



Rekomendacja nr 28/2013

z dnia 25 lutego 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: hipotermia w leczeniu encefalopatii noworodków, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej: hipotermia w leczeniu encefalopatii noworodków, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „hipotermia w leczeniu encefalopatii noworodków”, jako świadczenia gwarantowanego rozliczanego jako świadczenie do sumowania, z wyłączeniem możliwości sumowania z grupą N21.

Hipotermia indukowana nie później niż w ciągu pierwszych 6 godzin od chwili narodzin jest metodą o potwierdzonej dowodami naukowymi skuteczności w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej noworodków i, w porównaniu z leczeniem standardowym, istotnie zmniejsza ryzyko zgonu, nie zwiększając ryzyka ciężkiej niepełnosprawności neurorozwojowej, także w obserwacji długoterminowej.

Nie istnieje technologia alternatywna o porównywalnej skuteczności we wnioskowanym wskazaniu.

Prezes Agencji, zgodnie z opinią Rady, sugeruje objęcie świadczeniem populacji noworodków ≥ 35 tygodnia ciąży z umiarkowaną lub ciężką encefalopatią.

Przedmiot wniosku

Wnioskowane świadczenie „hipotermia w leczeniu encefalopatii noworodków” miałyby być realizowane jako procedura o kodzie wg ICD-9 PL: 99.81 - *Hipotermia (centralna) (miejscowa)* oraz rozpoznanie wg ICD-10: P21.0 – *Ciężka zamartwica urodzeniowa*.

Zgodnie z wnioskiem świadczenie miałyby być udzielane noworodkom urodzonym w stanie zamartwicy >36 tyg. ciąży, z objawami umiarkowanej lub ciężkiej encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej, spełniających szczegółowo określone kryteria kwalifikacji.

Problem zdrowotny

Encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna (ENN) jest postacią niedotlenienia okołoporodowego, występującą u noworodków po ukończeniu 35. tyg. ciąży, z wyraźną manifestacją neurologiczną.



Zaburzenia czynności mózgu w ENN manifestują się zaburzeniami świadomości, nadwrażliwością lub drgawkami. Mogą mieć nieodwracalne konsekwencje i prowadzić do trwałego uszkodzenia układu nerwowego. ENN jest terminem używanym do określenia noworodków ze spektrum objawów klinicznych encefalopatii opisanych w publikacjach wg Sarnat i Sarnat oraz udokumentowany epizod niedotlenienia, do którego doszło przed lub w trakcie porodu.

W zależności od nasilenia niedotlenienia przebieg encefalopatii może być łagodny, umiarkowany lub ciężki. ENN towarzyszą objawy ze strony innych narządów: układu krążenia, oddechowego, nerek, wątroby, układu krwiotwórczego i pokarmowego.

Encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienno-nieleczona lub leczona nieskutecznie może prowadzić w konsekwencji do trwałego uszkodzenia mózgu – mózgowego porażenia dziecięcego (MPD), upośledzenia umysłowego, zaburzeń poznawczych, padaczki, niedosłuchu, ślepoty korowej.

Szacuje się, że ENN występuje z częstością 1-6/1 000 porodów, z tego 15-20% dzieci leczonych tradycyjnie umiera, a u 25% następuje trwałe uszkodzenie mózgu.

Wg szacunków Światowej Organizacji Zdrowia zamartwica jest przyczyną 23% zgonów noworodków. Należy mieć na uwadze, że wartość ta uwzględnia dane z krajów rozwijających się i dla krajów europejskich, w tym Polski, może być inna. Dostępne oszacowania epidemiologiczne wskazują, że umiarkowana lub ciężka ENN w krajach rozwiniętych występuje z częstością 0,5-1/1000 żywych urodzeń lub 1-1,5/1000 urodzeń.

Hipotermię leczniczą stosuje się u noworodków urodzonych w stanie zamartwicy. Procedura stosowana jest u noworodków donoszonych lub prawie donoszonych (po ukończeniu 35 tyg. ciąży).

Opis wnioskowanego świadczenia

Lecznicza hipotermia polega na kontrolowanym obniżeniu temperatury ciała i jej podtrzymaniu w przedziale uważanym za terapeutyczny, w celu zapobiegnięcia uszkodzeniu tkanek i narządów. Korzystne efekty hipotermii wdrożonej w tzw. fazie latentnej uszkodzeń biochemicznych, do których dochodzi w wyniku ciężkiego urazu niedotlenieniowego mózgu (tj. w pierwszych 6 godz. po niedotlenieniu) przypisuje się zahamowaniu wzrostu stężenia syntezy wolnych rodników i syntezy tlenu azotu, utrzymaniu stężenia mózgowych fosforanów wysokoenergetycznych, redukcji alkalozji mózgu i stężenia kwasu mlekowego oraz hamowaniu aktywacji mikrogleju.

Hipotermia u noworodka jest łatwiejsza do uzyskania, niż u osoby dorosłej. U noworodków urodzonych w stanie zamartwicy spadek ciepłoty ciała następuje jeszcze szybciej, niż w przypadku zdrowego niemowlęcia.

Zasadniczo stosowane metody chłodzenia dzielone są na dwie grupy: selektywne chłodzenie głowy z łagodną hipotermią całego ciała (ang. *Selective Head Cooling* - SHC) lub chłodzenie całego ciała (ang. *Total Body Cooling* – TBC).

Obecnie zastosowanie w leczeniu noworodków z ENN ma schładzanie do temperatury w zakresie 32,5-35,5°C (najczęściej zalecany zakres: 33,5-34,5°C). W trakcie leczenia hipotermią prowadzi się działania podtrzymujące życie, wykonuje się stały zapis aEEG, EKG, żywienie pozajelitowe, wentylację mechaniczną, częste kontrole USG przeziemiączkowe, USG jamy brzusznej, stały zapis głębokiej temperatury noworodka, monitorowanie ciśnienia systemowego oraz ciągłe monitorowanie diurezy.

Pomimo nieobecności świadczenia w wykazie świadczeń gwarantowanych, lecznicza hipotermia jest obecnie wykonywana w co najmniej 13 ośrodkach w Polsce.

Wg przedstawionego przez MZ opisu świadczenia oceniana technologia medyczna ma być stosowana u noworodków spełniających następujące kryteria kwalifikacji:

Grupa 1: noworodki urodzone >36 tyg. ciąży, u których wystąpił co najmniej jeden z poniższych czynników:

- 1) wartość w skali Apgar ≤ 5 , określona w czasie kontroli 10 minut po urodzeniu;
- 2) resuscytacja z użyciem rurki wewnątrztrzewiczej lub maski tlenowej 10 minut po urodzeniu;

- 3) kwasica o pH krwi pępowinowej lub pH krwi tętniczej niższym niż 7,00 (w ciągu 60 minut po urodzeniu);
- 4) niedobór zasad wynoszący co najmniej 16 mmol/l w próbce krwi pępowinowej lub dowolnej próbce krwi (tętniczej lub żylniej) w ciągu 60 minut po urodzeniu.

Grupa 2: noworodki z umiarkowaną lub ciężką encefalopatią ze zmiennymi stanami przytomności (letarg, odrętwienie, śpiączka), u których wystąpił co najmniej jeden z następujących czynników:

- 1) nieprawidłowa reakcja na bodźce, w tym nieprawidłowości w układzie okoruchowym lub nieprawidłowy odruch źreniczny;
- 2) brak lub słaby odruch ssania;
- 3) ataki drgawek potwierdzone klinicznie;

jeżeli noworodek jest zwiotczony, należy założyć, że ocena zgodnie z kryterium grupy 2 jest nieprawidłowa i oceniać zgodnie z kryteriami dla grupy 3.

Grupa 3: zapis elektroencefalogramu (z całkowaniem po amplitudzie) lub zapis funkcji mózgu (aEEG/CFM) trwający przynajmniej 20 minut, który wskazuje albo umiarkowane albo poważne nieprawidłowości w tle aEEG (wynik 2 lub 3) lub ataki drgawek.

Alternatywna technologia medyczna

Z piśmiennictwa analizowanego na potrzeby opracowania niniejszej rekomendacji oraz zgromadzonych opinii konsultantów krajowych i wojewódzkich wynika, że nie można obecnie wskazać jakichkolwiek procedur medycznych mogących stanowić alternatywę dla zastosowania hipotermii leczniczej w leczeniu encefalopatii noworodków. W praktyce klinicznej hipotermia nie zastępuje jakiegokolwiek innej technologii medycznej.

Właściwym komparatorem wobec zastosowania leczniczej hipotermii w encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej noworodków jest wobec tego standardowe postępowanie bez hipotermii (w tym utrzymywanie normotermii).

