

Opinia Prezesa
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
nr 47/2022 z dnia 17 sierpnia 2022 r.
o projekcie programu polityki zdrowotnej
„Dofinansowanie do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia
pozaustrojowego dla mieszkańców Rzeszowa na lata 2022-2025”

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości **pozytywnie** opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej pn. „Dofinansowanie do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców Rzeszowa na lata 2022-2025”, pod warunkiem uwzględnienia poniższych uwag.

Uzasadnienie

Przedstawiony projekt programu polityki zdrowotnej dzięki swoim założeniom może stanowić wsparcie w zabezpieczeniu zdrowia populacji i stanowi wartość dodaną do obecnie funkcjonujących świadczeń gwarantowanych. Zaplanowane interwencje obejmują procedurę zapłodnienia pozaustrojowego przeprowadzaną w ramach dawstwa partnerskiego, działania edukacyjne i konsultacje z psychologiem. Określono je zgodnie z wytycznymi, co wzięto pod uwagę przy wydaniu pozytywnej opinii.

Istotną kwestią, którą należy wziąć pod uwagę jest określenie zasad postępowania z kriokonserwowanymi zarodkami po zakończeniu projektu, na wypadek zakończenia działalności biobanku oraz po upływie 20 lat ustawowego obowiązku kriokonserwacji.

Jednocześnie, fakt przeniesienia na uczestników programu niektórych kosztów, np. związanych z przechowywaniem kriokonserwowanych zarodków i komórek jajowych; może ograniczyć dostęp do programu mniej zamożnym parom.

W celu zapewnienia realizacji programu o możliwie najwyższej jakości należy uwzględnić w opisie projektu poniższe uwagi odnoszące się do założeń i efektów programu:

- Cel główny i cele szczegółowe wymagają przeformułowania oraz wskazania wartości docelowych. W celu głównym należy określić konkretną liczbę spodziewanych ciąż, do których mogłoby dojść dzięki realizacji programu.
- Opis mierników efektywności należy uzupełnić tak, aby odpowiadały wszystkim celom programu i umożliwiły jego ewaluację.
- W planowanych interwencjach należy uwzględnić przeprowadzenie pre- i post-testów, aby zweryfikować poziom wiedzy uzyskanej podczas działań edukacyjnych.
- W projekcie nie odniesiono się do liczby zapładnianych komórek jajowych, co wymaga uzupełnienia.

- Należy poinformować pary o możliwości kriokonserwacji komórek jajowych w wypadku wystąpienia nieprzewidzianego braku plemników lub wyrażenia przez parę chęci ograniczenia liczby zarodków.
- Punkt dotyczący monitorowania wymaga skorygowania z wykorzystaniem wskaźników omówionych poniżej.
- Ewaluacja nie została zaplanowana w sposób poprawny, przez co dokonanie oceny efektów po zakończeniu działań będzie utrudnione. Zatem ten element programu wymaga korekty.
- Należy określić kryteria wykluczenia z programu oraz odnieść się do kwestii rezygnacji z udziału w programie.
- Budżet wymaga uszczegółowienia w zakresie wskazania kwoty przeznaczonej na pokrycie kosztów kriokonserwacji komórek jajowych/zarodków przed leczeniem gonadotoksycznym.

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej dotyczący leczenia niepłodności. Całkowity koszt programu oszacowano na 624 000 zł, zaś okres realizacji programu obejmuje lata 2022-2025.

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 2021 r., poz. 1285 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

Oceniany projekt odnosi się do złożonego problemu zdrowotnego, jakim jest niepłodność.

Przedstawiono informacje o przyczynach niepłodności, postępowaniu diagnostycznym oraz metodach leczenia.

Projekt programu zawiera również opis danych epidemiologicznych korelujących z wybranym problemem zdrowotnym. Odniesiono się do sytuacji epidemiologicznej w skali ogólnopolskiej i lokalnej.

W projekcie wskazano, że w Polsce w 2021 roku, kolejny rok z rzędu, odnotowano ujemny przyrost naturalny -4,9 na tysiąc ludności, a populacja naszego kraju zmniejszyła się o 184 602 osób w porównaniu do 2020 roku.

W Rzeszowie, według danych GUS, do 2020 roku nie występowało zjawisko ujemnego przyrostu naturalnego, lecz odnotowano wręcz dodatni przyrost naturalny, co było pozytywną obserwacją, gdyż w województwie podkarpackim osiągnął on w 2020 r. wartość ujemną -2,15. Niepokojąca jednak jest tendencja spadkowa w zakresie przyrostu naturalnego, odnotowana w latach 2017-2020, z wartości 4,21 obserwowanej w 2017 roku, do 4,16 w 2018 r., 3,27 w 2019 r. i 1,25 w 2020 r. W 2021 roku wystąpił w Rzeszowie ujemny przyrost naturalny, który osiągnął wartość -0,7 na tysiąc ludności.

W projekcie nie odniesiono się aktualnej Mapy Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026. Należy podkreślić, że nie przedstawiono w niej bezpośrednich informacji dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Stwierdzono jednak, że w województwie podkarpackim do 2050 r. prognozowany jest spadek liczby ludności o 11,7%. Najwyższe spadki liczby ludności prognozowane są w Tarnobrzegu (33,6%) i Przemyślu (30,1%), jedynym powiatem o prognozowanej dodatniej zmianie liczby ludności jest powiat rzeszowski, zaś dla m. Rzeszowa liczba ludności będzie stała.

Cele i efekty programu

Głównym celem programu jest „ograniczenie zjawiska niepłodności i bezdzietności poprzez zastosowanie leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego u ok. 2% par z problemem niepłodności (stanowiących populację docelową programu) w okresie objętym programem”, co stanowiłby ok. 110 par. Jednocześnie w dalszej części projektu, w związku z ograniczonymi możliwościami budżetowymi miasta, docelowa liczba par uczestniczących w programie wyniesie ok 10 par/kobiet rocznie. W całym okresie realizacji programu wzięłoby w nim udział ok. 40 par.

Cel główny został więc sformułowany nieprawidłowo. Nie określono konkretnej liczby spodziewanych ciąż, do których mogłoby dojść dzięki realizacji programu, ograniczając się opisania działania polegającego na podjęciu leczenia. Warto zwrócić uwagę, że wg. danych „European Society of Human Reproduction and Embryology” (ESHRE) z 2017 r. średni wskaźnik ciąż w przeliczeniu na transfer zarodka wyniósł w Europie 39,0% (dla IVF), 40,2% (dla ICSI), 33,1% (dla transferu zamrożonych zarodków) oraz 49,2% (dla dawstwa komórek jajowych). Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia średnia skuteczność metody in vitro (IVF i ICSI) w ramach Narodowego Programu Leczenia Niepłodności w latach 2013-2016 wyniosła 32% ciąż klinicznych w przeliczeniu na transfer zarodka. Biorąc pod uwagę liczbę ok. 40 par, które wzięłyby udział w programie (10 par rocznie w latach 2022-2025), jego prognozowana liczba spodziewanych ciąż powinna wynosić ok. 10 ciąż.

Należy podkreślić, że cel główny powinien być wyraźnie zdefiniowany i precyzyjnie określony w czasie, a jego osiągnięcie powinno stanowić potwierdzenie skuteczności zaplanowanych działań.

W treści projektu programu zaproponowano następujące cele szczegółowe:

- 1) „zwiększenie dostępności do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców Rzeszowa”,
- 2) „zwiększenie skuteczności leczenia niepłodności par, u których stwierdzono niepłodność i którym wyczerpały się inne dostępne metody jej leczenia”,
- 3) „obniżenie kosztów ponoszonych przez pacjentów na leczenie niepłodności”,
- 4) „zwiększenie wiedzy na temat zdrowia prokreacyjnego, w tym zdrowego stylu życia, u wszystkich uczestników 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.

Cele szczegółowe nr 1 i 3 sformułowano nieprawidłowo, gdyż nie odnoszą się one do efektu zdrowotnego. Cel szczegółowy nr 2 jest zbyt ogólny i w znacznej mierze pokrywa się z celem głównym. Cel szczegółowy nr 4 zakłada przyrost wiedzy na temat zdrowia prokreacyjnego u par w wyniku działań edukacyjnych podjętych podczas programu. Jednakże nie określono narzędzia, przy pomocy którego wiedza uczestników będzie weryfikowana (nie zaplanowano pre-testu i post-testu). W żadnym z celów nie wskazano wartości docelowej do jakiej zamierzono dążyć, co wymaga uzupełnienia. Tym samym założenia szczegółowe programu wymagają korekty.

W projekcie programu określono następujące mierniki efektywności:

- 1) „liczbę par – mieszkańców Rzeszowa, która w latach 2022-2025 skorzysta z leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego”,
- 2) „wysokość dofinansowania w stosunku do średnich kosztów całkowitych, jakie zostały poniesione przez pary zakwalifikowane do programu”,
- 3) „uzyskanie ciąży klinicznej u co najmniej 25% par zakwalifikowanych do 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, a ich wartości powinny być określane według stanu przed realizacją programu polityki zdrowotnej oraz po zakończeniu realizacji.

Miernik nr 1 nie spełnia funkcji miernika efektywności, natomiast może być wykorzystany podczas monitorowania. Miernik nr 2 został sformułowany nieprawidłowo, gdyż wiąże się z wysokością dofinansowania programu, które zostało zdefiniowane w jego założeniach. Wysokość dofinansowania nie stanowi o skuteczności podjętych w programie działań. Miernik nr 3 również sformułowany niepoprawnie, gdyż w tej formie stanowi de facto cel programu. Należy też podkreślić, że wśród zaproponowanych mierników efektywności nie ma miernika odnoszącego się do celu szczegółowego nr 4, czyli oceny skuteczności działań edukacyjnych. Nie podano kryteriów, według których będzie oceniany przyrost wiedzy uczestników programu. W związku z powyższym, ten element programu należy skorygować i przedstawić wskaźniki bezpośrednio odnoszące się do celu głównego oraz celów szczegółowych.

Reasumując, cel główny i cele szczegółowe wymagają przeformułowania zgodnie z powyższymi uwagami. Punkt dotyczący mierników efektywności wymaga uzupełnienia.

