

Załącznik
do uchwały nr LXXXVI/2797/2023
Rady m.st. Warszawy
z 31 sierpnia 2023 r

Miasto Stołeczne Warszawa

Program polityki zdrowotnej w zakresie wspierania osób dotkniętych niepłodnością z wykorzystaniem metod zapłodnienia pozaustrojowego

Okres realizacji programu: lata 2023-2025

Podstawa prawna: art. 48 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach
opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych

Warszawa 2022 r.

Spis treści

1. Opis problemu zdrowotnego.....	4
1.1. Problem zdrowotny	4
1.2. Epidemiologia.....	4
1.3. Populacja podlegająca jednostce samorządu terytorialnego i populacja kwalifikująca się do włączenia do programu.....	4
1.4. Obecne postępowanie w omawianym problemie zdrowotnym ze szczególnym uwzględnieniem gwarantowanych świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.....	5
1.5. Uzasadnienie potrzeby wdrożenia programu	6
2. Cele Programu.....	7
2.1. Cel główny	7
2.2. Cele szczegółowe.....	7
2.3. Oczekiwane efekty	7
2.4. Mierniki efektywności odpowiadające celom programu	7
3. Adresaci programu (populacja programu)	8
3.1. Oszacowanie populacji, której włączenie do programu jest możliwe.....	8
3.2. Tryb zapraszania do programu	8
4. Organizacja programu.....	8
4.1. Części składowe, etapy i działania organizacyjne.....	8
4.2. Planowane interwencje.....	9
4.3. Kryteria i sposób kwalifikacji uczestników programu.....	10
4.4. Zasady udzielania świadczeń w ramach programu	11
4.5. Sposób powiązania działań programu ze świadczeniami zdrowotnymi finansowanymi ze	

środków publicznych	11
4.6. Sposób zakończenia udziału w programie i możliwości kontynuacji otrzymywania świadczeń zdrowotnych przez uczestników programu, jeżeli istnieją wskazania	11
4.7. Bezpieczeństwo planowanych interwencji.....	12
4.8. Kompetencje/warunki niezbędne do realizacji programu	12
4.9. Dowody skuteczności planowanych działań	14
5. Koszty	14
5.1. Koszty jednostkowe dofinansowania do procedury zapłodnienia pozaustrojowego	14
5.2. Planowane koszty całkowite	15
5.3. Źródła finansowania.....	15
5.4. Argumenty przemawiające za tym, że wykorzystanie dostępnych zasobów jest optymalne .	15
6. Monitorowanie i ewaluacja	15
7. Okres realizacji programu	16

1. Opis problemu zdrowotnego

1.1. Problem zdrowotny

Zjawisko niepłodności nasila się od kilkudziesięciu lat, będąc prawdopodobnie naturalną konsekwencją zmian współczesnego świata i stanowi ważny wieloaspektowy problem wymagający pomocy medycznej. Niepłodność jest szczególną chorobą, ponieważ dotyczy dwojga młodych ludzi w okresie ich największej aktywności, wywiera silnie negatywny wpływ na funkcjonowanie rodziny, stan emocjonalny pary, jej funkcjonowanie społeczne i zawodowe.

Niepłodność definiuje się jako niemożność zajścia w ciążę po roku utrzymywania regularnych stosunków płciowych w celach koncepcyjnych. Niepłodne pary powinny uzyskać należytą pomoc w zakresie wszelkich kwestii medycznych, psychologicznych i społecznych. Przekazana parom informacja powinna być zrozumiała i oparta na wynikach badań naukowych, dzięki czemu niepłodne pary będą w stanie podejmować świadome decyzje uwzględniające ich przyszłe możliwości rozrodu.

Oczekiwanym efektem programu będzie zwiększenie liczby urodzeń dzieci o liczbę dzieci urodzonych w wyniku programu.

1.2. Epidemiologia

Ocenia się, że 60-80 mln par na świecie (wg danych WHO) dotkniętych jest stale lub okresowo problemem niepłodności. W społeczeństwach krajów wysoko rozwiniętych częstość niepłodności jest szacowana na 10-12% populacji. W Polsce, pomimo braku dokładnych badań populacyjnych, odsetek ten jest podobny, a wielkość populacji dotkniętej problemem niepłodności, zgodnie z informacjami Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIE 2018), sięga około 1,2-1,5 mln par. Nie mogąc uzyskać potomstwa w zamierzonym czasie i wymiarze, pary dotknięte problemem niepłodności oczekują pomocy medycznej w tym zakresie.

