



Rekomendacja nr 36/2023

z dnia 29 marca 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie MAR IgG/IgA (ocena przeciwciał przeciwplemnikowych)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie MAR IgG/IgA (ocena przeciwciał przeciwplemnikowych)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Uzasadnienie rekomendacji

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIE) oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGP) jasno wskazują, że obecność przeciwciał plemnikowych jest wyjątkowo rzadką przyczyną niepłodności, a potwierdzenie obecności przeciwciał nie zmienia postępowania terapeutycznego.

Ponadto odnalezione rekomendacje kliniczne podkreślają, że badanie diagnostyczne pod kątem przeciwciał przeciwplemnikowych nie powinno być stosowane z uwagi na brak dowodów na efektywne leczenie pod kątem poprawy płodności.

Powyższe znajduje również swoje odzwierciedlenie w jednym ze stanowisk ankietowanych ekspertów klinicznych, w którym stwierdza się, że wnioskowana technologia nie powinna być finansowana z środków publicznych z uwagi na ograniczoną skuteczność wynikającą z ograniczonych wskazań do stosowania.

Warto wskazać, że analiza kliniczna nie dostarcza także informacji na temat wpływu przeprowadzania testu MAR na proces diagnostyczno-terapeutyczny.

Istotnym aspektem jest także prognozowany znaczący wpływ na budżet płatnika publicznego, po ewentualnym włączeniu świadczenia do koszyka świadczeń gwarantowanych.

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że odnalezione wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, nie uzasadniają zakwalifikowania wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie MAR IgG/IgA (ocena przeciwciał przeciwplemnikowych)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki zdrowotnej, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Niepłodność to choroba, definiowana przez WHO jako niemożność uzyskania lub donoszenia ciąży po roku regularnego współżycia bez stosowania metod antykoncepcyjnych. Niepłodność jest problemem jednostki, to choroba społeczna. Szacuje się, że problem niepłodności dotyczy 12-15% tj. około 1,2 mln par.

Szacuje się, że przyczyny niepłodności są rozłożone równomiernie po stronie kobiet i mężczyzn, czasami diagnozuje się ją u obojga partnerów. U około 20% par dotkniętych problemem nie można ustalić jednoznacznej przyczyny niepłodności.

Przyczyny niepłodności męskiej można klasyfikować jako:

- przedjądrowe - do przyczyn można zaliczyć hipogonadyzm hipogonadotropowy, zaburzenia erekcji lub zaburzenia współżycia, takie jak wytrysk wsteczny, anejakulacja, czynniki genetyczne, nieprawidłowości chromosomalne.
- jądrowe - zaburzenia obejmują guzy jąder, orchietomię, dysfunkcję pierwotnych jąder, wnetrostwo i jądra zanikowe. Żyłaki wiążą się z niepłodnością męską, najprawdopodobniej poprzez upośledzenie termoregulacji jąder w wyniku zaburzenia mechanizmu regulacji ciepła w splocie żylnym pampiniform. Dysfunkcja najądrza może być spowodowana wewnątrzmaciczną ekspozycją płodu na estrogeny, różne leki i toksyny chemiczne, torbiele najądrza, spermatocelę z lub bez operacji, zapalenie najądrza lub może być idiopatyczna.
- pozajądrowe – obejmują zmiany w drogach nasiennych, stany zapalne, wrodzony brak nasieniowodów, wazektomia, zaburzenia erekcji, przedwczesny wytrysk lub stosowanie prezerwatyw lub diafragmy. Kategoria ta obejmuje również operację szyi pęcherza moczowego, TURP, dysekcję węzłów chłonnych zaotrzewnowych, operację odbytnicy, stwardnienie rozsiane oraz leki z grupy antagonistów alfa, takie jak tamsulozyna.

Rokowanie uzależnione jest od indywidualnego przypadku pacjenta oraz występującej przyczyny. Istotna jest odpowiednia diagnostyka przyczyn w parze, poprzedzona szczegółowym wywiadem i dyskusją z pacjentem.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że seminogram jest podstawowym badaniem diagnostycznym stosowanym w rozpoznaniu niepłodności męskiej. Badanie przeciwciał przeciwplemnikowych wskazywane jest tylko jako badanie możliwe do wykonania w przypadku stwierdzenia aglutynacji plemników.

Ministerstwo Zdrowia realizuje program polityki zdrowotnej: „Rządowy program kompleksowej ochrony zdrowia prokreacyjnego w Polsce w 2021-2023 r.”, który w zakresie interwencji, obejmującej kompleksową diagnostykę oraz dalsze leczenie niepłodności, w tym zapewnienia opieki psychologicznej, stanowi kontynuację programu polityki zdrowotnej pn.: „Program kompleksowej ochrony zdrowia prokreacyjnego w Polsce w latach 2016-2020”. Celem głównym 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. Dostęp do programu jest ograniczony do 16 jednostek w Polsce.

W ramach ww. programu realizowano i finansowano m.in. badanie MAR IgG/IgA (ocena przeciwciał przeciwplemnikowych).

Opis wnioskowanego świadczenia

Test MAR (ang. *mixed antiglobulin reaction*) służy do wykrywania przeciwciał przeciwplemnikowych klasy IgG i IgA w nasieniu. Test ten należy wykonywać w przypadkach, kiedy podejrzewa się niepłodność o podłożu immunologicznym (słaba ruchliwość plemników, czy aglutynacja plemników odnotowane w ogólnym badaniu nasienia).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa testu MAR oparto o jedno retrospektywne badanie Gatimel 2018, stanowiące analizę danych pochodzących z bazy ART (ang. *assisted reproductive technologies*; metoda wspomaganego rozrodu), obejmującą 1364 niepłodnych mężczyzn. W badaniu oznaczano ASA (ang. *anti-sperm antibodies*; przeciwciała przeciwplemnikowe) bezpośrednio po całkowitym upłynięciu nasienia przez 15-60 min w 37°C przy użyciu zestawu SpermMar IgG kit®. Procedura została wykonana zgodnie z zaleceniami producenta, a ocena wykonana według wytycznych WHO 2010. Jakość badania została oceniona wg skali Newcastle-Ottawa na 2/9 pkt.

Wyniki Gatimel 2018 wykazały istotne statystycznie różnice w przypadku wystąpienia czynnika ryzyka:

spontaniczna aglutynacja nasienia:

- pozytywny wynik ASA odnotowano u 27 z 72 (37,5%) pacjentów ze stwierdzoną aglutynacją plemników w porównaniu z 33 z 1292 (2,6%) pacjentów bez stwierdzonej aglutynacji plemników;

operacja pachwiny w wywiadzie:

- pozytywny wynik ASA ($\geq 50\%$ plemników) odnotowano u 7 z 62 (11,3%) pacjentów po przeprowadzonej operacji pachwiny w porównaniu z 53 z 1302 (4%) pacjentów bez operacji pachwiny w wywiadzie;

aglutynacja plemników lub uraz moszny lub operacja pachwinowa w wywiadzie:

- odnotowano pozytywny wynik ASA ($\geq 50\%$ plemników) u 33 z 179 (18%) pacjentów z jednym z czynników ryzyka w porównaniu z 27 z 1242 (2,2%) pacjentów bez żadnego czynnika ryzyka.

Autorzy badania Gatimel 2018 wskazali, że badanie ASA nie powinno być standardową procedurą w procesie diagnostycznym stosowanym w rozpoznaniu niepłodności męskiej, a wyłącznie w przypadku, gdy podczas konwencjonalnego badania nasienia stwierdza się aglutynację plemników lub gdy pacjent ma uraz moszny lub operację pachwinową w wywiadzie.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu niesystematycznego odnaleziono publikację Gupta 2022 dotyczącą zastosowania badania przeciwciał przeciwplemnikowych i wpływie badania na leczenie niepłodności męskiej o podłożu immunologicznym.

W publikacji Gupta 2022 wskazano, że leczenie może obejmować zastosowanie kortykosteroidów, które wykazują korzyści w zakresie poprawy odsetka ciąż naturalnych oraz poprawiają wskaźnik powodzenia zapłodnienia *in vitro* (IVF, ang. *in vitro fertilization*), ale nie mają wpływu na skuteczność iniekcji docytoplazmatycznej plemników (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*) – należy jednak rozważyć przy tym wiele ogólnoustrojowych skutków ubocznych leczenia. Innym wskazanym sposobem jest stosowanie metod wspomaganego rozrodu: płukanie nasienia przed procedurami ART celem rozcieńczenia przeciwciał. Zapłodnienie metodą docytoplazmatycznej mikroiniekcji plemnika do komórki jajowej (ICSI) jest preferowaną metodą przy występowaniu niepłodności spowodowanej przeciwciałami przeciwplemnikowymi. W publikacji podkreślono, że w przypadku decyzji o zastosowaniu ICSI, nie ma potrzeby wykonywania testu na ASA, ponieważ nie będzie to miało wpływu na szanse powodzenia.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy skuteczności i bezpieczeństwa jest brak badań oceniających skuteczność diagnostyczną testu MAR w diagnostyce niepłodności męskiej. Do analizy włączono wyłącznie jedno badanie o niskiej jakości o zbliżonych do założonych kryteriach włączenia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.*

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB)

maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym

Ze względu na ograniczenia związane z analizą kliniczną oraz brak danych klinicznych umożliwiających modelowanie efektów zdrowotnych odstąpiono od wykonywania analizy ekonomicznej.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W analizie wpływu na budżet przedstawiono prognozowane skutki finansowe dla płatnika publicznego w oparciu o:

- oszacowania przedstawione w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ);
- oszacowania NFZ;
- oszacowania Agencji (na podstawie KŚOZ, opinii ekspertów, stanowiska Prezesa NFZ, sprawozdań z PPZ dotyczących kompleksowej ochrony zdrowia prokreacyjnego w Polsce).

Liczbę wykonywanych badań oszacowano w scenariuszu minimalnym na 605 (wg Agencji), a w scenariuszu maksymalnym na 8 300 (wg KŚOZ).

Koszty badań przyjęto na poziomie:

- scenariusz minimalny: 211,47 zł/1 badanie (wg NFZ - W-13 świadczenie specjalistyczne 3-go typu, W-3 Badania dodatkowe - grupa 2: 133 pkt rozliczeniowe);
- scenariusz maksymalny: 350,00 zł/1 badanie (wg KŚOZ - W-18 świadczenie specjalistyczne 8-typu, lista badań dodatkowych: 219 pkt rozliczeniowych).

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku zakwalifikowania świadczenia jako świadczenia gwarantowanego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- w scenariuszu minimalnym: 133 989 zł;
- w scenariuszu maksymalnym: 2 905 000 zł.

Ograniczenia analizy

Na niepewność oszacowań analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka czynników, które wymieniono poniżej:

- przyjęto kilka wariantów, w których przedstawiono najbardziej realne założenia dotyczące prognozowanej liczby wykonywanych procedur. Niemniej rozpiętość proponowanej szacunkowej oceny skutków finansowych wynika m.in. z okresu poddanego analizie, który przypadał na lata pandemii, co mogło realnie wpłynąć na sprawozdawczość świadczeń, a także z prognozowanego wzrostu kwalifikacji pacjentów do procedur, wraz z ich popularyzacją. Obecnie dostęp do tych procedur w ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych jest ograniczony przede wszystkim do ośrodków referencyjnych realizujących PPZ w zakresie ochrony zdrowia prokreacyjnego;
- przyjęte koszty badania MAR są kosztami orientacyjnymi. Zatem przedstawione w niniejszym opracowaniu oszacowania ewentualnych wydatków płatnika publicznego należy traktować z ostrożnością.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Opinie ekspertów klinicznych

Stanowiska ekspertów klinicznych dotyczące zasadności zakwalifikowania badania MAR do katalogu świadczeń zdrowotnych z zakresu ambulatoryjnej opieki zdrowotnej nie są zbieżne.

Jeden z ankietowanych ekspertów wskazał, że wnioskowana technologia nie powinna być finansowana z uwagi na ograniczoną skuteczność wynikającą ze wskazań do stosowania.

Uwagi do opisu świadczenia

Eksperti sugerowali doprecyzowanie warunków realizacji ocenianego świadczenia w odniesieniu do miejsca udzielania świadczenia. Oceniana procedura powinna być wykonywana w ośrodkach medycznie wspomaganą prokreacji lub Laboratoriach Diagnostycznych zarejestrowanych przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych odnaleziono poniższe dokumenty odnoszące się do diagnostyki niepłodności męskiej:

- Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii / Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTMRIE / PTGP) 2018;
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) 2022;

- American Urological Association / American Society for Reproductive Medicine (AUA/ASRM) 2020;
- National Institute of Health and Care Excellence (NICE) 2013/2017 (aktualizacja).

Odnaleziono wytyczne wskazują, że seminogram jest podstawowym badaniem diagnostycznym stosowanym w rozpoznaniu niepłodności męskiej.

Zgodnie z wytycznymi ESHRE 2022 badanie na obecność przeciwciał przeciwplemnikowych w nasieniu nie jest zalecane, gdy analiza nasienia według kryteriów WHO jest prawidłowa. Badanie przeciwciał plemnikowych nie powinno być początkowym etapem diagnostyki oraz powinno być stosowane tylko wtedy, gdy będzie miało wpływ na postępowanie z pacjentem (AUA/ASRM 2020).

Polskie wytyczne PTMRiE / PTGP 2018 dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności wskazują, że gdy w nasieniu stwierdza się aglutynację plemników, badanie przeciwciał przeciwplemnikowych powinno być wykonywane, chociaż obecność przeciwciał jest wyjątkowo rzadką przyczyną niepłodności i nie zmienia postępowania terapeutycznego.

Natomiast wytyczne NICE 2013 wskazują, iż badanie przesiewowe pod kątem przeciwciał przeciwplemnikowych nie powinno być stosowane z uwagi na brak dowodów na efektywne leczenie pod kątem poprawy płodności.

Dodatkowo wskazuje się, że diagnostyka przyczyn niepłodności powinna być przeprowadzana równolegle u obojga partnerów (PTMRiE / PTGP 2018; AUA/ASRM 2020)

Ponadto odnaleziono informacji dot. finansowania ze środków publicznych wnioskowanej procedury w 2 krajach (Estonia, Kanada), przy wysokości refundacji na poziomie ok. 37 zł (Estonia).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.10.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma DLG.741.1.2021.WN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie MAR IgG/IgA (ocena przeciwciał przeciwplemnikowych” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. 4zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 34/2023 z dnia 27 marca 2023 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej „Badanie MAR IgG/IgA (ocena przeciwciał przeciwplemnikowych” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2023 z dnia 27 marca 2023 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie MAR IgG/IgA (ocena przeciwciał przeciwplemnikowych)” jako świadczenia gwarantowanego;
2. Raport nr WS.420.12.2023 „Badanie nasienia (seminogram) Badanie MAR IgG/IgA (ocena przeciwciał przeciwplemnikowych) – ocena zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej”. Data ukończenia 22.03.2023 r.