



**Opinia Prezesa**  
**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**nr 51/2022 z dnia 22 września 2022 r.**  
**o projekcie programu polityki zdrowotnej**  
**„Program polityki zdrowotnej w zakresie diagnozowania i leczenia**  
**niepłodności dla mieszkańców Powiatu Olkuskiego”**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości **pozytywnie** opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej pn. „Program polityki zdrowotnej w zakresie diagnozowania i leczenia niepłodności dla mieszkańców Powiatu Olkuskiego”, 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, dawstwa innego niż partnerskie oraz adopcji zarodka, a także badania diagnostyczne i konsultacje (ginekologiczna, andrologiczna, endokrynologiczna, dietetyczna). Określono je zgodnie z wytycznymi, co wzięto pod uwagę przy wydaniu pozytywnej opinii.

Należy jednakże usunąć niejasności związane z finansowaniem konsultacji psychologicznej i określić jednoznacznie, czy ta interwencja jest uwzględniona w budżecie opiniowanego projektu programu. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi i stanowiskami ekspertów program powinien dawać uczestnikom możliwość skorzystania z indywidualnych konsultacji z psychologiem.

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 obowiązkowi kriokonserwacji.

Jednocześnie, fakt przeniesienia na uczestników programu niektórych kosztów, np. związanych z przechowywaniem kriokonserwowanych zarodków i oocytów; 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:

- Cele szczegółowe wymagają przeformułowania.
- Opis mierników efektywności należy uzupełnić tak, aby odpowiadały wszystkim celom programu i umożliwiły jego ewaluację.
- 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.

## Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej dotyczący leczenia niepłodności. Całkowity koszt programu oszacowano na 149 000 zł, zaś okres realizacji programu obejmuje lata 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. 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 regionalnej.

*Zaznaczono, że „Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIE) szacuje, że niepłodność dotyczy bezpośrednio nawet 1,5 mln polskich par, co stanowi około 20% społeczeństwa w wieku reprodukcyjnym. Co najmniej połowa z tych par korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej a około 60% wymaga specjalistycznego leczenia. Według danych PTMRIE 12% spośród niepłodnych par rozpocznie leczenie niepłodności w danym roku, a dla 2% spośród tych par jedyną szansą na biologiczne rodzicielstwo będzie leczenie metodą zapłodnienia pozaustrojowego”.*

W Mapach Potrzeb Zdrowotnych z 2018 r., w zakresie chorób układu moczowo-płciowego kobiet oraz nienowotworowych chorób układu płciowego mężczyzn dla województwa małopolskiego; wskazano, że „zapadalność rejestrowana dla rozpoznań z grupy „niepłodność męska” w roku 2016 wyniosła 1,9 tys. przypadków w Polsce, a współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tysięcy ludności wyniósł 5. W województwie małopolskim odnotowano 171 przypadków, co daje współczynnik 5,1 na 100 tysięcy ludności”. Z kolei w przypadku kobiet „zapadalność rejestrowana dla rozpoznań z grupy „zaburzenia płodności” w roku 2016 wyniosła 26,1 tys. przypadków w Polsce. Współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tysięcy ludności wyniósł 68,0. W województwie małopolskim zapadalność rejestrowana dla rozpoznań z omawianej grupy wyniosła 1811 (53,5 na 100 tysięcy mieszkańców”.

W projekcie odniesiono się aktualnej Mapy Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026. Mapy Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026 nie odnoszą się bezpośrednio do tematyki związanej z niepłodnością, jednak wskazują na to, że w województwie małopolskim do roku 2050 ubędzie około 116,6 tys. mieszkańców, a liczba ludności spadnie poniżej 3,3 mln.

### Cele i efekty programu

Głównym celem programu jest „ograniczenie zjawiska niezamierzonej bezdzietności wśród mieszkańców powiatu olkuskiego w trakcie trwania programu, poprzez zapewnienie parom dostępu do diagnostyki i leczenia niepłodności w wyniku, których prognozuje się narodziny około 3 dzieci”. 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%. Biorąc pod uwagę liczbę ok. 12 par,

które wezmą udział w programie (w części poświęconej leczeniu niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego), jego prognozowana skuteczność może okazać się zaniżona.

