



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tygacil (tygecyklina)

we wskazaniu:

nawracające zapalenia narządów miednicy małej

(ICD-10: N71.9)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.3.2019

Data ukończenia: 23 stycznia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Pfizer Europe MA EEIG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Europe MA EEIG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Pfizer Europe MA EEIG).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
aPTT	Czas częściowo aktywowanej tromboplastyny
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
BASHH	British Association for Sexual Health and HIV
BUN	Stężenie azotu mocznikowego we krwi (ang. blood urea nitrogen)
CDC	Center for Disease Control
CGSTI	Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
ciaI	Powikłane zakażenia wewnętrzzbrzuszne
CRP	Białko C-reaktywne (tzw. ostrej fazy)
cSSTI	Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
DOX	Doksycyklina
EMA	Europejska Agencja Leków
ESBL	Beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ang. extended-spectrum beta-lactamases)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GEN	Gentamycyna
IAI	Zakażenia wewnętrzzbrzuszne (ang. Intra-abdominal infections)
KLI	Klindamycyna
MET	Metronidazol
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
PID	Zapalenia narządów miednicy mniejszej (ang. pelvic inflammatory disease)
PT	Czas protrombinowy
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
VAS	Wizualna skala analogowa
WBC	Białe krwinki (ang. White blood cells)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
WSES	World Society of Emergency Surgery

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny	10
4.2. Technologia wnioskowana	11
Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	13
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	13
6.1. Opis metodyki	13
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	14
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	14
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	15
6.3. Wyniki	15
6.3.1.1. Analiza skuteczności	15
7. Bezpieczeństwo stosowania	16
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	20
9. Konkurencyjność cenowa	21
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	23
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	24
12. Piśmiennictwo	28
13. Załączniki	29
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	29
13.2. Diagram selekcji badań	31

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

02.01.2019 r., znak pisma: PLD.46434.5821.2018.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Tygacil (tygacyklina), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 50 mg
- Wnioskowane wskazanie:

Nawracające zapalenia narządów miednicy małej (ICD-10: N71.9)

Uwaga:

W zleceniu MZ zawarto informację, że dominującym drobnoustrojem u pacjenta jest *Klebsiella pneumoniae* ESBL(+).

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ /3 cykle leczenia po 15 dni każdy (90 fiolek á 50 mg)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 19.12.2018 r., znak PLD.46434.5821.2018.AK (data wpływu do AOTMiT 02.01.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii 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 lekowej. W zleceniu zawarto informację, że dominującym drobnoustrojem u pacjenta jest *Klebsiella pneumoniae* ESBL(+).

Produkt leczniczy Tygacil nie był dotychczas oceniany w Agencji. Wnioskowane wskazanie również nie było do tej pory przedmiotem oceny AOTMiT.

Lek Tygacil zarejestrowany jest m.in. w leczeniu powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych. Zapalenia narządów miednicy małej nie są zaliczane do zakażeń wewnątrzbrzusznych, chociaż mogą być ich przyczyną. Zlecenie dotyczy zatem zastosowania tygecykliny we wskazaniu pozarejestracyjnym.

Bakterię *Klebsiella pneumoniae* wymieniono w ChPL wśród bakterii, w przypadku których może wystąpić oporność nabyta na tygecyklinę, jednak zaznaczono, że w trakcie badań klinicznych wykazano zadowalającą skuteczność leku. Szczegółowy opis bakterii wrażliwych i opornych na tygecyklinę zawarto w rozdziale 4.2 niniejszego raportu.

Według ChPL lek należy stosować przez 5 do 14 dni. W opisanym w AKL badaniu tygecyklinę stosowano maksymalnie przez 10 dni. Zlecenie MZ dotyczy natomiast 3 cykli leczenia tygecykliną po 15 dni każdy, co budzi wątpliwości analityków co do przyjętej we wniosku MZ długości terapii.

Problem zdrowotny

Zapalenia narządów miednicy mniejszej (PID) to zespół objawów klinicznych powstający na skutek zmian zapalnych spowodowanych zakażeniem macicy, jajowodów, jajników i otrzewnej miednicy mniejszej. Czynnikiem chorobotwórczym są najczęściej patogeny przenoszone drogą płciową, głównie *Chlamydia trachomatis* oraz *Neisseria gonorrhoeae*.

Najczęstsze objawy choroby to ból oraz tkiwość podbrzusza przebiegające z gorączką powyżej 38°C, dyspareunia (ból w czasie stosunku seksualnego), a także związek czasowy momentu wystąpienia dolegliwości i wykonywanego niedawno zabiegu ginekologicznego. Do powikłań PID zalicza się ropniaka jajowodu, ropień jajnika, pęknięcie ropniaka jajnika i jajowodu i w konsekwencji zapalenie otrzewnej, przetoki, ropień zagłębienia odbytniczno-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.

W leczeniu PID konieczne jest zastosowanie antybiotyków skutecznych w stosunku do *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* i bakterii beztlenowych. Leki kojarzy się w schematy i stosuje w ramach leczenia ambulatoryjnego lub szpitalnego.

Technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 zagranicznych rekomendacji klinicznych, odnoszących się do leczenia zapalenia narządów miednicy mniejszej (BASHH 2018, NICE 2018, Ross 2017, CGSTI 2010/2017, CDC 2015). Żadne z odnalezionych wytycznych nie wspominają o tygecyklinie jako możliwej opcji terapeutycznej w PID.

Antybiotykoterapia jest podstawową opcją leczenia zapalenia narządów miednicy mniejszej (PID). Wśród schematów antybiotykoterapii stosowanych w leczeniu szpitalnym (przez 14 dni), które są najsilniej rekomendowane w najnowszych wytycznych, wymienia się:

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

Dodatkowo odnaleziono wytyczne dotyczące leczenia zakażeń wewnątrzbrzusznych (IAI) WSES 2017, które wskazują, że tygecyklina ma korzystne działanie w przypadku pacjentów ze skomplikowanym IAI

ale w stadium niekrytycznym, zwłaszcza w szczepach bakterii ESBL ujemnych. Autorzy wytycznych rekomendują stosowanie jej w monoterapii lub w skojarzeniu z piperacyliną i tazobaktamem.

Jako potencjalne komparatory rozważano wszystkie rekomendowane schematy antybiotykoterapii, które zawierają co najmniej jeden lek nier refundowany i jednocześnie nie zawierają innych niż cefamycyny i karbapanemy antybiotyków z grupy beta-laktamów (za względu na oporność bakterii *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ na antybiotyki z tej grupy).

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

- dożylnie klindamycyna + dożylnie gentamycyna, a następnie doustnie klindamycyna,
- dożylnie klindamycyna + dożylnie gentamycyna, a następnie doustnie doksycyklina + metronidazol.

Szczegółowy opis wszystkich rekomendowanych schematów antybiotykoterapii opisano w rozdziale 11.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: jednoramienne badanie Perutelli 2018.

W badaniu Perutelli 2018 uzyskanie odpowiedzi klinicznej po zakończonym leczeniu definiowano jako redukcja o $\geq 70\%$ nasilenia bólu mierzonego na skali VAS i objawu Blumberga mierzonego na skali MCCormack, brak gorączki, obniżenie poziomu białych krwinek i białka CRP. U 25 z 28 (89%) pacjentek, które ukończyły leczenie wykazano brak objawów po 30 dniach terapii (poprawę uzyskano w ciągu 72h od rozpoczęcia leczenia i obserwowano ją również po zakończonym leczeniu – w 15. dniu obserwacji). Po 30 dniach leczenia nie wykazano obecności bakterii w wymazie u pacjentek, które miały pozytywny wynik badania mikrobiologicznego przed rozpoczęciem leczenia (8 osób).

Do głównych ograniczeń analizy należą mała liczba pacjentów i brak grupy kontrolnej. Populacja badana nie jest również w pełni zbieżna z populacją docelową (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 doksycyklina 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). Dodatkowo jedynie u 8 z 28 pacjentek otrzymano pozytywny wynik badania mikrobiologicznego przed rozpoczęciem leczenia, przez co nie ma 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 u pacjentki, której dotyczy niniejsze zlecenie.

Badanie nie dostarcza dowodów na stosowanie tygecykliny w tak długim, jak wnioskowany (3 cykle po 15 dni każdy), okresie, ponieważ tygecyklina była w nim stosowana przez maksymalnie 10 dni. Ma to szczególne znaczenie dla bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Bezpieczeństwo

W badaniu Perutelli 2018 u 10 osób (36% badanych) wystąpiły zdarzenia niepożądane w postaci nudności i/lub wymiotów, które były w zadowalający sposób leczone za pomocą dożylnego metoklopramidu. Dodatkowo u 3 osób (11% pacjentów) wystąpiły zdarzenia niepożądane (ostre zapalenie żołądka), które doprowadziły do przerwania leczenia tygecykliną po 3 dniach jej stosowania.

Do działań niepożądanych dla tygecykliny występujących bardzo często ($\geq 1/10$) wg ChPL należą: nudności, wymioty, biegunka, co jest zbieżne z wynikami badania Perutelli 2018.

Zgodnie z ChPL Tygacil w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich, powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzusznymi, 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. W ChPL nie doprecyzowano, które badania wzięto pod uwagę i jakie leki stanowiły interwencje porównawcze. Zawarto jednak informację, że we wszystkich badaniach III i IV fazy, dotyczących powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich oraz powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznymi, zgon nastąpił u 2,4% (54/2216) pacjentów otrzymujących tygecyklinę i u 1,7% (37/2206) pacjentów otrzymujących leki porównawcze. Ryzyko zgonu obliczone przez

analitików na podstawie podanych w ChPL danych było większe w grupie tygecykliny niż w grupie komparatora, ale różnica ta nie była istotna statystycznie [RR= 1,45 (95% CI: 0,96; 2,2), p=0,077].

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Koszt 3 cykli terapii 1 pacjenta lekiem Tygacil dla płatnika publicznego, obliczony na podstawie ceny podanej we wniosku MZ, wyniesie około [REDACTED]. złotych. Koszt 3 cykli porównywanego schematu KLI+GEN wyniesie ok. 1350 zł. Przyjęto, że roczny koszt terapii nie będzie wyższy niż koszt 3 cykli leczenia, przy czym przyjęty we wniosku czas leczenia budzi wątpliwości analityków (wg wytycznych klinicznych optymalny czas antybiotykoterapii wynosi ok. 14 dni, według ChPL Tygacil należy stosować od 5 do 14 dni).

Ponieważ w toku prowadzonych prac nad raportem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, analitycy nie mieli możliwości oszacowania populacji docelowej. Poprzestano zatem na oszacowaniu kosztów w przeliczeniu na 1 pacjenta.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 19.12.2018 r., znak PLD.46434.5821.2018.AK (data wpływu do AOTMiT 02.01.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- 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 lekowej.

W uwagach do zlecenia zawarto informację, że dominującym drobnoustrojem u pacjenta jest *Klebsiella pneumoniae* ESBL(+).

Produkt leczniczy Tygacil nie był dotychczas oceniany w Agencji. Wnioskowane wskazanie również nie było do tej pory przedmiotem oceny AOTMiT.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

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. Termin ten zastąpił poprzednio stosowany termin „zapalenie przydatków”, który był nieprecyzyjny i nie obejmował całości problemu.

Wskazany w zleceniu kod ICD-10: N71.9 dotyczy nieokreślonej choroby zapalnej macicy.

Etiologia i patogenez

Zapalenia narządów miednicy mniejszej są najczęściej wywoływane przez patogeny przenoszone drogą płciową. 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.

Najczęstszą drogą zakażenia jest droga wstępująca z pochwy przez szyjkę macicy, błonę śluzową macicy po jajowód i jajnik. Możliwe są również zakażenia drogą zstępującą (np. krwionośną) oraz zakażenia pooperacyjne.

Rozpoznanie choroby

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 tkliwość podbrzusza przebiegające z gorączką powyżej 38°C, głęboka dyspareunia (ból w czasie stosunku seksualnego), 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.

W ustaleniu rozpoznania pomocne są badania laboratoryjne oraz mikrobiologiczne. 100% potwierdzenie rozpoznania można uzyskać tylko w laparoskopii przez pobranie wymazów z otrzewnej miednicy mniejszej. Inne stosowane metody diagnostyczne obejmują biopsję endometrium, ultrasonografię przezpochwową oraz techniki rezonansu magnetycznego.

Epidemiologia

Nie jest możliwe oszacowanie częstości występowania PID z uwagi na szeroki zakres organizmów chorobotwórczych, które mogą je wywoływać.

Według danych pochodzących z Anglii i Walii, PID jest diagnozowany u ok. 1% kobiet pomiędzy 16. a 45. rokiem życia.

Rokowanie i obraz kliniczny

Według danych literaturowych 10-40% kobiet z zapaleniem kanału szyjki spowodowanym *Chlamydia trachomatis* oraz *Neisseria gonorrhoeae* rozwinie w przyszłości kliniczne objawy PID.

Choroba może przebiegać w postaciach ostrej, utajonej, atypowej, przewlekłej oraz jako powikłanie porodu lub poronienia.

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.

Leczenie

W przypadku podejrzenia PID należy niezwłocznie rozpocząć podawanie chemioterapeutyków. Przy braku stwierdzenia ropni jajowodowo-jajnikowych oraz w przypadkach o lekkim i umiarkowanym nasileniu doustne leczenie ambulatoryjne jest wystarczająco skuteczne.

Konieczne jest zastosowanie antybiotyków skutecznych w stosunku do *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* i bakterii beztlenowych. W schematach leczenia ambulatoryjnego stosuje się ofloksacynę, metronidazol, ceftriaksone, cefoksytynę, doksycylinę oraz ciprofloksacynę. W schematach leczenia szpitalnego zastosowanie znajdują cefoksytyna, doksycyklina, metronidazol, klindamycyna, gentamycyna oraz ofloksacyna.

Problem antybiotykoodporności bakterii

Oporność na antybiotyki stała się ogólnoswiatowym problemem skutkującym poważnymi konsekwencjami w leczeniu chorób zakaźnych. Przyczyną tego zjawiska jest zwiększone i/lub niewłaściwe stosowanie antybiotyków w medycynie, rolnictwie i weterynarii.

Sz szczególnie interesującą grupą drobnoustrojów są wielolekooporne bakterie, do których należy m.in. *Klebsiella pneumoniae*. 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.

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.

