



## **Fenoksymetylopenicylina**

**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)**

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

Nr: OT.422.1.36.2024

(aneks do opracowania nr OT.4321.21.2021)

Data ukończenia: 28.08.2024 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 (nie dotyczy) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**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 (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

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

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 2022 r., poz. 902) 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:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>aGVHD</b>	Ostra postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, ang. <i>acute graft-versus-host disease</i>
<b>allo-HCT</b>	allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych ang. <i>allogeneic hematopoietic cell transplantation</i>
<b>BSH</b>	ang. <i>British Society for Haematology</i>
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ECIL</b>	ang. <i>European Conference on Infections in Leukaemia</i>
<b>GVHD</b>	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, ang. <i>graft-versus-host disease</i>
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NRM</b>	Śmiertelność bez nawrotu, ang. <i>non-relapse mortality</i>
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite, ang. <i>overall survival</i>
<b>SA</b>	ang. <i>Spleen Australia</i>
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>7</b>
<b>4. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>9</b>
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	9
4.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	9
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	10
4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	11
<b>5. Źródła.....</b>	<b>12</b>
<b>6. Załączniki.....</b>	<b>13</b>
6.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	13
6.2. Strategie wyszukiwania publikacji .....	13
6.3. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji.....	15

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT  
i znak pisma zlecającego

06.02.2024  
PLR2.4506.13.2023.2.JW

---

*Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):*

phenoxymethylpenicillinum – 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

---

*Typ zlecenia:* art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146) realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- 

*Oceniana technologia medyczna:*

- phenoxymethylpenicillinum
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

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 2024 r., poz. 930) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: OT.4221.29.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano Opinię Rady Przejrzystości nr 140/2021 (z dnia 4 października 2021 r.) w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną phenoxymethylpenicillinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w której Rada Przejrzystości uznała za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną phenoxymethylpenicillinum 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.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w rozdziale 6.1.

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.

### 3. Rekomendacje kliniczne

W dniu 19.08.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej, opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku.

Przeszukano następujące źródła:

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2021 roku przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov/](http://www.guideline.gov/));
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home/>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG/>);
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania (Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Polska Unia Onkologii / Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, British Committee for Standards In Haematology, European Society for Blood and Marrow Transplantation).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: profilaktyka antybiotykowa (antibiotic prophylaxis), fenoksymetylopenicylina (phenoxymethylpenicillin, penicilin V, penicilin VK), zakażenia u pacjentów po przeszczepie, o obniżonej odporności lub nowotworami układu krwionośnego.

W ramach powyższego wyszukiwania odnaleziono wytyczne organizacji międzynarodowych i lokalnych przedstawionych w poniższych tabelach.

**Tabela 1 Przegląd rekomendacji zastosowania prewencyjnej antybiotykoterapii fenoksymetylopenicyliną w wybranych jednostkach chorobowych.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>BSH 2024<sup>1</sup></b> <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Metodologia:</b> przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p><b>Rekomendacje:</b> <u>Osoby z asplenią (wrodzoną, nabytą lub funkcjonalną)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Organizacja zaleca stosowanie profilaktycznej antybiotykoterapii u wszystkich pacjentów po splenektomii w okresie bezpośrednio po operacji, jak i do 1-3 lat później.</li> <li>• Profilaktykę należy stosować u wszystkich dzieci z asplenią do 5. roku życia, zapewniając co najmniej dwa pełne lata profilaktyki.</li> <li>• Towarzystwo zaleca oferowanie pacjentom dożywotniej profilaktyki antybiotykami u osób o ciągłym podwyższonym ryzyku zarażenia pneumokokami (ocena 1B). Czynniki związane z wysokim ryzykiem zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową u osób z hiposplenią to: wiek (poniżej 5 r.ż. i powyżej 65 r.ż.), historia wystąpienia choroby pneumokokowej, splenektomia związana z nowotworem układu krwionośnego, szczególnie w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym (ocena 1B).</li> <li>• Pacjenci, którzy nie znajdują się w grupie wysokiego ryzyka, po okresie 1-3 lat powinni zostać skonsultowani nt. zalet i ryzyka prewencyjnej antybiotykoterapii i powinni zdecydować czy dalej chcą kontynuować leczenie (ocena 2C).</li> <li>• Każdy pacjent powinien mieć przy sobie zapas odpowiednich antybiotyków do użycia w nagłych wypadkach (ocena 1A).</li> </ul> <p>Powyższe rekomendacje są na podstawie przeglądu badań i wcześniejszych rekomendacji. W tekście autorzy rekomendacji odwołują się do badań, w których stosowana jest profilaktycznie penicylina (lub jej pochodne) u dzieci z anemią sierpowatą w zapobieganiu zakażenia pneumokokami. Na tej podstawie sugerują, że doustne antybiotyki z grupy penicylin powinny być lekiem pierwszego wyboru w profilaktyce zakażeń u osób z asplenią.</p> <p>Powyższe rekomendacje zostały ocenione na podstawie systemu GRADE (poziom jakości dowodów A-D, poziom siły rekomendacji 1-2).</p>

