



**Opinia Prezesa  
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
nr 68/2022 z dnia 28 grudnia 2022 r.  
o projekcie programu polityki zdrowotnej  
„Słupski program przeciwdziałania skutkom niepłodności poprzez  
dofinansowanie leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego  
na lata 2023-2027”**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości **pozytywnie** opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej pn. „Słupski program przeciwdziałania skutkom niepłodności poprzez dofinansowanie leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2023-2027” 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 oraz dawstwa innego niż partnerskie. Parom biorącym udział w programie zapewnia się również dostęp do odpowiedniego poradnictwa. Interwencje określono zgodnie z wytycznymi, co wzięto pod uwagę przy wydaniu pozytywnej opinii.

Istotną kwestią, którą uwzględniono jest wskazanie, że w przypadku upływu ustawowego 20-letniego okresu przechowywania kriokonserwowanych zarodków będą one przekazane do dawstwa zarodka. Dopełnieniem opisu będzie określenie zasad postępowania z kriokonserwowanymi zarodkami na wypadek zakończenia działalności biobanku.

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

Ponadto w celu podniesienia jakości realizowanego programu należy uwzględnić uwagi dotyczące monitorowania i ewaluacji oraz usunąć niejasności związane z finansowaniem procedury zapłodnienia pozaustrojowego. W punkcie dotyczącym kosztów zaplanowano dofinansowanie do 1 procedury, a w pozostałych punktach programu wskazuje się na możliwość uzyskania dofinansowania do 2 procedur.

#### **Przedmiot opinii**

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej dotyczący leczenia niepłodności. Całkowity koszt programu oszacowano na 400 000 zł, zaś okres realizacji programu obejmuje lata 2023-2027.

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 opis danych epidemiologicznych korelujących z wybranym problemem zdrowotnym. Odniesiono się do sytuacji epidemiologicznej w skali ogólnopolskiej i regionalnej.

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 wspomaganej prokreacji kształtuje się na poziomie 23-25 tysięcy par rocznie.

W projekcie odniesiono się aktualnej Mapy Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026. Wskazują one, że w województwie pomorskim współczynnik płodności dla kobiet w wieku 15-49 lat dla roku 2019 wynosił 46,88, a w mieście Słupsku - 38,57. W 2020 roku współczynnik płodności wynosił dla województwa pomorskiego 44,14, a dla Słupska – 35,31, a w 2021 roku współczynnik płodności dla województwa pomorskiego wynosił 42,16, a dla Słupska – 34,41.

### Cele i efekty programu

Głównym celem programu jest *„ograniczenie zjawiska niezamierzonej bezdzietności wśród mieszkańców miasta Słupska, poprzez zapewnienie dofinansowania do procedury medycznie wspomaganej prokreacji w wyniku, której w trakcie trwania programu prognozuje się narodziny dzieci wśród 25% par objętych programem”*.

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

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%.

Przyjęta wartość docelowa wydaje się zaniżona względem zidentyfikowanych danych.

W treści projektu programu zaproponowano następujące cele szczegółowe:

- 1) *„uzyskanie wyniku pozytywnego, tj. ciąży – u co najmniej 25% par zakwalifikowanych do programu w ramach zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem własnych gamet (dawstwo partnerskie)”*,
- 2) *„uzyskanie wyniku pozytywnego, tj. ciąży – u co najmniej 25% par zakwalifikowanych do programu w ramach zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem nasienia dawcy (dawstwo inne niż partnerskie)”*,

- 3) „uzyskanie wyniku pozytywnego, tj. ciąży – u co najmniej 25% para zakwalifikowanych do programu w ramach zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem komórek jajowych dawczyni (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 wspomaganej reprodukcji, zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia oraz z raportami Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.

W projekcie programu określono następujące mierniki efektywności:

- 1) „odsetek mieszkańców Miasta Słupska, u których zostało ograniczone zjawisko niezamierzonej bezdzietności poprzez wzrost liczby narodzin dzieci wskutek otrzymanego dofinansowania procedury medycznie wspomaganej prokreacji w trakcie trwania programu”,
- 2) „liczba i odsetek ciąż klinicznych uzyskanych w wyniku procedury zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem własnych gamet (dawstwo partnerskie) w tym po pierwszym i drugim cyklu procedury”,
- 3) „liczba i odsetek ciąż klinicznych uzyskanych w wyniku procedury zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem nasienia dawcy (dawstwo inne niż partnerskie) w tym po pierwszym i drugim cyklu procedury”,
- 4) „liczba i odsetek ciąż klinicznych uzyskanych w wyniku procedury zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem komórek jajowych dawczyni (dawstwo inne niż partnerskie) w tym po pierwszym i drugim cyklu procedury”.

