



Opinia
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r.
o projekcie programu „Program – Leczenie Niepłodności
Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”
Ministerstwa Zdrowia

Prezes Agencji, po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości, pozytywnie opiniuje projekt programu zdrowotnego „Program- Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” przekazany przez Ministra Zdrowia.

Uzasadnienie

Program odnosi się do powszechnie stosowanej w leczeniu niepłodności technologii medycznej, mając na celu zapewnienie parom dotkniętym niepłodnością dostępu do zapłodnienia pozaustrojowego. Procedura została należycie opisana od strony technicznej. Realizacja programu ma być monitorowana przez Radę Programową, dziewięcioosobowy zespół, w skład którego wejdą eksperci w dziedzinie wspomaganego rozrodu.

W projekcie opisano problem zdrowotny wraz z określeniem potrzeby, wymieniono kryteria kwalifikacji i wykluczenia oraz określono warunki realizacji większości procedur objętych Programem. Przewidziano, że realizacja Programu będzie wymagała monitorowania z zastosowaniem wskaźników monitorowania oczekiwanych efektów, które opracuje Rada Programowa i zaakceptuje Minister Zdrowia. W kosztorysie zawarto informację o szacowanych kosztach realizacji Programu, z wyszczególnieniem kosztu świadczeń (w tym pojedynczego cyklu) i rejestru, prowadzonego na podstawie ustawy o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz. U. z 2011 r., Nr 113, poz. 657, z późn. zm.).

Przedmiot opinii

Przedmiotem niniejszej opinii jest projekt programu zdrowotnego Ministra Zdrowia, mający na celu zapewnienie równego dostępu do procedury zapłodnienia pozaustrojowego parom, u których stwierdzono niepłodność, a wyczerpały się lub nie istnieją inne metody jej leczenia. Warunkiem zakwalifikowania do udziału w Programie jest nieukończenie przez kobietę 40-tego roku życia.

Jako cele pośrednie wskazano obniżenie liczby bezdzietnych par, zapewnienie najwyższego standardu leczenia niepłodności i zwiększenie jego skuteczności, poprawę trendów demograficznych oraz obniżenie kosztów ponoszonych przez system opieki zdrowotnej. Koszty realizacji Programu (w latach 2013-2016), które mają być zapewnione w budżecie państwa, określono na kwotę 260 mln zł szacując, że z procedury zapłodnienia pozaustrojowego będzie mogło skorzystać około 15 tysięcy par.



Problem zdrowotny

Pragnienie posiadania potomstwa to podstawowy instynkt, umożliwiający kontynuację gatunku. Niepłodność dotyka około 60-80 mln par na świecie (według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia), stanowiąc rosnący problem zdrowotny i społeczny, mający istotne konsekwencje psychologiczne oraz ekonomiczne na poziomie osobistym i socjalnym.

Światowa Organizacja Zdrowia określiła niepłodność jako chorobę społeczną. Zgodnie z powszechnie przyjętą definicją, niepłodność to brak ciąży pomimo regularnych stosunków płciowych, utrzymywanych powyżej 12 miesięcy bez stosowania metod antykoncepcyjnych.

Niepłodność diagnozuje się u kobiet i mężczyzn (przyjmując, że jej przyczyny rozłożone są równomiernie po stronie każdej z płci), w znaczącej liczbie przypadków u obojga partnerów równocześnie. Wśród głównych poznanych przyczyn choroby po stronie kobiet wymienia się nieprawidłowości w funkcjonowaniu jajnika, patologie związane z jajowodami oraz macicą. Do niepłodności prowadzi także endometrioza, nosicielstwo chorób zakaźnych, przyczyny psychogenne i jatrogenne oraz późny wiek starających się o potomstwo. Do niepłodności męskiej prowadzą: zaburzenia koncentracji, ruchliwości, budowy lub brak plemników w nasieniu, zaburzenia współżycia płciowego i ejakulacji, a także, jak w przypadku kobiet, nosicielstwo chorób zakaźnych, przyczyny psychogenne oraz jatrogenne.

Postęp w zakresie diagnostyki i leczenia niepłodności daje obecnie szanse na potomstwo parom, które jeszcze dwie dekady temu nie mogły doświadczyć rodzicielstwa.

Leczenie niepłodności jest w Polsce finansowane ze środków publicznych; do świadczeń gwarantowanych nie należą jednak zaawansowane techniki rozrodu wspomaganego medycznie, w tym zapłodnienie *in vitro*.

Alternatywne świadczenia

Nie dotyczy

Wnioski z oceny problemu zdrowotnego

Odnaleziono liczne przeglądy systematyczne i metaanalizy dotyczące szeregu zagadnień w ramach technik wspomaganego rozrodu, w tym zapłodnienia *in-vitro*; niemniej pełna analiza tych publikacji nie była możliwa. Prezentowane wyniki efektywności interwencji stosowanych na różnych etapach zapłodnienia pozaustrojowego są niejednoznaczne i często, co podkreślali ich autorzy, wymagają wykonania dalszych badań. Przyczyną powyższego może być heterogeniczność odnalezionych badań lub ich niewystarczająca jakość ze względu np. na niewielką liczebność badanej grupy.

Porównanie różnych technik zapłodnienia pozaustrojowego: technik zapłodnienia pozaustrojowego (IVF), docytoplazmatycznej iniekcji plemnika (ICSI) oraz docytoplazmatycznej iniekcji plemnika uprzednio wyselekcjonowanego przyżyciowo pod dużym powiększeniem (IMSI), nie wykazało istotnych różnic w ich skuteczności.

Odnaleziono analizy ekonomiczne w dużej części odnoszą się do protokołów stymulacyjnych. Zidentyfikowano również inne badania, wskazujące, że preferowaną dla większości kobiet w wieku ≤ 36 lat opcją jest eSET (transfer wybranego pojedynczego zarodka). Efektywność kosztowa DET (transfer dwóch zarodków) wzrasta z wiekiem i procedura ta może być uznana za kosztowo-efektywną w grupie kobiet starszych.

Odnaleziono również szereg wytycznych klinicznych odnoszących się do wielu aspektów leczenia niepłodności: skuteczności technik wspomaganego rozrodu, wskazań, kwalifikacji i przygotowania do zapłodnienia pozaustrojowego, stymulacji jajczkowania, doboru leków i protokołów stymulacyjnych podczas leczenia metodą zapłodnienia *in-vitro*, pobierania

gamet, hodowli/rozwoju zarodka poza ustrojem, transferu zarodków do jamy macicy, suplementacji fazy lutealnej śródplazmatycznej iniekcji plemnika, postępowania w ciąży po zapłodnieniu pozaustrojowym, kwestii etycznych, wymogów laboratoryjnych stosowania technik wspomaganego rozrodu, finansowania ze środków publicznych.

Wnioski z oceny programu zdrowotnego

Opiniowany projekt Programu dotyczy istotnego społecznie problemu zdrowotnego, dając części potencjalnych rodziców szansę posiadania potomstwa, dzięki zastosowaniu zaawansowanych technik wspomaganego rozrodu, w tym zapłodnienia pozaustrojowego. Możliwość finansowania leczenia niepłodności metodą *in vitro* ze środków publicznych, przeznaczonych na realizację opiniowanego Programu, niewątpliwie stanowiła będzie o poprawie dostępności tego rodzaju procedur dla wielu par, dla których koszty leczenia są wciąż zbyt wysokie.

Jednocześnie, w ocenie Agencji, po zapoznaniu się z ustaleniami z oceny analitycznej, opinią Rady Przejrzystości oraz stanowiskami ekspertów, należy zwrócić uwagę na kilka poniższych kwestii.

Odnosząc się do planowanego powołania Rady Programowej, w projekcie nie sformułowano zasad doboru jej członków. Nie jest jasne, czy i jakie uprawnienia Rada będzie miała w zakresie kontroli miejsc oraz sposobu i rzeczywistych warunków wykonywania świadczeń w odniesieniu do wybranych realizatorów.

W projekcie nie ma informacji o stałej nowelizacji i doskonaleniu zapisów Programu z dostosowywaniem do nich wymagań stawianych realizatorom.

Precyzyjnie opisane, od strony techniczno-organizacyjnej i merytorycznej, niezależnie od wskazań, powinny być zasady kriokonserwacji zarodków. Program powinien także określić jej koszty.

W projekcie brakuje informacji o badaniach preimplantacyjnych, elemencie standardowego postępowania diagnostycznego w wielu ośrodkach zajmujących się zapłodnieniem pozaustrojowym, co dotyczy zwłaszcza par z podwyższonym ryzykiem wystąpienia wad rozwojowych lub chorób i zaburzeń, które zależą od zidentyfikowanego czynnika genetycznego u jednego lub obojga rodziców. Wskazane byłoby zapewnienie takim parom również poradnictwa genetycznego.

Odnosnie prowadzenia rejestru świadczeń wykonywanych w ramach Programu, danych włączonych par i informacji o skutkach realizacji Programu z punktu widzenia efektywności podejmowanych działań oraz stanu zdrowia i rozwoju rodzących się dzieci, nie zostały określone m.in. lokalizacja, struktura, koszty oprogramowania rejestru, koszty wyposażenia realizatorów w sprzęt, kadra niezbędna do jego obsługi, koszty zabezpieczenia i ochrony danych osobowych, zasady dostępu do rejestru.

Za wskazaniami Rady, zasadnym wydaje się także rozważenie monitorowania przebiegu ciąży, określenie zasad leczenia ewentualnych powikłań oraz stworzenie możliwości doradztwa psychologicznego dla uczestniczących w Programie.

M.in. w wytycznych NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) zaleca się, aby rodzice okresowo informowali o stanie zdrowia dzieci, które zostały poczęte dzięki procedurze IVF.

Opiniowany projekt przewiduje finansowanie części biotechnologicznej procedury, leki do stymulacji nie będą aktualnie refundowane. Mając na uwadze powyższe, szacunkowo finansowane będzie ok. 70% całkowitego kosztu procedury.

Program przewiduje dofinansowanie do trzech cykli leczenia. Z wytycznych NICE wynika, że pary decydujące się na leczenie z zastosowaniem metody IVF powinny zostać poinformowane o tym, że szansa na urodzenie żywego dziecka jest znana tylko dla pierwszych trzech cykli leczenia. Praktyka dofinansowywania procedury IVF w tym zakresie różni się w poszczególnych krajach. W Czechach refundowane są 3 cykle IVF dla kobiet, które nie ukończyły 39 roku życia; taka ilość cykli finansowana jest również w Danii. Na Węgrzech przyjęto liczbę 5 cykli, w Południowej Afryce 6 do momentu ukończenia przez kobietę 42 roku życia, a po urodzeniu pierwszego dziecka dodatkowo 4; w Izraelu procedura jest finansowana do momentu urodzenia przez kobietę dwójki dzieci.

Z kwestią skuteczności przyjętej liczby cykli zapłodnienia *in vitro* wiążą się również kryteria wykluczenia- w programie nie będą mogły uczestniczyć kobiety po 3 wcześniejszych nieudanych cyklach *in vitro*. Zdaniem eksperta, nie ma podstaw do wykluczania takich pacjentek (obecny brak rejestru), jednak należy rozważyć rozszerzenie kryteriów wykluczenia o pacjentki, u których w wyniku indukcji jajeczkowania uzyskano nadmierną odpowiedź i istnieje groźba ciąży wielopłodowej, która mogłaby grozić powikłaniami położniczo-neonatologicznymi.

Kryteria kwalifikacji do Programu, w większej części pokrywają się z rekomendacjami PTMR (Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu). Towarzystwo zaleca rozpoczęcie leczenia po 12 stymulowanych cyklach bez efektu, natomiast w Programie wymaganych jest 6 cykli.

Interwencje, jakie będą podejmowane w ramach Programu, zasadniczo pozostają w zgodzie z wytycznymi klinicznymi i wnioskami z odnalezionych dowodów naukowych. Jeśli chodzi o interwencje, zdaniem eksperta powinno się doprecyzować grupę pacjentów, u których należy wykonać śródplazmatyczną iniekcję plemnika (ang. *intracytoplasmic sperm injection*, ICSI). W oparciu o wytyczne NICE kryteria kwalifikacji do ICSI powinny obejmować: endometriozę, niepłodność idiopatyczną lub czynnik męski. Poza tymi wskazaniem, w grupie z niepowodzeniem klasycznego zapłodnienia pozaustrojowego, należy w pierwszej kolejności wykonać klasyczne zapłodnienie pozaustrojowe, ponieważ jest ono stosunkowo bezpieczne, natomiast ICSI wiąże się ze znacznie większym odsetkiem wrodzonych wad rozwojowych u dzieci.

Zdaniem eksperta, zalecenia odnośnie transferowania zarodków są niejasne. Powinno się zalecać transferowanie jednego zarodka w stadium blastocysty, a w zależności od sytuacji klinicznej dopuszczać transfer dwóch zarodków. Po 2 nieudanych próbach związanych z zapładnianiem 6 komórek, powinna istnieć możliwość zapłodnienia wszystkich komórek. Program powinien również zawierać zapis, iż w przypadku zaistnienia przyczyn wykluczających wykonanie transferu w cyklu stymulowanym (zagrożenie zespołem hiperstymulacyjnym, wskazania onkologiczne, niespodziewane zdarzenia wykluczające transfer, np. nagła operacja) wszystkie zarodki są mrożone. Program nie preferuje możliwości mrożenia zarodków, a aktualne prace wskazują na większe bezpieczeństwo i skuteczność transferu rozmrożonego zarodka. Koszty procedury nie obejmują mrożenia zarodków. Zgodnie z opinią eksperta, przy wskazaniach onkologicznych konieczne jest przechowywanie zarodków przez 4-5 lat, co powoduje znaczący wzrost kosztów. W programie brak oszacowania procedury zapłodnienia przy wykonywaniu biopsji jądra, najądrza, co również powoduje wzrost kosztów.

Prezes Agencji przychyliła się do zdania eksperta, iż należałoby rozważyć dopuszczenie dawstwa gamet, zwłaszcza możliwość skorzystania z banku nasienia w przypadku mężczyzn z azoospermią, ponieważ dyskwalifikacja z Programu tej grupy pacjentów ograniczyłaby dostęp do refundacji procedury znacznej grupie par.

W programie nie określono zasad monitorowania, szczegóły zostaną dopiero ustalone przez powołaną przez Ministra Zdrowia Radę Programową. Wymieniając wskaźniki, które powinny zostać uwzględnione w monitorowaniu efektów programu, eksperci wskazują na: wskaźnik cięż, wskaźnik cięż wielopłodowych, wskaźnik żywych urodzeń, odsetek zespołów hiperstymulacyjnych, odsetek wad dużych u płodów. W odniesieniu do monitorowania realizacji programu należałoby zwrócić uwagę na zapewnienie szerokiego i równego dostępu dla wszystkich par spełniających kryteria włączenia. Z uwagi na przewidziany kilkuletni okres realizacji Programu (do 2016 r.), zasadną wydaje się ocena jego skutków dalekosiężnych. Coroczne monitorowanie wskaźników dzietności, wskazujące na ich potencjalną zmianę oraz przeprowadzana na tej podstawie analiza kosztów leczenia niepłodności, mogłyby być istotnymi argumentami przemawiającymi za rozważeniem ewentualnego przedłużenia Programu.

Ośrodki realizujące program zostaną dopiero wyłonione, wobec czego, biorąc pod uwagę narodowy charakter Programu, brak informacji o rozmieszczeniu ośrodków, które będą realizowały procedurę leczenia na terenie kraju, obecnie ciężko stwierdzić, czy świadczenia będą łatwo dostępne dla wszystkich potencjalnych beneficjentów.

Przy zakładanej skuteczności programu (szacunkowo 30%), około 1 000 par nie zostanie rodzicami po zakończeniu 3 cykli leczenia. Niemniej istnieją dane wskazujące na to, że część z nich doczeka się potomstwa w drodze adopcji bądź na skutek spontanicznej ciąży.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, wydano opinię jak na wstępie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” realizowany przez Ministerstwo Zdrowia nr: AOTM-OT-440-6/2012, Warszawa, styczeń 2013 i aneksu „Programy z zakresu leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych AOTM, Warszawa, styczeń 2013.