



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Fenoksymetyloopenicylina

we wskazaniach:

- zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku (profilaktyka);
- zakażenia u pacjentów z zaburzeniami odporności (profilaktyka);
- zakażenia u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego (profilaktyka)

innych niż określone w ChPL

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4221.29.2021
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.12.2018)

Data ukończenia: 23 września 2021 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Profilaktyka zakażeń u pacjentów: po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku, z zaburzeniami odporności, z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	7
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	7
3.2.1. Wyniki analizy klinicznej	7
4. Źródła.....	9
5. Załączniki.....	10
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	10
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	10
5.3. PRISMA.....	12

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4321.12.2018, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 336/2018 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej fenoksymetylopenicylina we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku – profilaktyka;
- zakażenia u pacjentów z zaburzeniami odporności – profilaktyka;
- zakażenia u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego – profilaktyka.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Status rejestracyjny ocenianej technologii

Wskazania rejestracyjne produktów Oспен obejmują:

- leczenie następujących zakażeń o przebiegu lekkim do umiarkowanego, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na penicylinę:
 - zakażenia uszu, nosa i gardła, w tym zakażenia paciorkowcowe (płonica, zapalenie gardła, zapalenie gardła i migdałków podniebiennych, ropne zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie zatok, ostre zapalenie ucha środkowego, angina Vincenta);
 - zakażenia dróg oddechowych: bakteryjne zapalenie oskrzeli, bakteryjne zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc (jako kontynuacja leczenia produktami leczniczymi podawanymi parenteralnie);
 - zakażenia skóry i tkanek miękkich: róża, różycyca, ropne zapalenie skóry (np. liszajec, czyraczność), ropnie, ropowica;
- w zapobieganiu powikłaniom po zakażeniach paciorkowcowych, takim jak: nawroty gorączki reumatycznej i płasawicy mniejszej, zapalenie wielostawowe, zapalenie wsierdzia, zapalenie kłębuszków nerkowych; zapobieganie bakteryjnemu zapaleniu wsierdzia u pacjentów z wrodzoną lub reumatyczną wadą serca przed i po małych zabiegach operacyjnych np. wycięcie migdałków, ekstrakcja zęba itp.

Zakres wskazań pozarejestracyjnych produktów leczniczych Oспен objętych refundacją jest zgodny ze wskazaniem ze zlecenia.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 17.08.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2018 roku (nr OT.4321.12.2018).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Narodowy Program Ochrony Antybiotyków www.antybiotyki.edu.pl
 - Polska Unia Onkologii / Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PUO/PTOK) <http://onkologia.zalaczenia.med.pl/>
- europejskie i/lub międzynarodowe:
 - ECRI Guidelines Trust (GIN)
 - Guidelines International Network
 - British Committee for Standards In Haematology (BCSH)
 - British Society of Blood and Marrow Transplantation (BSBMT)
 - European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)
 - German Society of Hematology and Oncology (DGHO)
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego dotyczących stosowania fenoksymetylopenicyliny we wskazaniach:

- zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku (profilaktyka);
- zakażenia u pacjentów z zaburzeniami odporności (profilaktyka);
- zakażenia u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego (profilaktyka)