Skuteczność kliniczna

Analizę efektywności klinicznej stosowania leczniczej hipotermii u noworodków z ENN oparto na przeglądzie aktualnych (2010-2012) opracowań wtórnych: wytycznych praktyki klinicznej i przeglądów systematycznych. Przeprowadzono również aktualizację wyszukiwania badań z randomizacją. Pierwszorzędowym celem przeglądu było odnalezienie danych na temat skuteczności (śmiertelność, stan neurologiczny, rozwój) i bezpieczeństwa stosowania hipotermii u noworodków z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwinną (ENN). Porównywanie poszczególnych metod/technik indukcji i podtrzymywania hipotermii, jak również stosowanych w tej terapii wyrobów medycznych nie było zasadniczym celem oceny.

Do przeglądu badań włączono 4 opublikowane przeglądy systematyczne z ilościową meta-analizą wyników (*Tagin 2012*, *Wu 2012*, *Shah 2010* i *Edwards 2010*) oraz 4 publikacje z badań RCT opublikowane po zamknięciu wyszukiwania do opublikowanych przeglądów systematycznych.

W ramach przeglądów systematycznych zidentyfikowano 14 RCT i 1 *quasi*-RCT (łącznie 1 718 pacjentów) oceniających skuteczność lub bezpieczeństwo hipotermii w ENN, w porównaniu ze standardowym postępowaniem bez hipotermii. Populację badań stanowiły noworodki z umiarkowaną lub ciężką ENN; do niektórych włączono niewielkie odsetki pacjentów z łagodną encefalopatią.

Wyniki oceny skuteczności klinicznej prowadzonej w co najmniej 18 mies. życia. Dwie najnowsze (2012) opublikowane meta-analizy wyników badań RCT uzyskanych w co najmniej 18-mies. okresie obserwacji wykazały, że zastosowanie hipotermii w porównaniu z leczeniem standardowym w leczeniu noworodków z umiarkowaną do ciężkiej ENN istotnie zmniejsza ryzyko zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności neurorozwojowej [*Tagin 2012*: RR=0,76 (95% CI: 0,69; 0,84); *Wu 2012*: RR=0,74 (95% CI: 0,67; 0,82); NNT=7 (95% CI: 6; 9)], jak również rozpatrywanych odrębnie składowych pierwszorzędowego punktu końcowego: zgonu, zaburzeń neurorozwojowych, porażenia mózgowego, opóźnienia rozwoju, w tym rozwoju neurorozwojowego i ślepoty oraz zwiększa prawdopodobieństwo

przeżycia z prawidłowymi funkcjami neurologicznymi [Tagin 2012: RR=1,63 (95% CI: 1,36; 1,95)]. Różnica w częstości głuchoty nie była istotna statystycznie. Wyniki 2 najnowszych meta-analiz wskazują, że istotną korzyść z leczenia, w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu lub ciężkich uszkodzeń neurologicznych w 18 miesiącu życia, odnoszą zarówno noworodki z umiarkowaną, jak i z ciężką ENN. Wyniki odrębnych meta-analiz badań, w których testowano metodę chłodzenia całego ciała i selektywnego chłodzenia głowy dało zbliżone oszacowania względnej korzyści, w obu przypadkach istotne statystycznie. W badaniach z randomizacją wykazano zarówno skuteczność metod wymagających stosowania zaawansowanych urządzeń chłodzących (np. badania NICHD, TOBY, CoolCap), jak i prostych metod chłodzenia powierzchniowego (np. badanie ICE). Istotną statystycznie poprawę wyników klinicznych w porównaniu z grupą kontrolną uzyskiwano w badaniach, w których zastosowano chłodzenie do temperatury do $\leq 34^{\circ}\text{C}$, natomiast hipotermia $>34^{\circ}\text{C}$ nie przynosiła oczekiwanych rezultatów (Shah 2010).

Wyniki u dzieci w wieku 6-8 lat-w badaniu CoolCap w okresie obserwacji 7-8 lat wyniki były dostępne tylko dla ok. 50% pacjentów z grupy obserwowanej w 18. mies. życia, co spowodowało znaczną utratę mocy statystycznej. Różnica w stopnia niepełnosprawności mierzona w skali WeeFIM (jakościowa ocena w zakresie samoobsługi, ruchliwości i funkcji poznawczych) w 7-8 roku życia dzieci nie była statystycznie istotna ($p=0,83$); nie analizowano innych punktów końcowych. W badaniu NICHD wyniki w 6-7 roku życia dla pierwszorzędowego punktu końcowego były dostępne dla 91% pacjentów (N=190). Nie wykazano statystycznej istotności różnicy w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim był zgon lub iloraz inteligencji (IQ) w skali Wechslera <70 (tj. <2 SD poniżej średniej), jakkolwiek kierunek różnicy jest korzystny dla hipotermii [RR=0,78 (95% CI: 0,61; 1,01)]. Potwierdzono natomiast, że zastosowanie hipotermii w 6-7 letniej obserwacji istotnie zmniejsza ryzyko: zgonu [RR=0,66 (95% CI: 0,45; 0,97); NNT=7 (95% CI: 4; 39)]; zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności [RR=0,72 (95% CI: 0,54; 0,97); NNT=6 (95% CI: 4; 25)]; zgonu lub IQ <55 [RR=0,72 (95% CI: 0,54; 0,97); NNT=6 (95% CI: 4; 25)] oraz zgonu lub porażenia mózgowego [RR=0,71 (95% CI: 0,54; 0,95); NNT=6 (95% CI: 4; 19)]. Różnice w zakresie pozostałych mierzonych zmiennych nie były statystycznie istotne.