Źródła: Nowakowski 2008, Ross 2013, Shaikh 2015, Munoz Price 2019

4.2. Technologia wnioskowana

Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tygacil, tygecyklina, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka á 50 mg, opakowanie á 10 fiolek, kod EAN: 5909990572717
Kod ATC	J01AA12, leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, tetracykliny
Substancja czynna	Tygecyklina
Wnioskowane wskazanie	Nawracające zapalenia narządów miednicy małej (ICD-10: N71.9)*
Dawkowanie	<p><u>Dorośli</u></p> <p>Zalecane dawkowanie dla osób dorosłych: dawka początkowa 100 mg, a następnie 50 mg co 12 godzin przez 5 do 14 dni.</p> <p>Czas trwania leczenia dobiera się w zależności od nasilenia objawów, lokalizacji zakażenia oraz klinicznej reakcji pacjenta na leczenie.</p> <p><u>Dzieci i młodzież (w wieku od 8 do 17 lat)</u></p> <p>Dzieci w wieku od 8 do <12 lat: 1,2 mg/kg mc. tygecykliny podawanej dożylnie co 12 godzin do maksymalnej dawki 50 mg co 12 godzin przez okres od 5 do 14 dni.</p> <p>Młodzież w wieku od 12 do <18 lat: 50 mg tygecykliny co 12 godzin przez okres od 5 do 14 dni.</p>
Droga podania	Tygecyklina jest przeznaczona wyłącznie do podawania we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 60 minut. U dzieci i młodzieży zalecany czas podawania tygecykliny we wlewie wynosi 60 minut.
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 cykle leczenia po 15 dni każdy

Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Tygecyklina, antybiotyk glicylocyklinowy, 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.</p> <p>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 <i>Enterococcus</i> spp., <i>Staphylococcus aureus</i> i <i>Escherichia coli</i>.</p>
--	---

Źródło: ChPL Tygacil, zlecenie MZ

* podany w zleceniu kod dotyczy zapalenia macicy

W tabeli poniżej przedstawiono gatunki bakterii wrażliwe i odporne na tygecyklinę na podstawie ChPL Tygacil. Bakterię *Klebsiella pneumoniae* wymieniono wśród bakterii, w przypadku których może wystąpić oporność nabyta na tygecyklinę, jednak zaznaczono, że w trakcie badań klinicznych wykazano zadowalającą skuteczność leku.

Tabela 2. Gatunki bakterii wrażliwe i odporne na tygecyklinę wg. ChPL Tygacil

Drobnoustroje
Gatunki bakterii zwykle wykazujące wrażliwość
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * Grupa <i>Streptococcus anginosus</i> * (w tym <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> i <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Paciorkowce grupy <i>viridans</i>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> *
<u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
Gatunki bakterii, w przypadku których może wystąpić oporność nabyta
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Bakterie beztlenowe</u> Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>
Organizmy wykazujące oporność naturalną
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* Oznacza gatunki, w przypadku których w badaniach klinicznych wykazano zadowalającą skuteczność produktu.

Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	24 kwietnia 2006 r, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Tygacil jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci w wieku od ośmiu lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>Tygacil należy stosować jedynie wtedy, gdy zastosowanie alternatywnych antybiotyków nie jest właściwe.</p> <p>Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania preparatów przeciwbakteryjnych.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie

Źródło: ChPL Tygacil

Komentarz analityków Agencji

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, a zatem zlecenie dotyczy zastosowania tygecykliny we wskazaniu pozarejestracyjnym.

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

W toku pracy nad zleceniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych, na podstawie których możliwa by była ocena istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek.

Z literatury dotyczącej problemu zdrowotnego wynika, że najczęstsze objawy choroby to ból oraz tkliwość podbrzusza przebiegające z gorączką powyżej 38°C i dyspareunia (ból w czasie stosunku seksualnego). 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.

W zleceniu MZ zawarto informację, że dominującym drobnoustrojem u pacjenta jest *Klebsiella pneumoniae* ESBL(+) zaliczana do grupy bakterii wielolekoopornych. Głównym mechanizmem oporności jest w tym przypadku wytwarzanie enzymów rozkładających większość antybiotyków beta-laktamowych.

Źródła: Nowakowski 2008, Ross 2013, Shaikh 2015, Munoz Price 2019

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania tygecykliny w zapaleniu narządów miednicy małej, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 4.01.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. Przegląd

prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: pacjenci z zapaleniem narządów miednicy (ang. Pelvic inflammatory disease, PID)

Interwencja: tygecyklina

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tygecykliny w analizowanej populacji pacjentów

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; przeglądy systematyczne; metaanalizy; badania nierandomizowane; jednoramienne; obserwacyjne

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji

Dodatkowo przeszukano rejestr badań klinicznych clinicaltrials.gov, w którym nie odnaleziono informacji o trwających badaniach nad zastosowaniem tygecykliny u pacjentów z zapaleniem narządów miednicy.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: jednoramienne badanie Perutelli 2018. Poniżej przedstawiono jego charakterystykę.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 4. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Perutelli 2018 Źródło finansowania: brak informacji	Jednoosódkowe, prospektywne badanie bez grupy kontrolnej <u>Interwencja:</u> Tygecyklina podawana dożylnie w dawce początkowej 100 mg, a następnie 50 mg 2 razy dziennie przez 10 dni* <u>Okres obserwacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> 30 dni 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Uporczywe objawy kliniczne zapalenia narządów miednicy mniejszej (oceniane wg. Kryteriów Centers for Disease Control), pomimo zastosowanej antybiotykoterapii** Ropień jajowodowo-jajnikowy zdiagnozowany za pomocą badania ultrasonograficznego Masa ciała ≤ 140 kg Prawidłowa czynność wątroby Negatywny test ciążyowy <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na lek Niewydolność wątroby Ciąża Infekcja układu moczowego Aborcja lub operacja przeprowadzona w ciągu miesiąca przed rozpoczęciem badania <u>Liczba pacjentów:</u> 28	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Uzyskanie odpowiedzi klinicznej po zakończonym leczeniu (definiowane jako redukcja o $\geq 70\%$ nasilenia bólu mierzonego na skali VAS*** i objawu Blumberga[^] mierzonego na skali McCormack, brak gorączki, obniżenie poziomu WBC i CRP) <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Obecność bakterii w wymazie z szyjki macicy ocena bezpieczeństwa

*Dawka początkowa 100 mg została podana pacjentom jednorazowo, pierwszego dnia

**Minimalne kryteria rozpoznania PID to wg. CDC tkliwość szyjki, macicy i przydatków (jajnik i jajowód wraz z otaczającymi tkankami) podczas badania palpacyjnego. Objawy dodatkowe to obecność objawów zakażenia dolnych dróg rodnych (leukocytoza w wydzielinie z pochwy, wymazie z szyjki macicy, kruchość szyjki macicy), gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$, śluzowo-ropne upławy z szyjki macicy lub z pochwy, obecność obfitej liczby białych krwinek w badaniu mikroskopowym płynu pochwowego, podniesiony poziom szybkości sedymentacji erytrocytów i podwyższony poziom białka C-reaktywnego (CRP), udokumentowane zakażenie *N. gonorrhoeae* lub *C. trachomatis*.

***10-stopniowa wizualna skala analogowa służąca do oceny nasilenia bólu podczas badania palpacyjnego, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 największy możliwy ból.

[^]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 u chorych z ostrym zapaleniem otrzewnej. Oceniany za pomocą 3-stopniowej skali McCormack, gdzie 0 – brak objawu, a 3 – obecność objawu Blumberga.

