



Opinia Prezesa
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
nr 22/2023 z dnia 5 czerwca 2023 r.
o projekcie programu polityki zdrowotnej
„Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla
mieszkańców miasta Białystok w 2023 roku, realizowany z Budżetu
Obywatelskiego 2023”

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości **pozytywnie** opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej pn. „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Białystok w 2023 roku, realizowany z Budżetu Obywatelskiego 2023” 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. Należy określić czy zostanie ona przeprowadzona w ramach dawstwa partnerskiego czy dawstwa innego niż partnerskie. Parom biorącym udział w programie zapewnią się również dostęp do odpowiedniego poradnictwa. Interwencje określono zgodnie z wytycznymi, co wzięto pod uwagę przy wydaniu pozytywnej opinii.

Ponadto należy wskazać na jakiej podstawie oszacowano liczbę uczestników programu (8 par), np. czy wynika ona z danych epidemiologicznych bądź wielkości środków dostępnych w budżecie programu.

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. Jedno z rozwiązań mogłoby polegać np. na przekazaniu kriokonserwowanych zarodków do dawstwa zarodka po upływie ustawowego 20-letniego okresu przechowywania.

Fakt ponoszenia przez uczestników programu niektórych kosztów, np. związanych z przechowywaniem kriokonserwowanych zarodków i komórek jajowych; może ograniczyć dostęp do programu mniej zamożnym parom.

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

- Cel główny i cele szczegółowe wymagają przeformułowania, wskazania wartości docelowych i ich uzasadnienia, co przedstawiono szczegółowo w dalszej części opinii.
- Opis mierników efektywności należy uzupełnić tak, aby wskaźniki odpowiadały wszystkim celom programu i umożliwiły jego ewaluację. Powinny odnosić się m.in. do liczby i odsetka cięż ciąży klinicznych uzyskanych w wyniku procedury zapłodnienia pozaustrojowego.
- Należy określić kryteria wyłączenia z programu.

- Punkt dotyczący monitorowania (ocena zgłaszalności do programu) wymaga uzupełnienia.
- Ewaluacja nie została zaplanowana, przez co dokonanie oceny efektów po zakończeniu działań będzie niemożliwe. Zatem ten element programu wymaga korekty.

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej dotyczący leczenia niepłodności. Całkowity koszt programu oszacowano na 40 000 zł, zaś okres realizacji programu obejmuje rok 2023.

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. 2022 r., poz. 2561 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 ogólny opis danych epidemiologicznych korelujących z wybranym problemem zdrowotnym. Odniesiono się do sytuacji epidemiologicznej w skali ogólnopolskiej i lokalnej.

Wskazano, że Białystok ma ujemny przyrost naturalny wynoszący -565. Odpowiada to przyrostowi naturalnemu -1,91 na 1000 mieszkańców Białegostoku. W 2021 roku urodziło się 3051 dzieci, w tym 49,1% dziewczynek i 50,9% chłopców. Współczynnik dynamiki demograficznej, czyli stosunek liczby urodzeń żywych do liczby zgonów wynosi 0,84 i jest znacznie większy od średniej dla województwa oraz znacznie większy od współczynnika dynamiki demograficznej dla całego kraju.

Zgodnie z informacjami Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii, w Polsce blisko 15% par (tj. 1,2-1,5 miliona par) bezskutecznie stara się o dziecko. Z ogólnej liczby niepłodnych par wymagających leczenia, tylko 50% decyduje się na rozpoczęcie postępowania terapeutycznego, z czego około 12% podejmuje je w danym roku. Z tej liczby około 2% będzie wymagało procedury zapłodnienia pozaustrojowego. Zakłada się, że w Polsce zapotrzebowanie na zastosowanie procedury medycznie wspomaganego prokreacji kształtuje się na poziomie 23-25 tysięcy par rocznie.

W projekcie nie odniesiono się aktualnej Mapy Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026. W województwie podlaskim współczynnik płodności dla kobiet w wieku 15-49 lat w roku 2020 wynosił 39,17, a w powiecie Białystok – 44,99, a w roku 2021 wynosił 37,94, a w powiecie Białystok – 43,34.

Cele i efekty programu

Głównym celem programu jest *„skuteczne wdrożenie leczenia niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego w oparciu o obowiązujące standardy postępowania i procedury medyczne u niepłodnych par będących mieszkańcami miasta Białystok z budżetu obywatelskiego w 2023 roku”*.

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

Cel główny sformułowano nieprawidłowo. Nie przedstawiono szacowanej liczby dzieci, które miałyby się urodzić dzięki zrealizowaniu programu lub też liczby uzyskanych ciąż klinicznych. Samo wdrożenie leczenia nie musi wiązać się z sukcesem terapeutycznym.

