



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

Aneks do raportu nr: AOTMiT-OT-434-59/2015

Data ukończenia: 12 grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	6
3.1. Profilaktyka zakażeń u pacjentów: po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku, z zaburzeniami odporności, z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego	6
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	6
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	6
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	7
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	8
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	8
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

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-59/2015, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 33/2016 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, różycza, ropne zapalenie skóry (np. liszajec, czyraczność), ropnie, ropowica;
- w zapobieganiu gorączce reumatycznej.

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 06.12.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2015 roku (nr AOTMiT-OT-434-59/2015).

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.zalecenia.med.pl/>
- europejskie i/lub międzynarodowe:
 - 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)
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
 - 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 niemieckie **DGHO** z 2016 r. dotyczące profilaktyki zakażeń u pacjentów po allogenicznym przeszczepie szpiku oraz brytyjskie wytyczne **NICE** z 2017 r. dotycząca prewencji infekcji miejsc operowanych. Odnaleziono także aktualizacje powyższych wytycznych DGHO oraz wytycznych EBMT (z 2013 r.) odpowiednio z 2017 r. i 2018 r., które w obydwu przypadkach ograniczały się zagadnień związanych z pierwotną profilaktyką przeciwgrzybiczą u dorosłych pacjentów hematologicznych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Wskazanie	Rekomendowane interwencje
NICE 2017 Wielka Brytania	Zakażenia miejsca operowanego	<p>Profilaktykę antybiotykową należy podawać pacjentom przed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • operacją czystą (<i>clean surgery</i>) polegającą na umieszczeniu protezy lub implantu • operacją potencjalnie zanieczyszczoną (<i>clean-contaminated surgery</i>) • operacją zanieczyszczoną (<i>contaminated surgery</i>). <p>Należy korzystać z lokalnego receptariusza (<i>local antibiotic formulary</i>) i zawsze rozważać potencjalne niekorzystne efekty przy wyborze konkretnych antybiotyków do profilaktyki.</p>
DGHO 2016 Niemcy	Choroby zakaźne w allogenicznej transplantacji komórek macierzystych	<p>Zapobieganie infekcjom bakteryjnym</p> <ul style="list-style-type: none"> - profilaktyka antybiotykowa (np. cyprofloksacyna) wykazuje skuteczność poprzez zmniejszenie częstości występowania sepsy Gram-ujemnej podczas neutropenii bez istotnej zmiany umieralności. - u pacjentów z przewlekłą GVHD (choroba przeszczep przeciw gospodarzowi) poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, profilaktyka antybiotykowa w celu zapobiegania chorobom może być przydatna do czasu kiedy będzie możliwe podanie szczepionki. Wybór antybiotyku/ów powinien się opierać na lokalnych wzorcach oporności na antybiotyki.

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (German Society of Hematology and Oncology), **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence, **EBMT** – European Society for Blood and Marrow Transplantation, GVHD – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (Graft Versus Host Disease)

Wytyczne praktyki klinicznej **NICE** z 2017 r. zalecały stosowanie profilaktyki antybiotykowej (choć nie precyzowały samych antybiotyków, a jedynie wskazywały na opieranie się na zaleceniach lokalnych) w przypadku operacji czystych, potencjalnie zanieczyszczonych oraz zanieczyszczonych.

Wytyczne **DGHO** z 2016 r. zalecają profilaktykę antybiotykową przy allogenicznej transplantacji komórek macierzystych. Autorzy zwracają uwagę, że profilaktyka antybiotykowa zmniejsza częstość występowania sepsy spowodowanej przez bakterie Gram-ujemne podczas neutropenii. Analogicznie jak w przypadku wytycznych brytyjskich wytyczne niemieckie wskazują przy wyborze antybiotyku na opieranie się na zaleceniach lokalnych (jako przykład możliwego do podania antybiotyku wymieniona jest tylko cyprofloksacyna).

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 2015 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 30.11.2018 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 04.01.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-OT-434-59/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

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

Interwencja: fenoksymetylopenicylina (penicylina V).

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 przeglądów systematycznych dotyczących efektywności klinicznej azatiopryny w analizowanych wskazaniach, opublikowanych po dacie zakończenia prac nad opracowaniem bazowym (AOTMiT-OT-434-59/2015).

