapaleniem otrzewnej, co jest stanem zagrażającym życiu pacjenta.

Według danych pochodzących z Anglii i Walii, PID jest diagnozowany u ok. 1% kobiet pomiędzy 16. a 45. rokiem życia. Częstość występowania PID jest trudna do oszacowania z uwagi na szeroki zakres organizmów chorobotwórczych, które mogą je wywoływać.

Ponadto w zleceniu Ministra Zdrowia przedstawiono informację, że dominującym drobnoustrojem we wnioskowanym wskazaniu jest *Klebsiella pneumoniae* ESBL(+).

*Klebsiella pneumoniae* należy do grupy bakterii wielolekoopornych. Głównym mechanizmem ich oporności jest wytwarzanie enzymów rozkładających antybiotyki beta-laktamowe, znanych jako beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ang. extended-spectrum beta-lactamases, ESBL). Rozkładają one wszystkie beta-laktamy z wyjątkiem cefamycyn (cefoksytyna, cefotetan, cefmetazol) oraz karbapenemów (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem). ESBL są przeważnie wrażliwe na inhibitory beta-laktamaz, takie jak kwas klawulanowy, sulbaktam i tazobaktam.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, wśród schematów antybiotykoterapii stosowanych w leczeniu PID, najsilniej rekomendowane są opcje terapeutyczne:

- dożylnie/domięśniowo ceftriakson + dożylnie/doustnie doksycyklina, a następnie doustnie doksycyklina + metronidazol,
- dożylnie klindamycyna + gentamycyna, a następnie doustnie klindamycyna lub doustnie doksycyklina + metronidazol.

Jako alternatywne opcje rekomendowane są (w różnych schematach): cefoksytyna, ofloksacyna, ampicylina/sulbaktam, cefotetan, probenecyd i cefalosporyna oraz azytromycyna.

Z wymienionych wyżej antybiotyków w leczeniu PID obecnie w Polsce refundowane są: doksycyklina (doustnie), ofloksacyna (doustnie), ciprofloksacyna (doustnie), klindamycyna (doustnie, domięśniowo i dożylnie) i azytromycyna (doustnie).

Należy zwrócić uwagę, że we wnioskowanym zleceniu dominującym drobnoustrojem zakażenia jest *Klebsiella pneumoniae* ESBL dodatnia, której pałeczki są odporne na działanie większości antybiotyków beta-laktamowych za wyjątkiem cefamycyn (cefoksytyna, cefotetan, cefmetazol) i karbapenemów (imipenem, meropenem, doripenem i ertapenem).

Karbapenemy są uważane za najlepszą opcję terapeutyczną w leczeniu zakażeń spowodowanych przez bakterie wytwarzające ESBL. Wśród rzadszych opcji terapeutycznych wymieniana jest tygecyklina, szczególnie dla pacjentów uczulonych na beta-laktamy, jednakże dane dotyczące zastosowania w tym celu są ograniczone. Badania z 2014 r. dowiodły, że problem rosnącej oporności nie dotyczy tygecykliny, pokazując niezmienną profile oporności pomiędzy szczepami izolowanymi w 2012 i 2006 r. (Nowakowski 2008, Ross 2013, Shaikh 2015, Munoz Price 2019).

Reasumując, jako potencjalne komparatory rozważano wszystkie rekomendowane schematy antybiotykoterapii, które zawierają co najmniej jeden lek nierefundowany i jednocześnie nie zawierają innych niż cefamycyny i karbapenemy antybiotyków z grupy beta-laktamów (za względu na oporność bakterii *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ na antybiotyki z tej grupy). Ponadto, ponieważ zlecenie dotyczy

ratunkowego dostępu do technologii lekowych, założono, że u pacjenta rozwinął się stan zapalny o poważnym nasileniu, więc zastosowane będzie leczenie szpitalne.

Ostatecznie jako komparatory wybrano następujące schematy, stosowane w leczeniu szpitalnym:

- dożylnie klindamycyna + dożylnie gentamycyna, a następnie doustnie klindamycyna (KLI+GEN/KLI),
- dożylnie klindamycyna + dożylnie gentamycyna, a następnie doustnie doksycyklina + metronidazol (KLI+GEN/DOX+MET).