<sup>1</sup> Ladhani S.N., Fernandes S., Garg M., et al. (2024). Prevention and treatment of infection in patients with an absent or hypofunctional spleen: A British Society for Haematology guideline. Br. J. Hematol. 204(5):167–1686

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>SA 2023<sup>2</sup></b> <b>(Australia)</b></p>	<p><b>Metodologia:</b> konsensus ekspertów.</p> <p><b>Rekomendacje:</b> <u>Dzieci do 18 r.ż. z asplenią/hyposplenią</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktyczna antybiotykoterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ amoksycylina doustnie, 20 mg/kg (do 250 mg dziennie);</li> <li>○ fenoksymetylopenicylina doustnie, 250 mg (dzieci do 1 r.ż. 62,5 mg, do 5 r.ż. 125 mg) co 12 godzin.</li> </ul> </li> <li>• Minimalny rekomendowany okres profilaktyki antybiotykami wynosi: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dzieci z asplenią do 5 r.ż.,</li> <li>○ dzieci z obniżoną czynnością śledziony z powodu anemii sierpowatej lub innej wrodzonej hemoglobinopatii do 5 r.ż.,</li> <li>○ co najmniej przez 3 lata po splenektomi.</li> </ul> </li> <li>• Należy rozważyć długotrwałą profilaktykę antybiotykami, u pacjentów którzy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mają ciężką niedoczynność układu odpornościowego (zawansowana choroba wątroby, biorca przeszczepu itp.),</li> <li>○ przeszli splenektomię z powodu nowotworu hematologicznego, szczególnie u osób z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) lub otrzymujących terapię immunosupresyjną,</li> <li>○ doznali poważnej infekcji po splenektomii, szczególnie pneumokokami.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>ECIL-8<sup>3</sup></b> <b>(Europa)</b></p>	<p><b>Metodologia:</b> przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p><b>Rekomendacje:</b> Eksperti z grupy ECIL-8 nie polecają podawania profilaktycznej antybiotykoterapii u pacjentów pediatrycznych z chłoniakiem, ostrą białaczką, nawrotową ostrą białaczką lub u pacjentów z neutropenią w okresie poprzedzającym przeszczep komórek krwiotwórczych (ocena D – eksperci popierają rekomendację przeciwko stosowaniu; poziom dowodów III – dowody na podstawie opinii ekspertów z danej dziedziny, poparte doświadczeniem klinicznym, opisami przypadków czy raportami grup eksperckich).</p>

<sup>2</sup> Spleen Australia (2023). Asplenia/Hyposplenism – Paediatric Guidelines Age 0 to 18 years. Pozyskano z: [https://spleen.org.au/wp-content/uploads/2020/03/RECOMMENDATIONS\\_Spleen\\_Registry\\_p.pdf](https://spleen.org.au/wp-content/uploads/2020/03/RECOMMENDATIONS_Spleen_Registry_p.pdf), dostęp z 20.08.2024

<sup>3</sup> Lehrnbecher T., Averbuch D., Castagnola E., et al. (2021). 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol.* 22(6):e270–e280



## 4. Wskazanie dowodów naukowych

### 4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających phenoxymethylpenicillinum w analizowanych wskazaniach.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.08.2024 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto rok 2021, tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.29.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszej analizy:

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> <li>po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku,</li> <li>z zaburzeniami odporności,</li> <li>z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego.</li> </ul>	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	Phenoxymethylpenicillinum stosowana profilaktycznie	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono	Nie określono
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
<b>Typ badań</b>	Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez), randomizowane badania kliniczne, jednoramienne badania obserwacyjne, opisy przypadków	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania.
<b>Inne</b>	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6.2 do niniejszego opracowania.

#### 4.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego raportu włączono 1 wielośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne, mające na celu ocenę wpływu stosowania antybiotyków w ramach „terapii dekontaminacyjnej” na rozwój choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) układu pokarmowego u dzieci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (allo-HCT).