W związku z powyższym, przeprowadzono wyszukiwanie opracowań pierwotnych, w wyniku którego odnaleziono 1 badanie jednoramienne (**Choeprasert 2016**), którego celem była retrospektywna analiza częstości występowania i czynników ryzyka przełomowej bakteriemii (ang. *breakthrough bacteremia*) podczas epizodów neutropenicznych u pacjentów w trakcie procedury autologicznych i allogenicznych transplantacji komórek krwiotwórczych (HSCT). Ze względu na fakt, że najczęstszymi raportowanymi wskazaniem do HSCT w badaniu Choeprasert 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.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności antybiotykowej profilaktyki zakażeń (fenoksymetylopenicyliną) u pacjentów z innymi niż wskazanymi powyżej zaburzeniami odporności.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Choeypasert 2016	<p>Typ badania: retrospektywne</p> <p>Liczba ośrodków: 1</p> <p>Liczba ramion: 1</p> <p>Randomizacja: nie</p> <p>Zaslepienie: nie</p> <p>Typ hipotezy: nie zdefiniowano</p> <p>Okres obserwacji: średni czas stosowania antybiotykoterapii wyniósł 13 dni.</p> <p>Interwencja: profilaktyka antybiotykowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> 20-30 mg/kg/dobę cyprofloksacyną podawaną doustnie w dwóch podzielonych dawkach 25-50 mg/kg/dobę doustnej soli sodowej penicyliny V (fenoksymetylopenicylina) w czterech podzielonych dawkach <p>którą stosowano u wszystkich biorców HSCT, od dnia rozpoczęcia terapii kondycjonujących aż do zabiegu transplantacji.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Do retrospektywnej oceny włączono dzieci i nastolatków, u których przeprowadzono transplantację komórek krwiotwórczych (HSCT) między styczniem 2002 r. a wrześniem 2014 w ośrodku badawczym.</p> <p>Najczęstszymi raportowanymi wskazaniami do HSCT były talasemia (41,4%), ALL (13%), AML (12,6%) i neuroblastoma (8,4%).</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>Zaprzestanie profilaktyki antybiotykowej wskazane było u pacjentów, u których wystąpiła gorączka lub u których stwierdzono klinicznie zakażenie, podejrzenie zakażenia lub przeciwwskazania do stosowania cyprofloksacyny i/lub penicyliny V.</p> <p>Liczba pacjentów</p> <p>Do badania zakwalifikowano 215 pacjentów, z medianą wieku 8,32 lat (zakres 0,1-21,6 lat).</p>	<p>Pierwszorządowe:</p> <p>Infekcje bakteryjne (bakteremia lub zakażenie krwi) stwierdzone jako izolacja bakterii z co najmniej jednego posiewu z krwi.</p> <p>Infekcje bakteryjne w okresie przed przeszczepem (<i>pre-engrafted</i>) badano w sterylnych miejscach, takich jak układ moczowy i płyn mózgowo-rdzeniowy (gdzie wskazano nakłucie lędźwiowe) oraz inne niesterylne miejsca, takie jak skóra.</p>

HSCT – transplantacja komórek krwiotwórczych, ALL – ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia), AML – ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukemia)

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Wyniki skuteczności badania Choeypasert 2016

Profilaktyka antybiotykowa

Średni czas przyjmowania antybiotyków wynosił 13 dni (zakres: 2-38 dni). Wskazaniami do zaprzestania profilaktyki antybiotykowej były: gorączkowa neutropenia (83,7%), przeszczep (11,6%) i zgon (1,3%).

Ogółem 180 pacjentów (83,7%) rozwinęło gorączkę w okresie przed przeszczepem. Z tego większość (68,3%) miała gorączkę o nieokreślonej jeszcze etiologii. Trzydziestu trzech pacjentów (15,3%) miało bakterię podczas okresów neutropenicznych.

Pacjenci z bakterią mieli wyższy wskaźnik śmiertelności w porównaniu do tych bez bakterii (36,4 vs 13,3%, $p = 0,001$). Dziewięciu pacjentów zmarło po przeszczepie z powodu infekcji. Całkowita śmiertelność w analizowanej kohorcie wynosiła 16,7%, podczas gdy śmiertelność związana z zakażeniem wynosiła 7%. Łącznie raportowano zgony u 36 pacjentów, w tym 13 pacjentów (36%) zmarło w wyniku nawrotu choroby po ≥ 100 dniach po zabiegu HSCT.

W badaniu odnotowano przewagę bakterii 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 bakterii u pacjentów z HSCT.