Ze względu na duży zasięg problemu niepłodność została uznana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) za chorobę społeczną o kodach ICD-10: N46, N97.

1.3. Populacja podlegająca jednostce samorządu terytorialnego i populacja kwalifikująca się do włączenia do programu

Wielkość populacji polskiej, wymagającej leczenia metodami IVF/ICSI wynosi około 23-25 tys. par rocznie. Według danych z innych krajów i regionów (Czechy, Skandynawia), szacuje się że zapotrzebowanie na leczenie IVF/ICSI wynosi 800-1000 cykli/mln mieszkańców.

W Polsce nie prowadzono badań epidemiologicznych na szeroką skalę, dlatego też w określeniu częstości niepłodności musimy posługiwać się danymi szacunkowymi. Według różnych źródeł problem niepłodności dotyczy 10-12% populacji. Można zatem przyjąć, że problem ten może dotyczyć populacji Warszawy w analogicznych proporcjach.

Odnosząc ten schemat do populacji kobiet w wieku 25-40 r.ż. zamieszkałych w Warszawie, wynoszącej ok. 250 tys. osób, wielkość niepłodnej populacji warszawskiej oszacowano na około 25 tys. par.

Natomiast wielkość populacji wymagającej leczenia metodami IVF/ICSI oszacowano na około 2,5 tys. (10% niepłodnych par). Powyższe szacunki oparto na danych Urzędu Statystycznego w Warszawie. Możliwość skorzystania z programu będą miały pary zamieszkałe w Warszawie przynajmniej od 2 lat oraz kobiety zamieszkałe w Warszawie przynajmniej od 2 lat w przypadku terapii gonadotoksycznej.

1.4. Obecne postępowanie w omawianym problemie zdrowotnym ze szczególnym uwzględnieniem gwarantowanych świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych

Zdecydowana większość par zachodzi w ciążę spontanicznie bez konieczności udziału czynnika medycznego. Regularne współżycie w celach koncepcyjnych przez okres jednego roku i brak ciąży wskazują na obecność czynnika ograniczającego płodności i skłaniają do podjęcia diagnostyki przyczyn niepłodności. Rutynowe badania diagnostyczne, ocena nasienia, ocena jajczkowania, ocena anatomii miednicy małej u kobiety pozwalają u części par wskazać przyczynę, ale badania mają duże ograniczenia we wskazywaniu rzeczywistej przyczyny braku ciąży. W diagnostyce istotnych informacji o przyczynach niepłodności dostarczają wywiad, badania nasienia, laparoscopia, histeroscopia, ultrasonografia i badania hormonalne.

Najczęstszymi powodami niepłodności są: niewłaściwa liczba, ruchliwość lub budowa plemników, problemy hormonalne, niedrożność jajowodów, endometrioza, niepłodność immunologiczna, wady anatomiczne macicy. Zastosowanie leczenia przyczynowego pozwala w pewnej grupie na usunięcie przyczyny i przywrócenie płodności, u części par leczenie przyczynowe nie przynosi efektu. W stosunkowo dużej grupie powszechnie uznane metody diagnostyczne nie są w stanie wskazać przyczyny niemożności zajścia w ciążę – niepłodność niewyjaśniona. Czas trwania niepłodności jest najlepszym parametrem określającym jak poważny jest czynnik odpowiedzialny za niepłodność. Na skalę niepłodności duży wpływ mają również trendy populacyjne. Na pierwszym miejscu wymienia się wiek kobiet, które zbyt późno podejmują decyzję o rozrodzie. Część z tych schorzeń bądź nieprawidłowości zmniejszających płodność można wyeliminować poprzez odpowiednie leczenie farmakologiczne, leczenie zabiegowe oraz metody rozrodu wspomaganego medycznie. Wśród metod leczenia niepłodności o udowodnionej skuteczności w literaturze medycznej wymienia się:

- modyfikację stylu życia,
- metody chirurgiczne,
- farmakologiczną indukcję jajczkowania,
- inseminację,
- metody rozrodu wspomaganego medycznie ART (m.in. ICSI, IVF, ICSI-PESA, ICSI-TESA, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi postępowania terapeutycznego).