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, cele szczegółowe zostały prawidłowo sformułowane a mierniki odnoszą się bezpośrednio do poszczególnych celów programu.

#### 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 wspomaganej reprodukcji – IVF/ICSI. Wielkość niepłodnej populacji oszacowano na 43 kobiety. Do programu zaplanowano włączenie ok. 16 par rocznie, co w okresie obowiązywania programu daje 64 pary.

Kryteria włączenia do programu obejmują: wiek kobiety 20- 40 lat (wg. rocznika urodzenia); spełnienie określonych ustawą warunków podjęcia terapii metodą zapłodnienia pozaustrojowego w ramach dawstwa partnerskiego lub innego niż partnerskie; zamieszkiwanie od co najmniej roku w Słupsku i rozliczanie się z podatku dochodowego od osób fizycznych z Urzędem Skarbowym w Słupsku; wyrażenie zgody na samodzielne pokrycie kosztów przechowywania kriokonserwowanych zarodków oraz ich ewentualnych kriotransferów, a także na ewentualne pokrycie kosztów kriokonserwacji oocytów; pozostawanie we wspólnym pożyciu (kobieta i mężczyzna).

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: procedury zapłodnienia pozaustrojowego:

- dawstwo partnerskie;
- dawstwo żeńskich komórek rozrodczych (dawstwo inne niż partnerskie);
- dawstwo męskich komórek rozrodczych (dawstwo inne niż partnerskie).

Poszczególne warianty podzielono na część kliniczną zawierającą m.in. badania laboratoryjne, monitoring stymulacji owulacji oraz część biotechnologiczną obejmującą np. punkcję komórek jajowych, przeprowadzenie procedury zapłodnienia pozaustrojowego, transfer zarodka do jamy macicy, wityfikację zarodków z zachowanym potencjałem rozwojowym.

Część kliniczna będzie finansowana ze środków własnych pary a do części biotechnologicznej możliwe będzie uzyskanie dofinansowania w wysokości do 6 000 zł, maksymalnie do 2 procedur zapłodnienia pozaustrojowego. Powyższe części mają być poprzedzone wizytą wstępną, podczas której zostanie przeprowadzony wywiad medyczny. W trakcie wizyty zaplanowano przeprowadzenie działań edukacyjnych.

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.

Pacjenci będą pokrywać koszty związane z niezbędną diagnostyką przed włączeniem do programu, przechowywaniem zamrożonych zarodków w banku komórek rozrodczych po upływie 1 roku oraz kriotransferów (poza pierwszym kriotransferem, jeśli nie wykonano transferu w cyklu świeżym). Liczba kriokonserwowanych zarodków będzie monitorowana i uwzględniona w ewaluacji programu. W projekcie programu zawarto zasady postępowania z kriokonserwowanymi zarodkami (w tym przekazanie ich do anonimowego dawstwa).

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

Zaplanowane przez wnioskodawcę 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.

Ocena zgłaszalności będzie prowadzona na podstawie: „liczby par, które zgłosiły się do programu”, „odsetka par zakwalifikowanych i niezakwalifikowanych do programu”, „liczby par, które zrezygnowały z udziału w programie w trakcie jego realizacji”, „liczby przeprowadzonych procedur zapłodnienia pozaustrojowego w ramach dawstwa partnerskiego”, „liczby przeprowadzonych procedur zapłodnienia pozaustrojowego w ramach dawstwa innego niż partnerskie (dawstwo męskich komórek rozrodczych)”, „liczby przeprowadzonych procedur zapłodnienia pozaustrojowego w ramach dawstwa innego niż partnerskie (dawstwo żeńskich komórek rozrodczych)”. W punkcie dot. ewaluacji wskazano również na wskaźnik odnoszący się bardziej do monitorowania, tj. „odsetek par zakwalifikowanych do programu w stosunku do średniej liczby par, którą założono w niniejszym programie” oraz „odsetek par niezakwalifikowanych do programu”.