W trakcie wyszukiwania odnaleziono wytyczne amerykańskie (ASTCT 2021 r., IDSA 2021 r.) oraz europejskie (EBMT z 2021 r.) dotyczące profilaktyki zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku oraz niemieckie (DGHO 2021 r.) oraz polskie (NPOA 2020) dotyczące profilaktyki zakażenia u pacjentów z zaburzeniami odporności.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ASTCT 2021 USA	Rekomendacje dotyczą zapobiegania i leczenia zakażeń Enterobacterales po przeszczep komórek krwiotwórczych. <ul style="list-style-type: none"> • Przy braku powikłań zaleca się na ogół 10-14 dni właściwej terapii przeciwdrobnoustrojowej. [C-III] • Profilaktyka lewofloksacyną powinna być rozważona u dorosłych w okresie neutropenii po HCT w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia bakteriemii Enterobacterales. [B-I]
	<u>Siła rekomendacji:</u> A - powinny być zawsze podawane B - powinny być ogólnie podawane C - Opcjonalnie. Dowody na skuteczność są niewystarczające, aby uzasadnić zalecenie "za" lub "przeciw", lub skuteczność może nie przewyższać niekorzystnych skutków lub kosztów danego podejścia. D - generalnie nie powinny być podawane. Umiarkowane dowody na brak skuteczności lub niekorzystne skutki przemawiają za zaleceniem, aby nie stosować produktu. E - Nie należy nigdy podawać. Dobre dowody na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki przemawiają za zaleceniem niestosowania. <u>Jakość dowodów potwierdzających zalecenie</u> I - Dowody pochodzące z co najmniej jednego właściwie randomizowanego, kontrolowanego badania II - dowody pochodzące z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji; z badań kohortowych lub kontrolowanych przypadków (najlepiej z > 1 ośrodka); z wielu szeregów czasowych; lub z dramatycznych wyników niekontrolowanych eksperymentów III - dowody pochodzące z opinii uznanych autorytetów; opisy