Populacja docelowa

Populację docelową programu stanowią osoby w wieku 20-42 lat.

Opierając się na danych epidemiologicznych i danych GUS, oszacowano liczbę niepłodnych par w Rzeszowie na około 5 543. Przyjęto, że zapotrzebowanie na wspomaganie w postaci procedury zapłodnienia pozaustrojowego dotyczy ok. 2%, czyli ok. 110 par. Jednocześnie wskazano, że *„budżet Miasta Rzeszowa na chwilę obecną nie zabezpieczy w pełni realizacji tego zadania”* oraz że *„przy szacowaniu populacji docelowej zainteresowanej udziałem w zaplanowanym przez Urząd Miasta Rzeszowa programie, wzięto pod uwagę nie tylko możliwości finansowe miasta, ale także roczną liczbę kobiet korzystających z procedury in vitro na terenie Rzeszowa w 2021 r. to jest ok. 40 kobiet oraz zgłoszony do Rzeszowskiego Budżetu Obywatelskiego na 2022 rok projekt zakładający objęcie procedurą in vitro 10 par”*. W związku z tym, z działań realizowanych w programie będzie mogło skorzystać 10 par rocznie (40 par w całym okresie realizacji).

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.

Sprecyzowano również medyczne kryteria włączenia do programu, które obejmują: wiek kobiet w przedziale 20-40 lat, wyniki oceny biochemicznej i ultrasonograficznej wskazujące, że kobieta ma szansę na stymulację mnogiego jajczkowania (poziom AMH >0,7 ng/ml i co najmniej trzy pęcherzyki w jajniku). Warunkowo do programu będą mogły być zakwalifikowane pary, w których kobieta jest w wieku do 42 lat i stężenie AMH jest $\geq 1,2$ ng/ml. Wymieniając dwa warunki formalne włączenia do programu podkreślono, że para w dniu kwalifikacji do programu będzie musiała posiadać miejsce zamieszkania w Rzeszowie oraz rozliczać się z podatków z Urzędem Skarbowym w Rzeszowie w okresie co najmniej 3 pełnych miesięcy poprzedzających dzień kwalifikacji do programu oraz przedłożyć realizatorowi wypełniony druk świadomej zgody na udział w programie, a także podpisać oświadczenie, że nie są obecnie uczestnikami innego programu finansowanego ze środków publicznych o podobnym charakterze. Do programu będą mogły zgłaszać się pary pozostające w związku małżeńskim lub w związku partnerskim (zgodnie z definicją dawstwa partnerskiego określoną w art. 2 ust. 1 pkt 8) ustawy z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności). O zakwalifikowaniu się pacjentów do programu decydować będzie kolejność zgłoszeń. Szybkiej kwalifikacji będą podlegały pary

ze schorzeniem wymagającym leczenia gonadotoksycznego np. nowotworowym, w celu zachowania płodności do mrożenia gamet lub zarodków w wieku od 18 do 38 roku życia.

W projekcie nie określono kryteriów wykluczenia pacjentów z zaplanowanej procedury zapłodnienia in vitro, co wymaga uzupełnienia.

W większości krajów Unii Europejskiej wprowadzono 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 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.

Obowiązująca w Polsce Ustawa o leczeniu niepłodności (Dz.U. 2020 poz. 442) nie określa górnej granicy wieku kobiety, u której planuje się przeprowadzenie ww. zabiegu.

Interwencja

Zgodnie z treścią projektu, program obejmuje dofinansowanie do procedury zapłodnienia pozaustrojowego przeprowadzanego w ramach dawstwa partnerskiego po wykonaniu przynajmniej jednego z następujących elementów procedury biotechnologicznej in vitro:

- punkcji pęcherzyków jajowych;
- znieczulenia ogólnego podczas punkcji;
- pozaustrojowego zapłodnienia i nadzoru nad rozwojem zarodków in vitro;
- transferu zarodków do jamy macicy w cyklu stymulowanym i transferów kriokonserwowanych w cyklu spontanicznym lub substytucyjnym w okresie realizacji programu;
- wityfikacji zarodków z zachowanym potencjałem rozwojowym.

Zaznaczono, że koszty przechowywania kriokonserwowanych zarodków zostaną pokryte w okresie realizacji programu, a po tym czasie koszty przechowywania będzie pokrywać dana para. Podobnie, w czasie realizacji programu pokryte zostaną koszty kriokonserwacji oraz przechowywania komórek jajowych u pacjentek przed leczeniem gonadotoksycznym, jednak kwestia ta nie została jednoznacznie przedstawiona w planowanym budżecie PPZ.

Jednocześnie uczestnikom programu przysługuje możliwość dofinansowania do maksymalnie 3 prób zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego w wysokości do 5 000 zł każda, nie więcej jednak niż 80% kosztów całej procedury biotechnologicznej.

Rekomendacje PTMR/PTG 2018 wskazują, że procedura zapłodnienia pozaustrojowego (IVF lub ICSI) ma udowodnioną, najwyższą skuteczność spośród wszystkich metod wspomaganego rozrodu.

Należy zaznaczyć, że wytyczne wskazują na konieczność przeprowadzenia diagnostyki niepłodności w celu wykonania zapłodnienia pozaustrojowego. Do ww. badań należą takie badania jak: poziom hormonów (tj. progesteronu i gonadotropin – hormonów FSH, LH i LTH), poziom hormonu antymullerowskiego AMH, USG jajników oraz badanie jajowodów (PTMR/PTG 2018, NICE 2013). W projekcie nie odniesiono się szczegółowo do tej kwestii, a „*zainteresowane pary będą musiały przedłożyć informacje o przeprowadzeniu leczenia niższego rzędu lub przedstawić wynik diagnostyczny potwierdzający bezpośrednie wskazanie do leczenia metodami rozrodu wspomaganego medycznie udokumentowane w prowadzonej dokumentacji medycznej*”.

Zaznaczono, że pacjenci pokryją we własnym zakresie koszty leków oraz koszty związane z badaniami kwalifikującymi, nadzorem nad stymulacją mnogiego jajczkowania, niezbędnymi badaniami wirusologicznymi i diagnostyki innych chorób.

W projekcie nie odniesiono się do liczby zapładnianych komórek jajowych. Należy podkreślić, iż Ustawa z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. 2020 poz. 442), stwierdza, 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.

Rekomendacje wskazują, że u młodych pacjentek (<35 r.ż.) dopuszczalny jest transfer do jamy macicy jednego zarodka (PTMRiE/PTG 2018, ASRM/SART 2021A), a u pacjentek starszych – maksymalnie dwóch zarodków (PTMRiE/PTG 2018). U kobiet ze zmniejszoną szansą na uzyskanie ciąży (nieoptymalne wyniki embriologiczne, uprzednie niepowodzenia implantacji) możliwe jest przeniesienie dwóch zarodków także u pacjentek poniżej 35. roku życia (PTMRiE/PTG 2018). Należy podkreślić, że istnieje coraz więcej dowodów na lepsze wyniki w ciąży, do której doszło w wyniku zabiegu in vitro przy użyciu zamrożonych zarodków, niż w przypadku transferu świeżych zarodków do macicy. Te dane wspierają politykę transferu pojedynczego zarodka w przypadku kobiet z dobrymi rokowaniami (SOGC 2014).

U pacjentek w wieku od 38 do 40 lat powinny zostać przeniesione nie więcej niż 3 nieprzetestowane zarodki w stadium bruzdkowania lub 2 blastocysty. Z kolei u pacjentek w wieku 41-42 lat należy zaplanować przeniesienie więcej niż 4 nieprzetestowanych zarodków w stadium bruzdkowania lub 3 blastocyst. Nie ma wystarczających danych odnoszących się do kobiet w wieku 43 lat, pozwalających wskazać limitu liczby zarodków do transferu, gdy pacjentka korzysta z własnych oocytów (ASRM/SART 2021A).

W projekcie odniesiono się do kwestii liczby transferowanych zarodków, informując, że podczas działań edukacyjnych pary zostaną poinformowane o ryzyku wynikającym z zachodzenia w ciążę wielopłodową i o konieczności dążenia do transferowania tylko jednego zarodka.

Zgodnie z wytycznymi ASRM/SART 2021B zaleca się oferowanie kriokonserwacji oocytów, gdy występuje nieprzewidziany brak plemników w dniu pobrania lub chęć ograniczenia liczby zapłodnionych zarodków. Zaleca się poinformowanie biorkni, że użycie oocytów dawcy wcześniej poddanych kriokonserwacji jest rozsądną opcją w porównaniu z użyciem świeżych oocytów dawcy.

W projekcie programu nie odniesiono się szczegółowo do tej kwestii, jednakże pacjenci mają zostać poinformowani o wszelkich dostępnych opcjach terapeutycznych i przewidywanych rezultatach leczenia, tak aby mogli podjąć świadomie decyzję o leczeniu.

Zaplanowano również przeprowadzenie działań w zakresie poradnictwa, co jest zgodne z aktualnymi wytycznymi, które podkreślają, że leczenie niepłodności powinno być uzupełnione udzielaniem pacjentom porad, obejmujących 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).

Reasumując, działania zaplanowane w ramach programu są zgodne z aktualnymi wytycznymi w przedmiotowym zakresie, niemniej należy doprecyzować zapisy projektu zgodnie z powyższymi uwagami.

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 uzyskanych w programie, realizowaną po jego zakończeniu w celu oceny efektów prowadzonych działań.

Ocena zgłaszalności będzie prowadzona na podstawie: „liczby zgłoszonych par w roku realizacji programu”, „liczby par biorących udział w programie z uwzględnieniem wieku”, „liczby par niezakwalifikowanych do programu”, „liczby par, które zrezygnowały z udziału w programie w trakcie jego trwania”, „liczby przeprowadzenia procedur zapłodnienia pozaustrojowego”, „liczby pacjentek objętych programem prewencji płodności przed leczeniem gonadotoksycznym”.

Część z wskaźników zaproponowanych w punkcie dot. monitorowania odnosi się bardziej do ewaluacji tj. „wskaźnik ciąż wielopłodowych (odsetek ciąż wielopłodowych w stosunku do ciąż klinicznych, odsetek ciąż wielopłodowych w stosunku do ogólnej liczby urodzeń powyżej 24 tygodnia ciąży)”, „wskaźnik urodzeń żywych (odsetek urodzeń w stosunku do ciąż klinicznych i do liczby wykonanych procedur biotechnologicznych)”, „wskaźnik zespołów hiperstymulacyjnych (odsetek zespołów hiperstymulacyjnych w stosunku do liczby wykonanych procedur)”.

W części dot. mierników efektywności przedstawiono jeden wskaźnik mający zastosowanie w procesie monitorowania, tj. „liczba par – mieszkańców Rzeszowa, która w latach 2022-2025 skorzysta z leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego”.

W ramach monitorowania zgłaszalności do programu należy analizować co najmniej: liczbę osób zakwalifikowanych do udziału w programie polityki zdrowotnej, liczbę osób, które nie zostały objęte działaniami programu polityki zdrowotnej z przyczyn zdrowotnych lub z innych powodów (ze wskazaniem tych powodów) oraz liczbę osób, które z własnej woli zrezygnowały z udziału w programie w trakcie jego realizacji.

Ocena jakości świadczeń udzielanych w programie obejmuje przeprowadzenie ankiety satysfakcji. Do projektu załączono wzór ankiety, który nie budzi zastrzeżeń.

Ewaluacja programu będzie prowadzona na podstawie: „liczby wniosków złożonych w programie”, „liczby decyzji zatwierdzających dofinansowanie”, „liczby par zakwalifikowanych do programu”, „liczby zdyskwalifikowanych par”, „liczby zrealizowanych procedur biotechnologicznych”, „liczby ciąż, w tym liczba ciąż wielopłodowych”, „liczby urodzonych dzieci, w tym liczba urodzonych par bliźniąt”.

Jak wskazano powyżej, większość zaproponowanych wskaźników odnosi się bardziej do monitorowania, a jedynie dwa ostatnie do ewaluacji.

Ewaluacja zostanie przeprowadzona przez Miasto Rzeszów jako bieżąca praca Wydziału Polityki Społecznej Urzędu Miasta Rzeszowa, na podstawie sprawozdań miesięcznych przesyłanych przez realizatora/ów.

Ewaluacja powinna opierać się na porównaniu stanu sprzed wprowadzenia działań w ramach programu oraz po jego zakończeniu, z wykorzystaniem co najmniej zdefiniowanych wcześniej mierników efektywności, odpowiadających wszystkim celom programu polityki zdrowotnej, co nie zostało uwzględnione w projekcie i wymaga uzupełnienia.

Warunki realizacji

W projekcie ogólnie przedstawiono etapy i działania podejmowane w programie i jest to wyłącznie opis działań podejmowanych w procedurze biotechnologicznej.

Odniesiono się do warunków dotyczących personelu, wyposażenia i warunków lokalowych.

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

Zaplanowano przeprowadzenie akcji informacyjno-promocyjnej. Działania będą prowadzone zarówno przez organizatora programu (Urząd Miasta Rzeszowa), jak i realizatorów programu, czyli podmioty lecznicze. Będą one miały na celu dotarcie z informacją o programie do potencjalnych pacjentów. Zostaną również wykorzystane lokalne media, strona internetowa Urzędu Miasta Rzeszowa, broszury, strony internetowe ośrodków realizujących program polityki zdrowotnej. Każda para biorąca udział w programie, której procedura zakończy się urodzeniem dziecka, będzie mogła otrzymać upominki przeznaczone dla małych dzieci, zakupione jako część realizacji programu.

Całkowity budżet programu oszacowano na 624 000 zł. W kosztach jednostkowych ujęto koszt dofinansowania procedury zapłodnienia pozaustrojowego w ramach procedury dawstwa partnerskiego (5000 zł/para). Koszty promocji, nadzoru i monitorowania programu oszacowano na 6000 zł rocznie.

W projekcie programu nie odniesiono się jednoznacznie do kosztów zaplanowanego zabezpieczenia płodności na przyszłość. W zaplanowanych interwencjach do procedury biotechnologicznej włączono kriokonserwację komórek jajowych u pacjentek przed leczeniem gonadotoksycznym i ich przechowywanie. Jednak w rozdziale dotyczącym budżetu odniesiono się tylko do procedury zapłodnienia pozaustrojowego. Brak jest informacji o kriokonserwacji komórek jajowych/zarodków przed leczeniem gonadotoksycznym. Dlatego też, planowaną interwencję należy uwzględnić w oszacowanych kosztach.

Program będzie finansowany z budżetu miasta Rzeszów.

Wnioski z oceny technologii medycznej przeprowadzonej przez Agencję

Problem zdrowotny

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) niepłodność (ang. infertility) to choroba, której efektem jest brak możliwości zajścia w ciążę mimo podejmowania przez co najmniej rok regularnego (2-4 razy w tygodniu) współżycia seksualnego bez stosowania środków antykoncepcyjnych. Niepłodność jest nie tylko problemem medycznym, ale również społecznym, zarówno dla jednostki, jak i populacji. Zalicza się do grupy chorób szeroko rozpowszechnionych, przewlekłych, trudnych do wyleczenia, wymagających długiej i regularnej opieki lekarskiej, ograniczających możliwość wykonywania podstawowych zadań życiowych. Niepłodność stanowi istotny problem zdrowia publicznego.

