



Opinia Prezesa
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
nr 189/2015 z dnia 26 października 2015 r.
o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Program - Leczenie
Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2016-
2019” realizowany przez Ministerstwo Zdrowia

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości pozytywnie opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej „Program - Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2016-2019” realizowany przez Ministerstwo Zdrowia pod warunkiem uwzględnienia przedstawionych poniżej uwag.

Uzasadnienie

Przedmiotowy program polityki zdrowotnej dotyczy ważnej kwestii, jaką jest niepłodność. W projekcie w sposób dokładny przedstawiono problem zdrowotny oraz wskazano dane epidemiologiczne. Doświadczenia dotychczasowych działań i skali problemu stanowią istotny punkt wyjścia dla realizacji przedmiotowego programu.

W projekcie w sposób prawidłowy określono cele. Nie zdefiniowano natomiast oczekiwanych efektów. Proszę mieć na względzie, aby przy ich planowaniu zwrócić uwagę na spójność z celami. W odniesieniu do mierników efektywności warto zdefiniować wskaźniki, które umożliwią wiarygodną i obiektywną ocenę stopnia realizacji postawionych celów.

Populacja określona w projekcie pozostaje zgodna z odnalezionymi wytycznymi. Ze względu na brak jednoznaczności w światowych i krajowych zaleceniach wątpliwości może budzić ustalenie górnej granicy wieku uczestniczek zapraszanych do programu.

Proszę jednak zwrócić uwagę na określenie liczebności potencjalnych uczestników. W projekcie podane są rozbieżne informacje, zarówno w treści programu jak i zaplanowanym budżecie. Sugeruje się ustosunkowanie do tej kwestii i ujednoczenie liczebności z uwzględnieniem zaplanowanych środków finansowych.

Zaplanowane interwencje zostały przygotowane w sposób zgodny z aktualnym standardem postępowania, wytycznymi i ustawą o leczeniu niepłodności. Projekt uwzględnia zasady dawstwa innego niż partnerskie, zabezpieczania płodności, badań preimplantacyjnych czy wskazań do wykonania ICIS.

Warto również określić sposób zapewnienia ciągłości między programem a dalszym sprawowaniem opieki nad kobietą w okresie ciąży, porodu i połogu. Istotne jest również określenie zasad monitorowania ciąży i stanu zdrowia dziecka po urodzeniu.

W zakresie monitorowania i ewaluacji nie zaplanowano oceny zgłaszalności i jakości udzielanych świadczeń, co powinno zostać uzupełnione. Ocena efektywności została przygotowana w sposób prawidłowy, który umożliwi ocenę wpływu programu na sytuację zdrowotną i społeczną uczestników.



Warto jednak rozszerzyć ją o wskaźniki, które pozwolą na dokładną i rzetelną ocenę efektywności przeprowadzonych działań.

W projekcie nie wskazano informacji na temat liczby ośrodków, w której planuje się udzielać świadczeń. Jest to kwestia istotna ze względu na założenie o równym dostępie do świadczeń medycznych.

Dodatkowo warto zaplanować prowadzenie akcji promującej program, co może przyczynić się do zapewnienia zgłaszalności.

Budżet przeznaczony na realizację programu zawiera szczegółowy kosztorys z uwzględnieniem kosztu jednostkowego. Uwzględniono także koszty prowadzenia Rejestru Medycznie Wspomaganej Prokreacji.

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego, dotyczący zapłodnienia pozaustrojowego. Okres realizacji programu to lata 2016-2019, zaś całkowity budżet przeznaczony na jego realizację wynosi 303 490 980 zł.

Ocena projektu programu polityki zdrowotnej

Znaczenie problemu zdrowotnego

Przedmiotowy projekt programu polityki zdrowotnej dotyczy niepłodności, która jest ważnym problemem zdrowotnym, zarówno z medycznego, jak i społecznego punktu widzenia.

W projekcie w sposób dokładny opisano problem zdrowotny i wskazano ogólne dane epidemiologiczne oraz odniesiono się do wyników z realizacji poprzedniej edycji programu.

W Polsce bezdzietność staje się coraz poważniejszym problemem. Oszacować można, że ok. 1,35-1,5 mln par wymaga pomocy lekarskiej. Z ogólnej liczby niepłodnych par wymagających leczenia, tylko 50% decyduje się na rozpoczęcie postępowania terapeutycznego, z czego ok. 12% podejmie je w danym roku. Wskazuje się, że z tej liczby ok. 2% będzie wymagało procedury zapłodnienia pozaustrojowego (IVF). Zakłada się, że w Polsce zapotrzebowanie na leczenie techniką IVF kształtuje się na poziomie 23-25 tys. rocznie.

