



**Opinia Prezesa**  
**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**nr 90/2020 z dnia 21 grudnia 2020 r.**  
**o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Dofinansowanie**  
**do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego**  
**dla mieszkańców miasta Lublin”**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości, pozytywnie opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej „Dofinansowanie do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Lublin” pod warunkiem uwzględnienia poniższych uwag.

**Uzasadnienie**

Program polityki zdrowotnej dotyczy istotnego problemu zdrowotnego, jakim jest niepłodność. Opiniowany program polityki zdrowotnej jest skierowany do par nieskutecznie starających się o potomstwo. W projekcie jako interwencję zaproponowano metodę leczenia o naukowo potwierdzonej skuteczności, a opisane działania są zbieżne z innymi realizowanymi dotychczas w Polsce.

Pod uwagę wzięto, że populacja docelowa oraz interwencje zostały zaplanowane w sposób zgodny z wytycznymi towarzystw naukowych, a działania kierowane są do par, u których zdiagnozowano niepłodność, a jednocześnie inne możliwości terapeutyczne nie istnieją lub zostały wyczerpane.

Przedstawione kryteria włączenia i wyłączenia z programu wymagają doprecyzowania tak, aby uwzględniały poszczególne grupy świadczeniobiorców. W szczególności projekt należy uzupełnić o zasady kwalifikacji dawców gamet do dawstwa innego niż partnerskie, a także do procedury adopcji zarodków.

Cele oraz powiązane z nimi mierniki efektywności wymagają przeformułowania zgodnie z uwagami w dalszej części opinii.

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), co należy uwzględnić w treści projektu.

W ramach PPZ ma być prowadzona „kriokonserwacja komórek jajowych u pacjentek przed leczeniem gonadotoksycznym”. Nie wskazano jednak szczegółów w tym zakresie, zaś omawianej procedury nie uwzględniono w budżecie programu. Nieścisłości te należy skorygować.

Należy wprowadzić obowiązek szczegółowego informowania beneficjentów przez realizatora o procedurze kriokonserwacji i zasadach jej finansowania, w tym wskazanie liczby komórek



jajowych poddawanych zapłodnieniu, pozwalającej określić liczbę zarodków nadliczbowych poddawanych 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.

Ewaluacja powinna opierać się na porównaniu stanu po realizacji działań względem stanu sprzed rozpoczęcia programu, co nie zostało uwzględnione w projekcie i powinno zostać skorygowane.

### **Przedmiot opinii**

Przedmiotem oceny jest projekt PPZ przesłany przez miasto Lublin w zakresie leczenia niepłodności, zakładający przeprowadzenie procedury zapłodnienia pozaustrojowego. Populację docelową będą stanowiły pary (wiek kobiet: 25-40 lat), pozostające w związku małżeńskim lub partnerskim, które nie zachodzą w ciążę, przeszły postępowanie diagnostyczne i w uzasadnionych wskazaniach przeszły leczenie bez efektu. Dodatkowo adresatem programu będą pacjentki przed leczeniem gonadotoksycznym w celu zabezpieczenia płodności. W zależności od możliwości finansowych gminy wnioskodawca zakłada dwa warianty finansowania. W pierwszym wariantcie uczestnikom przysługuje dofinansowanie do maksymalnie 3 procedur zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego w wysokości do 5 000 zł każda, nie więcej niż 80% kosztów całej procedury biotechnologicznej. W drugim wariantcie uczestnikom przysługuje dofinansowanie do maksymalnie 2 procedur zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego w wysokości do 5 000 zł każda, nie więcej niż 80% kosztów całej procedury biotechnologicznej. Okres realizacji programu został wyznaczony na lata 2021-2023. Koszt całkowity został oszacowany na 5 570 000 zł w I wariantcie oraz 3 770 000 zł w drugim wariantcie. Program finansowany będzie ze środków budżetu miasta Lublin.

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. 2020 poz. 1398 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 zdawkowo. Przedstawiono definicję oraz podkreślono istotność tego zjawiska. Wskazano na konieczność przekazywania niepłodnym parom informacji o możliwościach diagnostycznych i terapeutycznych. Podkreślono, że pary borykające się z problemem niepłodności powinny uzyskać pomoc w kwestiach medycznych oraz psychologicznych i społecznych.

Problemu niepłodności nie uwzględniono w priorytetach zdrowotnych określonych w Rozporządzeniu MZ z dn. 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. z 2018 r., poz. 469).