Szczegółowe wytyczne postępowania opublikowane zostały przez Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii (Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności) i wynikają z ustawy z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności. Leczenie niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego nie jest finansowane przez system powszechnych ubezpieczeń zdrowotnych, co w znacznym stopniu ogranicza dostęp obywateli do tego typu

świadczeń. Należy zauważyć, że metody te bardzo często stanowią jedyną drogę do uzyskania potomstwa. Na świecie metoda zapłodnienia pozaustrojowego używana jest jako podstawowa i najskuteczniejsza metoda leczenia niepłodności.

1.5. Uzasadnienie potrzeby wdrożenia programu

Rodzina i macierzyństwo podlegają szczególnej ochronie Państwa. Wynika to z przepisu art. 71 Konstytucji RP. W związku z tym rolą Państwa jest też podjęcie działań mających na celu zapewnienie możliwie jak najszerszego dostępu do świadczeń medycznych o potwierdzonej skuteczności, przewyższających skutki niepłodności. Z uwagi na zakończenie finansowania procedur rozrodu wspomaganego medycznie w ramach rządowego *Programu – Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2013 – 2016* i wysokie koszty tych procedur na rynku komercyjnych usług zdrowotnych, uzasadnionym działaniem jest zapewnienie równego dostępu wszystkim mieszkańcom Warszawy do usług medycznych w zakresie leczenia niepłodności i wsparcie niepłodnych par dofinansowaniem do zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego.

Dodatkowym uzasadnieniem są niskie współczynniki reprodukcji populacji warszawskiej.

Współczynnik dzietności oznaczający liczbę dzieci, przypadających na jedną kobietę w wieku rozrodczym wynosi jedynie 1,58. Współczynnik reprodukcji brutto oznaczający liczbę córek urodzonych przeciętnie przez kobietę w wieku rozrodczym wynosi 0,77. Współczynnik dynamiki demograficznej oznaczający stosunek liczby urodzeń żywych do liczby zgonów w danym okresie wynosi 0,932.

Współczynniki reprodukcji dla miasta Warszawy (2020)	
Współczynnik dzietności ogólnej	1,58
Współczynnik reprodukcji brutto	0,77
Współczynnik dynamiki demograficznej	0,932

Leczeniem niepłodności z wykorzystaniem metod rozrodu wspomaganego medycznie zajmuje się obecnie w Polsce około 40 podmiotów leczniczych. Warunkiem ich funkcjonowania jest posiadanie odpowiedniego pozwolenia Ministra Zdrowia, co wynika z ustawy z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności. Wysoki koszt przedmiotowych zabiegów na rynku komercyjnym czyni świadczenia te niedostępnymi dla dużej grupy potrzebujących par.

2. Cele Programu

2.1. Cel główny

Zwiększenie świadomości zdrowotnej i poprawa dostępu dla mieszkańców Warszawy do usług medycznych w zakresie leczenia niepłodności.

2.2. Cele szczegółowe

1. Ograniczenie zjawiska niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego w oparciu o obowiązujące standardy postępowania i procedury medyczne.
2. Zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania potomstwa u par, u których stwierdzono niepłodność i wyczerpały się inne dostępne metody jej leczenia.
3. Zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania potomstwa u kobiet, u których z powodu choroby nowotworowej należy zastosować terapię gonadotoksyczną.
4. Obniżenie kosztów ponoszonych przez pacjentów.
5. Zwiększenie świadomości zdrowotnej w zakresie problemów płodności, możliwości zapobiegania i leczeniu niepłodności.

2.3. Oczekiwane efekty

Do spodziewanych efektów akcji edukacyjnej należy wzrost wiedzy o płodności, problemach związanych z płodnością, możliwościami zapobiegania niepłodności i możliwościami leczenia. Adresatami akcji edukacyjnej będzie młodzież od lat 18, uczęszczająca do szkół prowadzonych przez m.st. Warszawę.

W zakresie polityki zdrowotnej samorządu warszawskiego oczekiwanym efektem będzie zwiększenie liczby urodzeń dzieci o liczbę dzieci urodzonych w ramach programu.

2.4. Mierniki efektywności odpowiadające celom programu

Dla celu: ograniczenie zjawiska niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego w oparciu o obowiązujące standardy postępowania i procedury medyczne miernikiem będzie liczba dzieci urodzonych w ramach programu.

Dla celu: zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania potomstwa u par, u których stwierdzono niepłodność i wyczerpały się inne dostępne metody jej leczenia miernikiem będzie liczba par, które przystąpią do programu.