Cele i efekty programu

Celem głównym programu jest zapewnienie parom dotkniętym niepłodnością równego dostępu do procedury zapłodnienia pozaustrojowego. Dodatkowo sformułowano 4 cele szczegółowe, które stanowią uzupełnienie celu głównego.

W projekcie nie określono oczekiwanych efektów, co warto uzupełnić. Przy ich definiowaniu proszę mieć na względzie, aby były one spójne z postawionymi celami.

W projekcie nie wyodrębniono części dotyczącej mierników efektywności odpowiadających efektom programu. Natomiast w części dotyczącej monitorowania określono wskaźniki, które pozwolą zbadać stopień realizacji celów. Wskazano, że w projekcie planuje się określić liczbę ciąż ogółem (w tym ciąż wielopłodowych), liczbę urodzeń żywych oraz liczbę zespołów hiperstymulacyjnych. Dodatkowo warto określić liczbę ciąż i urodzeń żywych, które były wynikiem zapłodnienia z wykorzystaniem dawstwa innego niż partnerskie oraz określić liczbę osób, które poddały się zabezpieczeniu płodności. Podane wartości należy odnieść do liczby osób zgłoszonych do programu. To pozwoli na ocenę wpływu interwencji na leczenie niepłodności.

Populacja docelowa

Populację docelową w programie stanowią niepłodne pary. W projekcie pojawiają się nieścisłości dotyczące przewidywanej liczby uczestników. Zakłada się, że 18 000 par może skorzystać z metody zapłodnienia pozaustrojowego. W przedstawionym kosztorysie wskazano jednak, że przewidywana liczba cykli wynosi 38 000. Biorąc pod uwagę, że jedna para może skorzystać z 3 cykli leczenia, można wnioskować, że programem objętych zostanie ok. 12 660 par. Wobec powyższych wątpliwości,

proponuje się, aby jednoznacznie dookreślić zaplanowaną liczbę uczestników, tak aby nie budziła wątpliwości i była adekwatna do zaplanowanych środków finansowych.

Zabezpieczenie płodności będzie skierowane do 2 000 mężczyzn i 1 300 kobiet rocznie. W 2016 r. przewiduje się mniejszą liczbę uczestników (1 512 mężczyzn i 982 kobiety), co wynika z krótszego czasu realizacji programu (6 miesięcy).

W projekcie wskazano szczegółowe kryteria kwalifikujące pary do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego. Poza wskazaniem kryterium wieku dla kobiety (wiek poniżej 40 r. ż), wskazano szereg czynników medycznych kwalifikujących do programu. Istotne jest, że do programu mogą zgłaszać się pary, które wcześniej poddawały się leczeniu metodą zapłodnienia pozaustrojowego oraz posiadają dzieci.

W odniesieniu do kryterium wieku warto dodać, że obowiązująca w Polsce ustawa o leczeniu niepłodności nie określa górnej granicy wieku kobiety, u której planuje się przeprowadzenie ww. zabiegu. Ze względu na brak jednoznacznych wytycznych w Polsce dotyczących górnej granicy wieku kobiet, u których możliwe jest wykonanie zapłodnienia pozaustrojowego, jak również szerokie wątpliwości natury etycznej nie można w sposób jednoznaczny odnieść się do górnej granicy wieku kobiet zaproponowanej w programie.

W projekcie określono również kryteria wykluczenia z programu, którymi są: nawracające utraty ciąży w tym samym związku, wady macicy bezwzględnie uniemożliwiające donoszenie ciąży lub brak macicy. Z programu także nie będą mogły skorzystać pary, które wzięły udział w poprzedniej edycji programu.

Interwencja

W ramach opiniowanego projektu planuje się przeprowadzenie procedury zapłodnienia pozaustrojowego, obejmującej następujące działania:

1. W części klinicznej:
 - porady lekarskie
 - badanie USG w celu oceny procesy stymulacji jajczkowania
 - badanie estradiolu i progesterony
 - punkcję jajników w celu pobrania komórek jajowych
 - znieczulenie anestetyczne
 - badania w kierunku chorób zakaźnych
2. W części biotechnologicznej:
 - preparatykę nasienia
 - zapłodnienie IVF/ICSI
 - hodowla zarodków
 - przeniesienie zarodków
 - przeniesienie przechowywanych zarodków
 - przechowywanie i kriokonserwacja zarodków.

