



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
dalszego finansowania ze środków publicznych
leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: AOTMiT-OT-434-44/2015

Data ukończenia: 20 stycznia 2016 r.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	5
2.1. Problem zdrowotny.....	6
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	6
3.1.1. Interwencja oceniana	6
3.1.2. Alternatywne technologie medyczne.....	7
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	7
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	7
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	7
5.2. Bezpieczeństwo stosowania	8
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	8
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	8
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce.....	10
7. Podsumowanie	10
8. Załączniki	12
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji.....	12
8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych	12
8.3. Strategia wyszukiwania publikacji.....	12
8.4. Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających teofilinę.....	13

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2015-12-29
PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancje czynną teofilina we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną teofilina, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych – na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990665419	Takeda Pharma Sp. z o.o.
Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450114	
Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450213	
Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990803910	Biofarm Sp. z o.o.
Theospirex retard 300 mg, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990261215	
Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990149926	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem nr 1 do modyfikacji zlecenia pismem PLA.4600.512.2015.3.ISU, ocena substancji czynnej odnosi się do wskazania: bradykardia u dzieci do 18 roku życia

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- skuteczności klinicznej i praktycznej,
- bezpieczeństwa stosowania,
- relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r., znak PLA.4600.512.2015.3.ISU, otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r., pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne w takim samym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych, tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-RK-434-12/2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianej technologii medycznej względem aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny rozważanej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszego opracowania:

weryfikacja informacji dotyczących ocenianej technologii medycznej względem aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego	W raporcie nr AOTM-RK-434-12/2013 nie przedstawiono wskazań rejestracyjnych. Aktualne dane na temat wskazań rejestracyjnych oraz działań niepożądanych opisane zostały w rozdziale 2.2.1. oraz 4.2. niniejszego raportu, odpowiednio.
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej. Założenia strategii opisano w rozdziale 0niniejszego raportu.
przeprowadzenie wyszukiwania nowych	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w

dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii	tym zakresie, zawartych w raporcie nr AOTM-RK-434-12/2013. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych opisano w rozdziale 5. niniejszego raportu.
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	W rozdziale 6. niniejszego opracowania zaprezentowano dane uzyskane dla ocenianej interwencji od NFZ pismem z dnia 15.01.2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 1 eksperta klinicznego. Otrzymałą opinię przedstawiono w rozdziale 3.1 Interwencja oceniana i 3.2 Alternatywne technologie medyczne.

2.1. Problem zdrowotny

Patrz raport nr AOTM-RK-434-12/2013.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencja oceniana

Status rejestracyjny ocenianej interwencji w zakresie wskazań rejestracyjnych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 2. Wskazania rejestracyjne ocenianej interwencji

Produkt leczniczy	Wskazania rejestracyjne
Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	Zapobieganie i leczenie zaburzeń oddechowych spowodowanych zwężeniem dróg oddechowych (skurcz oskrzeli) w przebiegu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.
Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	Uwaga Produkty teofiliny o zmodyfikowanym uwalnianiu, takie jak Euphyllin long, nie są przeznaczone do leczenia doraźnego stanu astmatycznego (ciężkiego napadu astmy oskrzelowej) lub nagłego skurczu oskrzeli (napady duszności spowodowane zwężeniem oskrzeli).
Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	Teofiliny nie należy stosować jako leku pierwszego wyboru w leczeniu astmy u dzieci. (ChPL Euphyllin CR retard, ChPL Euphyllin long 200, ChPL Euphyllin long 300)
Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	Zapobieganie skurczom oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.
Theospirex retard 300 mg, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	Uwaga Produkty z teofiliną o przedłużonym uwalnianiu nie są przeznaczone do doraźnego leczenia stanu astmatycznego (ciężkiego napadu astmy) lub zaburzeń oddychania spowodowanych ostrym skurczem oskrzeli. Teofiliny nie należy stosować jako leku pierwszego wyboru w leczeniu astmy u dzieci. (ChPL Theospirex 150, ChPL Theospirex 300)
Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	Leczenie i zapobieganie skurczom oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Produkty teofiliny o przedłużonym uwalnianiu, takie jak Theovent 300, nie są przeznaczone do doraźnego leczenia stanu astmatycznego (ciężkiego napadu astmy oskrzelowej) lub nagłego skurczu oskrzeli (napady duszności spowodowane zwężeniem oskrzeli). (ChPL Theovent 300)

Prof. Jacek Białkowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii dziecięcej, do którego zwrócono się z prośbą o opinię w ramach opracowywania niniejszego raportu, formułując stanowisko własne w kwestii finansowania ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych, stwierdził: „Raczej ZA! Teoretycznie pozytywne działanie w praktyce rzadko stosowany. Z drugiej strony brak dostępnego zamiennika.”

Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości

Podstawowe informacje na temat wcześniejszych stanowisk Rady Przejrzystości w przedmiotowym temacie przedstawia tabela poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości – zestawienie

S. czynna	Postać	Zakres wskazań pozarej.	Nr opinii	Data opinii	Treść (meritum) opinii	Uzasadnienie opinii
Teofilina	doustna	bradykardia u dzieci do 18 roku życia	424/2013	30.12.2013	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających teofilinę w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. bradykardia u dzieci do 18 roku życia.	Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających teofilinę, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zwłaszcza w bradykardii. Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających wyżej wymienioną substancję czynną nie zostały jednoznacznie potwierdzone w populacji pediatrycznej, a w szczególności u dzieci poniżej 6 roku życia.

3.1.2. Alternatywne technologie medyczne

Aktualizacja danych

Ze względu na brak rekomendacji klinicznych w rozważanym problemie zdrowotnym nie da się określić zalecanych w takiego typu dokumentach komparatorów dla ocenianej technologii medycznej.

Prof. Jacek Białkowski na pytanie o alternatywne dla teofiliny interwencje w rozważanym wskazaniu, odpowiedział: „inne farmakologiczne leki”.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Aktualizacja danych

W celu wyszukania rekomendacji klinicznych dotyczących ocenianej technologii medycznej przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji: National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network oraz TRIP Database. Dodatkowo wykonano wyszukiwanie poprzez wyszukiwarkę internetową Google z wykorzystaniem słów kluczowych odpowiednich dla choroby oraz wytycznych i rekomendacji: guide, guidelines, recommendations, a także przeszukano strony towarzystw naukowych dedykowanych chorobom kardiologicznym.

W wyniku przeprowadzenia w/w wyszukiwania nie odnaleziono żadnych wytycznych klinicznych na zadany temat.

5. Wskazanie dowodów naukowych

Aktualizacja danych

W ramach przygotowywania raportu nr AOTM-RK-434-12/2013 przeprowadzono wyszukiwanie w trzech bazach informacji medycznej – Medline, Cochrane i CRD. W niniejszym raporcie przeprowadzono aktualizację wyszukiwania o takich samych założeniach, jak w w/w raporcie, w odniesieniu do schematu PICOS w celu identyfikacji opracowań opublikowanych po dacie przeszukiwania wykonanego na potrzeby w/w raportu. Przeszukiwanie to wykonano w jednej bazie – Medline. Wykorzystana strategia wyszukiwania znajduje się w Rozdziale 7. W ramach wyszukiwania uzyskano 13 wyników.

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

Aktualizacja danych

W trakcie przeszukiwania nie zidentyfikowano aktualnych publikacji opisujących przeglądy systematyczne czy badania kliniczne lub obserwacyjne, a także serie czy opisy pojedynczych przypadków dotyczących ocenianej technologii medycznej. Nie zidentyfikowano też żadnych raportów HTA czy rekomendacji klinicznych na zadany temat.

W pozyskanym z innych źródeł opracowaniu Runge MS. et al. pt. ‘Kardiologia Nettera’, w rozdziale dotyczącym bradyarytmii, w sekcji dotyczącej jej leczenia opisano, że „podstawowa metoda leczenia objawowej bradykardii to stymulacja serca. Leki mogą okazać się przydatne w ostrej fazie, nie znajdują

jednak zastosowania w długotrwałym leczeniu bradykardii. Często stosuje się atropinę, która zmniejsza wpływ nerwu błędnego na serce. W wybranych przypadkach efekty przynosi izoprenalina, która może mieć groźne działania uboczne, gdyż nasila niedokrwienie mięśnia sercowego i zwiększa ryzyko wystąpienia tachyarytmii. Stosowana w objawowej bradykardii teofilina wykazuje znikome działanie i ma wąski indeks terapeutyczny.