Skróty: VAS – wizualna skala analogowa (ang. Visual analogue scale), CDC – Centrum Kontroli i Prewencji Chorób w USA (Centers for Disease Control and Prevention), CRP – białko C-reaktywne, WBC – białe krwinki (ang. White blood cells)

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analizy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- 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. Dodatkowo z rekomendacji opisanych w rozdziale 11 wynika, że oprócz schematu ceftriakson/lewoksacyna w skojarzeniu z doksycykliną i metronidazolem u pacjentów mogą być zastosowane również inne schematy terapeutyczne. Z tego powodu populacja badana nie jest w pełni zgodna z populacją docelową.
- Jedynie 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 u pacjentki, której dotyczy niniejsze zlecenie.
- 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).

6.3 Wyniki

6.3.1.1. Analiza skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki badania Perutelli 2018 w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.

Przeżycie całkowite

W badaniu nie oceniano przeżycia całkowitego.

Jakość życia

W badaniu nie oceniano jakości życia.

Istotne klinicznie punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

Objawy kliniczne PID

W badaniu Perutelli 2018 uzyskanie odpowiedzi klinicznej po zakończonym leczeniu definiowano jako redukcja o $\geq 70\%$ nasilenia bólu mierzonego na skali VAS i objawu Blumberga mierzonego na skali McCormack, brak gorączki, obniżenie poziomu WBC i CRP. 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).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Ocena objawów klinicznych przed i po zastosowanym leczeniu

Punkt końcowy	Okres obserwacji [dni]	N	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii
			Średnia \pm SD	
Nasilenie bólu podczas badania palpacyjnego mierzone za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS)*	30	25	8,2 \pm 1,3	0,1 \pm 0,3
Nasilenie objawu Blumberga mierzone za pomocą skali McCormack**	15		2,5 \pm 0,5	0,2 \pm 0,4
Poziom CRP [mg/dL]	30		7,0 \pm 8,1	0,2 \pm 0,3
Poziom WBC [mm ³ / μ L]			13 152,5 \pm 4 191,3	6 807 \pm 1 703,4

* 0 oznacza brak bólu, a 10 największy możliwy ból

** 0 oznacza brak objawu, a 3 obecność objawu Blumberga

Skróty: VAS – wizualna skala analogowa (ang. Visual analogue scale), CRP – białko C-reaktywne, WBC – białe krwinki (ang. White blood cells)

Pozostałe punkty końcowe

Obecność bakterii w wymazie z szyjki macicy

Pozytywny wynik badania mikrobiologicznego otrzymano u 8 pacjentek przed rozpoczęciem leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono rodzaj wykrytych bakterii. Po 30 dniach obserwacji u pacjentek tych nie wykazano obecność bakterii w wymazie.

Tabela 6. Obecność bakterii w wymazie z szyjki macicy

Punkt końcowy	Okres obserwacji [dni]	N	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii
			n (%)	
<i>C. trachomatis</i>	30	25	3 (10,7)	0
<i>N. gonorrhoea</i>			0 (0)	0
<i>G. vaginalis</i>			3 (10,7)	0
<i>M. hominis/U. urealyticum</i>			2 (7,1)	0

7. Bezpieczeństwo stosowania

Zgony

W badaniu nie odnotowano zgonów.

Zdarzenia niepożądane

U 10 osób (36% badanych) wystąpiły zdarzenia niepożądane w postaci nudności i/lub wymiotów, które były w zadowalający sposób leczone za pomocą dożylnego metoklopramidu. Dodatkowo u 3 osób (11% pacjentów) wystąpiły zdarzenia niepożądane (ostre zapalenie żołądka), które doprowadziły do przerwania leczenia tygacykliną po 3 dniach jej stosowania.

Tabela 7. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	n/N (%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	3/28 (10,7)
Nudności i/lub wymioty	10/28 (35,7)

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Tygacil

Do działań niepożądanych dla tygacykliny występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: nudności, wymioty, biegunka.

Do działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$) należą: 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 (AIAT) 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.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Tygacil

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 porównawczym¹. Przyczyny tych wyników pozostają niewyjaśnione, nie można jednak wykluczyć słabszej skuteczności i mniejszego bezpieczeństwa stosowania tygecykliny, niż badanych leków porównawczych.

Nadkażenie

U uczestniczących w badaniach klinicznych pacjentów z powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzusznymi (cIAI, ang. complicated intra-abdominal infection), zaburzenia gojenia się ran chirurgicznych związane były z nadkażeniami. Pacjentów, u których występują zaburzenia gojenia się ran, należy kontrolować w celu wykrycia nadkażeń.

Wystąpienie nadkażeń, szczególnie szpitalnego zapalenia płuc, wydaje się wiązać z gorszymi wynikami leczenia. Należy ściśle kontrolować, czy u pacjenta nie występuje nadkażenie. Jeśli po rozpoczęciu leczenia tygecykliną okaże się, że u pacjenta występuje ognisko zakażenia inne niż powikłane zakażenie skóry i tkanek miękkich (cSSTI, ang. complicated skin and soft tissue infection) czy powikłane zakażenie wewnątrzbrzuszne, należy rozważyć wdrożenie alternatywnej antybiotykoterapii, o wykazanej skuteczności w leczeniu takich zakażeń.

Anafilaksja

Po zastosowaniu tygecykliny donoszono o wystąpieniu mogących zagrażać życiu reakcji anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych.

Niewydolność wątroby

U pacjentów otrzymujących tygecyklinę notowano przypadki uszkodzenia wątroby, przeważnie spowodowane zastojem żółci, w tym przypadki niewydolności wątroby prowadzące do zgonu. Chociaż niewydolność wątroby u niektórych pacjentów leczonych tygecykliną może być spowodowana występującymi uprzednio chorobami lub równolegle stosowanymi innymi produktami leczniczymi, należy wziąć pod uwagę możliwy wpływ tygecykliny.

Antybiotyki tetracyklinowe

Antybiotyki z grupy glicylocyklin mają podobną budowę chemiczną do antybiotyków tetracyklinowych. Działania niepożądane tygecykliny oraz antybiotyków z grupy tetracyklin mogą być podobne i obejmować nadwrażliwość na światło, guz rzekomy mózgu, zapalenie trzustki oraz działanie antyanaboliczne, które prowadzi do zwiększenia stężenia azotu mocznikowego (BUN, ang. blood urea nitrogen), azotemii, kwasicy oraz hiperfosfatemii.

Zapalenie trzustki

W związku z leczeniem tygecykliną występowało (częstość: niezbyt często) ostre zapalenie trzustki, niekiedy ciężkie. U pacjentów przyjmujących tygecyklinę, u których wystąpiły przedmiotowe lub podmiotowe objawy lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, sugerujące ostre zapalenie trzustki, należy rozważyć rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki. Większość z zaobserwowanych przypadków wystąpiła po przynajmniej jednym tygodniu leczenia. Notowane

¹ W ChPL zawarto informację, że we wszystkich badaniach III i IV fazy, dotyczących powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich oraz powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznymi, zgon nastąpił u 2,4% (54/2216) pacjentów otrzymujących tygecyklinę i u 1,7% (37/2206) pacjentów otrzymujących leki porównawcze. Nie doprecyzowano, które badania wzięto pod uwagę i jakie leki stanowiły interwencje porównawcze.

Ryzyko zgonu obliczone przez analityków na podstawie podanych w ChPL danych było większe w grupie tygecykliny niż w grupie komparatora, ale różnica ta nie była istotna statystycznie [RR= 1,45 (95% CI: 0,96; 2,2), p=0,077].

przypadki dotyczyły pacjentów bez znanych czynników ryzyka zapalenia trzustki. Zazwyczaj po przerwaniu leczenia tygecykliną u pacjentów następowała poprawa. Należy rozważyć przerwanie leczenia tygecykliną, jeśli podejrzewa się zapalenie trzustki.