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo oceniono tylko w jednym z przeglądów systematycznych opublikowanych w przyjętym przedziale czasu (2010-2012): Shah 2010. Wyniki meta-analizy wskazały na istotne zwiększenie ryzyka arytmii [RR=4,08 (95% CI:1,55;10,74); RD=4 p.p. (95% CI:1;6); NNT=25 (95% CI:100;16)] i małopłytkowości [RR=1,28 (95% CI:1,07;1,52); RD=10 p.p. (95% CI:3;18); NNT=10 (95% CI:33;5)]. Żadna z publikacji nie wskazywała na jakiegokolwiek istotne klinicznie konsekwencje tych niepożądanych zdarzeń. Ponadto w grupach leczonych hipotermią częściej występowało nadciśnienie płucne i niedociśnienie (różnice nieistotne statystycznie). W nowym, nieuwzględnionym w meta-analizach badaniu na granicy istotności statystycznej była różnica w częstości zmian skórnych [RR=9,00 (95% CI:1,07; ∞); RD=6 p.p (95% CI:0;0,15); NNT=16 (95% CI: 7; 261)].

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono dane z brytyjskiego rejestru TOBY oraz publikacje zawierające informacje dotyczące występowania u niemowląt leczonych hipotermią obumierania podskórnej tkanki tłuszczowej u noworodków (SCFN – ang. *subcutaneous fat necrosis of the newborn*). Wśród rzadkich zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do brytyjskiego rejestru TOBY (N=2 069) odnotowano: 1 przypadek krwotoku do ciała szklistego, z pełnym wyzdrowieniem; utrata słuchu u 2/7 dzieci w jednym ośrodku, w którym rutynowo stosowano antybiotyki aminoglikozydowe; 1 przypadek zapaści związanej z ciężkim nadciśnieniem o nieznanym pochodzeniu, po ogrzaniu. Donoszono również o występowaniu ciężkiej bradykardii po wlewie lidokainy, co spowodowało wzmocnienie zaleceń dotyczących ograniczania częstości i czasu trwania wlewów podczas chłodzenia. W 3 przypadkach doszło do nieumyślnego przechłodzenia, w wyniku nieprawidłowego działania urządzeń do hipotermii, spowodowanego uszkodzeniem próbnika temperatury. Narasta ponadto ilość informacji mogących wskazywać na związany z leczniczą hipotermią wzrost ryzyka wystąpienia SCFN. W rejestrze TOBY SCFN wystąpiła u 1% zgłoszonych noworodków, a w szwajcarskim badaniu retrospektywnym – u 3,4%. Odrębnie opublikowano opisy co najmniej 8 przypadków wystąpienia tego zdarzenia u noworodków leczonych hipotermią.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej oceniającej efektywność kosztów hipotermii w leczeniu encefalopatii noworodków w polskich warunkach.

Wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych nie mogą być bezpośrednio odnoszone do opłacalności stosowania opiniowanej technologii medycznej w Polsce, mogą dać jednak ogólne wyobrażenie o skali stosunku ponoszonych kosztów do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych. Odnaleziono 2 opublikowane, zagraniczne analizy ekonomiczne, oceniające efektywność kosztów stosowania hipotermii w połączeniu z intensywną terapią u noworodków z umiarkowaną do ciężkiej ENN - z perspektywy społecznej w USA, w dożywotnym horyzoncie czasowym (*Gray 2008*) i z perspektywy płatnika publicznego świadczeń zdrowotnych w Wielkiej Brytanii, w horyzoncie 18 miesięcy (*Regier 2010*).