Szacuje się, że przyczyny niepłodności są rozłożone równomiernie po stronie kobiet i mężczyzn (około 35% przypadków). Niepłodność obojga partnerów stwierdza się u około 10% par, natomiast w odniesieniu do 20% trudno jest wskazać jej jednoznaczną przyczynę.

Alternatywne świadczenia

Zasady leczenia niepłodności zostały określone w ustawie 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 wspomaganej 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 wspomaganej prokreacji oraz zasady funkcjonowania ośrodków medycznie wspomaganej prokreacji oraz banków komórek rozrodczych i zarodków.

Leczenie niepłodności w drodze zapłodnienia pozaustrojowego nie jest w Polsce finansowane w ramach świadczeń gwarantowanych. Należy jednak wskazać, że leczenie niepłodności znajduje się w wykazie świadczeń gwarantowanych w zakresie leczenia ambulatoryjnego (sztuczna inseminacja) oraz szpitalnego. W ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej finansowane są badania diagnostyczne mające na celu m.in. wyjaśnienie przyczyn niepłodności (np. USG jamy brzusznej; USG macicy; USG moszny w tym jąder i najądrzy; AMH; FSH; LH).

Ponadto Ministerstwo Zdrowia realizuje program polityki zdrowotnej: „Rządowy program kompleksowej ochrony zdrowia prokreacyjnego w Polsce w 2021-2023 r.”. Celem głównym tego programu jest zwiększenie dostępności do wysokiej jakości świadczeń z zakresu diagnostyki i leczenia niepłodności. Program skierowany jest głównie do osób borykających się z problemem niepłodności, którzy pozostają w związkach małżeńskich lub partnerskich i wcześniej nie byli diagnozowani pod kątem niepłodności. Program nie obejmuje zapłodnienia metodą in vitro.

Ocena technologii medycznej

Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Diagnostyka zaburzeń płodności u kobiet

- U pacjentek poniżej 35 roku życia bez obciążeń w wywiadzie, rozpoczęcie diagnostyki w kierunku niepłodności wskazane jest po roku regularnego współżycia, u kobiet po 35 roku życia – po 6 miesiącach, zaś u pacjentek po 40 roku życia – jeszcze wcześniej, nawet bezpośrednio po zadeklarowaniu planów prokreacyjnych. Wszelkie nieprawidłowości w badaniu podmiotowym lub przedmiotowym kobiety lub mężczyzny, niezależnie od wieku pacjentów, usprawiedliwiają wcześniejsze rozpoczęcie diagnostyki niepłodności (PTMRIE/PTG 2018);
- W diagnostyce kobiety zasadniczym badaniem jest badanie podmiotowe, przedmiotowe wraz z badaniem ginekologicznym, wybrane badania dodatkowe, w tym hormonalne i obrazowe. Diagnostyka powinna obejmować wywiad, ze szczególnym uwzględnieniem regularności krwawień miesięcznych i jajczkowania. U kobiet niemiesiączkujących lub miesiączkujących nieregularnie rekomendowane są badania hormonalne: oznaczenie stężenia FSH, LH, estradiolu i prolaktyny. W klinicznie uzasadnionych sytuacjach, w celu wykluczenia niskiej rezerwy jajnikowej, należy dodatkowo wykonać badanie stężenia AMH. Badaniami obrazowymi o ustalonym znaczeniu w ocenie stanu anatomicznego narządu rodowego są: ultrasonografia, ultrasonografia 3D, histerosalpingografia i kontrastowa/żelowa histerosalpingosonografia (PTMRIE/PTG 2018);
- W celu potwierdzenia braku owulacji stosowana jest ocena ultrasonograficzna cyklu. Owulacja jest prawdopodobna przy stwierdzeniu stężenia progesteronu w surowicy krwi powyżej 5 ng/ml na 7 dni przed spodziewaną miesiączką (PTMRIE/PTG 2018);

- W przypadku niepłodności niewyjaśnionego pochodzenia (nieokreślonej) postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne powinno być uzależnione od rezerwy jajnikowej, wieku pacjentki i czasu trwania niepłodności, a przede wszystkim od woli pacjentki (PTMRIE/PTG 2018).