Choroby występujące jednocześnie

Doświadczenia dotyczące leczenia zakażeń tygecykliną u pacjentów z występującymi jednocześnie ciężkimi chorobami są ograniczone.

W badaniach klinicznych dotyczących cSSTI, do najczęstszych rodzajów zakażeń u pacjentów leczonych tygecykliną należało zapalenie tkanki podskórnej (58,6%) i duże ropnie (24,9%). Do badań nie zakwalifikowano pacjentów z występującymi jednocześnie ciężkimi chorobami, jak choroby powodujące osłabienie odporności, pacjentów z zakażeniami owrzodzeniami odleżynowymi lub pacjentów z zakażeniami wymagającymi leczenia dłużej niż 14 dni (np. z martwiczym zapaleniem powięzi). Do badań zakwalifikowano jedynie ograniczoną liczbę pacjentów z dodatkowymi czynnikami obciążającymi, jak cukrzyca (25,8%), choroba naczyń obwodowych (10,4%), nadużywanie dożylnych substancji psychoaktywnych (4,0%) oraz zakażenie wirusem HIV (1,2%). Doświadczenia dotyczące leczenia pacjentów ze współistniejącą bakteriami (3,4%) są również ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów. Wyniki dużego badania u pacjentów z zakażeniem stopy cukrzycowej wykazały, że tygecyklina była mniej skuteczna niż lek porównawczy i dlatego nie jest wskazana do stosowania u tych pacjentów.

W badaniach klinicznych dotyczących cIAI, do najczęstszych rodzajów zakażeń u pacjentów leczonych tygecykliną należało powikłane zapalenie wyrostka robaczkowego (50,3%) oraz - rzadziej - powikłane zapalenie pęcherzyka żółciowego (9,6%), perforacja jelita (9,6%), ropień wewnątrzbrzuszny (8,7%), perforacja wrzodu żołądka lub dwunastnicy (8,3%), zapalenie otrzewnej (6,2%) i powikłane zapalenie uchyłka (6,0%). 77,8% spośród tych pacjentów wymagało interwencji chirurgicznej z powodu zapalenia otrzewnej. Do badań zakwalifikowano niewielką liczbę pacjentów z występującymi jednocześnie ciężkimi chorobami, jak osłabienie odporności, pacjentów z wynikiem >15 w skali APACHE II (3,3%) lub pacjentów z mnogimi ropniami wewnątrzbrzuszными, u których konieczne jest leczenie chirurgiczne (11,4%). Doświadczenia dotyczące leczenia pacjentów ze współistniejącą bakteriami (5,6%) są również ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów.

Należy rozważyć zastosowanie skojarzonej terapii przeciwbakteryjnej w przypadku podawania tygecykliny pacjentom w ciężkim stanie, u których doszło do cIAI na skutek jawnej klinicznie perforacji ściany jelita lub u pacjentów z rozwijającą się posocznica lub wstrząsem septycznym.

Wpływ zastojów żółci na farmakokinetykę tygecykliny nie został ustalony. Wydzielanie z żółcią stanowi około 50% całkowitego wydalania tygecykliny. Dlatego należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów z zastojem żółci.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie tygecyklinę i leki przeciwzakrzepowe należy kontrolować czas protrombinowy lub inny właściwy parametr krzepliwości krwi.

Podczas stosowania prawie każdego produktu przeciwbakteryjnego zgłaszano przypadki wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, o przebiegu od lekkiego do zagrażającego życiu. Rozpoznanie to należy zatem wziąć pod uwagę u pacjentów z biegunką występującą w trakcie lub po zakończeniu leczenia jakimkolwiek produktem przeciwbakteryjnym.

Stosowanie tygecykliny może prowadzić do nadmiernego namnażania się mikroorganizmów opornych na ten antybiotyk, w tym grzybów. W trakcie leczenia należy starannie monitorować stan pacjentów.

Wyniki badań z zastosowaniem tygecykliny u szczurów wykazały przebarwienie kości. Stosowanie tygecykliny u ludzi w okresie rozwoju zębów może być związane z trwałym przebarwieniem zębów.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem tygecykliny w leczeniu zakażeń u dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych jest bardzo ograniczone. Dlatego też stosowanie tego produktu u dzieci należy ograniczyć do sytuacji klinicznych, w których nie jest dostępne alternatywne leczenie przeciwbakteryjne.

Nudności i wymioty są bardzo częstymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży. Należy zwrócić uwagę na ryzyko odwodnienia. U dzieci i młodzieży zalecany czas podawania tygecykliny we wlewie wynosi 60 minut.

Ból brzucha jest często zgłaszany u dzieci, podobnie jak u dorosłych. Ból brzucha może wskazywać na zapalenie trzustki. Jeśli rozwinie się zapalenie trzustki, należy przerwać leczenie tygecykliną.

Przed rozpoczęciem leczenia tygecykliną oraz regularnie w trakcie leczenia należy wykonywać badania czynności wątroby, oznaczenia parametrów krzepnięcia, parametrów hematologicznych oraz aktywności amylazy i lipazy.

Nie należy podawać produktu Tygacil dzieciom w wieku poniżej 8 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej oraz z uwagi na to, że tygecyklina może powodować trwałe przebarwienie zębów.

WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Tygacil (tygecyklina) z podziałem na typy przedstawione poniżej.

Tabela 8. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Tygacil wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1222
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	611
Badania	582
Zakażenia i zarażenia	552
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	448
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	411
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	289
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	219
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	195
Zaburzenia układu nerwowego	175
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	149
Zaburzenia naczyń	121
Zaburzenia serca	98
Zaburzenia psychiczne	74
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	73
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	63
Zaburzenia układu immunologicznego	56
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	36
Choroby oczu	16
Zaburzenia ucha i błędnika	16
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	14
Zaburzenia endokrynologiczne	8
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	7
Funkcjonowanie społeczne	5
Kwestie związane z produktem	5
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2

Źródło: baza Vigiaccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 08.01.2019

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Tygacil na stronach URPL.

EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Tygacil na stronach EMA.

FDA

W wydanym 27 września 2013 r. komunikacie bezpieczeństwa FDA ostrzega, że dodatkowa analiza wykazała zwiększone ryzyko zgonu związane ze stosowaniem dożylną postaci tygocykliny we wskazaniach zarejestrowanych i pozarejestrowanych. W związku z tym zdecydowano o wyróżnieniu tego ostrzeżenia na etykiecie i zaktualizowaniu sekcji dotyczącej działań niepożądanych.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, jednak dotyczy to 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. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została natomiast oceniona w leczeniu nawracających zapaleń miednicy mniejszej.

9. Konkurencyjność cenowa

Koszt terapii produktem leczniczym Tygacil, wg informacji zawartych we wniosku MZ, obejmuje podanie dożylnie 90 fiolek po 50 mg tygecykliny w ramach trzech, 15-dniowych, cykli leczenia (po 30 fiolek na 1 cykl). Koszt netto jednego opakowania, zawierającego 10 fiolek, to [REDAKTOWANE]. Dawkowanie przyjęte wg wniosku MZ to 2 x 50 mg dziennie.

Jako komparatory przyjęto następujące schematy antybiotyków:

- 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.

Proces wyboru terapii alternatywnych dla produktu leczniczego Tygacil przedstawiono w rozdziale 11.