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>DGHO 2021 Niemcy</p>	<p>Profilaktyka pierwotna zakażeń bakteryjnych u chorych na nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego i guzami litymi.</p> <p>Profilaktyka przeciwbakteryjna u chorych bez neutropenii jest zalecana jedynie u chorych leczonych przeciwciałami C5 (ekulizumab lub ravulizumab) bez wcześniejszego szczepienia przeciw meningokokom (lub szczepienie < 2 tygodnie przed podaniem leku), aby zapobiec zakażeniu Neisseria spp.</p> <p>Profilaktycznie należy stosować penicylinę V 250 mg co 12 h lub ciprofloksacynę 500 mg dziennie przez co najmniej 4 tygodnie po całkowitym uodpornieniu lub do czasu udokumentowania przeciwciał ochronnych</p> <p>Siła dowodów: A-II-u.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - zdecydowane zalecenia stosowania B - umiarkowane dowody przemawiające za zaleceniem stosowania C - marginalnie zalecenia stosowania D - zalecenie przeciw stosowaniu</p> <p><u>Jakość dowodów – poziom</u></p> <p>I - dowody pochodzące z co najmniej jednego właściwie zaprojektowanego randomizowanego, kontrolowanego badania</p> <p>II - dowody pochodzące z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji; z badań kohortowych lub kontrolowanych przypadków (najlepiej z > 1 ośrodka); z wielu szeregów czasowych; lub z dramatycznych wyników niekontrolowanych eksperymentów</p> <p>III - dowody pochodzące z opinii uznanych autorytetów; oparte na doświadczeniu klinicznym; opisowe studia przypadków; lub raporty komisji ekspertów</p> <p><u>Indeks jakości dowodów (dla poziomu II)</u></p> <p>u - próba niekontrolowana</p>
<p>EBMT 2021 Europa</p>	<p>Rekomendacje dotyczące opieki wspomagającej podczas przeszczepiania komórek krwiotwórczych u dzieci, w tym zapobieganiu zakażeń.</p> <ul style="list-style-type: none"> Systemowa profilaktyka przeciwbakteryjna i selektywna dekontaminacja jelit nie jest już zalecana w okresie neutropenii. Zamiast tego obowiązkowe jest natychmiastowe podanie antybiotyku dożylnego w przypadkach podejrzenia zakażenia. Antybiotykoterapia empiryczna powinna być dostosowana do lokalnych wzorców oporności, stanu kolonizacji pacjenta i zakażenia tlenowymi bakteriami Gram-ujemnymi (Enterobacteriaceae i Pseudomonas aeruginosa) i gram-dodatnimi pałeczkami okrężnicy (paciorkowce, Staphylococcus aureus i Enterokoki). Profilaktyka późnych zakażeń (>100 dni po przeszczepie), ukierunkowana głównie na bakterie otoczkowe (Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae), powinna obejmować antybiotyki penicylinowe lub makrolidowe w trakcie leczenia immunosupresyjnego z powodu GvHD, leczenie zastępczego immunoglobulinami (i.v. lub s.c.) u chorych z ciężką hipgammaglobulinemią (stężenie IgG w surowicy <400 mg/dl) oraz szczepieniem.
<p>IDSA 2020 USA</p>	<p>Rekomendacje dotyczące profilaktyki antybakteryjnej u pacjentów pediatrycznych z nowotworem oraz poddanych przeszczepowi komórek krwiotwórczych</p> <ol style="list-style-type: none"> Należy rozważyć profilaktykę przeciwbakteryjną u wszystkich dzieci z ostrą białaczką szpikową oraz ostrą białaczką limfoblastyczną które otrzymują intensywną chemioterapię mogącą prowadzić do ciężkiej neutropenii (całkowita liczba neutrofilii <500μL) trwającej co najmniej 7 dni [słaba rekomendacja; dowody wysokiej jakości] Systemowa profilaktyka antybakteryjna nie jest rekomendowana u dzieci w trakcie indukcji chemioterapii w nowo zdiagnozowanej ostrej białaczce limfoblastycznej [słaba rekomendacja; dowody słabej jakości] Systemowa profilaktyka antybakteryjna nie jest rekomendowana u dzieci w których nie podejrzewa się że terapia doprowadzi do ciężkiej neutropenii (całkowita liczba neutrofilii <500μL) trwającej co najmniej 7 dni [silna rekomendacja; dowody umiarkowanej jakości] Systemowa profilaktyka antybakteryjna nie jest rekomendowana u dzieci poddawanych autologicznemu HSCT [słaba rekomendacja; dowody umiarkowanej jakości] Systemowa profilaktyka antybakteryjna nie jest rekomendowana u dzieci poddawanych allogenicznemu HSCT [słaba rekomendacja; dowody umiarkowanej jakości] Lewofloksacyna jest rekomendowana jako środek z wyboru jeżeli systemowa profilaktyka antybakteryjna jest planowana [silna rekomendacja; dowody umiarkowanej jakości] Rekomendowane jest ograniczenie czasu podaży systemowej profilaktyki antybakteryjnej do okresu przewidywanej neutropenii (całkowita liczba neutrofilii <500μL) [słaba rekomendacja; dowody niskiej jakości].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">NPOA 2020 Polska</p>	<p>Rekomendacje dotyczące profilaktyki lekowej zakażeń u pacjentów z neutropenią.</p> <ul style="list-style-type: none"> • profilaktyka antybiotykowa jest zalecana u pacjentów wysokiego ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej lub głębokiej, przedłużającej się neutropenii (< 100 neutrofilii/μL przez co najmniej 7 dni) np. pacjenci z AML/MDS, HSCT; • nie zaleca się rutynowo profilaktyki antybiotykowej pacjentom z guzami litymi; • najczęściej stosowanymi antybiotykami w profilaktyce są fluorochinolony (FQ); • profilaktykę FQ stosujemy w trakcie spodziewanego okresu neutropenii; • u osób uczulonych i nietolerujących fluorochinolonów można alternatywnie zastosować cefpodoxym (lek niedostępny w Polsce); • niektóre towarzystwa onkologiczne nie zalecają już stosowania profilaktyki FQ; • doniesienia piśmiennicze wskazują, że efektywność profilaktyki jest znacznie obniżona gdy odsetek oporności na fluorochinolony wśród pałeczek Gram-ujemnych przekracza 20%; coraz więcej też pojawia się danych, że profilaktyka FQ nie wpływa na śmiertelność pacjentów neutropenicznych, zwłaszcza w ośrodkach o wysokim odsetku oporności na FQ; • należy oszacować korzyści i negatywne skutki profilaktyki dla danego ośrodka, zwłaszcza w ośrodkach z wysokim odsetkiem pałeczek Gram-ujemnych opornych na FQ, pamiętając o narastaniu oporności na inne antybiotyki.