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: „odsetka mieszkańców Miasta Słupska, u których zostało ograniczone zjawisko niezamierzonej bezdzietności poprzez wzrost liczby narodzin dzieci wskutek otrzymanego dofinansowania procedury medycznie wspomaganey prokreacji w trakcie trwania programu”, „liczby i odsetka cięż klinicznych uzyskanych w wyniku procedury zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem własnych gamet (dawstwo partnerskie) w tym po pierwszym i drugim cyklu procedury”, „liczby i odsetka cięż klinicznych uzyskanych w wyniku procedury zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem nasienia dawcy (dawstwo inne niż partnerskie) w tym po pierwszym i drugim cyklu procedury”, „liczby i odsetka cięż klinicznych uzyskanych w wyniku procedury zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem komórek

*jajowych dawczyni (dawstwo inne niż partnerskie) w tym po pierwszym i drugim cyklu procedury”, „łącznej liczby ciąż, które udało się uzyskać w wyniku procedury zapłodnienia pozaustrojowego (dawstwo partnerskie i inne niż partnerskie) w tym po pierwszym i drugim cyklu procedury”, „odsetka urodzeń żywych uzyskanych w wyniku procedury zapłodnienia pozaustrojowego (dawstwo partnerskie i inne niż partnerskie) w porównaniu do odsetka, który przyjęto jako cel realizacji programu”, „liczby powstałych w ramach programu zarodków”, „liczby kriokonserwowanych zarodków w ramach finansowania programu i poza nim”, „liczby wykonanych transferów w cyklu świeżym”, „liczby wykonanych kriotransferów w ramach finansowania programu i poza nim”.*

Sprawdzana będzie również liczba procedur zakończonych niepowodzeniem wraz z ich analizą.

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. 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 procedury medycznie wspomaganego prokreacji w niniejszym programie będą zobligowani, poprzez złożenie stosownych oświadczeń, do informowania realizatora programu o wynikach przeprowadzonej procedury, w szczególności o: powodzeniu procedury, przebiegu ciąży i porodu, płci dziecka, sytuacji zdrowotnej dziecka po narodzinach.

Zaplanowano przeprowadzenie akcji informacyjnej polegającej na stworzeniu dedykowanej podstrony o programie oraz odnośnika na stronie głównej podmiotu realizującego program, a także kampanii reklamowych na portalach internetowych i serwisach społecznościowych. Zaplanowano również aktywną rekrutację par podczas wizyt w klinice.

Całkowity budżet programu oszacowano na 400 000 zł. Koszty jednostkowe obejmujące dofinansowanie procedury zapłodnienia pozaustrojowego oszacowano na 6 000 zł na parę.

W punkcie projektu dotyczącym kosztów zaplanowano dofinansowanie do 1 procedury zapłodnienia pozaustrojowego, a w pozostałych punktach programu wskazuje się na możliwość uzyskania dofinansowania do 2 procedur. Istnieje zatem nieścisłość w tym zakresie, która wymaga korekty.

Koszty akcji informacyjnej, monitorowania i ewaluacji oszacowano na 2 000 zł rocznie. Koszty kwalifikacji par do udziału w programie i działań edukacyjnych oszacowano na 2 000 zł rocznie.

Program będzie finansowany z budżetu miasta Słupska lub „innych środków zewnętrznych, w przypadku możliwości ich pozyskania”.

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

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

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

#### Ocena technologii medycznej

##### *Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych*

##### *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 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, 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 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, 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 ciąży (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.**

#### **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. 526 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.76.2022 „Słupski program przeciwdziałania skutkom niepłodności poprzez dofinansowanie leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2023-2027”; data ukończenia grudzień 2022 r.; aneksu „Programy z zakresu diagnostyki i leczenia niepłodności –wspólne podstawy oceny” z czerwca 2022 r oraz Opinii Rady Przejrzystości nr 178/2022 z dnia 19 grudnia 2022 roku o projekcie programu „Słupski program przeciwdziałania skutkom niepłodności poprzez dofinansowanie leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2023-2027”.