W sposób zdawkowy opisano sytuację epidemiologiczną korespondującą z problemem zdrowotnym. Przedstawiono dane światowe i ogólnopolskie. Wskazano, że wg danych WHO 60-80 mln par na świecie dotkniętych jest stale lub okresowo problemem niepłodności. Podkreślono, że w społeczeństwach krajów wysoko rozwiniętych częstość niepłodności jest szacowana na 10-12% populacji. W projekcie zaznaczono, że w Polsce pomimo braku dokładnych badań populacyjnych odsetek jest podobny, a wielkość populacji dotkniętej problemem niepłodności wynosi około 1,2-1,3 mln par. Nie odniesiono się do Map potrzeb zdrowotnych, co należy uzupełnić.

#### Cele i efekty programu

Głównym celem programu jest „poprawa dostępu dla mieszkańców Miasta Lublin do świadczeń zdrowotnych w zakresie leczenia niepłodności w latach 2021-2023, poprzez przeprowadzenie procedur

zapłodnienia pozaustrojowego dla 370 par”. Cel główny powinien być wyraźnie zdefiniowany, precyzyjnie sformułowany i wytyczony w czasie. Jego osiągnięcie powinno stanowić potwierdzenie skuteczności planowanych działań, czyli prowadzić do wykrywania i realizowania określonych potrzeb zdrowotnych oraz do poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców. Sposób sformułowania celu głównego budzi pewne wątpliwości. Cel główny powinien odnosić się do efektów uzyskiwanych w programie, którym w przypadku przedmiotowego problemu zdrowotnego będzie określona liczba urodzeń żywych. Tym samym brzmienie celu głównego wymaga korekty.

W treści projektu programu zaproponowano następujące cele szczegółowe:

- (1) *„ograniczenie zjawiska niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego, wśród wszystkich par uczestniczących w programie do końca 2023 r. poprzez uzyskanie minimum 50% średniej skuteczności cyklu zapłodnienia pozaustrojowego, obejmującego: jedną stymulację hormonalną zakończoną pobraniem komórek jajowych, zapłodnieniem i hodowlą zarodków, które są kolejno transferowane w ramach embriotransferów (zarodków świeżych oraz zarodków rozmrożonych) aż do uzyskania ciąży klinicznej”;*
- (2) *„poprawa sytuacji demograficznej w Mieście Lublin, poprzez uzyskanie minimum 185 żywych urodzeń w wyniku realizacji programu”.*

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. Cel szczegółowy nr 1 odnosi się do efektu interwencji, co jest podejściem właściwym. Jednocześnie jego brzmienie jest nadmiernie skomplikowane na skutek odniesienia się do wielu etapów i różnych wariantów. Zaleca się, aby treść celu rozdzielić na kilka celów szczegółowych, których realizację będzie można rozpatrywać indywidualnie. Cel szczegółowy nr 2 odnosi się do efektu programu, czyli uzyskanej liczby urodzeń żywych. Cel ten stanowić powinien cel główny programu. Jednocześnie należy podkreślić, że jest mało prawdopodobnym, aby narodziny 185 dzieci w istotny sposób poprawiły sytuację demograficzną w mieście Lublin.

W treści projektu programu zaproponowano następujące mierniki efektywności interwencji:

- (1) *„liczba par, które skorzystały z leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego”;*
- (2) *„liczba ciąż klinicznych uzyskanych w wyniku zastosowania procedur zapłodnienia pozaustrojowego przewidzianych w programie”;*
- (3) *„liczba żywych urodzeń w ramach programu”.*

Mierniki efektywności 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. Miernik efektywności nr 1 w istocie stanowi wskaźnik realizacji programu, czyli zbierane w czasie realizacji programu dane. W szczególności nie odnosi się do efektów interwencji i tym samym nie będzie mógł pełnić funkcji w ewaluacji skuteczności przyjętych rozwiązań. Miernik efektywności nr 2 odnosi się do liczby ciąż, co jest podejściem zasadnym. Jednocześnie dla oceny efektywności interwencji większą wartość będzie miał odsetek liczby ciąż względem liczby wszystkich par, które poddały się procedurom w ramach programu. Rozwijając uwagę zawartą w części opinii poświęconej celom szczegółowym, dla każdej z interwencji przedstawiony powinien być cel szczegółowy oraz dedykowany mu miernik efektywności interwencji. Miernik efektywności nr 3 po wprowadzeniu powyższych uwag będzie odnosił się do celu głównego.

#### Populacja docelowa

Populację docelową będą stanowić pary (wiek kobiet: 25-40 lat), pozostające w związku małżeńskim lub partnerskim, które nie zachodzą w ciążę, przeszły postępowanie diagnostyczne i w uzasadnionych

wskazaniach przeszły leczenie bez efektu. Dodatkowo adresatem programu będą pacjentki przed leczeniem gonadotoksycznym w celu zabezpieczenia płodności.

Wnioskodawca na podstawie wielkości populacji Lublina (320 116 mieszkańców) przyjął liczbę niepłodnych par na 370. Wielkość populacji wymagająca leczenia metodami IFV/ICSI wynosi około 25 000 osób. W wyniku działań prognozuje się 185 żywych urodzeń, jednak wnioskodawca nie wskazał uzasadnienia dla założonej wartości.

Głównymi kryteriami kwalifikacji do programu będą: wiek kobiety 25-40 lat, która w ocenie biochemicznej i ultrasonograficznej ma szansę na wydukowanie mnogiego jajczkowania (AMH powyżej 0,7 ng/ml, co najmniej trzy pęcherzyki w jajniku); zamieszkiwanie na terenie Lublina od 12 miesięcy do chwili aplikowania do programu; płacenie podatków na terenie gminy Lublin. Szybkiej kwalifikacji będą podlegać pary lub kobiety nie będące w związku ze schorzeniem wymagającym leczenia gonadotoksycznego w celu zachowania płodności do mnożenia gamet lub zarodków. Do programu zostaną zakwalifikowane pary, które nie mogą zrealizować planów rozrodczych poprzez naturalną koncepcję (przy czynniku pierwotnie kwalifikującym do IVF) lub po nieefektywnym leczeniu zachowawczym lub chirurgicznym. Wymagane od par będzie złożenie informacji o przeprowadzeniu leczenia niższego rzędu lub wyniku diagnostycznego potwierdzającego bezpośrednie wskazanie do leczenia metodami rozrodu wspomaganego medycznie i udokumentowanie faktu w prowadzonej dokumentacji medycznej. Kryteriami wyłączenia z programu są: niespełnienie któregoś z kryteriów kwalifikacji do programu; przeciwskazania medyczne.

Projekt należy uzupełnić o zasady kwalifikacji dawców gamet do dawstwa innego niż partnerskie, a także do procedury adopcji zarodków.

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.

W projekcie programu zaznaczono, że uczestnik może zrezygnować z udziału poprzez przedłożenie realizatorowi pisemnej rezygnacji z udziału w dalszych działaniach.

#### Interwencja

W programie wskazano, że możliwe będzie skorzystanie z procedury zapłodnienia pozaustrojowego, mrożenie komórek jajowych przed zastosowaniem terapii gonadotoksycznej oraz poradnictwo i specjalistyczną opiekę psychologiczną.

#### *Procedura zapłodnienia pozaustrojowego*

W programie wskazano, że uczestnicy programu mają prawo do skorzystania z dofinansowania do maksymalnie 3 procedur zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego w wysokości do 5 000 zł każda nie więcej jednak niż 80% kosztów całej procedury biotechnologicznej. Wnioskodawca założył również II wariant, który zakłada możliwość dofinansowania do maksymalnie 2 procedur zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego. Jest to uzależnione od możliwości finansowych gminy Lublin.

Wytyczne wskazują na konieczność przeprowadzenia diagnostyki niepłodności przed wykonaniem zapłodnienia pozaustrojowego (PTMR/PTG 2018, NICE 2013). W projekcie wskazano, że „przed wykonaniem zapłodnienia pozaustrojowego wytyczne wskazują na konieczność przeprowadzenia diagnostyki niepłodności” oraz „w ośrodku realizatora programu wymagane będzie złożenie informacji o przeprowadzeniu leczenia niższego rzędu lub wyniki diagnostyczne potwierdzające bezpośrednie wskazanie do leczenia metodami rozrodu wspomaganego medycznie oraz udokumentowanego faktu w prowadzonej dokumentacji medycznej”. Zapisy te nie budzą zastrzeżeń.

W projekcie nie odniesiono się do liczby zapładnianych komórek jajowych. 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 biorknię 35 r.ż. lub wskazania medyczne wynikające z choroby współistniejącej z niepłodnością lub dwukrotnego wcześniejszego leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego uzasadniają zapłodnienie większej ich liczby”.

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), co należy uwzględnić w treści projektu.

Projekt zobowiązuje realizatorów do stosowania wytycznych zawartych w Algorytmach Diagnostyczno-Lecznicych w Niepłodności opracowanych przez Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii oraz Sekcję Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, a także ustawy o leczeniu niepłodności i rozporządzeń Ministra Zdrowia do ustawy o leczeniu niepłodności. Jest to podejście prawidłowe.

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).

Leczenie niepłodności powinno być uzupełnione odpowiednim poradnictwem, co zostało w pełni uwzględnione w projekcie.

Należy wprowadzić obowiązek szczegółowego informowania beneficjentów przez realizatora o procedurze kriokonserwacji i zasadach jej finansowania, w tym wskazanie liczby komórek jajowych poddawanych zapłodnieniu, pozwalającej określić liczbę zarodków nadliczbowych poddawanych 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.

Opieka nad kobietą ciężarną po leczeniu niepłodności będzie realizowana na zasadach określonych ustawą w ramach świadczeń gwarantowanych finansowanych przez płatnika publicznego.

#### *Mrożenie komórek jajowych przed zastosowaniem terapii gonadotoksycznej*

W ramach PPZ ma być prowadzona „kriokonserwacja komórek jajowych u pacjentek przed leczeniem gonadotoksycznym”. Nie wskazano jednak szczegółów w tym zakresie. Ponadto omawianej procedury nie uwzględniono w kosztach programu. Projekt wymaga uzupełnienia o wyczerpujący opis interwencji lub jej usunięcia. Szczególną uwagę należy poświęcić szczegółowemu informowaniu beneficjentów o procedurze kriokonserwacji i zasadach jej finansowania przez cały okres przechowywania komórek jajowych.

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.

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 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.

#### Monitorowanie i ewaluacja

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 programu jest analizą danych realizowaną po jego zakończeniu w celu oceny efektów prowadzonych działań.

W ramach monitorowania prowadzone będzie ocena zgłaszalności do programu na podstawie analizy „liczbę zgłoszonych do programu par”, „liczby par, które zrezygnowały z jego udziału w trakcie trwania programu”, „liczby przeprowadzenia procedur zapłodnienia pozaustrojowego”, „liczby pacjentek objętych programem prewencji płodności przed leczeniem gonadotoksycznym”. Monitorowaniu należy poddać także efekty interwencji.

Ocena jakości świadczeń w programie będzie prowadzona w oparciu o ankietę satysfakcji, co nie budzi zastrzeżeń.

Ewaluacja powinna opierać się na porównaniu stanu sprzed wprowadzenia działań a stanem po jego zakończeniu, co nie zostało uwzględnione w projekcie i powinno zostać skorygowane.

#### Warunki realizacji

Projekt zawiera opis etapów i działań podejmowane w ramach programu. Pierwszym etapem będzie wybór realizatorów programu w drodze konkursu ofert. Drugim etapem będzie informowanie o realizacji programu potencjalnych uczestników. Kolejny etap to kwalifikacja do programu przez realizatorów. Ostatnim etapem będzie przeprowadzenie procedury zapłodnienia pozaustrojowego.

W projekcie określono warunki dotyczące personelu, wyposażenia i warunków lokalowych. Przedstawiono także wymagania wobec realizatora. Treści te nie budzą zastrzeżeń.

Kampania informacyjna zostanie przeprowadzona przez organizatora programu. Wykorzystane zostaną lokalne media, strona internetowa Urzędu Miasta, broszury, informacje na stronach internetowych ośrodków realizujących program polityki zdrowotnej. Projekt dopuszcza inne formy przekazywania informacji o programie w zależności od przyjętych sposobów stosowanych przez realizatora.

Realizator programu zostanie wybrany na podstawie procedury konkursu ofert, co jest zgodne z przepisami ustawy.

W projekcie koszt jednej procedury zapłodnienia pozaustrojowego został oszacowany na od około 8 000 zł do ok. 12 000 zł. W zależności od możliwości finansowych gminy wnioskodawca zakłada dwa

warianty finansowania. W pierwszym wariantcie uczestnikom przysługuje dofinansowanie do maksymalnie 3 procedur zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego w wysokości 5 000 zł każda, nie więcej niż 80% kosztów całej procedury biotechnologicznej. W drugim wariantcie uczestnikom przysługuje dofinansowanie do maksymalnie 2 procedur zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego w wysokości do 5 000 zł każda nie więcej niż 80% kosztów całej procedury biotechnologicznej. Dwa warianty finansowania programu uzależnione są od możliwości finansowych miasta Lublin. Założenia kosztowe programu dotyczą realizacji programu dla 370 par. Wskazano, że środki finansowe przeznaczona na kampanię informacyjną wraz z kosztami monitoringu i ewaluacji wynoszą w pierwszym roku 10 000 zł i po 5 000 zł w kolejnych latach realizacji.

Nie odniesiono się do kosztów kriokonserwacji komórek jajowych przed leczeniem gonadotoksycznym, co wymaga uzupełnienia zgodnie z uwagami przedstawionymi powyżej.

Całkowity koszt programu wyniesie 5 570 000 zł w wariantcie I lub 3 770 000 zł w wariantcie II.

Program będzie finansowany ze środków budżetu miasta Lublin.

## **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: szybkowy 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, dysgeneza jądra, wnetrostwo, stulejka, krótkie wędzidełko, wierzchniactwo, spodziectwo, wrodzony brak nasieniowodów i najądrzy, stwardnienie włókniste prącia, wodniak jądra, żyłaki powrózka nasiennego, a także stany zapalne narządów płciowych, zapalenia gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych i leukocytospermia.

### Alternatywne świadczenia

W Polsce leczenie niepłodności regulowane jest przez Ustawę z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz. U. z 2020 r. poz. 442), która określa zasady ochrony zarodka i komórek rozrodczych w odniesieniu do ich zastosowania w biologii i medycynie w związku z leczeniem niepłodności, sposoby leczenia niepłodności, w tym stosowania procedury medycznie wspomaganego prokreacji, zadania władz publicznych w zakresie ochrony i promocji zdrowia rozrodczego, warunki dawstwa, pobierania, przetwarzania, testowania, przechowywania i dystrybucji komórek rozrodczych oraz zarodków przeznaczonych do zastosowania w procedurze medycznie wspomaganego prokreacji oraz zasady funkcjonowania ośrodków medycznie wspomaganego prokreacji oraz banków komórek rozrodczych i zarodków.

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 (sztuczna inseminacja) oraz szpitalnego.

### Ocena technologii medycznej

#### *Procedura zapłodnienia pozaustrojowego*

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.

W wytycznych wskazuje się 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 jajeczkowania).
2. Niepłodność niewyjaśnionej pochodzenia: jeżeli trwa >3 lat; jeżeli wiek pacjentki >35 lat – szybciej.
3. Czynniki 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 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.

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 przodu. Niemniej jednak ryzyko umieralności okołoporodowej jest niższe w przebiegu ciąży bliźniaczych uzyskanych jako skutek zastosowania ART niż w przypadku spontanicznych ciąży bliźniaczych (II-2A).

#### *Poradnictwo towarzyszące procedurom zapłodnienia pozaustrojowego*

Prowadzeniu procedur IVF powinno towarzyszyć poradnictwo. Jego 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).

#### Opinie ekspertów klinicznych

Ankietowanie przez Agencję eksperci kliniczni wskazują, że 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.

Rada Przejrzystości wskazuje, że programy polityki zdrowotnej dotyczące leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego *in vitro* powinny:

- zapewniać przejrzyste zasady sprawiedliwego dostępu do programu;
- zapewniać odpowiednie poradnictwo parom biorącym udział w programie (m.in. kwestie ryzyka związanego z udziałem w programie, w celu umożliwienia podjęcia świadomej decyzji);
- – stwarzać obowiązek szczegółowego informowania beneficjentów o procedurze kriokonserwacji i zasadach jej finansowania, w tym wskazanie liczby komórek jajowych poddawanych zapłodnieniu, pozwalającej określić liczbę zarodków nadliczbowych poddawanych kriokonserwacji;
- – określać postępowanie z kriokonserwowanymi zarodkami po zakończeniu projektu, na wypadek zakończenia działalności biobanku lub po upływie 20 lat ustawowego obowiązku kriokonserwacji;
- – stwarzać możliwości skorzystania przez pary z procedury kriokonserwacji komórek jajowych zamiast kriokonserwacji embrionów.
- Opracowanie przejrzystych zasad sprawiedliwego dostępu do programu zainteresowanym parom.
- Opracowanie zasad kwalifikacji dawców gamet do dawstwa niepartnerskiego oraz procedury adopcji zarodków.
- Wprowadzenie obowiązku szczegółowego informowania beneficjentów o procedurze kriokonserwacji i zasadach jej finansowania, w tym wskazanie liczby komórek jajowych poddawanych zapłodnieniu, pozwalającej określić liczbę zarodków nadliczbowych poddawanych kriokonserwacji.
- Określenie zasad 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.
- Zapewnienie odpowiedniego poradnictwa parom biorącym udział w programie (m.in. kwestie ryzyka związanego z udziałem w programie, w celu umożliwienia podjęcia świadomej decyzji).

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

**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. 2020 poz. 1398 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.130.2020 pn. „Dofinansowanie do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Lublin” realizowany przez: miasto Lublin, Warszawa, grudzień 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 329/2020 z dnia 7 grudnia 2020 roku o projekcie programu „Dofinansowanie do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Lublin”.