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (German Society of Hematology and Oncology), EBMT – European Society for Blood and Marrow Transplantation, IDSA - Infectious Diseases Society of America, ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, ALM – ostra białaczka szpikowa

Wytyczne praktyki klinicznej DGHO z 2021 r. zalecają stosowanie profilaktyki antybiotykowej penicyliną V w przypadku chorych bez neutropenii jest zalecana jedynie u chorych leczonych przeciwciałami C5 (ekulizumab lub ravulizumab) bez wcześniejszego szczepienia przeciw meningokokom, aby zapobiec zakażeniu *Neisseria* spp. Wytyczne EBMT z 2021 r. zalecają profilaktykę antybiotykową późnych zakażeń przy przeszczepie komórek krwiotwórczych. Autorzy zwracają uwagę, że profilaktyka antybiotykowa powinna być ukierunkowana głównie na bakterie otoczkowe oraz obejmować antybiotyki penicylinowe oraz makrolidowe. W wytycznych IDSA z 2020 roku zaleca się profilaktykę przeciwbakteryjną u dzieci i których terapia może prowadzić do neutropenii. Lewofloksacylna jest wskazana jako terapia z wyboru.

Polska rekomendacja Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków z 2020 r. odnosi się do profilaktyki lekowej zakażeń u pacjentów z neutropenią, jednak nie wskazano ocenianej technologii.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Profilaktyka zakażeń u pacjentów: po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku, z zaburzeniami odporności, z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających fenoksymetylopenicylinę w profilaktyce zakażeń u pacjentów: po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku, z zaburzeniami odporności, z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.08.2021 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 06.12.2018 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr OT.4321.12.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku, z zaburzeniami odporności, z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego

Interwencja: fenoksymetylopenicylina (penicylina V) stosowana profilaktycznie

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków.

W pierwszej kolejności poszukiwano badań o najwyższym poziomie wiarygodności, do których zaliczono przeglądy systematyczne. W razie ich braku, prowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia badań o niższym poziomie wiarygodności.

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

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono żadnych nowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fenoksymetylopenicyliny w analizowanych wskazaniach, opublikowanych po dacie zakończenia prac nad opracowaniem OT.4321.12.2018.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

3.2.1. Wyniki analizy klinicznej

Zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku (profilaktyka)

Aktualne dla wnioskowanych technologii uznaje się dowody naukowe przedstawione w opracowaniu OT.4321.13.2018.

W odnalezionym w poprzednim raporcie badanie Choeyprasert 2016 odnotowano przewagę bakteriami spowodowanej bakteriami Gram-ujemnymi, w przeciwieństwie (zgodnie z uwagami autorów badania) do innych tego typu badań, w których wykazywano, że bakterie Gram-dodatnie są najczęstszą przyczyną bakteriemii u pacjentów z HSCT. Autorzy badania zwracają uwagę, że brak tej tendencji w niniejszym badaniu może wynikać m.in z zastosowania doustnej profilaktyki penicyliną przeciwko *S. viridans*, co mogło wpłynąć na zmniejszenie ryzyka zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi. Znaleziono tylko jeden izolat *S. viridans* oporny na penicylinę, dla którego skuteczne okazało się zastosowanie leczenia wankomycyną.

Zakażenia u pacjentów z zaburzeniami odporności (profilaktyka)

Aktualne dla wnioskowanych technologii uznaje się dowody naukowe przedstawione w opracowaniu AOTM-OT-434-32/2013.

Badanie Gaston 1986 porównywało stosowanie profilaktyki doustną penicyliną V vs placebo u dzieci z anemią sierpowatą. Badanie zakończono przedwcześnie (po 8 miesiącach), w tym czasie u 2 (na 105) pacjentów z grupy penicyliny V i u 13 (na 110) pacjentów z grupy placebo odnotowano zakażenie pneumokokami. Ryzyko względne wyniosło 0,16 (95%CI: 0,04; 0,70).