Zgodnie z wynikami analizy *Gray 2008* leczenie hipotermią (SHC+aEEG) jest z prawdopodobieństwem 68-73% skuteczniejsze i mniej kosztowne (dominacja) od standardowego postępowania bez hipotermii, a z prawdopodobieństwem 88-92% skuteczniejsze i bardziej kosztowne od leczenia standardowego, przy wartości współczynnika użyteczności kosztów nie przekraczającej 50 tys. USD za dodatkowy rok życia skorygowany jakością (QALY). Modyfikacja wejściowych oszacowań o 50-150% w analizie wrażliwości nie wpłynęła na prawdopodobieństwo dominacji hipotermii.

W analizie *Regier 2010* leczenie hipotermią (TBC) generowało większą korzyść zdrowotną i wyższy koszt niż intensywna terapia bez chłodzenia, przy wartości współczynnika efektywności kosztów nie przekraczającej 20 tys. funtów za dodatkowy rok życia bez niepełnosprawności (DFLY). W analizie wrażliwości prawdopodobieństwo efektywności dla proggu równego 20 tys. £ wyniosło 52%, a dla proggu=30 tys. £ - 69%. W dodatkowych scenariuszach analizy uzyskano wyniki w zakresie od dominacji hipotermii do wartości ICER równej 3 163 £/DFLYG oraz prawdopodobieństwa efektywności kosztów hipotermii w zakresie 88-99%.

Wyniki opublikowanych zagranicznych analiz ekonomicznych wskazują na możliwą wysoką opłacalność leczenia hipotermią noworodków z ENN z perspektywy społecznej (z uwzględnieniem kosztów utraconej produktywności, opieki finansowanej opłacanej przez samych pacjentów/opiekunów oraz specjalnej edukacji), jak również z perspektywy publicznego płatnika za świadczenia zdrowotne. Korzystniejsze wyniki związane są z uwzględnianiem szerszej kategorii kosztów (z perspektywy społecznej możliwość dominacji, tj. uzyskiwania lepszych wyników zdrowotnych przy niższych kosztach w porównaniu ze standardowym postępowaniem; z perspektywy płatnika publicznego – dodatkowy koszt, w akceptowalnych granicach) oraz dłuższej perspektywy czasowej. Wyniki analiz ekonomicznych wskazują ponadto na zależność efektywności kosztów hipotermii od czynników lokalnych, takich jak właściwa dla danego regionu zapadalność oraz organizacja udzielania świadczeń.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Bazując na danych demograficznych publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny, wskaźnikach epidemiologicznych oraz danych z brytyjskiego rejestru noworodków leczonych hipotermią, liczebność docelowej populacji oszacowano na ok. 370 noworodków (zakres: 180-550) w 2013 roku. W związku z przewidywanym spadkiem liczby urodzeń, należy spodziewać się również spadku liczebności populacji docelowej. Oszacowania uzyskane opisaną metodą dają prognozy liczebności populacji docelowej przewyższające szacunki polskich ekspertów klinicznych, z drugiej strony jednak – na co również wskazuje jeden z ekspertów - w nadchodzących latach prawdopodobne jest rozszerzenie wskazań do leczenia hipotermią, np. o grupę noworodków o mniejszej dojrzałości. W analizie przyjęto ponadto stopniowy wzrost liczby noworodków leczonych hipotermią w horyzoncie czasowym analizy.

Opinie ekspertów wskazują na możliwość przeszacowania tak estymowanej liczebności populacji docelowej, stąd wyliczenia przedstawiane w niniejszej analizie jako podstawowe należy traktować jako konserwatywne. W zleceniu oceny nie określono precyzyjnie zasad przyszłego rozliczania świadczenia ani jego dokładnej wyceny, co – w połączeniu ze znaczną rozbieżnością pobieżnych ocen

wpływu na budżet przedstawionych przez MZ i NFZ – spowodowało konieczność przeprowadzenia analizy w wariantach zakładających odmienne zasady rozliczania leczenia hipotermią. W analizie nie uwzględniono możliwości zmiany wyceny grup jgp, jakie mogłyby nastąpić po kwalifikacji hipotermii jako świadczenia gwarantowanego ani nie testowano licznych możliwych wariantów przeformułowania warunków kierunkowych, należy mieć również na uwadze, że hipotermia może zostać wyodrębniona jako świadczenie do sumowania przy innej wycenie, niż zaproponowana przez eksperta klinicznego. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne – koszty świadczeń szpitalnych. Nie podejmowano modelowania potencjalnych przyszłych kosztów lub oszczędności związanych z wykazaniem w badaniach klinicznych zmniejszeniem śmiertelności i ryzyka zaburzeń neurorozwojowych w 18 mies. życia leczonych dzieci. Przedstawionych wyników nie należy interpretować poza kontekstem opisanych założeń i ograniczeń.

Oszacowania dodatkowych wydatków NFZ, wynikających z uzyskania przez świadczeniodawców możliwości rozliczania leczenia hipotermią, były zróżnicowane, w zależności od wariantu analizy.

Najwyższe koszty generuje wariant, w którym leczenie hipotermią w każdym przypadku kieruje do rozliczenia hospitalizacji grupą N21 (co wynika przede wszystkim z 550-punktowej różnicy pomiędzy wycenami grup N22 i N21), najniższe – gdy rozliczenie hipotermią kieruje do grupy N22 lub N21 (w zależności od liczby osobodni hospitalizacji), ze względu na fakt, że obecnie wszystkie, lub zdecydowana większość hospitalizacji noworodków w grupie docelowej już rozliczanych jest grupą N22. Wariant zaproponowany przez eksperta klinicznego, w postaci rozliczania hipotermii jako świadczenia do sumowania, wycenionego na 350 punktów rozliczeniowych, wykazuje pośrednią kosztochłonność dla NFZ.

Szczegółowo oszacowania kosztów inkrementalnych w poszczególnych wariantach analizy ukształtowały się następująco:

- Wariant 1 W wariantcie, w którym leczenie hipotermią kieruje, bez względu na czas hospitalizacji, do rozliczenia najwyższej wycenioną grupą N21, inkrementalny koszt finansowania hipotermii oszacowano na 10,6 mln zł (min.: 6,5 mln zł; max.: 19,0 mln zł) w 2013 do 20,1 mln zł (min.: 9,7 mln; max.: 30,8 mln zł) w 2017 roku.
- Wariant 2 W wariantcie, w którym leczenie hipotermią kieruje do rozliczenia grupą N21 (hospitalizacja > 30 dni) lub N22 (hospitalizacja ≤ 30 dni), inkrementalny koszt finansowania hipotermii oszacowano na 0,2 mln zł (min.: 0 zł; max.: 0,6 mln zł) w 2013 do 0,3 mln zł (min.: 0 zł; max.: 0,9 mln zł) w 2017 roku.
- Wariant 3 W wariantcie, w którym leczenie hipotermią jest rozliczane jako świadczenie do sumowania wycenione na 350 punktów rozliczeniowych, inkrementalny koszt finansowania hipotermii oszacowano na 3,4 mln (min.: 2,1 mln zł; max.: 5,9 mln zł) w 2013 do 6,4 mln zł (min.: 3,1 mln; max.: 9,6 mln zł) w 2017 roku.

Wyrażony procentowo przewidywany wzrost wydatków na leczenie szpitalne rozważanej grupy noworodków, w stosunku do kosztów realizacji scenariusza istniejącego, zgodnie z podstawowymi oszacowaniami w 1, 2 i 3 wariantcie analizy (odpowiednio do założonych zasad rozliczania świadczenia), może wynieść w latach 2013-2017 odpowiednio 130-260%, 2-4% lub 40-80%.

Z uwagi na skrócony tryb oceny świadczenia oraz ograniczoną dostępność danych, niektóre założenia analizy oparto na pojedynczych opiniach ekspertów klinicznych lub przyjęto arbitralnie. Do kluczowych założeń obciążonych niepewnością należą m.in. założenia dotyczące obecnego i przyszłego rozkładu hospitalizacji noworodków w grupie docelowej pomiędzy poszczególne jednorodnie grupy pacjentów. Rozpoznanie w klasyfikacji ICD-10 *P21.0 – Ciężka zamartwica urodzeniowa*, obejmuje znacznie szerszą populację, niż noworodki z umiarkowaną lub ciężką encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwinną, spełniające kryteria kwalifikacji do leczenia hipotermią, wobec czego liczebność populacji docelowej oparto na podstawie zagranicznych wskaźników zapadalności, a nie na danych NFZ.

Uwagi do opinii MZ i NFZ

Odnosząc wyniki analizy Agencji do wstępnych oszacowań przedstawionych przez MZ i NFZ, można stwierdzić, że zarówno skutek finansowy przewidywany przez MZ (tj. brak dodatkowych kosztów dla

płatnika świadczeń zdrowotnych), jak i wpływ na budżet szacowany przez NFZ (dodatkowe wydatki rzędu 16 mln zł) może wystąpić skutek przyjęcia określonych zasad rozliczania świadczenia, jednakże innych, niż zostały założone przez autorów cytowanych oszacowań.