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Tygecyklina jest antybiotykiem glicylocyklinowym, który hamuje proces translacji białek w komórkach bakterii poprzez wiązanie się z podjednostką 30S rybosomu i blokowanie przyłączania cząsteczek aminoacylo-tRNA do miejsca A rybosomu. Zapobiega to wbudowywaniu reszt aminokwasowych do wydłużających się łańcuchów peptydowych. Tygecyklina jest zaliczana do substancji o działaniu bakteriostatycznym. Podczas stosowania tygecykliny w stężeniu 4-krotnie przekraczającym najmniejsze stężenie hamujące (MIC, ang. Minimum Inhibitory Concentration) obserwowano 2-krotne (w skali logarytmicznej) zmniejszenie liczebności kolonii *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tygacil lek jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci w wieku od ośmiu lat:

- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (cSSTI, ang. complicated skin and soft tissue infections), z wyjątkiem zakażeń stopy cukrzycowej;
- powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne (cIAI, ang. complicated intra-abdominal infections).

Według ChPL Tygacil należy stosować jedynie wtedy, gdy zastosowanie alternatywnych antybiotyków nie jest właściwe. Należy uwzględnić wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania preparatów przeciwbakteryjnych.

Zgodnie z informacjami odnalezionymi w literaturze i w wybranych rekomendacjach klinicznych (np. WSES 2017) PID może się rozprzestrzenić powodując zapalenie otrzewnej, które zaliczane jest do zakażeń wewnątrzbrzusznych (ang. intra-abdominal infections, IAIs). Należy jednak zaznaczyć, że PID nie jest częścią składową IAIs. Zatem wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym.

### Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu, do analizy klinicznej dotyczącej wnioskowanego wskazania włączono 1 badanie:

- Perutelli 2018 – jednośrodkowe, jednoramienne, prospektywne. Okres obserwacji wynosił 30 dni. Do badania włączono 28 pacjentek.

W celu oceny skuteczności posłużono się skalami:

- VAS – 10-stopniowa wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale) służąca do oceny nasilenia bólu na dziesięciostopniowej skali podczas badania palpacyjnego, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 największy możliwy ból;
- McCormack – 3-stopniowa skala, gdzie 0 oznacza brak objawu, a 3 obecność objawu Blumberga. Objaw Blumberga (ang. Blumberg sign, rebound tenderness) charakteryzuje się brakiem lub słabo nasiloną bolesnością podczas delikatnego i powolnego wpuklania powłok brzusznych, z charakterystycznym wywołaniem ostrego, silnego bólu w momencie gwałtownego zwolnienia ucisku. Stwierdzany jest u chorych z ostrym zapaleniem otrzewnej.

W ramach przedstawionego badania oceniano punkty końcowe:

- uzyskanie odpowiedzi klinicznej po zakończonym leczeniu – zdefiniowano jako redukcja o  $\geq 70\%$  nasilenia bólu mierzonego na skali VAS i objawu Blumberga mierzonego na skali McCormack, brak gorączki, obniżenie poziomu białych krwinek (ang. White blood cells, WBC) i białka C-reaktywnego (CRP);
- obecność bakterii w wymazie z szyjki macicy.

#### Skuteczność kliniczna

W badaniu Perutelli 2018 u 25 z 28 (89%) pacjentek, które ukończyły leczenie wykazano brak objawów po 30 dniach obserwacji (poprawę uzyskano w ciągu 72h od rozpoczęcia leczenia i obserwowano ją również po zakończonym leczeniu – w 15. dniu obserwacji):

- nasilenie bólu podczas badania palpacyjnego mierzone za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) – średnia  $\pm$  SD (ang. standard deviation, odchylenie standardowe) po 30 dniach obserwacji zmniejszyła się z  $8,2 \pm 1,3$  przed rozpoczęciem terapii do  $0,1 \pm 0,3$  po zakończeniu terapii,
- nasilenie objawu Blumberga mierzone za pomocą skali McCormack – średnia  $\pm$  SD po 15 dniach obserwacji zmniejszyła się z  $2,5 \pm 0,5$  przed rozpoczęciem terapii do  $0,2 \pm 0,4$  po zakończeniu terapii,
- poziom CRP [mg/dL] – średnia  $\pm$  SD po 15 dniach obserwacji zmniejszyła się z  $7,0 \pm 8,1$  przed rozpoczęciem terapii do  $0,2 \pm 0,3$  po zakończeniu terapii,
- poziom WBC [mm<sup>3</sup>/ $\mu$ L] – średnia  $\pm$  SD po 15 dniach obserwacji zmniejszyła się z  $13\ 152,5 \pm 4\ 191,3$  przed rozpoczęciem terapii do  $6\ 807 \pm 1\ 703,4$  po zakończeniu terapii,

Pozytywny wynik badania mikrobiologicznego otrzymano u 8 pacjentek przed rozpoczęciem leczenia.