Nie ma idealnego sposobu leczenia omdleń kardioneurogennych. Trwają badania nad specjalnie zaprogramowanymi stymulatorami serca. Beta-blokery działają sympatykolitycznie, więc skutecznie przeciwdziałają omdleniom wazo-wagalnym, których przyczynę stanowi nadmierne pobudzenie układu współczulnego. Stosowanie fludrokortyzonu i midodryny oraz zwiększone spożycie soli kuchennej ma zapobiegać hipowolemii i hipotonii. Podejmuje się udane próby wykorzystania selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny, jednak mechanizm zapobiegania omdleniom przez tę grupę leków pozostaje nieznanymi.¹

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane zazwyczaj występują jeśli stężenie teofiliny we krwi jest większe niż 20 $\mu\text{g/ml}$.

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: bóle głowy, pobudzenie OUN (szczególnie u dzieci)

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: kołatania serca

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: obniżenie ciśnienia tętniczego

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: podrażnienie żołądka, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, nudności, wymioty, biegunka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: nasilona diureza (szczególnie u dzieci). (ChPL Theovent 300)

Szczegółowe zapisy dotyczące bezpieczeństwa innych produktów leczniczych zawierających teofilinę refundowanych w Polsce – patrz ich Charakterystyki Produktów Leczniczych.

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

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualizacja danych

Aktualny stan finansowania teofiliny ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnego na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86) przedstawia tabela poniżej.

¹ Runge MS. et al. Kardiologia Nettera, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2009, str. 196

Tabela 4. Finansowanie teofiliny w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia

A.1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym														
S. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	PO	WDŚ
Teofilina	Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990665419	2016-01-01 – dla kolumny M, 2014-03-01 – dla kolumny N (kolumna M - Zakres wskazań objętych refundacją, kolumna N - Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją)	3 lata – dla kolumny M, 2 lata – dla kolumny N	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu	5,18	5,44	7,21	6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	bradykardia u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,41
	Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450114				6,22	6,53	7,95	4,8				6,35
	Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450213				8,1	8,51	10,6	7,2				6,6
	Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990803910				6,29	6,6	8,37	6				5,57
	Theospirex retard 300 mg, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990261215				8,42	8,84	12	12				4
	Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990149926				8,51	8,94	12,09	12				4,09

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

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Pismem z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, Narodowy Fundusz Zdrowia przekazał dane dotyczące finansowania teofiliny. W piśmie zastrzeżono, że przekazane dane są niekompletne, a ich pozyskanie wiązało się z przyjęciem pewnych uproszczeń. Poniżej zaprezentowano uzyskane dane, jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ. Pismo NFZ ze szczegółowym opisem ograniczeń znajduje się w załączniku do niniejszego opracowania.

Tabela 5. Liczba pacjentów i kwota refundacji teofiliny na podstawie pisma NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB

Substancja czynna	Liczba pacjentów 03.2014 – 02.2015	Kwota refundacji w PLN 03.2014 – 02.2015	Liczba pacjentów 03.2015 – 08.2015	Kwota refundacji w PLN 03.2015 – 08.2015
Teofilina	-	-	330	2 028,00
Teofilina bezwodna	-	-	1 276	5 427,60

Zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych, których opracowanie niniejsze dotyczy, teofilinę zawierają produkty pod nazwą:

- Euphilin long, 200mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde,
- Euphilin long, 300mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde,
- Theovent 300, 300mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu,

natomiast teofilinę bezwodną zawierają produkty:

- Euphilin CR retard, 250mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu,
- Theospirex retard, 150mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu,
- Theospirex retard, 300mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

7. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną teofilina we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. bradykardia u dzieci do 18 roku życia. Z uwagi na fakt, że wskazana technologia medyczna w tym samym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych, tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-RK-434-12/2013.

Problem zdrowotny

O bradykardii mówi się, gdy częstość akcji serca wynosi mniej niż 60 uderzeń/min. Jej przyczynami mogą być: niedotlenienie, kwasica, ciężka hipotensja. Może prowadzić do różnych komplikacji. Jeżeli problem bradykardii jest na tyle poważny, że towarzyszą mu zewnętrzne objawy, powikłaniami tej przypadłości mogą być nagłe zatrzymanie krążenia, udar mózgu czy zator obwodowy, mogące się zakończyć zgonem. Ponadto, omdlenia są zagrożeniem samym w sobie, mogąc prowadzić do upadków, złamań, urazów głowy. Zwykle jednak same arytmie związane z dysfunkcją węzła zatokowego nie zagrażają życiu. Niektórzy chorzy stosunkowo dobrze znoszą bradykardię. Konieczność leczenia związana jest więc z nasileniem objawów zewnętrznych oraz ewentualnie z rodzajem choroby podstawowej wpływającej na zaistnienie zespołu chorego węzła zatokowego.

