



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Theophyllum
we wskazaniu:
bradykardia u dzieci do 18 roku życia

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: OT.4321.33.2018

Data ukończenia: 12 grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1. Bradykardia u dzieci do 18 roku życia	5
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	5
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	5
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	5
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	5
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	6
4. Źródła.....	7
5. Załączniki.....	8
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	8
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	8

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. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-44/2015 [Zal 1], na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości (RP) nr 37/2016 [Zal 2] w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej *theophyllinum* we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: bradykardia u dzieci do 18 roku życia.

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.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 23.11.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), Polskie Towarzystwo Pediatryczne (PTP),
- europejskie i/lub międzynarodowe: TRIP Database, *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines International Network*, NICE, *European Society of Cardiology (ESC)*, *American Heart Association (AHA)*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych wytycznych klinicznych dotyczących przedmiotowego tematu, tj. zastosowania *theophyllinum* w bradykardii u dzieci do 18 roku życia.

Warto dodać, że zgodnie z przeglądem w zakresie postępowania w przypadku bradykardii u niemowląt i dzieci - Baruteau 2016¹ - wskazuje się, że podstawowym sposobem leczenia objawowej bradykardii jest implantacja stymulatora (o ile zaburzenie ma trwały charakter). Natomiast u dzieci z bradykardią różnego pochodzenia zastosowanie ma zachowawcze leczenie farmakologiczne, jednak nie wypracowano jednolitych standardów postępowania w tej kwestii. W ramach ww. leczenia zachowawczego stosuje się leki adrenergiczne, pochodne atropiny i również teofilinę. Należy jednak pamiętać, że wskazania do podania ww. leków muszą być bezsporne.

¹ Baruteau, A. E., Perry, J. C., Sanatani, S., Horie, M., & Dubin, A. M. (2016). Evaluation and management of bradycardia in neonates and children. *European journal of pediatrics*, 175(2), 151-161.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Bradykardia u dzieci do 18 roku życia

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających *theophyllinum* w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.11.2018 r. w bazie medycznej Medline (via PubMed) oraz w dniu 22.11.2018 w bazach medycznych EMBASE (via Ovid) oraz *The Cochrane Library*. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 13.01.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-OT-434-44/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: bradykardia u dzieci do 18 roku życia

Interwencja: *theophyllinum*

Komparator: bez ograniczeń

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

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

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

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W trakcie przeszukiwania nie zidentyfikowano aktualnych publikacji opisujących przeglądy systematyczne, 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.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

W pozyskanym z innych źródeł opracowaniu Runge 2009² pt. „Kardiologia Nettera”, w rozdziale dot. 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 nieznaną”.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dowodów naukowych w przedmiotowym zakresie.

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

² Runge, M. S., Ohman, E. M., & Opolski, G. (Eds.). (2009). Kardiologia Nettera. Elsevier Urban & Partner, s. 196.

3.2. **Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej**

W toku prac nad niniejszym raportem nie odnaleziono aktualnych dowodów naukowych odnoszących się do zastosowania *theophyllinum* we wskazaniu bradykardia u dzieci do 18 roku życia.

Jedynie w treści podręcznika Runge 2009 („Kardiologia Nettera”) nadmienia się, że stosowana w objawowej bradykardii teofilina wykazuje znikome działanie i ma wąski indeks terapeutyczny.

4. Źródła

Pozostałe publikacje	
Baruteau 2016	Baruteau, A. E., Perry, J. C., Sanatani, S., Horie, M., & Dubin, A. M. (2016). Evaluation and management of bradycardia in neonates and children. <i>European journal of pediatrics</i> , 175(2), 151-161.
ChPL Euphillin CR retard	Charakterystyka Produktu Leczniczego Euphillin CR retard (listopad, 2011)
ChPL Euphillin long 200	Charakterystyka Produktu Leczniczego Euphillin long 200 (kwiecień, 2014)
ChPL Euphillin long 300	Charakterystyka Produktu Leczniczego Euphillin long 300 (kwiecień, 2014)
ChPL Theospirex 150	Charakterystyka Produktu Leczniczego Theospirex 150 (sierpień, 2014)
ChPL Theospirex 300	Charakterystyka Produktu Leczniczego Theospirex 300 (sierpień, 2014)
ChPL Theovent 300	Charakterystyka Produktu Leczniczego Theovent 300 (sierpień, 2014)
Runge 2009	Runge, M. S., Ohman, E. M., & Opolski, G. (Eds.). (2009). <i>Kardiologia Nettera</i> . Elsevier Urban & Partner, s. 196.

5. Załączniki

- Zal 1.** Raport nr AOTMiT-OT-434-44/2015 ws. teofiliny we wskazaniu bradykardia u dzieci do 18 r.ż.
- Zal 2.** Opinia RP nr 37/2016 ws. zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej theophyllinum we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

5.1. 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

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu								
Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990665419	5,18	5,44	6,58	3,94	ryczałt	5,84
Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450114	6,22	6,53	7,44	3,15	ryczałt	7,44
Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450213	8,10	8,51	9,87	4,72	ryczałt	8,35
Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990803910	6,29	6,60	7,74	3,94	ryczałt	7,00
Theospirex retard 300 mg, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990261215	8,42	8,84	11,05	7,87	ryczałt	7,18
Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990149926	5,40	5,67	7,87	7,87	ryczałt	4,00

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#44	Search (((((((("Cushing syndrome" OR "cushing's syndrome" OR "cushing disease" OR "cushing's disease")) OR "Cushing Syndrome"[Mesh] OR "Pituitary ACTH Hypersecretion"[Mesh] OR hypercorticism) OR hypercortisolizm) OR ((hypercortisolizm) OR hypercorticism)) OR ((ACTH Hypersecretion, Pituitary OR Inappropriate ACTH Secretion Syndrome OR Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion)))) AND (((R-41400 OR R 41400 OR R41400 OR R41,400 OR Nizoral))) OR "Ketoconazole"[Mesh] OR ketoconazole) Filters: Publication date from 2016/01/19	36
#43	Search (((((((("Cushing syndrome" OR "cushing's syndrome" OR "cushing disease" OR "cushing's disease")) OR "Cushing Syndrome"[Mesh] OR "Pituitary ACTH Hypersecretion"[Mesh] OR hypercorticism) OR hypercortisolizm) OR ((hypercortisolizm) OR hypercorticism)) OR ((ACTH Hypersecretion, Pituitary OR Inappropriate ACTH Secretion Syndrome OR Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion)))) AND (((R-41400 OR R 41400 OR R41400 OR R41,400 OR Nizoral))) OR "Ketoconazole"[Mesh] OR ketoconazole)	347
#42	Search (((((((("Cushing syndrome" OR "cushing's syndrome" OR "cushing disease" OR "cushing's disease")) OR "Cushing Syndrome"[Mesh] OR "Pituitary ACTH Hypersecretion"[Mesh] OR hypercorticism) OR hypercortisolizm) OR ((hypercortisolizm) OR hypercorticism)) OR ((ACTH Hypersecretion, Pituitary OR Inappropriate ACTH Secretion Syndrome OR Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion))))	25898

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#41	Search (ACTH Hypersecretion, Pituitary OR Inappropriate ACTH Secretion Syndrome OR Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion)	1695
#40	Search (hypercortisolizm) OR hypercorticism	21636
#39	Search hypercortisolizm	0
#38	Search hypercorticism	21636
#37	Search "Pituitary ACTH Hypersecretion"[Mesh]	1226
#35	Search "Cushing Syndrome"[Mesh]	11952
#32	Search "Cushing syndrome" OR "cushing's syndrome" OR "cushing disease" OR "cushing's disease"	15933
#31	Search (((R-41400 OR R 41400 OR R41400 OR R41,400 OR Nizoral))) OR "Ketoconazole"[Mesh] OR ketoconazole	8846
#30	Search (R-41400 OR R 41400 OR R41400 OR R41,400 OR Nizoral)	8846
#29	Search "Ketoconazole"[Mesh]	5452
#27	Search ketoconazole	8834

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (data ostatniego wyszukiwania: 22.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	*ketoconazole/	7171
2	ketoconazole.ab,kw,ti.	9573
3	(R-41400 or R 41400 or R41400 or R41,400 or Nizoral).af.	1664
4	1 or 2 or 3	13353
5	("Cushing syndrome" or "cushing's syndrome" or "cushing disease" or "cushing's disease").ab,kw,ti.	13278
6	*Cushing syndrome/	5242
7	*Cushing disease/	3528
8	hypercorticism.ab,kw,ti.	327
9	hypercortisolizm.ab,kw,ti.	0
10	("ACTH Hypersecretion, Pituitary" or "Inappropriate ACTH Secretion Syndrome" or "Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion").af.	0
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	14511
12	4 and 11	578
13	limit 12 to yr="2016 -Current"	105

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 22.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Ketoconazole] explode all trees	564
#2	(ketoconazole):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1010
#3	R-41400 or R 41400 or R41400 or R41,400 or Nizoral	31
#4	#1 or #2 or #3	1014
#5	("Cushing syndrome" or "cushing's syndrome" or "cushing disease" or "cushing's disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	293
#6	MeSH descriptor: [Cushing Syndrome] explode all trees	91
#7	MeSH descriptor: [Pituitary ACTH Hypersecretion] explode all trees	23
#8	hypercorticism	2
#9	hypercortisolizm	0
#10	"ACTH Hypersecretion, Pituitary" or "Inappropriate ACTH Secretion Syndrome" or "Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion"	7
#11	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	297

#12	#4 and #11 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Nov 2018	7
-----	---	---