W projekcie planuje się ograniczyć liczbę przenoszonych zarodków do jednego – dwóch, co jest zgodne z zaleceniami SPiN PTG i PTMR. W programie określono, sposób postępowania z niewykorzystanymi zarodkami, który jest zgodny z wytycznymi. W rekomendacjach zaleca się, aby zarodki poddać krioprezerwacji i wykorzystać w następnych niestymulowanych cyklach IVF, w celu uniknięcia hiperstymulacji jajników.

Istotną zmianą w odniesieniu do realizowanego wcześniej przez Ministerstwo Zdrowia programu jest umożliwienie korzystania z dawstwa innego niż partnerskie. Działanie takie może przyczynić się do zwiększenia dostępności leczenia dla par wcześniej wykluczonych z programu.

Doprecyzowano kwestie dotyczące wykonywania badań preimplantacyjnych u kobiet oraz monitorowania przebiegu ciąży oraz stanu zdrowia dziecka po urodzeniu. W projekcie nie wskazano jednak szczegółów dotyczących monitorowania ciąży oraz wykonywania ewentualnych niezbędnych badań w jej trakcie. Warto uzupełnić tę kwestię i określić na jakich zasadach pacjentkom będą udzielane świadczenia w trakcie ciąży, porodu i późniejszej opieki nad dzieckiem. Zapewnienie ciągłości udzielania świadczeń może być istotne dla zachowania efektu realizacji programu.

Zgodnie z rekomendacjami SPiN PTG i PTMR procedura zapłodnienia pozaustrojowego uznana jest za skuteczną metodę leczenia niepłodności. Wskazania do klasycznego zapłodnienia pozaustrojowego obejmują czynnik jajowodowy, oporność na stymulację jajczkowania, nadmierną odpowiedź na próbę stymulacji monoowulacji (więcej niż 3 pęcherzyki jajnikowe) oraz brak efektów inseminacji. ICSI stosuje się z kolei przy czynniku męskim niepłodności, w endometriozie, w niepłodności idiopatycznej i niepowodzeniu klasycznego zapłodnienia pozaustrojowego. ICSI plemnikami pobranymi z jądra lub najądrzy jest także postępowaniem z wyboru przy azoospermii

Ważną kwestią zaproponowaną w programie jest zabezpieczenie płodności. Możliwe ono będzie dla osób dotkniętych chorobami onkologicznymi. U kobiet planuje się zamrożenie oocytów, zaś u mężczyzn zamrożenie nasienia. W projekcie nie wskazano jednak przez jak długi czas materiał będzie przechowywany.

Monitorowanie i ewaluacja

W projekcie nie zaplanowano oceny zgłaszalności oraz jakości udzielanych świadczeń.

Proszę mieć na uwadze, że kompleksowa ocena zgłaszalności powinna zakładać określenie liczby par uczestniczących w programie liczby uczestników niezakwalifikowanych do udziału oraz liczby par, które zrezygnowały z udziału w programie w trakcie jego realizacji. Wszystkie te wartości należy odnieść do szacowanej populacji docelowej, aby całościowo ocenić wpływ zgłaszalności.

Ocenę jakości udzielanych świadczeń można oprzeć o wyniki ankiety satysfakcji uczestników. Dodatkowo uczestnicy powinni mieć możliwość składania pisemnych uwag do realizatorów programu.

Ocena efektywności zostanie przeprowadzona poprzez monitorowanie liczby ciąż ogółem (w tym ciąż wielopłodowych), liczby urodzeń żywych oraz liczby zespołów hiperstymulacyjnych. Dodatkowo warto określić liczbę ciąż i urodzeń żywych, które były wynikiem zapłodnienia z wykorzystaniem dawstwa innego niż partnerskie oraz określić liczbę osób, które poddały się zabezpieczeniu płodności. Uzyskane dane warto odnieść do wyników wcześniej prowadzonego programu. Dodatkowo warto rozważyć określenie przyczyn niepowodzenia leczenia u pacjentek, które nie zaszły w ciążę.

Warunki realizacji

W projekcie w sposób szczegółowy określono warunki, które musi spełniać realizator programu, zgodnie z obowiązującą w kraju ustawą o leczeniu niepłodności. Nie wspomniano jednak w ilu ośrodkach na terenie kraju możliwe będzie poddanie się leczeniu niepłodności w ramach opiniowanego programu. Jest to istotny element z punktu widzenia równego dostępu do świadczeń.

W projekcie nie określono sposobu zakończenia uczestnictwa w programie. Warto mieć na uwadze, że uczestnikom powinno przysługiwać prawo rezygnacji z programu na każdym jego etapie.

W ramach projektu warto ustosunkować się do kwestii ciągłości udzielania świadczeń medycznych, czyli w tym przypadku opieki nad matką i dzieckiem.

