



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Teofilina
we wskazaniu:
bradykardia u dzieci do 18. roku życia

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

Nr: OT.422.1.37.2024
(aneks do opracowania nr OT.4321.36.2021)

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.)¹⁾ 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.)²⁾.

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.)¹⁾ 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.)²⁾.

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.)¹⁾ 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.)²⁾.

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

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
UCZ	Urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	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)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Rekomendacje kliniczne	7
4. Wskazanie dowodów naukowych	8
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
4.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	8
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	8
4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	8
5. Źródła.....	9
6. Załączniki.....	10
6.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	10
6.2. Strategie wyszukiwania publikacji	10
6.3. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji.....	13

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):

Theophyllinum – bradykardia u dzieci do 18. roku życia

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:

- theophyllinum
-

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.4221.36.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano Opinię Rady Przejrzystości nr 139/2021 (z dnia 4 października 2021 r.) w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną theophyllinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w której Rada Przejrzystości uznała za niezasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną theophyllinum we wskazaniu pozarejestacyjnym: bradykardia u dzieci do 18. roku życia.

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 20.08.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej, opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku.

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);
- 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 (m.in. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; European Society of Cardiology, American Heart Association, The American College of Cardiology).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: bradycardia u dzieci do 18 r.ż. (bradycardia, pediatric bradycardia, bradycardia in children, slowness of the heartbeat).

W wyniku ww. wyszukiwania nie odnaleziono zaleceń odnoszących się bezpośrednio do leczenia bradykardii u dzieci z wykorzystaniem teofiliny.

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 theophyllinum 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.4221.36.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszej analizy:

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci pediatryczni (w wieku do 18. r.ż.) z bradykardią. 	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Theophyllinum	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Nie ograniczono	Nie określono
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Typ badań	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.
Inne	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

Nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania teofiliny u pacjentów do 18 r.ż. z bradykardią, opublikowanych po dacie zakończenia prac nad opracowaniem OT.4221.36.2021.

5. Źródła

Pozostałe publikacje	
OT.4221.36.2021	Teofilina we wskazaniu: bradykardia u dzieci do 18. roku życia.
ORP 139/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 139/2021 z dnia 4 października 2021 roku w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną theophyllinum 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 1. 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]
Theophylline	Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt.	05909990803910	6,24	6,78	9,28	8,37	ryczałt	4,11
Theophyllinum	Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 szt.	09120099670104	6,10	6,64	8,71	6,70	ryczałt	5,21
Theophyllinum	Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 szt.	09120099670111	7,99	8,53	11,47	10,04	ryczałt	4,63
Theophyllinum	Theospirex retard 300 mg, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt.	05909990261215	11,61	12,31	16,74	16,74	ryczałt	4,00

6.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 20.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	Search: #6 and #10 and #14 Filters: from 2021/8/31	0
#15	Search: #6 and #10 and #14	10
#14	Search: #11 or #12 or #13	1,955,639
#13	Search: child*[Title/Abstract]	1,766,216
#12	Search: paediatric[Title/Abstract]	80,975
#11	Search: pediatric[Title/Abstract]	379,477
#10	Search: #7 or #8 or #9	34,376
#9	Search: 1,3-dimethylxanthine[Title/Abstract]	244
#8	Search: theophyllin*[Title/Abstract]	18,897
#7	Search: theophylline[MeSH Terms]	28,640
#6	Search: #1 or #2 or #3 or #4 or #5	32,572
#5	Search: heart rate low[Title/Abstract]	95
#3	Search: brachycardia*[Title/Abstract]	26
#4	Search: bradyarrhythmia*[Title/Abstract]	2,428
#2	Search: bradycardia*[Title/Abstract]	25,920
#1	Search: bradycardia[MeSH Terms]	12,030

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 20.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp bradycardia/	64 781
#2	"bradycardia*".ab,kw,ti.	33 757
#3	"bradyarrhythmia*".ab,kw,ti.	3 246
#4	"brachycardia*".ab,kw,ti.	31
#5	heart rate low.ab,kw,ti.	126
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	73 165
#7	exp theophylline/	30 476
#8	"theophyllin*".ab,kw,ti.	13 996
#9	1,3-dimethylxanthine.ab,kw,ti.	230
#10	7 or 8 or 9	33 081
#11	pediatric.ab,kw,ti.	556 498
#12	paediatric.ab,kw,ti.	131 560
#13	"child*".ab,kw,ti.	2 024 491
#14	11 or 12 or 13	2 294 514
#15	6 and 10 and 14	55
#16	limit 15 to yr="2021 -Current"	8

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 20.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Bradycardia] explode all trees	700
#2	(bradycardia*):ti,ab,kw	8 425
#3	(bradyarrhythmia*):ti,ab,kw	177
#4	(brachycardia*):ti,ab,kw	2
#5	(heart rate low):ti,ab,kw	15 144
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	23 078
#7	MeSH descriptor: [Theophylline] explode all trees	2 169
#8	(theophyllin*):ti,ab,kw	3 022
#9	(1,3 dimethylxanthine):ti,ab,kw	4
#10	#7 or #8 or #9	3 440
#11	(pediatric):ti,ab,kw	43 788
#12	(paediatric):ti,ab,kw	43 788
#13	(child*):ti,ab,kw	208 079

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	#11 or #12 or #13	216 710
#15	#6 and #10 and #14	8
#16	#6 and #10 and #14 with Cochrane Library publication date from Aug 2021 to present	2

6.3. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji

