



Opinia Prezesa
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
nr 48/2020 z dnia 31 lipca 2020 r.
o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Program polityki
zdrowotnej leczenia niepłodności metodą zapłodnienia
pozaustrojowego dla mieszkańców województwa wielkopolskiego”

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości, pozytywnie opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców województwa wielkopolskiego”, pod warunkiem uwzględnienia wszystkich poniższych uwag.

Uzasadnienie

W ocenie przedmiotowego programu polityki zdrowotnej, prócz opinii Rady Przejrzystości wzięto pod uwagę fakt, iż dotyczy on istotnego problemu zdrowotnego, jakim jest niepłodność. Opiniowany program polityki zdrowotnej jest skierowany do par nieskutecznie starających się o potomstwo. Jako interwencję zaproponowano metodę leczenia o naukowo potwierdzonej skuteczności.

W procesie analitycznym oceniono na ile zaproponowany program wpływa na ograniczenie skutków ww. problemu zdrowotnego, a także na ile opis programu jest spójny i szczegółowy. Wzięto zatem pod uwagę, że projekty programów polityki zdrowotnej w obszarze leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego *in vitro* były w przeszłości wielokrotnie przedmiotem oceny Agencji. W dotychczas wydanych do analogicznych projektów opiniach podkreślano znaczenie zapisów, które są istotne dla poprawnej i uzasadnionej realizacji proponowanych działań. Zapisów tych, dotyczących kluczowych założeń zabrakło w niniejszym projekcie lub ich brzmienie wymaga gruntownej weryfikacji. Stąd w opinii zawarte są istotne zastrzeżenia co do zasadności jego wdrożenia w przedstawionym do oceny brzmieniu.

Wobec powyższego, aby niniejszy program leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego mógł być pozytywnie przyjęty przez Agencję, konieczne jest wprowadzenie wszystkich zawartych w niniejszej opinii uwag. Dopiero to daje możliwość zachowania jego jakości, uzyskania zgodności zapisów z opublikowanymi w przedmiotowym obszarze wytycznymi postępowania, a także uzyskania zgodności z przepisami prawa w tym zakresie. Najważniejsze zastrzeżenia wymieniono poniżej w uzasadnieniu, zaś szczegółowe uwagi dotyczące niezbędnych modyfikacji treści opiniowanego projektu przedstawiono w dalszej części opinii.

- Przedstawiono problem zdrowotny, jednak opis wymaga uzupełnienia w zakresie danych epidemiologicznych.



- Cele oraz mierniki efektywności wymagają przeformułowania w celu zachowania spójności między nimi. Sugestie zmian zawarto w dalszej części opinii.
- Kryteria włączenia i wykluczenia w programie wymagają doprecyzowania i uzupełnienia. W szczególności należy przedstawić zasady kwalifikacji do dawstwa niepartnerskiego.
- Konieczne jest wprowadzenie obowiązku szczegółowego informowania beneficjentów o procedurze kriokonserwacji i zasadach jej finansowania. Program należy uzupełnić o zasady postępowania z kriokonserwowanymi zarodkami po zakończeniu projektu, na wypadek zakończenia działalności biobanku oraz po upływie 20 lat ustawowego obowiązku kriokonserwacji.
- W celu rozwiązania istotnego problemu etycznego powiązanego z kriokonserwacją zarodków, parom należy umożliwić skorzystanie z opcji zamrażania komórek jajowych (witryfikacja komórek jajowych) w miejsce zamrażania zarodków.
- Monitorowanie i ewaluacja wymagają uzupełnienia. Te procesy są istotne dla właściwej oceny realizacji programu i wydatkowania zaplanowanych środków oraz dla oceny efektywności podjętych działań. Sugestie zmian przedstawiono w dalszej części opinii.
- Budżet wymaga uzupełnienia w zakresie kosztów prowadzenia kampanii informacyjnej oraz monitorowania i ewaluacji.

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej dotyczący leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego przygotowany przez województwo Wielkopolskie. Budżet przeznaczony na realizację programu został oszacowany na 300 000 zł, zaś okres realizacji to rok 2020.

Opinia Prezesa Agencji została przygotowana w oparciu o ocenę technologii medycznej proponowanej w ramach programu polityki zdrowotnej zgodnie z kryteriami zawartymi w art. 31a ust. 1 i art. 48 ust. 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.), wraz z oceną założeń projektu programu polityki zdrowotnej, które wspierają efektywność kliniczną i kosztową technologii medycznej planowanej w programie.

Ocena projektu programu polityki zdrowotnej

Znaczenie problemu zdrowotnego

Projekt programu odnosi się do istotnego problemu zdrowotnego, jakim jest niepłodność par w okresie reprodukcyjnym. Problem zdrowotny opisano ogólnikowo. W treści projektu przedstawiono definicję, podział, przyczyny oraz podkreślono istotność tego zjawiska i konieczność podjęcia działań w celu ograniczenia negatywnych skutków.

Opis sytuacji epidemiologicznej przedstawiono w sposób zdawkowy. W treści projektu zaznaczono, że według danych Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii problem niepłodności w Polsce dotyczy od 10% do 16% par. Wskazano, że ok. 1,35-1,5 mln par w Polsce wymaga pomocy lekarskiej w związku z problemem z rozrodem, z czego tylko 50% decyduje się na rozpoczęcie postępowania terapeutycznego. Z tej liczby ok. 2% będzie wymagało procedury zapłodnienia pozaustrojowego (IVF).

W treści projektu nie odniesiono się do map potrzeb zdrowotnych. Takie dane są dostępne i należy uwzględnić je w treści programu. Zgodnie z mapami potrzeb zdrowotnych w zakresie leczenia szpitalnego dla woj. wielkopolskim, w latach 2014-2016 średni współczynnik płodności (liczba urodzeń w danym roku przypadająca na 1 000 kobiet w wieku rozrodczym, tj. 15-49 lat) był 3 najwyższym względem pozostałych województw w Polsce.

Dane WHO wskazują, że w społeczeństwach krajów wysokorozwiniętych niepłodność jest chorobą występującą u ok. 10-12% populacji. Ponadto zgodnie z informacjami Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRiE 2015), w Polsce blisko 15% par (tj. 1,2-1,5 mln) bezskutecznie stara się o dziecko. Z ogólnej liczby niepłodnych par wymagających leczenia, tylko 50% decyduje się na rozpoczęcie postępowania terapeutycznego, z czego ok. 12% podejmie je w danym roku. Z tej liczby ok. 2% będzie wymagało procedury zapłodnienia pozaustrojowego. Zakłada się, że w Polsce zapotrzebowanie na leczenie tą technologią kształtuje się na poziomie 23-25 tys. par rocznie.

Cele i efekty programu

Głównym celem programu jest „poprawa dostępu mieszkańców województwa wielkopolskiego uczestniczących w programie do usług medycznych w zakresie leczenia niepłodności oraz ocena skali zgłaszalności (zapotrzebowania) na wykonanie procedur założonych w programie w populacji docelowej spełniającej kryteria włączenia do programu”. Cel główny powinien być wyraźnie zdefiniowany i precyzyjnie (w odniesieniu do planowanego czasu) wytyczony, a jego osiągnięcie powinno stanowić potwierdzenie skuteczności zaplanowanych działań. Cel główny wymaga przeformułowania tak, aby był on oczekiwanym i docelowym stanem po realizacji programu. Jego brzmienie należy uzupełnić o liczbową wartość docelową, zaś w treści projektu należy zamieścić opis sposobu jej wyznaczenia.

W treści projektu programu zaproponowano 5 celów szczegółowych:

- (1) ograniczenie o 30% zjawiska niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego wśród wszystkich par uczestniczących w programie do końca 2020 r.”;
- (2) „odroczenie płodności u 100% uczestniczek programu przed leczeniem gonadotoksycznym do końca 2020 r.”;
- (3) „obniżenie kosztów usług przewidzianych w programie związanych z zastosowaniem metody zapłodnienia pozaustrojowego do 60% dla wszystkich par uczestniczących w programie do końca 2020 r.”;
- (4) „obniżenie kosztów usług przewidzianych w programie związanych z zamrożeniem komórek jajowych do 50% dla wszystkich uczestniczek programu przed leczeniem gonadotoksycznym przed końcem 2020 r.”;
- (5) „oszacowanie skali potrzeb i zaplanowanie adekwatnych środków finansowych na ewentualną kontynuację programu w kolejnych latach”.

Cele szczegółowe powinny odnosić się do skutków zastosowania interwencji, stanowić uzupełnienie celu głównego, zaś ich osiągnięcie powinno być elementem warunkującym osiągnięcie celu głównego. Podobnie jak cel główny, powinny być mierzalne i możliwe do osiągnięcia w okresie realizacji programu polityki zdrowotnej.

W przypadku celów nr 1, 2 nie wskazano uzasadnienia dla przyjętych wartości docelowych. Cel nr 5 został sformułowany w sposób nieprawidłowy, w postaci działania, nie zaś oczekiwanego efektu podejmowanych interwencji.

W treści projektu programu zaproponowano następujące mierniki efektywności:

- (1) „liczba osób, które zakwalifikowano do udziału w programie i objęto co najmniej jedną usługą przewidzianą w programie”;
- (2) „liczba ciąży w wyniku zapłodnienia in-vitro”;
- (3) „liczba uczestniczek, u których przeprowadzono procedurę mrożenia komórek jajowych przed leczeniem gonadotoksycznym w ramach programu”;
- (4) „wysokość środków finansowych poniesiona przed organizatora w związku z zastosowaniem metody zapłodnienia pozaustrojowego, tj. przekazanych realizatorowi za usługi przewidziane w programie w tym zakresie”;

- (5) „liczba par uczestniczących w programie, które poniosły niższe koszty zastosowania metody zapłodnienia pozaustrojowego”;
- (6) „wysokość środków finansowych poniesiona przed organizatora w związku z zastosowaniem metody zamrożenia komórek jajowych uczestniczek przed leczeniem gonadotoksycznym, tj. przekazanych realizatorowi za usługi przewidziane w programie w tym zakresie”;
- (7) „liczba uczestniczek programu, które poniosły niższe koszty zamrożenia komórek jajowych przed leczeniem gonadotoksycznym”;
- (8) „liczba par, które aplikowały do udziału w programie i spełniały kryteria kwalifikacji, a nie zostały włączone ze względu na wyczerpanie puli miejsc (środków)”.

Należy zaznaczyć, że mierniki powinny umożliwiać obiektywną i precyzyjną ocenę stopnia realizacji wyznaczonych celów oraz powinny być istotnym odzwierciedleniem zdarzeń lub faktów występujących w danym programie, wyrażonych w odpowiednich jednostkach miary. Mierniki muszą dotyczyć rezultatów, nie zaś podjętych działań. Wartości mierników powinny być określane według stanu przed realizacją programu polityki zdrowotnej i po zakończeniu realizacji. Wskaźnik nr 1 nie odnosi się do celów programu, jednak może zostać wykorzystany podczas monitorowania. Wskaźnik nr 2 odnosi się do 1 celu szczegółowego. Wskaźnik nr 3 odnosi się do 2 celu szczegółowego. Wskaźniki nr 4, 5, 6, 7, 8 nie odnoszą się bezpośrednio do celów programu, jednak mogą zostać wykorzystane podczas ewaluacji.

Populacja docelowa

Populację docelową będą stanowić pary (wiek kobiet: 25-40 lat), u których stwierdzono niepłodność kobiety i/lub mężczyzny i wyczerpały się lub nie istnieją inne metody jej leczenia.

Wnioskodawca na podstawie wielkości populacji kobiet w woj. wielkopolskim w wieku 25-40 lat (429 736 osób) przyjął liczbę niepłodnych osób w gminie na 68 758 par. Następnie wskazano, że zgodnie z danymi statystycznymi, do leczenia metodami IFV/ICSI kwalifikuje się 2% niepłodnych par, w związku z czym, potencjalną populację docelową oszacowano na 1375 par. W programie zaznaczono, że przy planowanym budżecie na realizację programu, możliwe będzie przeprowadzenie maksymalnie 58 procedur zapłodnienia pozaustrojowego oraz 5 procedur mrożenia komórek jajowych przed leczeniem gonadotoksycznym.

Kryteria kwalifikacji do programu dotyczące zastosowania metody zapłodnienia pozaustrojowego to:

- wiek 25-40 lat (kobieta) i ukończone 25 lat (mężczyzna);
- zamieszkiwanie na terenie woj. wielkopolskiego (osoby fizyczne mieszkające na terenie woj. wielkopolskiego w rozumieniu Kodeksu cywilnego od 12 miesięcy w chwili aplikowania do programu i/lub mieszkające, zameldowane i rozliczające podatek dochodowy za poprzedni rok na terenie woj. wielkopolskiego);
- wypełniony druk świadomej zgody na udział w programie oraz oświadczenie, że osoby aplikujące nie są obecnie uczestnikami innego programu o podobnym charakterze finansowanym ze środków publicznych lub nie uczestniczyły w podobnym programie w ciągu ostatnich trzech lat;
- stwierdzona i potwierdzona dokumentacją medyczną, bezwzględna przyczyna niepłodności lub nieskuteczne leczenie niepłodności zgodne z rekomendacjami i standardami praktyki lekarskiej w okresie 12 miesięcy poprzedzających zgłoszenie do programu wraz ze wskazaniem do zapłodnienia pozaustrojowego:
 - 1) czynnik jajowodowy: u kobiet z trwałym uszkodzeniem jajowodów; u kobiet zdyskwalifikowanych z leczenia operacyjnego; u kobiet z upośledzoną funkcją jajowodów przy zachowanej drożności lub po operacji mikrochirurgicznej i upływie 2 lat bez ciąży – warunkiem zalecenia oczekiwania jest brak innych czynników mogących mieć wpływ na szansę na ciążę (nieprawidłowe nasienie, wiek kobiety > 35 lat, czas trwania niepłodności < 3 lat, endometrioza, zaburzenia jajeczkowania);

- 2) niepłodność idiopatyczna: jeżeli trwa > 2 lat, wiek kobiety < 35 lat; jeżeli trwa >1 roku, wiek kobiety > 35 lat;
- 3) czynnik męski: całkowita liczba plemników ruchomych < 1 mln wskazane ICSI; liczba plemników ruchomych 1-10 mln w przypadku niepłodności dłuższej niż 2 lata; liczba plemników > 10 mln – tak jak w niepłodności idiopatycznej;
- 4) endometrioza: I, II stopień – tak jak niepłodność idiopatyczna; III, IV stopień – tak jak czynnik jajowodowy;
- 5) brak ciąży po 6 cyklach indukcji jajczkowania; 6) nieudane próby inseminacji domacicznej do 3 cykli.

Kryteria wyłączenia z programu dotyczące zastosowania metody zapłodnienia pozaustrojowego to:

- niespełnienie któregoś z ww. kryteriów kwalifikacji do programu, przeciwwskazania medyczne, przedłożenie realizatorowi przez uczestnika programu pisemnej rezygnacji z udziału w programie lub określone wskazania medyczne: potencjalne ryzyko braku prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy – FSH powyżej 15 mU/mL w 2-3 dniu cyklu lub hormonu antymullerowski AMH poniżej 0,7 ng/mL;
- nieodpowiednia odpowiedź na prawidłowo przeprowadzoną stymulację jajczkowania, czego wyrazem był brak pozyskania komórek jajowych w 2 cyklach stymulacji;
- nawracające utraty ciąż w tym samym związku;
- wady macicy bezwzględnie uniemożliwiające donoszenie ciąży;
- brak macicy.

Kryteria kwalifikacji do programu w zakresie mrożenia komórek jajowych przed zastosowaniem terapii gonadotoksycznej to:

- zamieszkiwanie na terenie woj. wielkopolskiego (osoby fizyczne mieszkające na terenie woj. wielkopolskiego w rozumieniu Kodeksu cywilnego od 12 miesięcy w chwili aplikowania do programu);
- wypełniony druk świadomej zgody na udział w programie oraz oświadczenie, że osoby aplikujące nie są obecnie uczestnikami innego programu o podobnym charakterze finansowanym ze środków publicznych lub nie uczestniczyły w podobnym programie w ciągu ostatnich trzech lat;
- stwierdzona i potwierdzona dokumentacją medyczną choroba nowotworowa lub inna choroba, której leczenie wymaga zastosowania terapii gonadotoksycznej.

Kryteria wyłączenia z programu w zakresie mrożenia komórek jajowych przed zastosowaniem terapii gonadotoksycznej to:

- niespełnienie któregoś z ww. kryteriów kwalifikacji do programu, przeciwwskazania medyczne lub przedłożenie realizatorowi przez uczestnika programu, pisemnej rezygnacji z udziału w dalszych działaniach programu

Większość krajów UE wprowadziła granice wieku do korzystania z procedury *in vitro*. W państwach tych dopuszczalność zapłodnienia *in vitro* zależy od wieku kobiety, przy czym górna granica wieku jest zróżnicowana – między 39. a 50. r.ż. Najczęściej jednak jest to wiek kobiet między 40. a 45. r.ż. Natomiast zgodnie z rekomendacjami NICE 2013 przeprowadzanie procedury zapłodnienia *in vitro* zaleca się u kobiet poniżej 40 r.ż., u których nie doszło do zapłodnienia po 2 latach regularnych i niezabezpieczonych stosunków płciowych lub po 12 cyklach sztucznej inseminacji. Z kolei obowiązująca w Polsce Ustawa z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz. U. 2015 poz. 1087 z późn. zm.) nie określa górnej granicy wieku kobiety, u której planuje się przeprowadzenie ww. zabiegu.

Interwencja

Wśród planowanych interwencji wnioskodawca wskazał realizację akcji informacyjnej, kwalifikacji do programu, procedury zapłodnienia pozaustrojowego oraz mrożenia komórek jajowych przed zastosowaniem terapii gonadotoksycznej.

Procedura zapłodnienia pozaustrojowego

Zgodnie z rekomendacjami NICE 2013 przeprowadzanie IVF zaleca się u kobiet poniżej 40 r.ż., u których nie doszło do zapłodnienia po 2 latach regularnych, niezabezpieczonych stosunków płciowych lub po 12 cyklach sztucznej inseminacji. Z kolei obowiązująca w Polsce Ustawa o leczeniu niepłodności nie określa górnej granicy wieku kobiety, u której planuje się przeprowadzenie ww. zabiegu.

Udział w programie będzie gwarantował uczestnikom możliwość skorzystania z trzech zindywidualizowanych procedur zapłodnienia pozaustrojowego. Wnioskodawca wskazuje, że po zakwalifikowaniu pary do programu, zostaną jej wykonane badania zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2015 r. w sprawie wymagań zdrowotnych dla kandydata na dawcę komórek rozrodczych w celu dawstwa partnerskiego i dawstwa innego niż partnerskie oraz dla biorczyni komórek rozrodczych i zarodków oraz szczegółowych warunków pobierania komórek rozrodczych w celu zastosowania w procedurze medycznie wspomaganej prokreacji. Realizacja programu w zakresie zapłodnienia pozaustrojowego będzie składała się z dwóch części: klinicznej i biotechnologicznej. W ramach części klinicznej planowane jest przeprowadzenie: porad lekarskich, badania USG w celu oceny procesu stymulacji jajczkowania, badania estradiolu i progesteronu w celu oceny endokrynnej funkcji rozwijających się pęcherzyków Graafa, punkcji jajników w celu pobrania komórek jajowych, znieczulenia anestetycznego, badania w kierunku chorób zakaźnych. Z kolei w części biotechnologicznej zaplanowano: preparatykę nasienia, zapłodnienie IVF/ICSI, transfer zarodków do macicy oraz przygotowanie zarodków do przechowywania – kriokonserwację.

Projekt należy uzupełnić o opis zasad kwalifikacji dawców gamet do dawstwa niepartnerskiego oraz procedury adopcji zarodków.

Należy zaznaczyć, że wytyczne wskazują na konieczność przeprowadzenia diagnostyki niepłodności przed wykonaniem zapłodnienia pozaustrojowego (PTMR/PTG 2018, NICE 2013). Kwestia ta została uwzględniona w ocenianym projekcie programu.

Wnioskodawca zaznacza, że „zastosowana metoda zapłodnienia, liczba zapładnianych komórek jajowych, liczba transferowanych zarodków oraz czas transferu zarodków do macicy powinny być uzależnione od wskazań do procedury, potencjału rozrodczego i wieku kobiety oraz wyników embriologicznych, a także być zgodna z ustawą z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności”.

Wnioskodawca określił, że „w jednym cyklu stymulowanego jajczkowania można zapłodnić do sześciu komórek jajowych u kobiet do ukończenia 35 roku życia. Natomiast u pary, gdzie kobieta jest w wieku <35 lat oraz występują udokumentowane parametry obniżonego potencjału rozrodczego oraz po dwóch nieudanych próbach związanych z zapłodnieniem 6 komórek, dopuszcza się możliwość zapłodnienia wszystkich uzyskanych komórek. U kobiet powyżej 35 roku życia nie ogranicza się liczby zapładnianych komórek jajowych”. Nie są to stwierdzenia prawidłowe, gdyż Ustawa z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. 2020 poz. 442) określa, że „w przypadku zapłodnienia pozaustrojowego dopuszcza się zapłodnienie nie więcej niż sześciu żeńskich komórek rozrodczych, chyba, że ukończenie przez biorczynię 35 r.ż. lub wskazania medyczne wynikające z choroby współistniejącej z niepłodnością lub dwukrotnego wcześniejszego leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego uzasadniają zapłodnienie większej ich liczby”.

W treści projektu programu zamieszczono informację, że „zaleca się transferowanie jednego zarodka, a jedynie w uzasadnionych klinicznie przypadkach dopuszcza się transfer dwóch zarodków”. Odnalezione wytyczne zalecają transfer pojedynczego zarodka, ze względu na bezpieczeństwo położnicze kobiety i płodu oraz uniknięcie ryzyka ciąży mnogich (ACOG 2016, IFFS 2015A, SOGC 2014, EBCOG 2014). W programie wskazano również, że „zarodki o prawidłowym rozwoju, które nie zostały przeniesione do macicy, przechowuje się do czasu ich wykorzystania”.

Zgodnie z rekomendacjami PTMR/PTG 2018 zaplanowana przez wnioskodawcę procedura zapłodnienia pozaustrojowego (IVF, ICSI) ma udowodnioną, najwyższą skuteczność spośród wszystkich metod wspomaganego rozrodu. Z kolei jeden z ekspertów podkreśla, że istnieją sytuacje kliniczne, w których dla zapłodnienia pozaustrojowego nie ma alternatywy terapeutycznej (a niezastosowanie tej metody spowoduje, że para pozostanie bezdzietna). Technika ICSI stanowi skuteczną metodę leczenia niepłodności wynikającej z czynnika męskiego (NICE 2013, ASRM/SART 2012). Dodatkowo leczenie przy zastosowaniu ICSI należy rozważyć u par wśród których wcześniejsze cykle leczenia w ramach IVF skutkowało nieudanym zapłodnieniem (NICE 2013).

W programie zaznaczono, że koszty przechowywania zarodków i kriotransferów nie są finansowane w ramach programu. Koszty te mają zostać pokryte przez parę uczestniczącą w programie. W przypadku, gdy ze względu medycznych nie dojdzie do transferu „świeżych zarodków” do macicy, w ramach programu będzie sfinansowany transfer rozmrożonych zarodków.

Warto zaznaczyć, że leczenie niepłodności powinno być uzupełnione odpowiednim poradnictwem (co zostało uwzględnione przez wnioskodawcę) obejmującym m.in.:

- kwestię ryzyka okołoporodowego wynikającego ze stosowania ART oraz ryzyka wynikającego z zachodzenia w ciążę mnogie (ACOG 2016, IFFS 2015A, IFFS 2014, SOGC 2014);
- wyjaśnianie dostępnych opcji terapeutycznych, rezultatów leczenia, możliwość przedyskutowania wątpliwości w celu podjęcia świadomej decyzji (NHMRC 2017, ESHRE 2015, EBCOG 2014, NICE 2013);
- specjalistyczną opiekę psychologiczną lub informacje o sposobach uzyskania tego typu opieki (NHMRC 2017, ESHRE 2015, NICE 2013);
- informacje o stylu życia i innych czynnikach, które mogą negatywnie wpłynąć na zdrowie reprodukcyjne (np. wiek, BMI, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu itp.) (ESHRE 2015, ACOG/ASRM 2014, SOGC 2014, NICE 2013).

Leczenie niepłodności w drodze zapłodnienia pozaustrojowego nie jest obecnie w Polsce finansowane w ramach świadczeń gwarantowanych. Należy jednak wskazać, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. z 2016 r. poz. 357), w ramach zabiegów w zakresie układu rozrodczego kobiety przeprowadzana jest m.in. „sztuczna inseminacja”.

Wnioskodawca zaznacza, że po zakończonej procedurze zapłodnienia pozaustrojowego, pacjentka zgłasza się na wizytę lekarską w celu oceny skuteczności zabiegu i wykonuje badanie Beta hCG z krwi. Ludzka gonadotropina kosmówkowa (CG) należy do rodziny glikoprotein, do której zaliczane są także LH, FSH i TSH zbudowanych z dwóch podjednostek: wspólnej dla wszystkich podjednostki alfa i warunkującej specyficzność podjednostki beta. Ludzka gonadotropina kosmówkowa produkowana jest przez komórki syncytiotrofoblastu. Hormon wywiera wpływ na szereg procesów związanych z tworzeniem kosmówki, implantacją, angiogenezą i zapobieganiem apoptozie ciała żółtego. Poziom CG w surowicy krwi wykorzystywany jest do monitorowania przebiegu ciąży i jej zaburzeń. Należy zaznaczyć, że to badanie znajduje się w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Mrożenie komórek jajowych przed zastosowaniem terapii gonadotoksycznej

Wnioskodawca wskazał, że „realizacja programu dla uczestniczek, u których z powodu choroby nowotworowej lub innej choroby uszkadzającej płodność należy zastosować terapię gonadotoksyczną, będzie polegała na pobraniu maksymalnej liczby komórek jajowych przy zachowaniu bezpieczeństwa pacjentki i ich zamrożenie. Koszty przechowywania zamrożonych komórek jajowych nie są finansowane w ramach programu”.

Zgodnie z Ustawą z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności możliwe jest zabezpieczenie płodności na przyszłość, które obejmuje działania medyczne podejmowane w celu zabezpieczenia zdolności płodzenia w przypadku niebezpieczeństwa utraty albo istotnego upośledzenia zdolności

płodzenia na skutek choroby, urazu lub leczenia. Ustawa określa szereg warunków, które muszą zostać spełnione przed pobraniem komórek rozrodczych od dawcy.

Po zakwalifikowaniu uczestniczki do programu mają zostać wykonane badania zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2015 r. w sprawie wymagań zdrowotnych dla kandydata na dawcę komórek rozrodczych w celu dawstwa partnerskiego i dawstwa innego niż partnerskie oraz dla biorczynie komórek rozrodczych i zarodków oraz szczegółowych warunków pobierania komórek rozrodczych w celu zastosowania w procedurze medycznie wspomagannej prokreacji. Planowane jest przeprowadzenie: porad lekarskich, badania USG w celu oceny procesu stymulacji jajczkowania, badania estradiolu i progesteronu w celu oceny endokrynnej funkcji rozwijających się pęcherzyków Graafa, punkcji jajników w celu pobrania komórek jajowych, znieczulenia anestetycznego oraz przygotowanie zarodków do przechowywania – kriokonserwacji.

Według wytycznych ASRM_SART 2006, chemioterapia i radioterapia stanowią znaczne ryzyko dla przyszłej płodności kobiet. Na podstawie wytycznych NICE 2013 stwierdza się, że kriokonserwacja powinna być dostępna w wypadku, gdy leczenie u kobiety może doprowadzić do zaniku jej naturalnej płodności (także jeśli występuje jedynie ryzyko), jednak w niektórych przypadkach szczególnemu rozważeniu powinno podlegać bezpieczeństwo i wykonalność tego procesu. Należy zaproponować zamrożenie oocytów bądź embrionów kobietom w wieku reprodukcyjnym (w tym dorastającym dziewczętom), przygotowywanym są do leczenia nowotworu, które prawdopodobnie powoduje ich niepłodność, jeżeli są w wystarczająco dobrym zdrowiu by przejść stymulację jajników oraz zebranie komórek jajowych.

Wytyczne NICE 2013 określają, że w ogólnej populacji, a w szczególności u kobiet, górny limit wieku dla zastosowania kriokonserwacji i użycia zamrożonych materiałów u pacjentów z nowotworem jest uzależniony od czynników biologicznych. Leczenie nowotworów może wywołać u kobiet wczesną menopauzę, dlatego też czynnik ten powinien być szczegółowo przedyskutowany. Dodatkowo w każdej strategii kriokonserwacji powinny być uwzględnione: stopień ciężkości przebiegu choroby nowotworowej i ramy czasowe leczenia.

Odpowiedzialność spoczywa również na kadrze medycznej. Osoby pracujące w sektorze ochrony zdrowia powinny zdawać sobie sprawę z trudności związanych z właściwym informowaniem pacjentów o kriokonserwacji, podczas gdy są poddawani leczeniu na nowotwór (NICE 2013).

Mrożenie komórek jajowych przed zastosowaniem terapii gonadotoksycznej nie jest obecnie w Polsce finansowane w ramach świadczeń gwarantowanych.

Leczenie niepłodności powinno być uzupełnione odpowiednim poradnictwem. Proponowany zakres tematyczny poradnictwa został przedstawiony w części opinii poświęconej ocenie technologii medycznej.

W programie nie przewidziano możliwości zastosowania opcjonalnej zamrażania komórek jajowych (witryfikacja komórek jajowych), która eliminuje problem etyczny związany z kriokonserwacją zarodków.

Monitorowanie i ewaluacja

Projekt programu zakłada przeprowadzenie jego monitorowania i ewaluacji. Należy pamiętać, że monitorowanie i ewaluacja są istotnymi elementami programu, które umożliwiają bieżącą ocenę jego przebiegu oraz określenie wpływu programu na sytuację społeczną i zdrowotną w perspektywie wieloletniej. Monitorowanie jest procesem zbierania danych o realizacji programu i służy kontrolowaniu ich przebiegu i postępu. Ewaluacja natomiast jest analizą danych z PPZ, realizowaną w celu oceny efektów prowadzonych działań.

Zgodnie z treścią projektu ocena zgłaszalności do programu odbywać się będzie na podstawie rejestru osób aplikujących do programu. Nie przytoczono żadnych wskaźników odnoszących się do oceny zgłaszalności. W punkcie dot. mierników efektywności wnioskodawca przedstawia wskaźnik mający

zastosowanie podczas procesu monitorowania, tj. „liczba osób, które zakwalifikowano do udziału w programie i objęto co najmniej jedną usługą przewidzianą w programie”.

Ocena jakości świadczeń prowadzona będzie w oparciu o analizę ankiet satysfakcji uczestników programu. Do projektu załączono wzór ankiety, który nie budzi zastrzeżeń analityka.

Ocena efektywności programu zostanie przeprowadzona na podstawie analizy mierników efektywności. Należy wskazać, że do ewaluacji można wykorzystać tylko część zaproponowanych wskaźników w punkcie dot. mierników efektywności, tj. „wysokość środków finansowych poniesiona przed organizatora w związku z zastosowaniem metody zapłodnienia pozaustrojowego tj. przekazanych realizatorowi za usługi przewidziane w programie w tym zakresie”, „liczba par uczestniczących w programie, które poniosły niższe koszty zastosowania metody zapłodnienia pozaustrojowego”, „wysokość środków finansowych poniesiona przed organizatora w związku z zastosowaniem metody zamrożenia komórek jajowych uczestniczek przed leczeniem gonadotoksycznym tj. przekazanych realizatorowi za usługi przewidziane w programie w tym zakresie”, „liczba uczestniczek programu, które poniosły niższe koszty zamrożenia komórek jajowych przed leczeniem gonadotoksycznym” oraz „liczba par, które aplikowały do udziału w programie i spełniały kryteria kwalifikacji, a nie zostały włączone ze względu na wyczerpanie puli miejsc (środków)”. Zaproponowane wskaźniki odnoszą się w większości do kosztów poniesionych przez uczestników programu. Ewaluacja programu powinna opierać się na porównaniu stanu sprzed wprowadzenia działań w ramach programu, a stanem po jego zakończeniu, co nie zostało uwzględnione w projekcie programu. W związku z tym, nie będzie możliwa kompleksowa ocena efektywności podjętych działań.

Warunki realizacji

Wnioskodawca opisał w sposób szczegółowy etapy i działania podejmowane w ramach programu. Pierwszym etapem będzie wybór realizatorów programu w drodze konkursu ofert. Drugim etapem będzie przeprowadzenie kampanii informacyjnej. Kolejnym etapem będzie kwalifikacja par do programu oraz realizacja świadczeń medycznych przewidzianych w programie. Na zakończenie zostanie przeprowadzone monitorowanie i ewaluacja.

W projekcie określono w sposób szczegółowy warunki dotyczące personelu, wyposażenia i warunków lokalowych.

W projekcie w sposób ogólny określono warunki dotyczące personelu, wyposażenia i warunków lokalowych. Opisy wymagają doprecyzowania, aby zagwarantować wysoką jakość świadczeń.

Realizator programu zostanie wybrany na podstawie procedury otwartego konkursu ofert, co jest zgodne z zapisami ustawowymi.

Wnioskodawca wskazał, że uczestnikom programu będzie przysługiwać dofinansowanie do procedury zapłodnienia pozaustrojowego w wysokości 5 000 zł oraz w wysokości 2 000 zł do procedury mrożenia komórek jajowych dla kobiet przed leczeniem gonadotoksycznym.

W projekcie programu oszacowano koszt jednej procedury zapłodnienia pozaustrojowego na 9 784 zł oraz koszt jednej procedury mrożenia komórek jajowych dla kobiet przed leczeniem gonadotoksycznym na 4 262 zł.

W programie przewiduje się przeprowadzenie 58 procedur zapłodnienia pozaustrojowego oraz 5 procedur mrożenia komórek jajowych kobiet przed leczeniem gonadotoksycznym. Wnioskodawca wskazał, że całkowity koszt programu wyniesie 300 000 zł. Program będzie finansowany ze środków budżetu woj. wielkopolskiego.

Wnioski z oceny technologii medycznej przeprowadzonej przez Agencję

Problem zdrowotny

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) określiła niepłodność jako chorobę społeczną. Powszechnie przyjęto definicję niepłodności jako brak ciąży pomimo regularnych stosunków płciowych (4-5 w tyg.), utrzymywanych powyżej 12 miesięcy, bez stosowania jakichkolwiek metod antykoncepcyjnych.

Do żeńskich czynników niepłodności można zaliczyć: szyjkowy czynnik niepłodności, maciczny czynnik niepłodności, jajowodowy czynnik niepłodności, endometriozę, jajnikowy czynnik niepłodności, wiek, zaburzenia endokrynologiczne.

Na płodność męską wpływają następujące wady narządów płciowych: anorchia, monorchia, poliorchia, dysgenezja jądra, wnetrostwo, stulejka, krótkie wędzidełko, wierzchniactwo, spodziectwo, wrodzony brak nasieniowodów i najądrzy, stwardnienie włókniste prącia, wodniak jądra, żylaki powrózka nasiennego, a także stany zapalne narządów płciowych, zapalenia gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych i leukocytospermia.

Alternatywne świadczenia

Leczenie niepłodności w drodze zapłodnienia pozaustrojowego nie jest obecnie w Polsce finansowane w ramach świadczeń gwarantowanych. Należy jednak wskazać, że leczenie niepłodności znajduje się w wykazie świadczeń gwarantowanych w ramach leczenia ambulatoryjnego oraz szpitalnego.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. z 2016 r. poz. 357), w ramach zabiegów w zakresie układu rozrodczego kobiety przeprowadzana jest m.in. „sztuczna inseminacja”. Natomiast w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2017 r. poz. 2295) wymieniono m.in. „niepłodność kobieca pochodzenia jajowodowego”, „niepłodność kobieca pochodzenia macicznego”, „niepłodność kobieca pochodzenia szyjkowego”, „niepłodność kobieca związana z czynnikami męskimi”, „niepłodność kobieca innego pochodzenia” oraz „niepłodność kobieca, nieokreślona”.

Ministerstwo Zdrowia realizuje „Program kompleksowej ochrony zdrowia prokreacyjnego w Polsce w latach 2016-2020”. Program ten skierowany jest do par pozostających w związku małżeńskim lub pozostających we wspólnym pożyciu, wcześniej niediagnozowanych w kierunku niepłodności, które podejrzewają u siebie problem z zajściem w ciążę i zakłada utworzenie sieci referencyjnych ośrodków leczenia niepłodności. Ośrodki te mają być odpowiedzialne m.in. za działania edukacyjne, kompleksową diagnostykę uczestników, opiekę psychologiczną, skierowanie do dalszego leczenia i monitorowanie jego postępów. W ramach programu zaplanowano również realizację działań edukacyjnych dla pracowników systemu opieki zdrowotnej (lekarzy POZ, lekarzy specjalistów z zakresu położnictwa i ginekologii oraz położnych) w zakresie zdrowia prokreacyjnego i standardów leczenia niepłodności. Ponadto założono utworzenie Banku Tkanek Germinalnych, w którym przechowywane będą tkanki jajnikowe dziewczynek przed okresem pokwitania oraz kobiet w wieku rozrodczym z rozpoznaną chorobą nowotworową, które zostały skierowane do leczenia chemio- lub radioterapeutycznego mogącego wpłynąć na płodność.

Ocena technologii medycznej

Zgodnie z opiniami ekspertów programy z zakresu leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego powinny być w kraju prowadzone i finansowane ze względu na niekorzystne tendencje demograficzne. W opinii ekspertów metoda zapłodnienia pozaustrojowego jest metodą o udowodnionej najwyższej skuteczności terapeutycznej spośród wszystkich w leczeniu niepłodności. Eksperci zwracają uwagę na fakt, iż istnieje wiele sytuacji klinicznych w leczeniu niepłodności, w których dla zapłodnienia pozaustrojowego nie ma alternatywy terapeutycznej. Brak wdrożenia leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego powodować będzie utrzymywanie się bezdzietności i w konsekwencji pogarszanie się psychicznego i emocjonalnego stanu zdrowia bezpłodnej kobiety i pary.

Zgodnie z rekomendacjami PTMR/PTG 2018 procedura zapłodnienia pozaustrojowego (ang. *in vitro fertilization* – IVF; ang. *intracytoplasmic sperm injection* – ICSI) ma udowodnioną, najwyższą skuteczność spośród wszystkich metod wspomaganego rozrodu. Z kolei jeden z ekspertów podkreśla,

że istnieją sytuacje kliniczne, w których dla zapłodnienia pozaustrojowego nie ma alternatywy terapeutycznej (a niezastosowanie tej metody spowoduje, że para pozostanie bezdzietna). Technika ICSI stanowi skuteczną metodę leczenia niepłodności wynikającej z czynnika męskiego (NICE 2013, ASRM/SART 2012). Dodatkowo leczenie przy zastosowaniu ICSI należy rozważyć u par wśród których wcześniejsze cykle leczenia w ramach IVF skutkowało nieudanym zapłodnieniem (NICE 2013).

Zgodnie z rekomendacjami NICE 2013 zaleca się przeprowadzenie IVF u kobiet w wieku poniżej 40 r.ż., u których nie doszło do zapłodnienia po 2 latach regularnych, niezabezpieczonych stosunków płciowych lub po 12 cyklach sztucznej inseminacji (przy czym 6 lub więcej inseminacji domacicznych) – 3 pełne cykle IVF z lub bez ICSI (jeżeli kobieta osiągnie 40 r.ż. w trakcie leczenia, należy ukończyć trwający cykl, ale nie należy proponować dalszych cykli). Dodatkowo w przypadku kobiet między 40 a 42 r.ż. spełniających ww. warunki, NICE zaleca zaproponowanie 1 pełnego cyklu IVF z lub bez ICSI, jeśli zostaną łącznie spełnione następujące warunki: kobiety te nie leczyły się wcześniej przy zastosowaniu IVF; brak dowodów na występowanie niskiej rezerwy jajnikowej; oraz przedyskutowano dodatkowe konsekwencje wynikające z IVF i ciąży w tym wieku. Ponadto NICE wskazuje inne aspekty leczenia niepłodności (m.in. czynniki wpływające na IVF, historia ciąży, styl życia) oraz podkreśla wpływ czynników psychologicznych na problemy z dzietnością.

Prowadzeniu procedur IVF powinno towarzyszyć poradnictwo, którego zakres powinien objąć m.in.:

- kwestię ryzyka okołoporodowego wynikającego ze stosowania ART oraz ryzyka wynikającego z zachodzenia w ciążę mnogie (ACOG 2016, IFFS 2015A, IFFS 2014, SOGC 2014);
- wyjaśnianie dostępnych opcji terapeutycznych, rezultatów leczenia, możliwość przedyskutowania wątpliwości w celu podjęcia świadomej decyzji (NHMRC 2017, ESHRE 2015, EBCOG 2014, NICE 2013);
- specjalistyczną opiekę psychologiczną lub informacje o sposobach uzyskania tego typu opieki (NHMRC 2017, ESHRE 2015, NICE 2013);
- informacje o stylu życia i innych czynnikach, które mogą negatywnie wpłynąć na zdrowie reprodukcyjne (np. wiek, BMI, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu itp.) (ESHRE 2015, ACOG/ASRM 2014, SOGC 2014, NICE 2013);
- płodność zarówno kobieca jak i męska obniżają się z wiekiem, przy czym płodność męska obniża się w mniejszym stopniu (NICE 2013); parom, w których mężczyzna jest w wieku powyżej 50 r.ż. należy udzielić porady w zakresie istnienia zwiększonego ryzyka wystąpienia wad u dziecka ze względu na wiek ojca (IFFS 2014).

Wytyczne (m.in. The Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada 2006, The American College of Obstetricians and Gynecologist 2007) zgodnie wskazują, że z technikami wspomaganego rozrodu wiąże się wysokie ryzyko mnogiej ciąży, o czym bezpłodne pary powinny być informowane. Zwiększone ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej przekłada się na ryzyko zwiększonej umieralności okołoporodowej, przedwczesnego porodu, niższej wagi urodzeniowej, nadciśnienia w ciąży, oderwania się łożyska i łożyska przodującego. Niemniej jednak ryzyko umieralności okołoporodowej jest niższe w przebiegu ciąż bliźniaczych uzyskanych jako skutek zastosowania ART niż w przypadku spontanicznych ciąż bliźniaczych (II-2A).

W wytycznych wskazuje się również kryteria kwalifikacji do leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego:

1. Czynniki jajowodowy

- u pacjentek z trwałym uszkodzeniem jajowodów;
- u pacjentek zdyskwalifikowanych do leczenia operacyjnego;
- u pacjentek z upośledzoną funkcją jajowodów przy zachowanej drożności lub po operacji mikrochirurgicznej i upływie 2 lat bez ciąży. Warunkiem zalecenia oczekiwania jest brak innych

czynników mogących mieć wpływ na szansę na ciążę (nieprawidłowe nasienie, wiek kobiety >35 lat, czas trwania niepłodności <3 lat, endometrioza, zaburzenia jajczkowania).

2. Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia

- jeżeli trwa >3 lat;
- jeżeli wiek pacjentki >35 lat – szybciej.

3. Czynniki męskie

- całkowita liczba plemników ruchomych <1 mln wskazane ICSI;
- liczba plemników ruchomych 1-10 mln w przypadku niepłodności dłuższej niż 2 lata;
- liczba plemników >10 mln – tak jak w niepłodności idiopatycznej.

4. Endometrioza

- I, II stopień – tak jak niepłodność niewyjaśniona;
- III, IV stopień – tak jak czynnik jajowodowy.

5. Zaburzenia hormonalne – 12 cykli stymulowanych bez efektu

6. Nieudane próby inseminacji domacicznej

- max 6 prób <35 roku życia;
- 4 próby >35 roku życia.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, opiniuję, jak na wstępie.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.532020 pn. „Program polityki zdrowotnej leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców województwa wielkopolskiego” realizowany przez: województwo wielkopolskie, Warszawa, lipiec 2020; Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy z zakresu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu (ART) – wspólne podstawy oceny”, styczeń 2018 r. oraz Opinii Rady Przejrzystości nr 177/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców województwa wielkopolskiego”.