W projekcie nie wspomniano o planowanym prowadzeniu działań promujących program co warto uzupełnić, ze względu na korzyści płynące z prowadzonych akcji informacyjnych.

Całkowity koszt realizacji programu został oszacowany na 303 480 980 zł. W projekcie przedstawiono poszczególne koszty składowe oraz przedstawiono koszt jednostkowy. Przewidziano także koszt prowadzenia Rejestru Medycznie Wspomaganej Prokreacji.

Okres realizacji programu został zaplanowany na lata 2016-2019.

Wnioski z oceny technologii medycznej przeprowadzonej przez Agencję

Problem zdrowotny

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) określiła niepłodność jako chorobę społeczną. Powszechnie przyjęto definicję niepłodności, jako braku ciąży pomimo regularnych stosunków płciowych (4-5 w tyg.), utrzymywanych powyżej 12 miesięcy, bez stosowania jakichkolwiek metod antykoncepcyjnych.

Do żeńskich czynników niepłodności można zaliczyć: szybkowy czynnik niepłodności, maciczny czynnik niepłodności, jajowodowy czynnik niepłodności, endometriozę, jajnikowy czynnik niepłodności, wiek, zaburzenia endokrynologiczne.

Na płodność męską wpływają następujące wady narządów płciowych: anorchia, monorchia, poliorchia, dysgenезja jądra, wnetrostwo, stulejka, krótkie wędzidełko, wierzchniactwo, spodziectwo, wrodzony brak nasieniowodów i najądrzy, stwardnienie włókniste prącia, wodniak jądra, żyłki powrózka nasiennego, stany zapalne narządów płciowych, zapalenia gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych, leukocytospermia.

Alternatywne świadczenia

Obecnie brak jest alternatywnych świadczeń dla leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego.

Ocena technologii medycznej

Zgodnie z opiniami ekspertów programy z zakresu leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego powinny być w kraju prowadzone i finansowane ze względu na niekorzystne tendencje demograficzne. W opinii ekspertów metoda zapłodnienia pozaustrojowego jest metodą o udowodnionej najwyższej skuteczności terapeutycznej spośród wszystkich w leczeniu niepłodności. Eksperci zwracają uwagę na fakt, iż istnieje wiele sytuacji klinicznych w leczeniu niepłodności, w których dla zapłodnienia pozaustrojowego nie ma alternatywy terapeutycznej. Brak wdrożenia leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego powodować będzie utrzymywanie się bezdzietności i w konsekwencji pogarszanie się psychicznego i emocjonalnego stanu zdrowia bezpłodnej kobiety i całej pary.

Zgodnie z wytycznymi NICE 2004, pary, w których:

- wiek kobiety mieści się w przedziale 23-39 lat w momencie podejmowania leczenia;
- zidentyfikowano przyczyny niepłodności (takie jak azoospermia, obustronne zamknięcie światła jajowodów)
- nie doszło do zapłodnienia w ciągu ostatnich 3 lat ;

Powinny mieć zaoferowane 3 stymulowane cykle leczenia IVF.

Ponadto NICE wskazuje inne aspekty leczenia niepłodności (m.in. czynników wpływające na IVF, historii ciąży, stylu życia) oraz podkreśla wpływ czynników psychologicznych na problemy z dzietnością.

Wytyczne (m.in. The Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada 2006, The American College of Obstetricians and Gynecologist 2007) zgodnie wskazują, że z technikami wspomaganego rozrodu wiąże się wysokie ryzyko mnogiej ciąży, o czym bezpłodne pary powinny być informowane. Zwiększone ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej przekłada się na ryzyko zwiększonej umieralności okołoporodowej, przedwczesnego porodu, niższej wagi urodzeniowej, nadciśnienia w ciąży, oderwania się łożyska i łożyska przodującego. Niemniej jednak ryzyko umieralności okołoporodowej

jest niższe w przebiegu ciąży bliźniaczych uzyskanych w skutek zastosowania ART niż w przypadku spontanicznych ciąży bliźniaczych (II-2A).

W wytycznych wskazuje się również kryteria kwalifikacji do leczenia metoda zapłodnienia pozaustrojowego:

1. Czynniki jajowodowy

- u pacjentek z trwałym uszkodzeniem jajowodów;
- u pacjentek zdyskwalifikowanych do leczenia operacyjnego;
- u pacjentek z upośledzoną funkcją jajowodów przy zachowanej drożności lub po operacji mikrochirurgicznej i upływie 2 lat bez ciąży. Warunkiem zalecenia oczekiwania jest brak innych czynników mogących mieć wpływ na szansę na ciążę (nieprawidłowe nasienie, wiek kobiety > 35 lat, czas trwania niepłodności < 3 lat, endometrioza, zaburzenia jajczkowania).

2. Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia

- jeżeli trwa > 3 lat;
- jeżeli wiek pacjentki > 35 lat – szybciej.

3. Czynniki męski

- całkowita liczba plemników ruchomych < 1 mln wskazane ICSI;
- liczba plemników ruchomych 1-10 mln w przypadku niepłodności dłuższej niż 2 lata;
- liczba plemników > 10 mln – tak jak w niepłodności idiopatycznej.

4. Endometrioza

- I, II stopień – tak jak niepłodność niewyjaśniona;
- III, IV stopień – tak jak czynniki jajowodowy.

5. Zaburzenia hormonalne – 12 cykli stymulowanych bez efektu

6. Nieudane próby inseminacji domacicznej

- max 6 prób < 35 roku życia;
- 4 próby > 35 roku życia.

Zgodnie z wytycznymi (SPIN) i odnalezionymi dowodami naukowymi (Pados G, 1994., ESHRE Capri Workshop 1997) dawstwo oocytów u kobiet może być rozważane u pacjentek po niepowodzeniu wcześniejszych prób zapłodnienia oraz w przypadku ryzyka przeniesienia z gametami żeńskimi choroby genetycznej. Dawcą komórki jajowej może być kobieta stymulowana w programie pozaustrojowego zapłodnienia, która uzyska pełną informację o procedurze i świadomie wyrazi zgodę na anonimowe przekazanie komórek. Zarodki przenosi się do jamy macicy po substytucyjnym przygotowaniu endometrium do implantacji.

Jak wskazują odnalezione badania dawstwo oocytów może zwiększać ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej oraz komplikacji w trakcie ciąży. Ponadto biorcami komórek mogą być kobiety powyżej 40 r.ż oraz kobiety w wieku post-menopauzalnym (z jednoczesnym stosowaniem terapii hormonalnej).

W 2015 r. opublikowany został przegląd badań RCT Farquhar 2015 nt. skuteczności procedur i metod leczenia par z problemem płodności, poddawanych zaawansowanym technikom wspomaganego rozrodu. Wyniki odnalezionych badań zostały sklasyfikowane według następującego schematu: skuteczne interwencje, obiecujące interwencje, nieskuteczne interwencje, możliwie nieskuteczne interwencje, a także brak możliwości wnioskowania. W kontekście interwencji skutecznych i obiecujących, obecnie stwierdzić można m.in., że: w przypadku wystąpienia niepłodności o nieznanym przyczynie, zapłodnienie metodą in vitro może być bardziej skuteczne od zapłodnienia wewnątrzmacicznego; tzw. kontrolowany uraz endometrium powstały w miesiącu

poprzedzającym indukcję owulacji, wydaje się zwiększać zarówno wskaźnik żywych urodzeń, jak i ciąż; wskaźnik ciąż jest wyższy podczas stosowania GnRH α w ramach protokołu długiego, w porównaniu z protokołem krótkim lub bardzo krótkim. Jednocześnie stwierdzić można, iż wszystkie dostępne gonadotropiny do stosowania podczas ART są równie skuteczne oraz bezpieczne. Wybór terapeutyku zależy będzie zatem od jego dostępności, przekonania o jego stosowaniu oraz powiązanych kosztach. Nie odnajduje się obecnie uzasadnienia dla prowadzenia dalszych badań w tym zakresie. Ponadto, pięć dotychczas przebadanych w badaniach RCT typów analgesodacji wydaje się być akceptowalne i mieć związek ze stopniem satysfakcji kobiet z przeprowadzonego zabiegu. Zaleca się, aby wybór metody znieczulenia był dostosowany indywidualnie do preferencji pacjenta, lekarza oraz dostępnych środków. Obecnie odnajduje się także dowody na istotny wzrost klinicznych ciąż przy monitorowaniu przenoszenia zarodków metodą ultrasonograficzną, a także na wzrost wskaźnika żywych urodzeń powiązany z użyciem w hodowli embrionalnej niskiego stężenia tlenu. Co więcej, to progesteron wydaje się być najlepszym sposobem wsparcia fazy lutealnej, ponieważ wiąże się z wyższymi wskaźnikami urodzeń żywych, jak również niższym wskaźnikiem niepożądanego hiperstymulacji jajników.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, opiniuję, jak na wstępie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 1 i 3 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581), z uwzględnieniem raportu: AOTMiT-OT-440-2/2015 „Program - Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2016-2019”, Warszawa, październik 2015 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy z zakresu leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego – wspólne podstawy oceny”, Warszawa, wrzesień 2015