- *C. trachomatis* – przed rozpoczęciem leczenia bakteria była obecna w wymazie u 3 (10,7%) pacjentek.
- *G. vaginalis* – przed rozpoczęciem leczenia bakteria była obecna w wymazie u 3 (10,7%) pacjentek.
- *M. hominis/U. urealyticum* – przed rozpoczęciem leczenia bakteria była obecna w wymazie u 2 (7,1%) pacjentek.

Po 30 dniach obserwacji u pacjentek tych nie wykazano obecności ww. bakterii w wymazie z szyjki macicy.

#### Bezpieczeństwo

W badaniu nie odnotowano zgonów.

U 10 osób (36%) wystąpiły zdarzenia niepożądane w postaci nudności i/lub wymiotów, które były w zadowalający sposób leczone za pomocą dożylnego metoklopramidu.

Dodatkowo u 3 pacjentek (11%) wystąpiły zdarzenia niepożądane (ostre zapalenie żołądka), które doprowadziły do przerwania leczenia tygacykliną po 3 dniach jej stosowania.

Zgodnie z ChPL Tygacil do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: nudności, wymioty, biegunka. Działania niepożądane występujących często ( $\geq 1/100$ ) to: posocznica lub wstrząs septyczny, zapalenie płuc, ropień, zakażenia, wydłużenie czasu częściowo aktywowanej tromboplastyny (aPTT), wydłużenie czasu protrombinowego (PT), hipoglikemia, hipoproteinemia, zawroty głowy, zapalenie żył, ból brzucha, niestrawność, jadłowstręt, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy,

hiperbilirubinemia, świąd, wysypka, zaburzenia gojenia się ran, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, zwiększenie aktywności amylazy w surowicy, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi.

W ChPL Tygacil w odniesieniu do specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku, wskazano, że w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich (cSSTI), powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzusznymi (cIAI), zakażeniami stopy cukrzycowej, szpitalnymi zapaleniami płuc oraz w badaniach nad opornymi patogenami, stwierdzono większą liczbę zgonów wśród pacjentów leczonych tygecykliną w porównaniu z grupą kontrolną, leczoną aktywnym lekiem porównawczym. Przyczyny tych wyników pozostają niewyjaśnione, nie można jednak wykluczyć słabszej skuteczności i mniejszego bezpieczeństwa stosowania tygecykliny, niż badanych leków porównawczych. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku odnoszą się do nadkażeń, anafilaksji, niewydolności wątroby, antybiotyków tetracyklinowych, zapalenia trzustki oraz jednocześnie chorób występujących.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii

Natomiast Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration - FDA) w wydanym w 2013 r. komunikacie bezpieczeństwa ostrzega, że dodatkowa analiza wykazała zwiększone ryzyko zgonu związane ze stosowaniem dożylniej postaci tygecykliny we wskazaniach zarejestrowanych i pozarejestrowanych. W związku z tym zdecydowano o wyróżnieniu tego ostrzeżenia na etykiecie i zaktualizowaniu sekcji dotyczącej działań niepożądanych.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, jednak dotyczy wyłącznie wskazań rejestracyjnych leku Tygacil, tj. leczenia powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich (z wyjątkiem zakażeń stopy cukrzycowej) oraz powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych u dorosłych i dzieci w wieku od ośmiu lat, gdy stosowanie alternatywnych antybiotyków nie jest właściwe. Natomiast w leczeniu nawracających zapaleń miednicy mniejszej relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została oceniona.

#### *Ograniczenia analizy*

Do głównych ograniczeń przeprowadzonej analizy mających wpływ na wiarygodność wnioskowania mają wpływ następujące czynniki:

- brak wysokiej jakości dowodów naukowych odnoszących się wnioskowanej technologii – w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, tym samym nie jest możliwe określenie relatywnej efektywności tygecykliną do wybranych komparatorów.
- mała liczebność populacji – do badania włączono 28 pacjentek w wieku  $\geq 18$  lat z uporczywymi objawami klinicznymi zapalenia narządów miednicy mniejszej (ocenianymi wg. Kryteriów Centers for Disease Control), pomimo zastosowanej antybiotykoterapii.
- populacja badana nie jest w pełni zgodna z populacją docelową – u 8 pacjentek tygecyklinę zastosowano jako 1. linię leczenia. U pozostałych 20 pacjentek tygecyklinę zastosowano jako drugą linię leczenia po niepowodzeniu ceftriaksonu lub lewoksacyny w skojarzeniu z doksycykliną i metronidazolem. Biorąc pod uwagę, że lek ma być dostępny dla pacjentów w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, należy zauważyć, że prawdopodobnie nie będzie on stosowany w pierwszej linii leczenia. Należy także zaznaczyć, że uwzględniony w badaniu schemat leczenia przed podaniem tegecykliny (ceftriakson/lewoksacyna w skojarzeniu z doksycykliną i metronidazolem) nie wyczerpuje

zalecanego panelu opcji terapeutycznych. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oprócz ww. schematu u pacjentów mogą być zastosowane również inne schematy terapeutyczne.

Ponadto na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Jedyne u 8 z 28 pacjentek otrzymano pozytywny wynik badania mikrobiologicznego przed rozpoczęciem leczenia. U pacjentek tych wykryto obecność następujących bakterii: *C. trachomatis* (3 osoby), *G. vaginalis* (3 osoby), *M. hominis/U. urealyticum* (2 osoby). U żadnej z pacjentek nie wykryto *N. gonorrhoea* i jednocześnie nie jest znana przyczyna zapalenia narządów miednicy u pozostałych pacjentek (20 osób, czyli 71,4% badanych). Nie ma w związku z tym pewności w przypadku jakich drobnoustrojów Tygacil okazał się skuteczny. W szczególności nie ma pewności, czy w grupie badanej występowała ESBL-dodatnia bakteria *Klebsiella pneumoniae*, która stanowi dominujący drobnoustrój zgodnie ze zleceniem MZ;
- Oceniane zlecenie dotyczy stosowania tygecykliny w 3 cyklach po 15 dni, podczas gdy w badaniu Perutelli 2018 tygecyklina była stosowana przez maksymalnie 10 dni. Badanie nie dostarcza zatem dowodów na bezpieczeństwo stosowania tygecykliny w tak długim, jak wnioskowany, okresie. W badaniu stosowano tygecyklinę w monoterapii, co jest prawdopodobnie zbieżne z ocenianym wnioskiem (w zleceniu nie doprecyzowano czy tygecyklina ma być stosowana w monoterapii, czy w schemacie).

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Wytyczne kliniczne rekomendują schematy KLI+GEN opcjonalnie KLI lub DOX+MET powołując się na badanie RCT Hemsell 1994. W ww. badaniu porównano 3 schematy leczenia: cefoksytyna+doksycyklina, klindamycyna+gentamycyna, cefotetan+doksycyklina. Wyniki badania wykazały podobną skuteczność 3 ww. schematów. Natomiast w badaniu oceniano inne punkty końcowe niż w badaniu Perutelli 2018, uwzględnionym w niniejszej analizie. Zatem nie ma możliwości porównania skuteczności ww. schematów leczenia z terapią tygecykliną.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi za technologie alternatywne dla tygecykliny uznano schematy leczenia:

- KLI+GEN/KLI: dożylnie klindamycyna (2,7 g/dzień) + gentamycyna (4 mg/kg m.c./dzień) podawane przez 9 dni, a następnie doustnie klindamycyna (1,8 g/dzień) podawana przez 5 dni,
- KLI+GEN/DOX+MET: dożylnie klindamycyna (2,7 g/dzień) + gentamycyna (4 mg/kg m.c./dzień) podawane przez 9 dni, a następnie doustnie doksycyklina (200 mg/dzień + metronidazol (800 mg/dzień) podawane przez 5 dni.

Długość okresu podawania dożylnego klindamycyny i gentamycyny przyjęto na podstawie badania Hemsell 1994, gdzie średni czas stosowania tego schematu wyniósł 9 dni. Ponieważ według wytycznych klinicznych czas stosowania całego schematu powinien wynosić 14 dni, przyjęto, że przez pozostałe 5 dni podawana jest w formie doustnej klindamycyna lub doksycyklina + metronidazol. Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają podawanie gentamycyny w dawce od 2 do 6 mg na kg masy ciała, zatem do obliczeń przyjęto średnie dawkowanie 4 mg/kg m.c. Średnią wagę kobiet w Polsce (65 kg) zaczerpnięto z publikacji Statystyczny Polak 2013.