Badanie Delarive 2000 dotyczyło porównania profilaktycznego leczenia cyprofloksacyną wraz z penicyliną V w porównaniu z brakiem profilaktycznego leczenia u dorosłych pacjentów z przedłużoną neutropenią leczonych z powodu nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego. Gorączka lub zakażenie bez gorączki wystąpiło w 34 przypadkach (83% wszystkich obserwacji) u pacjentów u których zastosowano profilaktykę, natomiast u pacjentów nie leczonych profilaktycznie odnotowano 68 (96% wszystkich obserwacji) takich przypadków (p=0,05).

Zakażenia u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego (profilaktyka)

Aktualne dla wnioskowanych technologii uznaje się dowody naukowe przedstawione w opracowaniu OT.4321.12.2018.

Ze względu na fakt, że najczęstszymi raportowanymi wskazaniami do HSCT w badaniu Choeyprasert 2016 były talasemia (41,4%), ALL (13%), AML (12,6%) i neuroblastoma (8,4%), należy przyjąć, że populacja w badaniu obejmuje również wskazanie dotyczące profilaktyki zakażeń z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne

- ASTCT 2021** Satlin MJ, Weissman SJ, Carpenter PA, Seo SK, Shelburne SA. American Society of Transplantation and Cellular Therapy Series, 1: Enterobacterales Infection Prevention and Management after Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021 Feb;27(2):108-114. doi: 10.1016/j.jct.2020.10.001. PMID: 33781545.
- DGHO 2021** Classen, A. Y., Henze, L., von Lilienfeld-Toal, M., Maschmeyer, G., Sandherr, M., Graeff, L. D., Alakel, N., Christopheit, M., Krause, S. W., Mayer, K., Neumann, S., Cornely, O. A., Penack, O., Weißinger, F., Wolf, H. H., & Vehreschild, J. J. (2021). Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO). *Annals of hematology*, 100(6), 1603–1620. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04452-9>
- EBMT 2021** Nava T, Ansari M, Dalle JH, de Heredia CD, Gungör T, Trígoso E, Falkenberg U, Bertaina A, Gibson B, Jarisch A, Balduzzi A, Boenig H, Krivan G, Vettenranta K, Matic T, Buechner J, Kalwak K, Lawitschka A, Yesilipek A, Lucchini G, Peters C, Turkiewicz D, Niinimäki R, Diesch T, Lehrnbecher T, Sedlacek P, Hutt D, Dalissier A, Wachowiak J, Yaniv I, Stein J, Yalçin K, Sisinni L, Deiana M, Ifversen M, Kuhlen M, Meisel R, Bakhtiar S, Cesaro S, Willasch A, Corbacioglu S, Bader P. Supportive care during pediatric hematopoietic stem cell transplantation: beyond infectious diseases. A report from workshops on supportive care of the Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2020 Jun;55(6):1126-1136. doi: 10.1038/s41409-020-0818-4. Epub 2020 Feb 6. Erratum in: *Bone Marrow Transplant.* 2020 Feb 20; PMID: 32029909.
- IDSA 2020** Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, Carlesse F, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Egan G, Groll AH, Haeusler GM, Santolaya M, Steinbach WJ, van de Wetering M, Wolf J, Cabral S, Robinson PD, Sung L. Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2020 Jun 24;71(1):226-236. doi: 10.1093/cid/ciz1082. PMID: 31676904; PMCID: PMC7312235.
- NPOA 2020** Bober K, Holecki M, Hryniewicz W, Ozorowskie T, Wanke-Rytt M, Zienkiewicz M, Żukowska A, Żukowski M. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020.

Publikacje wykorzystane w poprzednim opracowaniu

- Choeprasert 2016** Choeprasert W, Hongeng S, Anurathapan U, Pakakasama S. Bacteremia during neutropenic episodes in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation with ciprofloxacin and penicillin prophylaxis. *Int J Hematol.* 2017 Feb;105(2):213-220. doi: 10.1007/s12185-016-2113-0. Epub 2016 Oct 22.
- Barraco 2016** Barraco F, Labussière-Wallet H, Valour F, Ducastelle-Leprêtre S, Nicolini FE, Thomas X, Ferry T, Dumitrescu O, Michallet M, Ader F; Lyon HEMINF Study Group. Actinomycosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation despite penicillin prophylaxis. *Transpl Infect Dis.* 2016 Aug;18(4):595-600. doi: 10.1111/tid.12549. Epub 2016 Jul 5.