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 2. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p><b>Gałązka 2021</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Nie otrzymano wsparcia finansowego.  <u>Konflikt interesów:</u>            Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p><b>Cel badania:</b>            Ocena wpływu stosowania antybiotyków na rozwój choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD, ang. <i>Graft-Versus-Host Disease</i>) w przewodzie pokarmowym u dzieci po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych (allo-HCT, ang. <i>allogeneic hematopoietic cell transplantation</i>).</p> <p><b>Typ badania:</b>            Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne.</p> <p><b>Populacja:</b>            Pacjenci pediatryczni po allo-HCT (N=459). 343 pacjentów miało stwierdzoną ostrą białaczkę, 19 chłoniaka, 23 zespół mielodysplastyczny oraz 73 inną jednostkę chorobową). Mediana wieku w chwili wynosiła 9,3 (0,1-18) lat.</p> <p><b>Interwencja:</b>            „Terapia dekontaminacyjna” przy zastosowaniu doustnej antybiotykoterapii jako strategii profilaktycznej, rozpoczęta przed kondycjonowaniem i prowadzona do końca fazy neutropenicznej. Zastosowano także środowiskową profilaktykę zakażeń zgodnie z protokołem ośrodków transplantacyjnych. Na potrzeby niniejszej analizy, przedstawiono wyniki obejmujące wyłącznie zastosowanie fenoksymetylopenicyliny w terapii dekontaminacyjnej, prowadzonej do czasu powrotu neutrofilii (pozostałe interwencje dotyczyły także antybiotykoterapii kontynuowanej po leczeniu immunosupresyjnym; profilaktykę przeciwgrzybiczą, profilaktykę zapalenia płuc, czy profilaktyki zakażeń HSV/VZV po roku od wykonanego przeszczepu).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Wyniki:</b> Wśród wszystkich osób włączonych do badania, 24,2% pacjentów przyjmowało antybiotykoterapię z wykorzystaniem fenoksymetylopenicyliny w przebiegu neutropenii (w tym sepsy). Poniżej przedstawiono wyniki dla punktów końcowych obejmujących wystąpienie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi przewodu pokarmowego (I-II aGVHD jako łagodna do umiarkowanej ostrej klinicznej postaci oraz III-IV aGVHD definiowana jako ciężka ostra postać kliniczna), śmiertelność bez nawrotu (NRM, ang. <i>non-relapse mortality</i>) oraz przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>):  <u>aGVHD (100 dni)</u>  <math>0,13 \pm 0,04</math> (I) vs <math>0,20 \pm 0,02</math> (C)  <u>aGVHD w stopniu I-II (100 dni)</u>  <math>0,40 \pm 0,05</math> (I) vs <math>0,44 \pm 0,32</math> (C)  <u>aGVHD w stopniu III-IV (100 dni)</u>  <math>0,12 \pm 0,03</math> (I) vs <math>0,20 \pm 0,03</math> (C)  <u>OS (2 lata)</u>  <math>0,80 \pm 0,04</math> (I) vs <math>0,70 \pm 0,03</math> (C)  <u>NRM (2 lata)</u>  <math>0,06 \pm 0,02</math> (I) vs <math>0,19 \pm 0,02</math> (C)</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów:</b> Zastosowanie fenoksymetylopenicyliny wpłynęło na poprawę przeżycia całkowitego u dzieci po allo-HCT.</p>	<p>–</p>

### 4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

#### **Zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku – profilaktyka**

W odnalezionym polskim badaniu Gałązka 2021, oceniającym wpływ stosowania antybiotyków w ramach „terapii dekontaminacyjnej” na rozwój GVHD układu pokarmowego u dzieci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych wskazano, że zastosowanie fenoksymetylopenicyliny w przebiegu neutropenii (i sepsy) u tych pacjentów wpłynęło na poprawę przeżycia całkowitego ( $0,80 \pm 0,04$  (I) vs  $0,70 \pm 0,03$  (C)). Autorzy jednak podkreślają, że niniejsze badanie obarczone jest ograniczeniami wynikającymi z retrospektywnego charakteru badania oraz niejednorodnych strategii w kontekście zastosowanych antybiotyków.

#### **Zakażenia u pacjentów z zaburzeniami odporności – profilaktyka**

Nie odnaleziono żadnych nowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fenoksymetylopenicyliny w analizowanym wskazaniu. Aktualne dla wnioskowanej technologii uznaje się dowody naukowe przedstawione w opracowaniu AOTM-OT-434-32/2013.

#### **Zakażenia u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego – profilaktyka.**

Nie odnaleziono żadnych nowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fenoksymetylopenicyliny w analizowanym wskazaniu. Aktualne dla wnioskowanej technologii uznaje się dowody naukowe przedstawione w opracowaniu OT.4321.12.2018.

## 5. Źródła

<b>Badania pierwotne i wtórne</b>	
Gałązka 2021	Gałązka P., Styczyński J., Czyżewski K. et al. (2021). Impact of decontamination therapy on gastrointestinal acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children: Decontamination therapy in allo-HCT. <i>Curr. Res. Transl. Med.</i> 69(3): 103298
<b>Rekomendacje</b>	
BSH 2024	Ladhani S.N., Fernandes S., Garg M., et al. (2024). Prevention and treatment of infection in patients with an absent or hypofunctional spleen: A British Society for Haematology guideline. <i>Br. J. Hematol.</i> 204(5):167–1686
SA 2023	Spleen Australia (2023). Asplenia/Hyposplenism – Paediatric Guidelines Age 0 to 18 years. Pozyskano z: <a href="https://spleen.org.au/wp-content/uploads/2020/03/RECOMMENDATIONS_Spleen_Registry_p.pdf">https://spleen.org.au/wp-content/uploads/2020/03/RECOMMENDATIONS_Spleen_Registry_p.pdf</a> , dostęp z 20.08.2024
ECIL-8	Lehrnbecher T., Averbuch D., Castagnola E., et al. (2021). 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. <i>Lancet Oncol.</i> 22(6):e270–e280
<b>Pozostałe publikacje</b>	
OT.4221.29.2021	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.
ORP 140/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 140/2021 z dnia 4 października 2021 roku w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną phenoxymethylpenicillinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

## 6. Załączniki

### 6.1. 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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
Phenoxymethylpenicillinum	Ospen 1500, tabl. powł., 1500000 j.m.	30 szt.	05909990071029	38,19	40,48	49,75	49,75	ryczałt	3,20
Phenoxymethylpenicillinum	Ospen 750, zawiesina doustna, 750000 j.m./5 ml	150 ml	05909990363223	45,81	48,57	57,11	46,60	ryczałt	13,71
Phenoxymethylpenicillinum kalicum	Ospen 1000, tabl. powł., 1000000 j.m.	30 szt.	05909990070923	25,95	27,51	34,99	34,99	ryczałt	3,20
Phenoxymetylopenicillinum potassium	Polcylin, Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/ml	1 but. 125 ml	05904016013205	27,75	29,41	37,17	37,17	ryczałt	3,20
Phenoxymetylopenicillinum potassium	Polcylin, Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/ml	1 but. 60 ml	05904016013212	13,32	14,12	19,00	19,00	ryczałt	3,20

### 6.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 20.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	Search: #6 AND #13 Filters: from 2021/8/17	9
#14	Search: #6 AND #13	205
#13	Search: #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	872 690
#12	Search: chemoprevention[Title/Abstract]	12 969
#11	Search: prevention[Title/Abstract]	756 877
#10	Search: chemoprophylaxis[Title/Abstract]	6 935
#9	Search: prophylaxis[Title/Abstract]	119 802
#8	Search: Antibiotic Prophylaxis[MeSH Terms]	15 949
#7	Search: Chemoprevention[MeSH Terms]	23 454
#6	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3 000
#5	Search: penicillin phenoxymethyl[Title/Abstract]	124
#4	Search: penicillin VK[Title/Abstract]	49
#3	Search: phenoxymethylpenicillin[Title/Abstract]	515
#2	Search: penicillin V[Title/Abstract]	1 231
#1	Search: penicillin v[MeSH Terms]	2 202

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 20.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp penicillin v/	5 675
#2	penicillin V.ab,kw,ti.	1 082

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	phenoxymethylpenicillin.ab,kw,ti.	421
#4	penicillin VK.ab,kw,ti.	80
#5	penicillin phenoxymethyl.ab,kw,ti.	2
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	6 010
#7	exp chemoprevention/	28 738
#8	exp Antibiotic Prophylaxis/	41 795
#9	prophylaxis.ab,kw,ti.	170 159
#10	chemoprophylaxis.ab,kw,ti.	7 511
#11	prevention.ab,kw,ti.	903 572
#12	chemoprevention.ab,kw,ti.	18 200
#13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	1 090 815
#14	6 and 13	754
#15	6 and 13 yr="2021 -Current"	100

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 20.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Penicillin V] explode all trees	340
#2	(penicillin v):ti,ab,kw	543
#3	("phenoxymethylpenicillin"):ti,ab,kw	119
#4	(penicillin VK):ti,ab,kw	31
#5	(penicillin phenoxymethyl):ti,ab,kw	55
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	606
#7	MeSH descriptor: [Chemoprevention] explode all trees	2 527
#8	MeSH descriptor: [Antibiotic Prophylaxis] explode all trees	1 782
#9	(prophylaxis):ti,ab,kw	30 518
#10	(chemoprophylaxis):ti,ab,kw	1 675
#11	(prevention):ti,ab,kw	228 598
#12	(chemoprevention):ti,ab,kw	1 832
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	242 728
#14	#6 AND #13	106
#15	#6 AND #13 with Cochrane Library publication date Between Aug 2021 and Aug 2024	3

### 6.3. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji