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) „wstępne określenie przyczyn niepłodności u 80% par zakwalifikowanych do programu”,
- 2) „zaplanowanie ścieżek leczenia dla 80% par zdiagnozowanych w ramach programu”,
- 3) „uzyskanie wyniku pozytywnego – ciąży – u co najmniej 25% par zakwalifikowanych do programu zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem własnych gamet (dawstwo partnerskie) lub z wykorzystaniem nasienia dawcy (dawstwo inne niż partnerskie)”,
- 4) „uzyskanie wyniku pozytywnego – ciąży – u co najmniej 30% par zakwalifikowanych do programu zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem komórek jajowych dawczyni (dawstwo inne niż partnerskie)”
- 5) „uzyskanie wyniku pozytywnego – ciąży – u co najmniej 20% par zakwalifikowanych do programu adopcji zarodka (dawstwo inne niż partnerskie)”.

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 projektu zostały zdefiniowane m.in. na podstawie średniej skuteczności zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego i procedur medycznie wspomaganey reprodukcji, zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia oraz z raportami Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.

Cele szczegółowe nr 1 i 2 zostały sformułowane nieprawidłowo, w formie działania. Tym samym te założenia wymagają korekty. Cele szczegółowe nr 3, 4 i 5 odnoszą się do efektu zdrowotnego i zostały prawidłowo powiązane z celem głównym.

W projekcie programu określono następujące mierniki efektywności:

- 1) „prognozowany wzrost liczby narodzin o około 3 dzieci urodzonych dzięki leczeniu w ramach niniejszego programu”,
- 2) „ilość postawionych diagnoz wśród uczestników programu – wskaźnik docelowy 40 diagnoz (80% par zakwalifikowanych do programu)”,
- 3) „ustalenie planu leczenia lub dalszej, pogłębionej diagnostyki dla par, u których zdiagnozowano niepłodność – wskaźnik docelowy 40 par (80% par zakwalifikowanych do programu)”
- 4) „uzyskanie wyniku pozytywnego – ciąży – u co najmniej 3 par zakwalifikowanych do leczenia w ramach programu w całym okresie jego funkcjonowania”.

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.

Mierniki nr 1, 3 i 4 zostały sformułowane nieprawidłowo, gdyż bardziej przypominają podejmowane działania lub cele programu. Z kolei wskaźnik nr 2 nie odnosi się bezpośrednio do celów programu ze względu na brak poprawnie sformułowanego celu szczegółowego w tym zakresie, natomiast może zostać wykorzystany podczas ewaluacji. W związku z powyższym, ten element programu należy

skorygować i przedstawić wskaźniki bezpośrednio odnoszące się do celu głównego oraz celów szczegółowych.

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

#### Populacja docelowa

Populację docelową programu stanowią pary, w których wiek kobiety wynosi 20-42 lata.

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIE), z których wynika, że w Polsce niepłodność dotyka około 1,5 mln par a każdego roku około 30 tys. z nich wymaga leczenia metodami medycznie wspomaganey reprodukcji – IVF/ICSI. Jak wskazano w projekcie programu „12% spośród niepłodnych par rozpocznie leczenie w danym roku a 2% z nich będzie wymagało leczenia metodami medycznie wspomaganey reprodukcji”. Odnosząc te dane do populacji powiatu olkuskiego, liczącej, zgodnie z informacją podaną w opisie programu, 110 471 mieszkańców, wielkość niepłodnej populacji oszacowano na 4 354 pary, spośród których około 522 rozpocznie leczenie w danym roku. Około 87 par rocznie będzie wymagać leczenia metodami zapłodnienia pozaustrojowego IVF/ICSI, a około 10% par wymagać będzie zastosowania metod wspomaganego rozrodu z wykorzystaniem dawstwa innego niż partnerskie. Ze względu na ograniczenia budżetowe do części diagnostycznej niniejszego programu zakwalifikowanych zostanie 50 par, a do części leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego 12 par.

Kryteria włączenia do programu obejmują:

- w zakresie diagnostyki (I część PPZ): wiek kobiety mieszczący się w przedziale 20-42 lat (wg. rocznika urodzenia); bezskuteczne staranie się o ciążę od minimum 12 miesięcy (w przypadku kobiet powyżej 35 r.ż. okres bezskutecznych starań skraca się do minimum 6 miesięcy); zamieszkiwanie na terenie powiatu olkuskiego,
- w zakresie zapłodnienia pozaustrojowego (II część PPZ): pary, które przeszły badania i konsultacje w ramach I części programu lub ukończyły diagnostykę w ramach programu „Rządowy program kompleksowej ochrony zdrowia prokreacyjnego w Polsce w latach 2016-2020” lub w ramach jego kontynuacji w kolejnych latach.

W części obejmującej zapłodnienie pozaustrojowe oprócz kryterium wieku i zamieszkiwania na terenie powiatu wskazuje się na: spełnienie określonych ustawą warunków podjęcia terapii metodą zapłodnienia pozaustrojowego w ramach dawstwa partnerskiego lub innego niż partnerskie, lub przystąpienia do procedury dawstwa zarodka; wyrażenie zgody na samodzielne pokrycie kosztów przechowywania kriokonserwowanych zarodków oraz ich ewentualnych kriotransferów a także na ewentualne pokrycie kosztów kriokonserwacji oocytów. Zaznaczono, że o kwalifikacji do programu będzie decydowała kolejność zgłoszeń (poprawnie złożonych wniosków) w miarę dostępności miejsc, przy jednoczesnym spełnieniu kryteriów włączenia i braku kryteriów wykluczających z programu.

Kryteria wyłączenia w projekcie programu określono w zależności od zastosowanej procedury zapłodnienia in vitro.

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

Zgodnie z treścią projektu, program obejmuje przeprowadzenie:

- działań diagnostycznych:
  - badania poziomu hormonu antymüllerowskiego (AMH); pakietu badań hormonalnych dla kobiety: FSH (hormon folikulotropowy), LH (hormon luteinizujący), TSH, testosteron, prolaktyna;
  - rozszerzonego badania nasienia;
  - trzech konsultacji w kierunku diagnostyki niepłodności (w tym konsultacji wstępnej pary), składających się z co najmniej z wywiadu lekarskiego, badania ginekologicznego, badania USG żeńskich narządów rodnych, analizy wyników badania nasienia oraz badań hormonalnych oraz ustalenia planu dalszej diagnostyki lub leczenia;
  - jednej konsultacji andrologicznej dla pacjentów, u których badanie nasienia wykazało nieprawidłowości (zakłada się, że na konsultację zostanie skierowanych 50% uczestników programu);
  - jednej konsultacji endokrynologicznej, dla pacjentów, u których badanie hormonalne wykazało nieprawidłowości (zakłada się, że na konsultację zostanie skierowanych 50% uczestników programu);
  - jednej konsultacji dietetycznej dla pary, składającej się co najmniej z analizy składu ciała obojga partnerów, obliczenia BMI obojga partnerów, omówienia nawyków żywieniowych pary oraz edukacji na temat diety i aktywności fizycznej wspierającej płodność
- procedury zapłodnienia pozaustrojowego:
  - dawstwo partnerskie;
  - dawstwo żeńskich komórek rozrodczych (dawstwo inne niż partnerskie);
  - adopcja zarodka.

Podczas pierwszej wizyty ginekologicznej para ma zostać poinformowana o możliwości konsultacji z psychologiem współpracującym z realizatorem. Istnieje jednak rozbieżność, gdyż w projekcie wskazywano jednocześnie, że wizyta u psychologa ma być bezpłatna, a także, że *„koszt ewentualnej konsultacji psychologicznej nie jest objęty finansowaniem w ramach niniejszego programu i pozostaje kosztem własnym pary”*. Nieścisłość ta wymaga skorygowania.

Zaproponowane w programie interwencje diagnostyczne znajdują odzwierciedlenie w rekomendacjach.

Pacjenci zakwalifikowani do II części programu mają prawo do jednorazowego dofinansowania leczenia w wysokości do 5 000 zł do procedury zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego w ramach dawstwa partnerskiego lub innego niż partnerskie, lub do jednorazowego dofinansowania w wysokości do 3 000 zł do procedury adopcji zarodka.

W projekcie zaznaczono, że w przypadku zaistnienia przyczyn uniemożliwiających transferowanie zarodka/zarodków do macicy w cyklu stymulowanym wszystkie zarodki z zachowanym potencjałem rozwoju są obligatoryjnie kriokonserwowane metodą witrifikacji i przechowywane w warunkach zapewniających im należyłą ochronę do czasu ich przeniesienia do organizmu biorczyni, zgodnie z art. 23 ustawy o leczeniu niepłodności. Koszty przechowywania kriokonserwowanych zarodków i/lub

oocytów powstałych w efekcie przeprowadzonej procedury zapłodnienia pozaustrojowego, a także koszt późniejszego kriotransferu zarodków nie będą objęte dofinansowaniem w niniejszym programie i pozostaną kosztami własnymi pacjentów. Koszt późniejszego wykorzystania kriokonserwowanych oocytów również pozostanie kosztem własnym pacjentów.

Odniesiono się do liczby zapładnianych komórek jajowych, powołując się na 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.

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

W kwestii liczby transferowanych zarodków, zawarto informację, że zgodnie z rekomendacjami w leczeniu niepłodności polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, a także mając na uwadze bezpieczeństwo położnicze kobiety oraz płodu preferowany jest transfer pojedynczego zarodka (ang. „*single embryo transfer*”, SET), a jedynie w klinicznie uzasadnionych przypadkach dopuszczony jest transfer lub kriotransfer dwóch zarodków i nigdy więcej niż dwóch. Podkreślono, że w przypadku transferowania dwóch zarodków należy bezwzględnie poinformować pacjentów o związanym z tym ryzyku ciąży mnogiej oraz szczegółowo omówić możliwe konsekwencje zdrowotne dla kobiety i płodów.

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 w sytuacji, gdy para wyrazi chęć zminimalizowania liczby zapłodnionych komórek jajowych lub nie wyraża zgody na kriokonserwację zarodków, lub kiedy w dniu punkcji wystąpi nieprzewidziany brak plemników, na realizatorze programu ciąży będzie obowiązek poinformowania par o możliwości kriokonserwacji komórek jajowych w celu ich wykorzystania w kolejnym cyklu zapłodnienia pozaustrojowego. Pacjenci zostaną poinformowani o wszelkich dostępnych opcjach terapeutycznych i przewidywanych rezultatach leczenia, tak aby mogli podjąć świadomie decyzję o leczeniu.

Reasumując, działania zaplanowane w ramach programu są zgodne z aktualnymi wytycznymi w przedmiotowym zakresie, niemniej należy doprecyzować zapisy projektu zgodnie z powyższymi uwagami. Należy także wziąć pod uwagę wnioski z oceny technologii medycznej przeprowadzonej przez Agencję, które zostały przedstawione w dalszej części opinii.

#### 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 do programu par*”, „*odsetka par zakwalifikowanych i niezakwalifikowanych do programu*”, „*liczby par, które zakończyły diagnostykę i poradnictwo w ramach I części programu*”, „*liczby par zakwalifikowanych do II części programu*”, „*liczby przeprowadzonych procedur zapłodnienia pozaustrojowego*”. W punkcie dot. ewaluacji wskazano również na wskaźnik odnoszący się bardziej do monitorowania, tj. „*liczba par, które zrezygnowały z udziału w programie (z przyczyn medycznych i pozamedycznych)*”.

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 przeprowadzona po zakończeniu programu na podstawie: „zgłaszalności do I i II części programu”, „skuteczności diagnostyki przeprowadzonej w ramach I części programu, w tym liczby par zdiagnozowanych w kierunku niepłodności, dla której ustalono plan dalszej diagnostyki lub plan leczenia oraz odsetka par, u których zdiagnozowano daną przyczynę niepłodności (czynnik żeński, czynnik męski, czynnik męski i żeński, niepłodność idiopatyczna)”, „liczby par skierowanych na leczenie metodą zapłodnienia pozaustrojowego w ramach II części programu”, „skuteczności świadczeń wykonywanych w ramach II części programu – odsetka ciąż uzyskanych na skutek leczenia gwarantowanego programem”, „liczby dzieci urodzonych w skutek świadczeń medycznych, zrealizowanych w ramach II części programu”, „liczby i odsetka ciąż wielopłodowych będących konsekwencją leczenia w ramach II części programu”, „wskaźnika powikłań w postaci zespołu hiperstymulacji będącego konsekwencją leczenia w ramach II części programu”, „określenia możliwych przyczyn niepowodzenia leczenia u par, u których leczenie w ramach II części programu skończyło się niepowodzeniem”, „liczby zarodków powstałych na skutek leczenia w ramach programu, które zostały poddane kriokonserwacji”.

Pierwsze kryterium zostało sformułowane nieprawidłowo, gdyż dotyczy monitorowania.

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 przedstawiono etapy i działania podejmowane w programie. Ogólnie 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.

Zakończenie udziału w programie jest możliwe na każdym jego etapie. W przypadku rezygnacji z uczestnictwa w programie przed zakończeniem leczenia z przyczyn niemedycznych, para zobowiązana jest sfinansować przeprowadzone procedury z własnych środków. Opieka nad kobietą w ciąży sprawowana będzie w ramach powszechnie dostępnego systemu opieki perinatalnej. W projekcie programu wskazano, że pacjenci, którzy skorzystają z dofinansowania leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego w ramach niniejszego programu zobligowani będą do informowania i wynikach leczenia, w szczególności o: powodzeniu leczenia, przebiegu ciąży i porodu oraz sytuacji zdrowotnej dziecka po narodzinach.

Zaplanowano przeprowadzenie akcji informacyjnej polegającej na umieszczeniu informacji o programie na stronie internetowej starostwa oraz rozpowszechnianiu ich za pomocą powiatowych mediów społecznościowych. Informacja zostanie również umieszczona w widocznym miejscu w siedzibach realizatora programu (wydrukowane ogłoszenia na ścianie w poczekalni lub w rejestracji).

Całkowity budżet programu oszacowano na 149 000 zł. Koszty działań diagnostycznych prowadzonych w programie oszacowano na 1780 zł/para. Składają się na nie koszty wstępnej konsultacji w kierunku

niepłodności (300 zł), kolejnych konsultacji w kierunku niepłodności (2x250=500 zł), konsultacji andrologicznej (220 zł – tylko dla 50% uczestników), konsultacji endokrynologicznej (220 zł – tylko dla 50% uczestników), konsultacji dietetycznej (200 zł), badania AMH (150 zł), pakietu badań hormonalnych, tj. FSH, LH, estradiolu, TSH, testosteronu, prolaktyny (210 zł), rozszerzonego badania nasienia (200 zł).

Oszacowano również wysokość dofinansowania zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego w ramach procedury dawstwa partnerskiego lub innego niż partnerskie (5000 zł/para) oraz w ramach procedury dawstwa zarodka (3000 zł/para).

Akcja informacyjna, monitorowanie i ewaluacja mają być prowadzone przez pracowników Starostwa Powiatowego w Olkuszu.

Program będzie finansowany z budżetu powiatu olkuskiego.

### **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 wspomaganego prokreacji, zadania władz publicznych w zakresie ochrony i promocji zdrowia rozrodczego, warunki dawstwa, pobierania, przetwarzania, testowania, przechowywania i dystrybucji komórek rozrodczych oraz zarodków przeznaczonych do zastosowania w procedurze medycznie wspomaganego prokreacji oraz zasady funkcjonowania ośrodków medycznie wspomaganego prokreacji oraz banków komórek rozrodczych i zarodków.

Leczenie niepłodności w drodze zapłodnienia pozaustrojowego nie jest 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 biopatu (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 nieudanym 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).

#### *Redukcja ryzyka ciąż mnogich*

- Wszystkim pacjentkom należy przekazać ustne i pisemne informacje o prawdopodobieństwie wystąpienia ciąży mnogiej po leczeniu niepłodności, o ryzyku ciąży mnogiej zarówno dla matki, jak i dziecka 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 (i ich partnerzy) poddające się IUI za pomocą stymulacji jajników powinny być poinformowane 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) 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 bruzdkowania lub 2 blastocysty. 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).
- 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: finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.53.2022 „Program polityki zdrowotnej w zakresie diagnozowania i leczenia niepłodności dla mieszkańców Powiatu Olkuskiego” realizowany przez: Powiat Olkuski, Warszawa, sierpień 2022; Aneksu „Programy z zakresu diagnostyki i leczenia niepłodności – wspólne podstawy oceny” z czerwca 2022 r. oraz opinii Rady Przejrzystości nr 134/2022 z dnia 5 września 2022 roku o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej w zakresie diagnozowania i leczenia niepłodności dla mieszkańców Powiatu Olkuskiego na rok 2023”.