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 wyrażona odsetkiem ciąż klinicznych w przeliczeniu na transfer zarodka wyniosła 32%.

W treści projektu programu zaproponowano następujące cele szczegółowe:

- 1) „zwiększenie społecznej akceptacji stosowania metod rozrodu wspomaganego medycznie”,
- 2) „zwiększenie dostępności do metod leczenia niepłodności metodą rozrodu wspomaganego poprzez dofinansowanie niepłodnym parom w 2023 r. leczenia niepłodności metodą rozrodu medycznie wspomaganego”,
- 3) „obniżenie o co najmniej 40% kosztów leczenia niepłodności ponoszonych przez pary zakwalifikowane do leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia w ramach programu obywatelskiego w 2023”.

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 sformułowano nieprawidłowo, nie odnoszą się one do efektu zdrowotnego. Zwiększenie akceptacji stosowania metod wspomaganego rozrodu nie znajduje bezpośredniego odzwierciedlenia w zapisach programu, którego główną interwencją jest przeprowadzenie zapłodnienia pozaustrojowego dla 8 par. Zwiększenie dostępności do leczenia nie musi przełożyć się na uzyskanie efektu w postaci liczby ciąż lub żywych urodzeń. Obniżenie kosztów leczenia nie powinno stanowić celu programu i nie potwierdza skuteczności zaplanowanych działań. Założeniem programów polityki zdrowotnej jest. m.in. pomoc w zabezpieczeniu zdrowia populacji poprzez, np. częściową refundację procedury zapłodnienia pozaustrojowego.

W projekcie programu nie określono mierników efektywności wskazując na małą liczbę uczestników programu. Jednakże rodzaj i liczba mierników efektywności programu polityki zdrowotnej z zakresu wspomaganego rozrodu metodą in vitro nie jest zależna od liczby uczestników.

Ponadto okres realizacji programu został zaplanowany na rok 2023, co wyklucza możliwość osiągnięcia celu głównego i obiektywnego pomiaru uzyskiwanych efektów, w tym analizy liczby urodzonych dzieci.

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.

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

Populacja docelowa

Populację docelową programu stanowią pary, w których wiek kobiety wynosi 20-40 lat.

Nie oszacowano wielkości populacji docelowej. W części programu dotyczącej budżetu wydatki zaplanowano dla 8 par.

Kryteria włączenia do programu obejmują: wiek kobiety 20- 40 lat; wynik oceny biochemicznej i ultrasonograficznej wskazujący na szansę wyindukowania mnogiego jajczkowania (AMH powyżej 0,7 ng/ml, co najmniej trzy pęcherzyki w jajniku); zamieszkiwanie pary w Białymstoku oraz płacenie przez nią podatków od 2 lat w tym mieście.

Nie określono kryteriów wykluczenia z programu.

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.

Zaplanowana populacja znajduje więc odzwierciedlenie w rekomendacjach.

Interwencja

Zaplanowana procedura zapłodnienia in vitro ma objąć: wykonanie punkcji pęcherzyków jajowych; znieczulenie ogólne podczas punkcji; pozaustrojowe zapłodnienie i nadzór nad rozwojem zarodków in vitro; transfer zarodków do jamy macicy w cyklu stymulowanym; witrifikację zarodków z zachowanym potencjałem rozwojowym; kriokonserwację komórek jajowych u pacjentek, które świadomie podejmują decyzję o ograniczeniu liczby zapładnianych komórek.

W projekcie nie sprecyzowano czy procedura zapłodnienia pozaustrojowego odbędzie się z wykorzystaniem dawstwa partnerskiego czy dawstwa inne niż partnerskie. Kwestia ta wymaga

Uczestnikom programu będzie przysługiwać jednorazowe dofinansowanie procedury zapłodnienia in vitro w wysokości 5000 zł.

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

Wytyczne PTMR/PTG 2018 i NICE 2013 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.

W projekcie wskazano, że do leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego lub programu ochrony płodności zakwalifikowane będą pary przez realizatorów programu, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii i warunkami ustawy o leczeniu niepłodności (wszystkie inne metody leczenia, rekomendowane przez PTMRIE przy istniejących przyczynach niepłodności zakończyły się niepowodzeniem lub nie ma innych metod leczenia przy stwierdzonej przyczynie).

Koszty nadzoru nad stymulacją mnogiego jajczkowania, koszty badań wirusologicznych oraz badań pod kątem innych chorób, koszty leków oraz kolejnych procedur będą finansowane ze środków własnych pary.

Odniesiono się do kwestii liczby transferowanych zarodków powołując się m.in. na rekomendacje PTMRIE/PTG oraz Ustawę z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. 2020 poz. 442), która stwierdza, 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.

Zaplanowano indywidualne konsultacje par z psychologiem oraz działania edukacyjne z zakresu przeciwdziałania niepłodności.

Działania w zakresie poradnictwa są zgodne z aktualnymi wytycznymi odnoszącymi się do udzielenia informacji o:

- ryzyku okołoporodowym wynikającym ze stosowania ART oraz ryzyka wynikającego z zachodzenia w ciążę mnogie (ACOG 2016, IFFS 2015A, IFFS 2014, SOGC 2014),
- dostępnych opcjach terapeutycznych, rezultatach leczenia, możliwości przedyskutowania wątpliwości w celu podjęcia świadomej decyzji (NHMRC 2017, ESHRE 2015, EBCOG 2014, NICE 2013),
- specjalistycznej opiece psychologicznej lub informacji o sposobach uzyskania tego typu opieki (NHMRC 2017, ESHRE 2015, NICE 2013),
- 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).

Eksperti wskazują, że w ramach leczenia in vitro zasadne jest zamrażanie oocytów, m.in. w przypadku, gdy dana para nie wyraża zgody na mrożenie zarodków. W projekcie zawarto zapisy wskazujące na możliwość kriokonserwacji komórek jajowych jako alternatywy dla kriokonserwacji zarodków.

Reasumując, działania zaplanowane w ramach programu są zgodne z aktualnymi wytycznymi w przedmiotowym zakresie.

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.

Nieprawidłowo odniesiono się do kwestii oceny zgłaszalności. Przedstawiono jedynie informację o zobowiązaniu realizatora do prowadzenia wydzielonego rejestru uczestników objętych dofinansowaniem oraz o wymogu sporządzenia i przekazaniu przez realizatora Miastu Białystok rozliczenia końcowego z realizacji programu. Należy wskazać wskaźniki umożliwiające ocenę zgłaszalności.

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 nie załączono jej wzoru.

Nie odniesiono się do kwestii ewaluacji programu. Stwierdzono, że ze względu na bardzo ograniczone środki z budżetu obywatelskiego i ograniczoną liczbę par 8 trudno wskazać mierniki efektywności programu. Mierniki efektywności programu nie zależą od liczebności uczestników programu.

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 nie przedstawiono opisu etapów i działań podejmowanych w programie, wyszczególniono jedynie składowe procedury medycznej. 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.

Program kończy się po wykonaniu transferu zarodka do jamy macicy i kriokonserwacji ewentualnych zarodków z zachowanym na tym etapie potencjałem rozwojowym. Koszty przechowywania zarodków, komórek jajowych i kolejnych procedur ponoszą pacjenci.

Zaplanowano przeprowadzenie akcji informacyjnej polegającej na dotarciu z właściwą informacją na temat programu poprzez lokalne media i stronę internetową Urzędu Miejskiego w Białymstoku.

Całkowity budżet programu oszacowano na 40 000 zł. Koszty jednostkowe obejmujące dofinansowanie procedury zapłodnienia pozaustrojowego oszacowano na 5 000 zł na parę, a roczny koszt promocji, nadzoru i monitorowania na 1 000 zł.

Poziom środków finansowych przeznaczonych na akcję promującą program wraz z kosztami monitoringu i ewaluacji (nie więcej niż 1000 zł) w pierwszym roku ma być finansowany spoza puli przeznaczonej na realizację programu ze środków sponsorów działania promujące - strona internetowa, ulotki, broszury informacyjne.

Program będzie finansowany z budżetu miasta Białystok.

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.

Niepłodność jest nie tylko problemem medycznym, ale również społecznym, zarówno dla jednostki, jak i populacji. Niepłodność w szczególności dotyczy osób z chorobami hematologicznymi i onkologicznymi, gdyż może być konsekwencją zastosowanego leczenia (leczenia operacyjnego, radio- lub chemioterapii).

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 wspomaganą 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 wspomaganą prokreacji oraz zasady

funkcjonowania ośrodków medycznie wspomaganey 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

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 jajeczkowania. Innymi wskazaniami 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, wykluczono niską rezerwę jajnikową i 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 jednogeneowej, 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, u których wcześniejsze cykle leczenia IVF nie było skuteczne (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 mnogą (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, przekazywanie informacji o istnieniu nieznacznie zwiększonego ryzyka wystąpienia wad u dziecka ze względu na wiek genomu ojca (IFFS 2015 B).

Redukcja ryzyka ciąż mnogich

- Wszystkim pacjentkom należy przekazać ustne i pisemne informacje o prawdopodobieństwie wystąpienia ciąży mnogiej po leczeniu niepłodności, o ryzyku związanym z ciążą mnogą zarówno dla matki, jak i dzieci oraz o tym, jak można zmodyfikować leczenie w celu zmniejszenia częstości występowania ciąży mnogiej (IFFS 2019).
- Zaleca się transfer pojedynczego zarodka, ze względu na bezpieczeństwo położnicze kobiety i płodu oraz uniknięcie ryzyka ciąż mnogich (SOGC 2014).
- Optymalną odpowiedzią po zastosowaniu indukcji owulacji jest rozwój pojedynczego dojrzałego pęcherzyka jajnikowego (IFFS 2019).
- Ze względu na nieprzewidywalność odpowiedzi i wynikające z tego ryzyko ciąży mnogiej, optymalnym monitorowaniem jest ultrasonografia przezpochwowa (IFFS 2019).
- Kobiety poddające się IUI za pomocą stymulacji jajników i ich partnerzy powinni być poinformowani o możliwości zajścia w ciążę mnogą, w tym w ciążę mnogą wysokiego rzędu (IFFS 2019).
- Należy zachęcać wszystkich pacjentów do elektywnego transferu pojedynczego zarodka (eSET), i stosować go u pacjentów z dobrym rokowaniem oraz u pacjentów, u których wywiad dotyczący matki zwiększa ryzyko zajścia w ciążę mnogą (IFFS 2019).

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), także u pacjentek poniżej 35. roku życia możliwe jest przeniesienie dwóch zarodków (PTMRIE/PTG 2018).

- U pacjentek w wieku od 38 do 40 lat powinny zostać przeniesione nie więcej niż 3 nieprzetestowane zarodki w stadium bruzdkowania lub 2 blastocysty. U pacjentek w wieku 41-42 lata należy zaplanować przeniesienie nie 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).
- 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 wityfikacji. Program transferów mrożonych zarodków zwiększa skumulowaną częstość ciąż (PTMRIE/PTG 2018).
- Rekomendowaną metodą zachowywania płodności u kobiet jest mrożenie zarodków oraz oocytów. W przypadku planowanego leczenia radioterapią, należy przedyskutować z pacjentką możliwość transpozycji jajników (ooforopeksji). Przy wczesnych stadiach nowotworów ginekologicznych, w porozumieniu z lekarzem prowadzącym, można rozważyć możliwość operacji oszczędzającej płodność. Metodą zachowania płodności, nie wymagającą dojrzałości płciowej ani odroczenia planowanego leczenia onkologicznego, jest mrożenie tkanki jajnika na potrzeby późniejszej replantacji. Wytyczne wskazują, że krioprezerwacja tkanki jajnika nie jest już metodą eksperymentalną, a metodą zabezpieczenia płodności przed leczeniem systemowym stosowaną w celu zachowania płodności (PTGO 2021, ESHRE 2020, ASRM 2019).

- Procedury zamrażania fragmentów jajnika (ang. *ovarian tissue cryopreservation*; OTC), retransplantacja tkanki jajnikowej (ang. *ovarian tissue transplantation*; OTT) są rekomendowane jako metody lecznicze (PTGO 2021).
- Dyskusję na temat zachowania płodności należy zaproponować kobietom w wieku rozrodczym, które mają zostać poddane leczeniu powodującemu uszkodzenie funkcji jajników (BFS 2018, IFFS 2015C). Zachowanie płodności na ścieżce leczenia raka należy omówić tak wcześnie, jak to możliwe. Kobiety należy skierować do przeszkolonego doradcy, zarówno przed podjęciem zachowania płodności, jak i przed użyciem przechowywanego materiału. Należy zapewnić pomoc/wsparcie w podejmowaniu decyzji dotyczących zachowania płodności kobiet, najlepiej podczas diagnozowania/planowania leczenia raka (BFS 2018).
- Mężczyznom, którym zaleca się chemioterapię z powodu raka, należy rutynowo oferować kriokonserwację i przechowywanie nasienia, ponieważ proces ten jest ugruntowany i oferuje szansę na zachowanie płodności. Mężczyźni, którzy rozważają wazektomię, mogą również chcieć rozważyć zachowanie płodności. W takich przypadkach, jeśli pozwalają na to zasoby, należy poinformować o możliwości kriokonserwacji i przechowywania nasienia. Kriokonserwacja nasienia jest najszerszej stosowana i oferowana w wielu klinikach leczenia niepłodności jako procedura standardowa. Jest to najbardziej akceptowana technika dla chłopców po okresie dojrzewania (IFFS 2015C).

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. 2022 poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.16.2023 „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Białystok w 2023 roku, realizowany z Budżetu Obywatelskiego 2023”; data ukończenia maj 2023 r.; aneksu „Programy z zakresu diagnostyki i leczenia niepłodności – wspólne podstawy oceny” z czerwca 2022 r oraz Opinii Rady Przejrzystości nr 102/2023 z dnia 22 maja 2023 roku o projekcie programu „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Białystok w 2023 roku, realizowany z Budżetu Obywatelskiego 2023”.