Ceny leków refundowanych (Klimicin, Dalacin, Doxycyclinum Polfarmex) niezbędnych do złożenia zalecanego schematu przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 27 grudnia 2018 roku, natomiast ceny leków nier refundowanych (Gentamicin Krka, Metronidazol Polpharma) według strony internetowej: <http://www.bartoszmowi.pl/>.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt 3 cykli terapii tygecykliną wynosi ██████████ PLN, natomiast alternatywnymi lekami:

- 1 346,57 PLN – leczenie według schematu KLI+GEN/KLI,
- 1 352,75 PLN – leczenie według schematu KLI+GEN/DOX+MET.

#### *Ograniczenia*

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że zarówno wybór konkretnych preparatów (a zatem i ich cen), jak i czas stosowania leków może się różnić w praktyce. Zatem oszacowany koszt stosowania komparatorów ma charakter orientacyjny i jest obarczony niepewnością.

Wątpliwości budzi również przyjęta we wniosku MZ długość terapii (3 cykle po 15 dni), ponieważ wg wytycznych klinicznych optymalny czas antybiotykoterapii wynosi ok. 14 dni, według ChPL Tygacil należy stosować od 5 do 14 dni, a w opisanym w analizie klinicznej badaniu Perutelli 2018 czas stosowania tygecykliny wynosił maksymalnie 10 dni.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Koszt brutto 3 cykli leczenia tygecykliną 1 pacjenta według danych ze zlecenia Ministra Zdrowia wynosi ████████ PLN.

#### *Ograniczenia*

Ze względu na brak dokładnych danych dotyczących liczebności populacji docelowej z rozpoznaniem określonym zleceniem MZ odstąpiono od przeprowadzenia oszacowania możliwego wpływu na budżet płatnika spowodowanego finansowaniem wnioskowanej interwencji.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zapalenia narządów miednicy mniejszej:

- British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) 2018 Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018 Wielka Brytania;
- Ross 2017 Europa;
- Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections (CGSTI) 2010/2017 Kanada;
- Center for Disease Control (CDC) 2015 USA.

Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się do tygecykliny jako możliwej opcji terapeutycznej w PID.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi podstawową opcją leczenia PDI jest antybiotykoterapia. Antybiotyki można podawać ambulatoryjnie lub w leczeniu szpitalnym, a według wyników z badań klinicznych odpowiedź uzyskuje się po 10-14 dniach leczenia. Wśród schematów antybiotykoterapii stosowanych w terapii PID, najsilniej rekomendowane w leczeniu szpitalnym są następujące:

- dożylnie/domięśniowo ceftriakson + dożylnie/doustnie doksycyklina, a następnie doustnie doksycyklina + metronidazol,
- dożylnie klindamycyna + gentamycyna, a następnie doustnie klindamycyna lub doustnie doksycyklina + metronidazol.

Oba schematy stosuje się przez 14 dni. Jako alternatywne opcje rekomendowane są (w różnych schematach): cefoksytyna, ofloksacyna, ampicylina/sulbaktam, cefotetan, probenecyd i cefalosporyna. Wytyczne BASHH 2018 i CDC 2015 jako możliwą do zastosowania opcję terapeutyczną



wymieniają również azytromycynę. Z ww. antybiotyków w leczeniu PID obecnie w Polsce refundowane są: doksycyklina (doustnie), ofloksacyna (doustnie), ciprofloksacyna (doustnie), klindamycyna (doustnie, domięśniowo i dożylnie) i azytromycyna (doustnie).

Dodatkowo odnaleziono francuską rekomendację Prescrire 2007, która nie zaleca stosowania tygecykliny w skomplikowanych zakażeniach skórnych i wewnątrzbrzusznych. Jako uzasadnienie podano większe koszty stosowania oraz brak dowodów na większą skuteczność leku w porównaniu do ówczasnie stosowanych antybiotyków (wankomycyna+aztreonam, imipenem+cylastyna).

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.12.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5821.2018.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tygacil (tygecyklina) we wskazaniu: nawracające zapalenia narządów miednicy małej (ICD-10: N71.9), finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 24/2019 z dnia 28 stycznia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tygacil (tygecyklina) we wskazaniu: nawracające zapalenia narządów miednicy małej (ICD-10: N71.9) oraz raportu nr OT.422.3.2019 Tygacil (tygecyklina) we wskazaniu: nawracające zapalenia narządów miednicy małej (ICD-10: N71.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 23 stycznia 2019 r.