Diagnostyka zaburzeń płodności u mężczyzn

- Niezbędne minimum diagnostyczne u mężczyzn obejmuje zebranie wywiadu lekarskiego ukierunkowanego na zaburzenia rozrodu oraz co najmniej jedno badanie seminologiczne. Badanie nasienia jest podstawowym badaniem diagnostycznym. Wykonywane jest ono po 2-7 dniowym okresie abstynencji seksualnej. Rekomenduje się przeprowadzenie oceny nasienia metodą komputerową (CASA) lub manualną przez diagnostów z odpowiednim przygotowaniem do wykonywania tego rodzaju badań. W badaniu diagnostycznym nasienia należy odnosić się do aktualnych standardów dotyczących jakości nasienia, ustalonych przez WHO (AUA/ASRM 2020, PTMRIE/PTG 2018, SOGC 2014);
- Przeprowadzenie oceny endokrynologicznej pacjenta oraz badanie USG rekomendowane są po stwierdzeniu nieprawidłowości w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i/lub badaniu nasienia (PTMRIE/PTG 2018);
- Posiew bakteriologiczny nasienia nie jest zalecanym rutynowym badaniem, natomiast badanie autoprzeciwciał w nasieniu, w którym stwierdza się aglutynację plemników powinno być wykonywane (PTMRIE/PTG 2018, BFS 2013);
- Badanie fragmentacji DNA plemników nie jest rekomendowane w rutynowym, podstawowym postępowaniu diagnostycznym (AUA/ASRM 2020, PTMRIE/PTG 2018, ASRM 2013, BFS 2013). Pacjentom z obustronnym lub jednostronnym brakiem lub niedrożnością nasieniowodów należy zlecić badania w kierunku obecności mutacji genu CFTR. Badanie kariotypu oraz testy w kierunku mikrodelecji w regionie AZF są zalecane u pacjentów z azoospermią, lub u których koncentracja plemników w nasieniu nie przekracza 5 mln/ml (AUA/ASRM 2020, PTMRIE/PTG 2018, IFFS 2017, SOGC 2014). Badanie pod kątem mikrodelecji chromosomu Y nie powinno być stosowane jako rutynowe badanie przed zastosowaniem ICSI (docytoplazmatyczna iniekcja plemnika, ang. intracytoplasmic sperm injection). Niemniej jednak, u znaczącej większości mężczyzn niepłodność jest spowodowana nieprawidłowościami w obrębie chromosomu Y, w miejscach odpowiedzialnych za regulację spermatogenezy (NICE 2013);
- Biopsja jądra (mikroekstrakcja tkanek jądra) stanowi najbardziej dokładną metodę ustalenia podłoża zaburzeń spermatogenezy. Powinna zostać przeprowadzana jako biopsja diagnostyczno-terapeutyczna i wykonywana tylko wtedy, gdy możliwa jest jednoczesna kriokonserwacja bioptatu (PTMRIE/PTG 2018).

Zapłodnienie pozaustrojowe (ICSI, IMSI)

- Pozaustrojowe zapłodnienie jest metodą z wyboru u par z:
 - nieodwracalnie uszkodzonymi jajowodami,
 - brakiem jajowodów,
 - umiarkowaną i zaawansowaną endometriozą III i IV stopnia,
 - poważnym czynnikiem męskim: przy ciężkiej oligoasthenozoospermii lub azoospermii przy zachowanej spermatogenezie (PTMRIE/PTG 2018).
- Wskazaniami do leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia w kolejnym etapie postępowania są nieskuteczne leczenie zachowawcze lub operacyjne u par z: umiarkowanym czynnikiem męskim, endometriozą I i II stopnia, niepłodnością niewyjaśnionego pochodzenia, czynnikiem jajowodowym, zaburzeniami jajczkowania. U płodnych par wskazaniem do pozaustrojowego zapłodnienia są:

odroczone płodność ze wskazań lekarskich (oncofertility), postępujące niszczenie jajników, inne leczenie uszkadzające jajniki, nosicielstwo zmian genetycznych recesywnych przez obu partnerów powodujących ciężkie, nieodwracalne wady lub choroby u potomstwa; nosicielstwo chorób wirusowych u partnera (PTMRIE/PTG 2018).

- Zaleca się przeprowadzenie IVF 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 (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) (NICE 2013).
- W przypadku kobiet między 40 a 42 r.ż. spełniających ww. warunki, NICE zaleca zaproponowanie 1 pełnego cyklu IVF z lub bez ICSI pod warunkiem, że kobiety te nie leczyły się wcześniej przy zastosowaniu IVF, że nie ma dowodów na występowanie niskiej rezerwy jajnikowej oraz że przedyskutowano dodatkowe konsekwencje wynikające z IVF i ciąży w tym wieku (NICE 2013).
- ICSI stanowi skuteczną metodę leczenia niepłodności wynikającej z czynnika męskiego (NICE 2013, ASRM/SART 2012). ICSI w przypadku bezpłodności niezwiązanej z czynnikiem męskim może być korzystne u pacjentów poddawanych IVF z przedimplantacyjnymi badaniami genetycznymi w kierunku choroby jednogenowej, przy wykorzystaniu wcześniej kriokonserwowanych oocytów. ICSI na oocytach kriokonserwowanych jest metodą preferowaną, aczkolwiek istnieją jedynie ograniczone dane potwierdzające skuteczność tej procedury (ASRM 2020B). Dodatkowo leczenie przy zastosowaniu ICSI należy rozważyć, u par, wśród których wcześniejsze cykle leczenia w ramach IVF skutkowało nieudaniem zapłodnieniem (NICE 2013)
- Klasyczne zapłodnienie metodą zapłodnienia pozaustrojowego stosuje się u par, u których partner ma prawidłowe wyniki badania nasienia (PTMRIE/PTG 2018).