Bakterie wywołujące bakterię w raportowanych przypadkach ($n = 39$):

- bakterie Gram-ujemne**
 - Escherichia coli* – 11 (28,2%)
 - Pseudomonas* spp. – 5 (12,8%)
 - Klebsiella* spp. – 2 (5,1%)
 - Acinetobacter baumannii* – 2 (5,1%)
 - Acinetobacter calcoaceticus* – 2 (5,1%)
 - Stenotrophomonas* spp. – 1 (2,6%)
 - Citrobacter freundii* – 1 (2,6%)
 - Enterobacter cloacae* – 1 (2,6%)
- bakterie Gram-dodatnie**
 - Streptococcus viridans* – 5 (12,8%)
 - Staphylococcus* spp. – 4 (10,3%)
 - Enterococcus* spp. – 2 (5,1%)
 - Corynebacterium* spp. – 2 (5,1%)

- o Gram-dodatnie cocci – 1 (2,6%).

Autorzy badania zwracają uwagę, że brak tendencji do bakteriemii Gram-dodatniej może wynikać z zastosowania doustnej profilaktyki penicyliną przeciwko *S. viridans*, optymalnej wielodyscyplinarnej opieki cewnikowych żył oraz wyspecjalizowanego personelu medycznego do opieki podtrzymującej i kontroli zakażeń. Znaleziono tylko jeden izolat *S. viridans* oporny na penicylinę, dla którego skuteczne okazało się zastosowanie leczenia wankomycyną.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki bezpieczeństwa badania Choeyprasert 2016

Pacjenci dobrze tolerowali cyprofloksacynę doustną i penicylinę V bez poważnych skutków ubocznych.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego oprócz włączonego do analizy skuteczności badania Choeyprasert 2016 odnaleziono także publikację **Barraco 2016** opisującą serię przypadków 4 pacjentów, u których pomimo otrzymywania profilaktyki penicyliną V (w związku z allo-HSCT) wystąpiła promienica. Promienica (aktynomikoza) jest przewlekłą chorobą zakaźną ludzi i zwierząt. U ludzi wywołana przez Gram-dodatnie promieniowce *Actinomyces israeli*.

Autorzy publikacji wskazują, że w przypadku pacjentów allo-HSCT z opornym na leczenie (*unresolving*) zapaleniem zatok i/lub zapaleniem płuc należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia promienicy nawet w przypadku profilaktyki z wykorzystaniem penicyliny. Autorzy wnioskują, że przy systematycznym przeprowadzaniu badań stomatologicznych (rodzaj *Actinomyces* najczęściej bytuje w jamie ustnej) rokowanie leczenia promienicy jest bardzo dobre.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Podsumowanie wyników badań.

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie jednoramienne (Choeyprasert 2016), którego celem była retrospektywna analiza częstości występowania i czynników ryzyka przełomowej bakteriemii (ang. *breakthrough bacteremia*) podczas epizodów neutropenicznych u pacjentów w trakcie procedury autologicznych i allogenicznych transplantacji komórek krwiotwórczych (HSCT).

W badaniu odnotowano przewagę bakteriemii 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.

Ograniczenia

W czasie przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania raportu nr AOTMiT-OT-434-59/2015 nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani badań RCT spełniających kryteria włączenia do opracowania i oceniających skuteczność antybiotykowej profilaktyki zakażeń (z zastosowaniem fenoksymetylopenicyliny) w analizowanych wskazaniach.

Ze względu na retrospektywny charakter badania Choeyprasert 2016, autorzy publikacji wymieniają szereg ograniczeń, które należy wziąć pod uwagę. Należą do nich m.in. brak udokumentowanego okresu przed profilaktyką antybiotykową do porównania skuteczności stosowanej antybiotykoterapii, zmiany w teście wrażliwości drobnoustrojów, heterogeniczność pacjentów, procedur przeszczepów i schematów chemioterapii.

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.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności antybiotykowej profilaktyki zakażeń (fenoksymetylopenicyliną) u pacjentów z innymi niż wskazanymi powyżej zaburzeniami odporności.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- 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.