Długość okresu podawania dożylnego klindamycyny i gentamycyny przyjęto na podstawie badania Hemsell 1994, gdzie średni czas stosowania tego schematu wyniósł 9 dni. Ponieważ wg 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) przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 27 grudnia 2018 roku, natomiast ceny leków nier refundowanych (Gentamicin Krka, Metronidazol Polpharma) wg strony internetowej: <http://www.bartoszmowi.pl/> (dostęp 10.01.2019). W poniższej tabeli przedstawiono koszty leków wykorzystanych do obliczeń.

Tabela 9. Porównanie kosztowe leku Tygacil oraz komparatorów

Substancja	Lek	Koszt brutto 1 opakowania [PLN]
Tygecyklina	Tygacil (tygecyklina), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 50 mg	[REDAKTOWANE]*
Klindamycyna	Klimicin, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 5x300 mg/2 ml	22,88**
	Dalacin C, kaps., 16x75 mg	2,58**
Gentamycyna	Gentamicin Krka roztw. do wstrz. i (lub) inf.(40 mg/ml) - 10 amp. 1 ml	10,06
Doksycyklina	Doxycyclinum Polfarmex, kaps. twarde, 10x100 mg	4,12**
Metronidazol	Metronidazol Polpharma tabl.(250 mg) - 20 szt.	21,61

* obliczone wg ceny netto z wniosku MZ z uwzględnieniem 8% VAT i 5% marży hurtowej

** koszt 1 opakowania leku ponoszony przez NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono łączne koszty terapii wnioskowaną technologią oraz komparatorem. Koszt 3 cykli terapii 1 pacjenta lekiem Tygacil dla płatnika publicznego, obliczony na podstawie ceny podanej we wniosku MZ, wyniesie około [REDAKTOWANE] złotych. Koszt 3 cykli każdego z porównywanych schematów klindamycyny i gentamycyny wyniesie ok. 1350 zł. Nie podano rocznego kosztu terapii tymi lekami, ponieważ założono, że nie będą one stosowane u pacjenta dłużej niż przez 3 cykle, a zatem roczny koszt terapii będzie nie większy niż koszt 3 cykli leczenia.

Tabela 10. Koszt terapii lekiem Tygacil oraz komparatorami

Dane kosztowe	Tygacil* [PLN]	KLI+GEN/KLI [PLN]	KLI+GEN/DOX+MET [PLN]
Koszt brutto 1 cyklu** terapii dla 1 pacjenta	[REDAKTOWANE]	448,86	450,92
Koszt brutto terapii 1 pacjenta (3 cykle)	[REDAKTOWANE]	1 346,57	1 352,75

* obliczone wg ceny netto z wniosku MZ z uwzględnieniem 8% VAT i 5% marży hurtowej

** w przypadku terapii lekiem Tygacil cykl leczenia trwa 15 dni, a w przypadku komparatorów - 14 dni

Komentarz Agencji

Należy wziąć pod uwagę, że oszacowany koszt komparatorów jest orientacyjny. Zarówno dobór konkretnych preparatów tych antybiotyków (a zatem i ich cen), jak i czas stosowania tych leków może się różnić w praktyce.

Wątpliwości analityków 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 AKL badaniu Perutelli 2018 czas stosowania tygecykliny wynosił maksymalnie 10 dni.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ponieważ w toku prowadzonych prac nad raportem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, analitycy nie mieli możliwości oszacowania populacji docelowej. Poprzestano zatem na oszacowaniu kosztów w przeliczeniu na 1 pacjenta, które zaprezentowano w rozdziale 9.

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTG);
- Guidelines International Network (GIN),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- Ministry of National Guard Health Affairs (MNGHA),

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.01.2019 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 zagranicznych rekomendacji klinicznych odnoszące się do leczenia zapalenia narządów miednicy mniejszej (BASHH 2018, NICE 2018, Ross 2017, CGSTI 2010/2017, CDC 2015). Żadne z odnalezionych wytycznych nie wspominają o tygocyklinie jako możliwej opcji terapeutycznej w PID.

Antybiotykoterapia jest podstawową opcją leczenia zapalenia narządów miednicy mniejszej (PID). Antybiotyki można podawać ambulatoryjnie lub w leczeniu szpitalnym, a wg wyników z badań klinicznych odpowiedź uzyskuje się po 10-14 dniach leczenia. Ponieważ zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowych, należy zakładać, że u pacjenta rozwinął się stan zapalny o poważnym nasileniu, więc zastosowane będzie leczenie szpitalne. Wśród schematów antybiotykoterapii stosowanych w tym leczeniu, które są najsilniej rekomendowane w najnowszych wytycznych, wymienia się:

- 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 wymieniają również azytromycynę jako możliwą do zastosowania opcję terapeutyczną. Z wymienionych wyżej antybiotyków w leczeniu PID obecnie w Polsce refundowane są: doksycyklina (doustnie), ofloksacyna (doustnie), ciprofloksacyna (doustnie), klindamycyna (doustnie, domięśniowo i dożylnie) i azytromycyna² (doustnie).

Należy zwrócić uwagę, że w niniejszym zleceniu RDTL 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). Jako potencjalne komparatory rozważano więc 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.

² zarejestrowane wskazanie do azytromycyny - "choroby przenoszone drogą płciową: niepowikłane zakażenia wywołane przez *Chlamydia trachomatis*"

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

- dożylnie klindamycyna + dożylnie gentamycyna, a następnie doustnie klindamycyna,
- dożylnie klindamycyna + dożylnie gentamycyna, a następnie doustnie doksycyklina + metronidazol.

Należy również zwrócić uwagę, iż we wskazaniu produktu leczniczego Tygacil znajduje się zapis, iż lek "należy stosować jedynie wtedy, gdy zastosowanie alternatywnych antybiotyków nie jest właściwe". Biorąc pod uwagę ceny leków rekomendowanych w PID (zarówno refundowanych jak i nier refundowanych), które zawierają się w przedziale od 6 do 140 złotych za opakowanie, za wyjątkiem cefoksytyny, dla której jedyną odnaniezoną informacją była sprzedaż w ramach odczynników chemicznych (przy cenie 622 zł/g), wydaje się prawdopodobne, iż zostały one u pacjenta wykorzystane.

Ponieważ Tygacil jest zarejestrowany w leczeniu zakażeń wewnątrzbrzusznych, a zakażenie narządów miednicy mniejszej może się rozwinąć w zapalenie otrzewnej (zaliczane do zakażeń wewnątrzbrzusznych), dodatkowo odnaleziono również międzynarodowe wytyczne WSES 2017, dotyczące leczenia zakażeń wewnątrzbrzusznych (IAI, ang. intra-abdominal infections). Rekomendacje WSES 2017 jako potencjalną opcję leczenia zakażeń wewnątrzbrzusznych wymieniają m.in. tygecyklinę. Wytyczne wskazują, że ma ona korzystne działanie w przypadku pacjentów ze skomplikowanym IAI ale w stadium niekrytycznym, zwłaszcza w szczepach bakterii ESBL ujemnych. Autorzy wytycznych rekomendują stosowanie jej w monoterapii lub w skojarzeniu z piperacyliną i tazobaktamem.

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 ówczesnie stosowanych antybiotyków (wankomycyna+aztreonam, imipenem+cylastyna).

Odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zapalenia narządów miednicy mniejszej opisano szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>BASHH 2018 (Wik. Brytania)</p> <p>Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>W wytycznych nie wspomniano o możliwości leczenia PID tygecykliną.</p> <p><u>Zalecane schematy dla pacjentów ambulatoryjnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • domięśniowo ceftriakson, a następnie doustnie doksycyklina + metronidazol (1A), • doustnie ofloksacyna + doustnie metronidazol, (1A), • doustnie moksyflokscyna (1A); • alternatywnie: domięśniowo ceftriakson + azytromycyna (2B). <p><u>Zalecane schematy dla pacjentów szpitalnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dożylnie ceftriakson + doksycyklina, a następnie doustnie doksycyklina + metronidazol (1A), • dożylnie klindamycyna + gentamycyna, a następnie doustnie klindamycyna lub doustnie doksycyklina + metronidazol (1A), • alternatywnie: <ul style="list-style-type: none"> ○ dożylnie ofloksacyna + metronidazol (1B) ○ dożylnie cyprofloksacyna + dożylnie/doustnie doksycyklina + dożylnie metronidazol (1B). <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - oparta w przeważającej części na dowodach poziomu I, B - oparta na dowodach poziomu II; C - oparta na dowodach poziomu III. D - zgodność ekspertów, opinie ekspertów</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1 - metaanalizy i RCT; 2 - min 1 RCT; 3 - dobrze zaprojektowane nie-eksperymentalne badania; 4 - opinie ekspertów</p>
<p>NICE 2018 (Wik. Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą wskazówek na temat przepisywania leków w najczęstszych zakażeniach drobnoustrojowych, w tym również PID. W wytycznych nie wspomniano o możliwości leczenia PID tygecykliną. Wymienione schematy to:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Konflikt interesów: Brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> • metronidazol + ofloksacyna lub moksyfloksacyna, • ceftriakson + metronidazol + doksycyklina. <i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</i>
Ross 2017 (Europa) Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła konflikt interesów	<p>W wytycznych nie wspomniano o możliwości leczenia PID tygecyklina.</p> <p><u>Ogólne zalecenia dotyczące leczenia PID:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przypadki łagodne i umiarkowane należy traktować jako pacjentów ambulatoryjnych leczonych doustnie (poziom dowodów Ib, A), • podawanie dożylnie należy kontynuować do 24 godzin po poprawie klinicznej, a następnie zmienić na doustne (poziom dowodów IV, C), • zalecenia dotyczące dawkowania mogą wymagać dostosowania w zależności od kraju i dostępności leków, np. metronidazol może być podawany w dawce 400 lub 500 mg, • optymalny czas trwania leczenia nie jest znany, ale większość badań klinicznych wykazuje uzyskanie odpowiedzi po 10-14 dniach leczenia, • nie wykazano różnicy w skuteczności między zalecanymi schematami. <p><u>Zalecane schematy dla pacjentów ambulatoryjnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • domięśniowo ceftriakson, a następnie doustnie doksycyklina + metronidazol (poziom dowodów Ia, A), • doustnie ofloksacyna + metronidazol, (ofloksacyna może być zastąpiona lewofloksacyną) (poziom dowodów Ib, A), • doustnie moksyfloksacyna (poziom dowodów Ia, A). <p><u>Zalecane schematy dla pacjentów szpitalnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dożylnie/domięśniowo ceftriakson + dożylnie/doustnie doksycyklina, a następnie doustnie doksycyklina + metronidazol (poziom dowodów Ia, A), • dożylnie klindamycyna + gentamycyna, a następnie doustnie klindamycyna lub doustnie metronidazol (poziom dowodów Ia, A). <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - oparta na dowodach poziomu I (min jedno badanie RCT); B - oparta na dowodach poziomu II i III (dobrze przeprowadzone badania kliniczne); C - oparta na dowodach poziomu IV (opinie ekspertów).</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>Ia - metaanalizy i RCT; Ib - min 1 RCT; IIa - min 1 dobrze przeprowadzone badanie kliniczne; IIb - min. 1 dobrze zaprojektowane quasi-eksperymentalne badanie; III - dobrze zaprojektowane nie-eksperymentalne badania; IV - opinie ekspertów</p>
CGSTI 2010/2017 (Kanada) Konflikt interesów: brak informacji	<p>W wytycznych nie wspomniano o możliwości leczenia PID tygecyklina.</p> <p><u>Rekomendowane schematy w leczeniu PID:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dożylnie cefoksytyna + dożylnie lub doustnie doksycyklina [A-I]; • dożylnie klindamycyna + dożylnie/domięśniowo gentamycyna [A-I]; • dożylnie ofloksacyna + opcjonalnie dożylnie metronidazol [A-II]; • dożylnie ampicylina/sulbaktam + dożylnie/doustnie doksycyklina [A-II]; • dożylnie ciprofloksacyna + dożylnie/doustnie doksycyklina lub opcjonalnie dożylnie metronidazol [A-II]. <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom A: silna rekomendacja; są silne dowody na to, że leczenie poprawia ważne wyniki zdrowotne i stwierdza, że korzyści znacznie przewyższają szkody, • poziom B: umiarkowana rekomendacja; są umiarkowane dowody na to, że leczenie poprawia ważne wyniki zdrowotne i stwierdza, że korzyści znacznie przewyższają szkody, • poziom C: brak rekomendacji; min. rzetelne dowody na to, że leczenie może poprawić wyniki zdrowotne, ale również na to, że bilans korzyści i szkód jest zbyt bliski, aby uzasadnić rekomendację, • poziom D: rekomendacja przeciwna stosowaniu leku; przynajmniej rzetelne dowody na to, że leczenie jest nieskuteczne lub szkody przewyższają korzyści, • poziom I: niewystarczające dowody, by wydać rekomendację za lub przeciw stosowaniu leku. <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom I: min. jedno dobrze przeprowadzone RCT,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • poziom II: dowody z min. jednego dobrze zaprojektowanego badania bez randomizacji,. • poziom III: opinie ekspertów, praktyka lekarska.
<p style="text-align: center;">CDC 2015 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>W wytycznych nie wspomniano o możliwości leczenia PID tygecykliną.</p> <p><u>Rekomendowane leczenie pozajelitowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cefotetan (dożylnie) + doksycyklina (dożylnie lub doustnie*), • cefoksytyna (dożylnie) + doksycyklina (dożylnie), • klindamycyna (dożylnie) + gentamycyna (dożylnie). <p><u>Rekomendowane leczenie domięśniowe/doustne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ceftriakson (domięśniowo) + doksycyklina (doustnie) z opcjonalnym metronizadolem (doustnie), • cefoksytyna (domięśniowo) i probenecyd (doustnie) + doksycyklina (doustnie) z opcjonalnym metronizadolem (doustnie), • cefalosporyna + doksycyklina (doustnie) z opcjonalnym metronizadolem (doustnie), <p>Z opcjonalnych leków azytromycyna wykazała krótkotrwałą skuteczność kliniczną w jednym badaniu z randomizacją podczas stosowania w monoterapii lub w połączeniu z metronizadolem.</p> <p>Odpowiedź kliniczna na leczenie ambulatoryjne PID jest podobna u młodszych i starszych kobiet.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie jakości dowodów i sile rekomendacji.</i></p>

*o ile to możliwe, wytyczne zalecają podawanie doksycykliny doustnie, w celu eliminowania bólu związanego z infuzją dożylną
Skróty: RCT - randomizowane badanie kliniczne, PID - zapalenie narządów miednicy mniejszej (ang. Pelvic inflammatory disease)