Poradnictwo w zakresie problemów z zajściem w ciążę i opieki psychospołecznej

- Leczenie niepłodności powinno być uzupełnione odpowiednim poradnictwem obejmującym m.in.:
 - kwestię ryzyka okołoporodowego wynikającego ze stosowania ART. (techniki wspomaganego rozrodu, ang. assisted reproductive technology) 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),
 - parom, w których mężczyzna jest wieku >50 lat, należy udzielić porady w zakresie istnienia nieznacznie zwiększonego ryzyka wystąpienia wad u dziecka ze względu na wiek genomu ojca (IFFS 2015 B).

- W rekomendacjach australijskich wskazano na konieczność poszanowania godności wszystkich osób poddawanych ART oraz kierowania się dobrostanem dziecka, które ma się w ich wyniku narodzić (NHMRC 2017).

Transfer zarodków

- U młodych pacjentek (<35 r.ż.) dopuszczalny jest transfer do jamy macicy jednego zarodka (PTMRIE/PTG 2018, ASRM/SART 2021A), a u pacjentek starszych – maksymalnie dwóch zarodków (PTMRIE/PTG 2018). U kobiet ze zmniejszoną szansą na uzyskanie ciąży (nieoptymalne wyniki embriologiczne, uprzednie niepowodzenia implantacji) możliwe jest przeniesienie dwóch zarodków także u pacjentek poniżej 35. roku życia (PTMRIE/PTG 2018).
- Istnieje coraz więcej dowodów na lepsze wyniki w ciąży, do której doszło w wyniku zabiegu in vitro przy użyciu zamrożonych zarodków, niż w przypadku transferu świeżych zarodków do macicy. Te dane wspierają politykę transferu pojedynczego zarodka w przypadku kobiet z dobrymi rokowaniami (SOGC 2014).
- U pacjentek w wieku od 38 do 40 lat powinny zostać przeniesione nie więcej niż 3 nieprzetestowane zarodki w stadium brudzkowania lub 2 blastocysty. U pacjentek w wieku 41-42 lat należy zaplanować przeniesienie więcej niż 4 nieprzetestowanych zarodków w stadium brudzkowania lub 3 blastocyst. Nie ma wystarczających danych odnoszących się do kobiet w wieku 43 lat, pozwalających wskazać limitu liczby zarodków do transferu, gdy pacjentka korzysta z własnych oocytów (ASRM/SART 2021A).
- Zarodki z zachowanym potencjałem rozwojowym, które nie zostały przetransferowane do macicy muszą zostać poddane kriokonserwacji (PTMRIE/PTG 2018).
- Poparcie w dowodach naukowych mają następujące interwencje:
 - transfer zarodków pod kontrolą USG jamy brzusznej;
 - usunięcie śluzu szyjkowego;
 - stosowanie miękkich cewników do przenoszenia zarodków;
 - umieszczenie końcówki cewnika do embriotransferu w górnej lub środkowej (centralnej) części obszaru jamy macicy, dalej niż 1 cm od dna, w celu wydalenia zarodka (ASRM 2017).

Zasady kriokonserwacji oocytów, nasienia i zarodków

- Kriokonserwacja nasienia jest metodą z wyboru u pacjentów w wieku rozrodczym przed planowaną radio- lub chemioterapią, a także zabiegami operacyjnymi potencjalnie mogącymi doprowadzić do upośledzenia ich płodności. Wykorzystanie nasienia dawcy powinno być rozważane u pacjentów z azoospermią, jeśli nie ma możliwości pozyskania plemników z jąder czy najądrzy oraz mężczyzn, u których stwierdza się poważne nieprawidłowości nasienia, a także u par, u których ciąży nie uzyskano mimo wielokrotnych programów zapłodnienia pozaustrojowego z zastosowaniem procedury ICSI i wyborze plemników o najwyższym potencjale rozrodczym. Skorzystanie z banku nasienia należy także przedyskutować z pacjentami przy istniejących przeciwwskazaniach do ICSI (PTMRIE/PTG 2018).
- Zaleca się oferowanie kriokonserwacji oocytów, gdy występuje nieprzewidziany brak plemników w dniu pobrania lub chęć ograniczenia liczby zapłodnionych zarodków. Zaleca się poinformowanie biorczynie, że użycie oocytów dawcy wcześniej poddanych kriokonserwacji jest rozsądną opcją w porównaniu z użyciem świeżych oocytów dawcy (ASRM/SART 2021B).

- Zarodki z zachowanym potencjałem rozwojowym powstałe w wyniku programu zapłodnienia pozaustrojowego, a niepodane pacjentce podczas transferu są obligatoryjnie każdorazowo kriokonserwowane metodą powolnego mrożenia albo witrifikacji. Program transferów mrożonych zarodków zwiększa skumulowaną częstość ciąż (PTMRIE/PTG 2018).

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. 2021 poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.48.2022 „Dofinansowanie do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców Rzeszowa na lata 2022-2025”, realizowany przez: Miasto Rzeszów, Warszawa, sierpień 2022; Aneksu „Programy z zakresu diagnostyki i leczenia niepłodności – wspólne podstawy oceny” z czerwca 2022 r. oraz opinii Rady Przejrzystości nr 125/2022 z dnia 8 sierpnia 2022 roku o projekcie programu „Dofinansowanie do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Rzeszowa na lata 2022-2025”.