Alternatywne technologie medyczne

Ze względu na brak rekomendacji klinicznych w rozważanym problemie zdrowotnym nie da się określić zalecanych w takiego typu dokumentach komparatorów dla ocenianej technologii medycznej.

Prof. Jacek Białkowski na pytanie o alternatywne dla teofiliny technologie medyczne w rozważanym wskazaniu, odpowiedział: „inne farmakologiczne leki”.

Rekomendacja kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych klinicznych.

Analiza kliniczna

W trakcie przeszukiwania nie zidentyfikowano aktualnych publikacji opisujących przeglądy systematyczne czy badania kliniczne lub obserwacyjne, a także serie czy opisy pojedynczych przypadków dotyczących ocenianej technologii medycznej. Nie zidentyfikowano też żadnych raportów HTA czy rekomendacji klinicznych na zadany temat.

W pozyskanym z innych źródeł opracowaniu Runge MS. et al. pt. 'Kardiologia Nettera' opisano, że „stosowana w objawowej bradykardii teofilina wykazuje znikome działanie i ma wąski indeks terapeutyczny”.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia, w okresie 03-2015 – 08.2015 teofiliną lub teofiliną bezwodną w rozważanym wskazaniu leczonych było łącznie 1606 pacjentów za kwotę 7455,6 zł. Zauważyć przy tym należy, że powyższe dane odznaczają się istotnymi ograniczeniami uniemożliwiającymi przeprowadzenie na ich podstawie analizy wpływu na budżet NFZ.

8. Załączniki

8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Opracowywanie nr AOTM-RK-434-12/2013

8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania oceianych technologii medycznych

Pismo NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB

8.3. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania – Medline via Pubmed, na dzień 13.01.2016

Search	Query	Items found
#114	Search (("Theophylline"[Mesh]) OR 3,7-Dihydro-1,3-dimethyl-1H-purine-2,6-dione) OR 1,3-Dimethylxanthine) OR "1,3 Dimethylxanthine") OR theopek) OR "Theophylline Sodium Glycinate") OR "Glycinate, Theophylline Sodium") OR "Sodium Glycinate, Theophylline") OR theospan) OR rheostat) OR theuvenet) OR uniphyl) OR uniphylline) OR "Theophylline Anhydrous") OR "Anhydrous, Theophylline") OR accurbron) OR aerobic) OR "Fameasan Brand of Theophylline Sodium Glycinate") OR aerolate) OR "Afonilum Retard") OR aquaphyllin) OR armophylline) OR bronchoparat) OR "Fujisawa Brand of Theophylline Sodium Glycinate") OR bronkodyl) OR constant-t) OR "Constant T") OR constant) OR elixophyllin) OR euphyllong) OR "Glycine Theophyllinate") OR "Theophyllinate, Glycine") OR lodrane) OR "Mundipharma Brand of Theophylline Sodium Glycinate") OR uniphyllin) OR "Nuelin S.A.") OR nutlin) OR monospan) OR "Quibron T-SR") OR "Quibron T SR") OR "Quibron TSR") OR slo phyllis) OR "Slo Phyllin") OR slophyllin) OR somophyllin-t) OR "Somophyllin T") OR somophyllin) OR sustained) OR synophyllate) OR "theo von ct") OR "ct, theo von") OR "von ct, theo") OR "ct-Arzneimittel Brand of Theophylline Sodium Glycinate") OR "ct Arzneimittel Brand of Theophylline Sodium Glycinate") OR Theo-24) OR "Theo 24") OR Theo24) OR theobid) OR theocin) OR "Theoconfin Continuous") OR theodor) OR theodur) OR "Theo Dur") OR theolair) OR theolix) OR theon) OR threonine) OR theophylline) OR theophyllin*) AND (("Bradycardia"[Mesh]) OR bradycardia) OR bradycardias) OR bradyarrhythmias) OR bradyarrhythmia) OR bradycard*) OR bradyarr*) OR "heart rate low") OR bradycardia)) AND (("Infant"[Mesh]) OR infant) OR infants) OR "Adolescent"[Mesh]) OR adolescent) OR adolescents) OR "Child"[Mesh]) OR child) OR children) OR "Pediatrics"[Mesh]) OR pediatrics) OR pediatric) OR paediatric) OR paediatrics) Filters: Publication date from 2013/09/24	13
#111	Search (("Infant"[Mesh]) OR infant) OR infants) OR "Adolescent"[Mesh]) OR adolescent) OR adolescents) OR "Child"[Mesh]) OR child) OR children) OR "Pediatrics"[Mesh]) OR pediatrics) OR pediatric) OR paediatric) OR paediatrics	3419852
#110	Search paediatrics	343386
#109	Search paediatric	364112
#108	Search adolescents	1740995
#107	Search infants	1069965
#106	Search pediatrics	343386
#105	Search pediatric	542036
#104	Search "Pediatrics"[Mesh]	48039
#99	Search child	1866598
#98	Search "Child"[Mesh]	1631689
#96	Search infant	1035116
#95	Search "Adolescent"[Mesh]	1688266
#93	Search adolescent	1720622
#92	Search "Infant"[Mesh]	988524
#90	Search (("Bradycardia"[Mesh]) OR bradycardia) OR Bradycardias) OR Bradyarrhythmias) OR Bradyarrhythmia) OR bradycard*) OR bradyarr*) OR "heart rate low") OR bradykardia	25082
#89	Search bradykardia	1
#85	Search bradycardia	22824

#88	Search "heart rate low"	8
#87	Search bradyarr*	1563
#86	Search bradycard*	24246
#84	Search Bradyarrhythmia	23127
#83	Search Bradyarrhythmias	23341
#82	Search Bradycardias	22972
#80	Search "Bradycardia"[Mesh]	9849
#78	Search (("Theophylline"[Mesh]) OR 3,7-Dihydro-1,3-dimethyl-1H-purine-2,6-dione) OR 1,3-Dimethylxanthine) OR "1,3 Dimethylxanthine") OR Theopek) OR "Theophylline Sodium Glycinate") OR "Glycinate, Theophylline Sodium") OR "Sodium Glycinate, Theophylline") OR Theospan) OR Theostat) OR Theovent) OR Uniphyl) OR Uniphylline) OR "Theophylline Anhydrous") OR "Anhydrous, Theophylline") OR Accurbron) OR Aerobin) OR "Fameasan Brand of Theophylline Sodium Glycinate") OR Aerolate) OR "Afonilum Retard") OR Aquaphyllin) OR Armophylline) OR Bronchoparat) OR "Fujisawa Brand of Theophylline Sodium Glycinate") OR Bronkodyl) OR Constant-T) OR "Constant T") OR ConstantT) OR Elixophyllin) OR Euphyllong) OR "Glycine Theophyllinate") OR "Theophyllinate, Glycine") OR Lodrane) OR "Mundipharma Brand of Theophylline Sodium Glycinate") OR Uniphyllin) OR "Nuelin S.A.") OR Nuelin) OR Monospan) OR "Quibron T-SR") OR "Quibron T SR") OR "Quibron TSR") OR Slo-Phyllin) OR "Slo Phyllin") OR SloPhyllin) OR Somophyllin-T) OR "Somophyllin T") OR SomophyllinT) OR Sustaire) OR Synophylate) OR "theo von ct") OR "ct, theo von") OR "von ct, theo") OR "ct-Arzneimittel Brand of Theophylline Sodium Glycinate") OR "ct Arzneimittel Brand of Theophylline Sodium Glycinate") OR Theo-24) OR "Theo 24") OR Theo24) OR Theobid) OR Theocin) OR "Theoconfin Continuous") OR Theodur) OR Theo-Dur) OR "Theo Dur") OR Theolair) OR Theolix) OR Theon) OR Theonite) OR theophylline) OR theophyllin*	32654

8.4. Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających teofilinę

1. ChPL Euphillin CR retard
2. ChPL Euphillin long 200
3. ChPL Euphillin long 300
4. ChPL Theospirex 150
5. ChPL Theospirex 300
6. ChPL Theovent 300