Z opinii eksperta klinicznego wynika, że hospitalizacje większości noworodków w grupie docelowej są obecnie rozliczane grupą N22, ponadto należy zauważyć, że rozkład hospitalizacji pomiędzy grupy jgp w populacji docelowej, obejmującej noworodki z umiarkowaną i ciężką ENN najprawdopodobniej nie odpowiada rozkładowi obserwowanemu w całej grupie noworodków z rozpoznaniem P21.0, w której znaczny odsetek hospitalizacji rozliczany jest niżej wycenionymi grupami N23 i N25. Wobec tego założenie, że wszystkie noworodki z rozpoznaniem P21.0 będą kwalifikowane do leczenia hipotermią (w związku z czym grupa N22 przejmie „udziały” grup N23 i N25), na którym oparto opinię NFZ, należy uznać za nieprawidłowe, a przy założonych w cytowanej opinii zasadach rozliczania bardziej prawdopodobny jest skutek w postaci braku lub minimalnych dodatkowych kosztów NFZ. Mało prawdopodobne wydaje się również, aby obecnie wszystkie noworodki z ENN były rozliczane najdrożej wycenianą grupą (tj. N21), co założono w oszacowaniu MZ, ponieważ liczba hospitalizacji rozliczanych grupą N21 w populacji z rozpoznaniem zasadniczym P21.0 jest obecnie, wg danych NFZ, bardzo niewielka. Zatem można przewidywać, że realizacja scenariusza, w którym leczenie hipotermią będzie bezwarunkowo kierowało do rozliczenia grupą N21 spowoduje – przeciwnie do prognozy MZ – wymierny wzrost wydatków z budżetu NFZ.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Kryteria włączenia do przeglądu rekomendacji klinicznych spełniło 11 opracowań wydanych w latach 2010-2012, w tym polskie standardy opieki okołoporodowej (określone Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 września 2012 r.) oraz wytyczne kliniczne/rekomendacje następujących, zagranicznych organizacji/instytucji: *Canadian Pediatric Society* (CPS 2012); komisja przedstawicieli 5 towarzystw naukowych (*Nunnally 2011*) - *American Thoracic Society*, *European Respiratory Society*, *European Society of Intensive Care Medicine* i *Society of Critical Care Medicine*; *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR 2010); Europejska Rada Resuscytacji (ERC 2010); Brytyjska Rada Resuscytacji (RC-UK 2010); *American Heart Society* (AHA 2010); Australijska i Nowozelandzka Rada Resuscytacji (ARC&NZRC 2010); *National Institute for Clinical Health and Excellence* (NICE 2010); *British Association of Perinatal Medicine* (BAPM 2010) oraz *Queensland Government* (QG 2010).

W Polsce, zgodnie z określonymi rozporządzeniem Ministra Zdrowia standardami opieki okołoporodowej, u noworodków urodzonych o czasie, z umiarkowaną lub ciężką encefalopatią ENN należy (o ile to możliwe) zastosować hipotermię leczniczą. Przed i w czasie transportu do ośrodka dysponującego możliwością przeprowadzenia leczniczej hipotermii należy utrzymać temperaturę 34°C (mierzoną w odbycie). Rozporządzenie nie określa innych kryteriów kwalifikacji, czy też bardziej szczegółowych wymogów dotyczących metod chłodzenia.

Na podstawie danych wskazujących na zmniejszenie śmiertelności i ryzyka ciężkiej niepełnosprawności neurorozwojowej w 18-miesięcznej obserwacji oraz potwierdzonego bezpieczeństwa, wszystkie odnalezione zagraniczne wytyczne kliniczne włączone do przeglądu rekomendują stosowanie hipotermii w leczeniu noworodków z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwinną, umiarkowaną do ciężkiej, w ciągu 6 godz. od urodzenia. Według niektórych autorów noworodki z ciężką encefalopatią mają mniejszą szansę odniesienia korzyści z leczenia, niż pacjenci z encefalopatią umiarkowaną.

W większości wytycznych odnośnie resuscytacji hipotermię zalecono do stosowania u noworodków urodzonych w terminie lub blisko terminu („near term”), tj. urodzonych ≥ 35 tyg. ciąży (ILCOR 2010, ERC 2010, RC-UK 2010, QG 2010), ale w innych uwzględnionych dokumentach rekomendowano stosowanie tej procedury od noworodków urodzonych ≥ 36 tyg. ciąży (CPS 2012, AHA 2010, BAPM 2010) lub wyłącznie u urodzonych w terminie (*Nunnally 2011*).