Rekomendacje kliniczne

- DGHO 2016** Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, Mousset S, Neuburger S, Neumann S, Penack O, Silling G, Vehreschild JJ, Einsele H, Maschmeyer G; Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO) and the DAG-KBT (German Working Group for Blood and Marrow Transplantation). Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016 Sep;95(9):1435-55. doi: 10.1007/s00277-016-2711-1. Epub 2016 Jun 24.
- DGHO 2017** Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopheit M, Hasenkamp J, Kiehl M, Koldehoff M, Krause SW, Lehnert N, von Lilienfeld-Toal M, Löhnert AY, Maschmeyer G, Teschner D, Ullmann AJ, Penack O, Ruhnke M, Mayer K, Ostermann H, Wolf HH, Cornely OA. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2018 Feb;97(2):197-207. doi: 10.1007/s00277-017-3196-2. Epub 2017 Dec 7.
- EBMT 2016** Ruutu T, Gratwohl A, Niederwieser D, de Witte T, van der Werf S, van Biezen A, Mohty M, Kröger N, Rambaldi A, McGrath E, Sureda A, Basak G, Greinix H, Duarte RF. The EBMT-ELN working group recommendations on the prophylaxis and treatment of GvHD: a change-control analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2017 Mar;52(3):357-362. doi: 10.1038/bmt.2016.298. Epub 2016 Nov 28.
- EBMT 2018** Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, Racil Z, Ribaud P, Slavin MA, Cornely OA, Peter Donnelly J, Cordonnier C; European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (IHS) and; European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (IHS) and the European LeukemiaNet (ELN). European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Dec 1;73(12):3221-3230. doi: 10.1093/jac/dky286.
- NICE 2017** Surgical site infections: prevention and treatment. The National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline [CG74]. Published date: October 2008. Last updated: February 2017.

Pozostałe publikacje

ChPL Ospen 1000 1 000 000 IU	12 tabl.	5909991260330	https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36379
ChPL Ospen 1000 1 000 000 j.m.	12 tabl. 30 tabl.	5909990070916 5909990070923	https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4998 https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=4998-c
ChPL Ospen 1500 1 500 000 IU	12 szt. 30 tabl.	5909991260460 5909991260484	https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36380
ChPL Ospen 1500 1 500 000 j.m.	12 tabl. 30 tabl.	5909990071012 5909990071029	https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4999 https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=4999-c
ChPL Ospen 750 750 000 j.m./5ml	1 but. 150 ml 1 but. 60 ml	5909990363223 5909990363216	https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5002 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 3. 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	WDS [zł]
88.3, Penicylina do stosowania doustnego – penicylina fenoksymetylowa – stałe postacie farmaceutyczne							
Ospen 1000, tabl. powl., 1000000 IU	12 szt.	5909991260330	4,21	6,18	6,17	ryczałt	3,21
Ospen 1000, tabl. powl., 1000000 j.m.	12 szt.	5909991216580	4,20	6,17	6,17	ryczałt	3,20
	12 szt.	5909990070916	5,83	7,88	6,17	ryczałt	4,91
	30 tabl.	5909990070923	14,53	19,07	16,14	ryczałt	6,13
Ospen 1500, tabl. powl., 1500000 IU	12 szt.	5909991260460	6,32	9,12	9,12	ryczałt	3,20
	30 tabl.	5909991260484	15,79	21,38	21,38	ryczałt	3,20
Ospen 1500, tabl. powl., 1500000 j.m.	12 tabl.	5909991217631	6,30	9,10	9,10	ryczałt	3,20
	12 tabl.	5909990071012	8,96	11,89	9,26	ryczałt	5,83
	30 tabl.	5909990071029	21,38	27,25	23,14	ryczałt	7,31
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, **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 30.11.2018 r.) – data odcięcia: 04.01.2016 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	phenoxymethylpenicillin OR penicillin V	2 808
#2	prophylaxis	1 377 079
#3	#1 AND #2	263
#4	Filters: Publication date from 2016/01/04	12

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 10.12.2018 r.) – data odcięcia: 2016 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	phenoxymethylpenicillin [ab,kw,ti.]	324
#2	penicillin V /exp	4 645
#3	penicillin V [ab,kw,ti.]	925
#4	#1 OR #2 OR #3	4 884
#5	prophylaxis /exp	795 071
#6	prophylaxi* [ab,kw,ti.]	117 857
#7	#5 OR #6	841 867

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	#4 AND #7	628
	limit: english OR polish	514
	limit: article OR article in press	253
	limit: Publication date from 2016	12

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 30.11.2018 r.) – data odcięcia: 2016 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	phenoxymethylpenicillin	123
#2	penicillin V [MeSH]	308
#3	penicillin V	733
#4	#1 OR #2 OR #3	764
#5	prophylaxi*	20 122
#6	Prophylaxis, Antibiotic [MeSH]	1 190
#7	#5 OR #6	20 122
#8	#4 AND #7	119*
	Custom Range: from 2016	32**

* Cochrane Reviews: 36, Cochrane Protocols: 3, Trials: 77, Clinical Answers: 3

** Cochrane Reviews: 14, Cochrane Protocols: 3, Trials: 12, Clinical Answers: 3