Inne

ChPL Ospen 1000 1 000 000 j.m.	12 tabl.	5909990070916	https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4998
	30 tabl.	5909990070923	https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=4998-c
ChPL Ospen 1500 1 500 000 j.m.	12 tabl.	5909990071012	https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4999
	30 tabl.	5909990071029	https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=4999-c
ChPL Ospen 750 750 000 j.m./5ml	1 but. 150 ml	5909990363223	https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5002
	1 but. 60 ml	5909990363216	https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=5002-c

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
88.3, Penicylina do stosowania doustnego – penicylina fenoksymetylowa – stałe postacie farmaceutyczne							
Ospen 1000, tabl. powl., 1000000 j.m.	12 szt.	5909990070916	5,83	8,37	7,57	ryczałt	4,00
	30 tabl.	5909990070923	14,53	19,81	19,81	ryczałt	3,20
Ospen 1500, tabl. powl., 1500000 j.m.	12 tabl.	5909990071012	8,69	12,24	11,36	ryczałt	4,08
	30 tabl.	5909990071029	21,38	28,23	28,23	ryczałt	3,20
88.4, Penicylina do stosowania doustnego - penicylina fenoksymetylowa - płynne postacie farmaceutyczne							
Ospen 750, zawiesina doustna, 750000 j.m./5ml	1 but. 150 ml	5909990363223	25,65	33,48	33,48	ryczałt	3,20
	1 but. 60 ml	5909990363216	10,26	14,42	14,42	ryczałt	3,20

Skróty: **UCZ** – urzędowa cena zbytu, **CHB** – cena hurtowa brutto, **CD** – cena detaliczna, **WLF** – Wysokość limitu finansowania, **PO** – poziom odpłatności, **WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 17.08.2021 r.) – data odcięcia: 06.12.2018 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Penicillin V"[Mesh]	2179
#2	Phenoxymethylpenicillin[tiab]	481
#3	Penicillin V[tiab]	1177
#4	penicillin VK[tiab]	47
#5	penicillin phenoxymethyl[tiab]	124
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	2915
#7	"Chemoprevention"[Mesh]	21354
#8	"Antibiotic Prophylaxis"[Mesh]	14628
#9	prophylaxis[tiab]	103342
#10	chemoprophylaxis[tiab]	6346
#11	prevention[tiab]	618774
#12	chemoprevention[tiab]	11744
#13	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	720812
#14	#6 and #13 from 2018/1/1	3

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 17.08.2021 r.) – data odcięcia: 06.12.2018 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp penicillin V/	7265
#2	Phenoxymethylpenicillin.ti.ab.	477
#3	Penicillin V.ti.ab.	1218

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	Penicillin VK.ti,ab.	76
#5	penicillin phenoxymethyl.ti,ab.	2
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	7617
#7	exp chemoprophylaxis/	26066
#8	exp antibiotic prophylaxis/	33847
#9	prophylaxis.ti,ab.	153474
#10	chemoprophylaxis.ti,ab.	7298
#11	prevention.ti,ab.	755302
#12	chemoprevention.ti,ab.	13940
#13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	924136
#14	6 and 13	831
#15	limit 14 to yr="2018 -Current"	57

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 17.08.2021 r.) – data odcięcia: 06.12.2018 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Penicillin V] explode all trees	315
#2	Phenoxymethylpenicillin.ti,ab	117
#3	Penicillin V:ti,ab	403
#4	penicillin VK:ti,ab	30
#5	penicillin phenoxymethyl:ti,ab	53
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	626
#7	MeSH descriptor: [Chemoprevention] explode all trees	1743
#8	MeSH descriptor: [Antibiotic Prophylaxis] explode all trees	1310
#9	prophylaxis:ti,ab	22032
#10	chemoprophylaxis:ti,ab	782
#11	prevention:ti,ab	84098
#12	chemoprevention:ti,ab	1302
#13	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	103057
#14	#6 and #13	87

5.3. PRISMA