Kwalifikacja do leczenia wymaga spełnienia dodatkowych kryteriów i jest stopniowa, tj. w pierwszym rzędzie weryfikowane są kryteria wystąpienia niedotlenienia, do którego doszło przed lub w trakcie

porodu, następnie, u noworodków spełniających odpowiednią liczbę kryteriów pierwszej grupy, weryfikowane są objawy postępującej encefalopatii. Kryteria podawane przez poszczególne organizacje są zbliżone, ale nieidentyczne; różnice w szczególności dotyczą kryteriów encefalopatii. Zapis elektroencefalogramu z całkowaniem po amplitudzie nie jest wymagany do kwalifikacji, prawidłowy zapis do 6 godz. od urodzenia może jednak stanowić podstawę rozważenia zasadności odstąpienia od prowadzenia hipotermii.

Wśród kryteriów wykluczenia/przeciwwskazań do prowadzenia hipotermii wymieniane są: niska masa urodzeniowa (<1800 gram), duże wady wrodzone lub podejrzewane nieprawidłowości chromosomowe, ciężki uraz głowy lub krwawienie wewnątrzczaszkowe, zagrażające życiu nieprawidłowości układu krążenia lub oddechowego oraz stany wskazujące na daremność leczenia, np. bardzo ciężka, przetrwała encefalopatia, bardzo niskie ciśnienie krwi, ciężka kwasica nieodpowiadająca na leczenie. W rekomendacji NICE zauważono, że w praktyce kwalifikacja noworodków do procedury hipotermii niejednokrotnie nastrocza trudności, w szczególności w odniesieniu do decyzji stosowania tej procedury u niemowląt z lżejszym urazem mózgu oraz niestosowania tej procedury w przypadkach bardzo ciężkiej encefalopatii i chorób współistniejących poważnie pogarszających rokowanie.

Za skuteczne uważane są metody selektywnego chłodzenia głowy oraz chłodzenia całego ciała i żadna z nich nie jest obecnie preferowana. Nie opublikowano dotąd badania z randomizacją pozwalającego bezpośrednio porównać te metody. Poszczególne wytyczne zalecają chłodzenie do następującej temperatury (mierzonej w odbytnicy lub przełyku): 33,5-34,5°C; 33-34°C; oraz 32,5-35,5°C. Podręcznik brytyjskiego rejestru TOBY podaje inną temperaturę docelową dla selektywnego chłodzenia głowy (34,5°C) i chłodzenia całego ciała (33-34°C). Hipotermię należy podtrzymywać przez 72 godz., a ogrzewanie powinno następować powoli.

W dwóch dokumentach hipotermię określono mianem standardu (CPS 2012, QG 2010), w jednym rekomendacje dotyczące hipotermii oznaczono jako silne (ARC&NZRC 2010), w jednym - jako umiarkowane (AHA 2010), w jednym – jako słabe (*Nunnally 2011*). W pozostałych dokumentach nie określono siły rekomendacji.

Odnaleziono 3 rekomendacje finansowe dotyczące stosowania hipotermii w leczeniu encefalopatii noworodków – 2 wydane przez prywatnych ubezpieczycieli działających w USA (*Blue Cross Blue Shield of Michigan 2011* i *Aetna 2012*) i jedną australijskiej instytucji publicznej (*DoH NSW Health 2010*).

Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje finansowe są pozytywne wobec stosowania leczniczej hipotermii u noworodków z umiarkowaną do ciężkiej ENN, spełniających dodatkowe, specyficzne kryteria kwalifikacji. Nie ma natomiast danych uzasadniających chłodzenie noworodków z łagodną ENN lub urodzonych <35 tyg. ciąży; w jednej z rekomendacji zauważa się również, że hipotermia może nie być skuteczna u noworodków, w przypadku których stwierdzono zapalenie błon płodowych i łożyska z zapaleniem naczyń i smółką w płycie kosmówki (na podstawie wyników retrospektywnego badania *Wintermark 2010*). W stanowisku australijskim podkreślono konieczność konsultacji z neonatologiem w ośrodku III st. referencyjności przed rozpoczęciem biernego chłodzenia przed transportem oraz rozpoczynanie aktywnego chłodzenia poza OITN tylko w przypadkach szczególnych (niewystarczający spadek temperatury przy chłodzeniu biernym) i wyłącznie po konsultacji.

W odnalezionych rekomendacjach nie odnoszono się do efektywności kosztów opiniowanego leczenia.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08 listopada 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-OZG-73-26150-4/JC/11), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: hipotermia w leczeniu encefalopatii noworodków, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31 c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 45/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w

sprawie kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego: Hipotermia w leczeniu encefalopatii noworodków.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w sprawie kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego: Hipotermia w leczeniu encefalopatii noworodków.
2. Hipotermia w leczeniu encefalopatii noworodków. Raport skrócony. AOTM-DS-0430-20-2011.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.