12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Perutelli 2018	Perutelli A, Tascini C, Domenici L, Garibaldi S, Baroni C, Cecchi E, Salerno MG: Safety and efficacy of tigecycline in complicated and uncomplicated pelvic inflammatory disease. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> 2018; 22(11):3595-3601.
Rekomendacje kliniczne	
BASHH 2018	Jonathan Ross (lead author), Michelle Cole, Ceri Evans, Deirdre Lyons, Gillian Dean, Darren Cousins. 2018 United Kingdom National Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease
CDC 2015	Thomas R. Frieden, MD, MPH, Harold W. Jaffe, MD, MA, Joanne Cono, MD, ScM et al. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention
CGSTI 2010	Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections 2010.
CGSTI 2017	Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections 2016 Updates Summary. April 2017
Prescrire 2007	Prescrire International December 2007/Volume 16 No 92. 245.
Ross 2017	Jonathan Ross, Secondo Guaschino, Marco Cusini and Jorgen Jensen. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease.
WSES 2017	Sartelli et al. <i>World Journal of Emergency Surgery</i> (2017) 12:29. DOI 10.1186/s13017-017-0141-6. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intraabdominal infections.
Pozostałe publikacje	
ChPL Avelox	Charakterystyka produktu leczniczego Avelox
ChPL Azibiot	Charakterystyka produktu leczniczego Azibiot
ChPL Azimycin	Charakterystyka produktu leczniczego Azimycin
ChPL Biotaksym	Charakterystyka produktu leczniczego Biotaksym
ChPL Ceftriaxon Kabi	Charakterystyka produktu leczniczego Ceftriaxon Kabi
ChPL Ciprinol	Charakterystyka produktu leczniczego Ciprinol
ChPL Doxycyclinum	Charakterystyka produktu leczniczego Doxycyclinum
ChPL Gentamicin Krka	Charakterystyka produktu leczniczego Gentamicin Krka
ChPL Klimcin	Charakterystyka produktu leczniczego Klimcin
ChPL Metronidazol	Charakterystyka produktu leczniczego Metronidazol
ChPL Moloxin	Charakterystyka produktu leczniczego Moloxin
ChPL Tarivid	Charakterystyka produktu leczniczego Tarivid
ChPL Tygacil	Charakterystyka produktu leczniczego Tygacil
FDA Tygacil	FDA Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV ant bacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning
Hemsell 1994	David L. Hemsell et al. Comparison of Three Regimens Recommended by the Centers for Disease Control and Prevention for the Treatment of Women Hospitalized with Acute Pelvic Inflammatory Disease. Revised 15 March 1994
Munoz Price 2019	L Silvia Munoz-Price. Extended-spectrum beta-lactamases. 2019 UpToDate.
Nowakowski 2008	Artur Nowakowski, Jurij Radzko. Zapalenie narządów miednicy mniejszej – uwagi praktyczne. <i>Borgis - Postępy Nauk Medycznych</i> 4/2008, s. 246-248
Ross 2013	Jonathan Ross. Pelvic inflammatory disease. BMJ Publishing Group Ltd 2013
Shaikh 2015	S bhghatulla Shaikh et al. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. <i>Saudi Journal of Biological Sciences</i> (2015) 22, 90–101
Statystyczny Polak 2013	Michał Kusy. "Statystyczny Polak" - studium przypadku na podstawie wyników badań ankietowych. Starsoft Polska 2013

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 4.01.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(disease, pelvic inflammatory[MeSH Terms]) OR pelvic inflammatory disease[MeSH Terms]	10539
#2	intra abdominal infection[MeSH Terms]	63334
#3	((pelvic inflammatory disease[Title/Abstract]) OR inflammatory disease[Title/Abstract]) OR pelvic inflammatory disorder[Title/Abstract] OR PID[Title/Abstract]	25765
#4	((((intra abdominal infection[Title/Abstract]) OR intra-abdominal infection[Title/Abstract]) OR complicated intra-abdominal infection[Title/Abstract]) OR complicated intra abdominal infection[Title/Abstract]) OR clal[Title/Abstract]	1035
#5	(((((disease, pelvic inflammatory[MeSH Terms]) OR pelvic inflammatory disease[MeSH Terms])) OR intra abdominal infection[MeSH Terms]) OR (((pelvic inflammatory disease[Title/Abstract]) OR inflammatory disease[Title/Abstract]) OR pelvic inflammatory disorder[Title/Abstract]) OR PID[Title/Abstract])) OR (((intra abdominal infection[Title/Abstract]) OR intra-abdominal infection[Title/Abstract]) OR complicated intra-abdominal infection[Title/Abstract]) OR complicated intra abdominal infection[Title/Abstract]) OR clal[Title/Abstract]	97131
#6	(tigecycline[MeSH Terms]) OR tygacil[MeSH Terms]	1408
#7	(Tigecycline[Title/Abstract]) OR Tygacil[Title/Abstract]	2787
#8	((((tigecycline[MeSH Terms]) OR tygacil[MeSH Terms])) OR ((Tigecycline[Title/Abstract]) OR Tygacil[Title/Abstract]))	2897
#9	((((((disease, pelvic inflammatory[MeSH Terms]) OR pelvic inflammatory disease[MeSH Terms])) OR intra abdominal infection[MeSH Terms]) OR (((pelvic inflammatory disease[Title/Abstract]) OR inflammatory disease[Title/Abstract]) OR pelvic inflammatory disorder[Title/Abstract]) OR PID[Title/Abstract])) OR (((intra abdominal infection[Title/Abstract]) OR intra-abdominal infection[Title/Abstract]) OR complicated intra-abdominal infection[Title/Abstract]) OR complicated intra abdominal infection[Title/Abstract]) OR clal[Title/Abstract])) AND (((tigecycline[MeSH Terms]) OR tygacil[MeSH Terms]) OR (Tigecycline[Title/Abstract]) OR Tygacil[Title/Abstract]))	99

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 4.01.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	pelvic inflammatory disease.ab,kw,ti.	807
#2	pelvic inflammatory disorder.ab,kw,ti.	0
#3	intra-abdominal infection.ab,kw,ti.	122
#4	intra abdominal infection.ab,kw,ti.	122
#5	PID.ab,kw,ti.	481
#6	2 or 3 or 4 or 5	603
#7	pelvic inflammatory disease/dt, si [Drug Therapy, Side Effect]	334
#8	abdominal infection/dt, si [Drug Therapy, Side Effect]	260
#9	7 or 8	586
#10	6 or 9	1086
#11	tigecycline/ or tetracycline derivative/	1254
#12	tigecycline.ab,kw,ti.	0
#13	tygacil.ab,kw,ti.	0
#14	tetracycline deriverative?.ab,kw,ti.	0
#15	tetracycline derivative.ab,kw,ti.	17
#16	11 or 12 or 13 or 14 or 15	1264

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	10 and 16	7

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 4.01.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Pelvic Inflammatory Disease] explode all trees	493
#2	MeSH descriptor: [Intraabdominal Infections] this term only	62
#3	#1 OR #2	554
#4	pelvic inflammatory disease	810
#5	pelvic inflammatory disorder	88
#6	pelvis inflammation	104
#7	pid	433
#8	p.i.d	5
#9	intra-abdominal infection	627
#10	intraabdominal infection	759
#11	intra abdominal infection	871
#12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	2128
#13	#3 OR #12	2404
#14	tigecycline	140
#15	tygacil	0
#16	#14 OR #15	140
#17	#13 AND #16	17

13.2. Diagram selekcji badań