Dla celu: zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania potomstwa u kobiet, u których z powodu choroby nowotworowej należy zastosować terapię gonadotoksyczną miernikiem będzie liczba kobiet, które przystąpią do programu.

Dla celu: obniżenie kosztów ponoszonych przez pacjentów miernikiem będą kwoty, jakie m.st. Warszawa rzeczywiście poniesie w związku z realizacją programu.

Dla celu: zwiększenie świadomości zdrowotnej w zakresie problemów płodności, możliwości

zapobiegania i leczeniu niepłodności miernikiem będą wyniki testu sprawdzającego wiedzę. Biorąc pod uwagę średnią skuteczność zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego, wynoszącą dla tej grupy wiekowej ok. 20-40% na jeden cykl zapłodnienia pozaustrojowego, a także przyjmując szacunki populacyjne dotyczące liczby mieszkańców Warszawy wymagających podjęcia leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego, którą oszacowano na 2,5 tys. par, przewidywanym miernikiem efektywności programu powinno być uzyskanie wyniku pozytywnego, to jest ciąży, u co najmniej 30% par zakwalifikowanych do programu.

3. Adresaci programu (populacja programu)

3.1. Oszacowanie populacji, której włączenie do programu jest możliwe

Do oszacowań wielkości populacji docelowej kwalifikującej się do programu, wykorzystano szacunki wielkości populacji polskiej, wymagającej leczenia metodami IVF/ICSI (około 25-30 tys. par rocznie), oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych z innych krajów europejskich (Czechy, kraje skandynawskie).

Na podstawie wielkości populacji kobiet w wieku 25-40 r.ż. zamieszkałych w Warszawie (257 tys. osób), oszacowano liczbę niepłodnych par w populacji warszawskiej (około 25,7 tys. par). Zgodnie z danymi statystycznymi stanowiącymi, iż do leczenia metodami IVF/ICSI kwalifikuje się 5-10% niepłodnych par, potencjalna populację docelową oszacowano na około 2,5 tys. par.

3.2. Tryb zapraszania do programu

Kwalifikacja pacjentów będzie prowadzona w podmiotach leczniczych realizujących program, wyłonionych w drodze konkursu, spełniających wymogi, o których mowa w punkcie 4.8. Akcję informacyjną o programie przeprowadzi m.st. Warszawa oraz realizatorzy programu, wybrani w drodze konkursu ofert.

W ramach kampanii informacyjnej podjęte zostaną przez organizatora programu działania mające na celu dotarcie z właściwą informacją o problemach związanych z prokreacją i problemami płodności oraz na temat programu do potencjalnych pacjentów i społeczeństwa. Kampania informacyjna, której celem będzie dotarcie do jak najszerszego grona odbiorców, zostanie przeprowadzona z wykorzystaniem lokalnych stacji TV, radiowych, prasy oraz portali internetowych, a także poprzez informację w środkach komunikacji miejskiej i na przystankach oraz ulotki i plakaty.

4. Organizacja programu

4.1. Części składowe, etapy i działania organizacyjne

Składową częścią programu jest przeprowadzenie akcji edukacyjnej w m.st. Warszawie. Akcja edukacyjna będzie prowadzona tak, aby dostarczyć odpowiedzi na kluczowe pytania dotyczące problemów związanych z niepłodnością.

Program polityki zdrowotnej w zakresie wspierania osób dotkniętych niepłodnością z wykorzystaniem metod zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2023-2025

W ramach kampanii informacyjnej podjęte zostaną przez organizatora programu działania mające na celu dotarcie z właściwą informacją o problemach związanych z prokreacją i problemami płodności oraz na temat programu do potencjalnych pacjentów i społeczeństwa.

Program wsparcia pacjentów obejmuje dofinansowanie w wysokości do 6 000 zł do każdej procedury zapłodnienia pozaustrojowego obejmującej przeprowadzenie następujących elementów:

a) część kliniczna:

- stymulacja mnogiego jajczkowania wraz z monitoringiem i badaniami niezbędnymi do przeprowadzenia leczenia,

b) część biotechnologiczna:

- wykonanie punkcji pęcherzyków jajowych,
- znieczulenie ogólne podczas punkcji,
- pobranie nasienia w tym w wybranych wskazaniach biopsja jądra lub najądrzy; przygotowanie plemników do zapłodnienia,
- zapłodnienie komórki jajowej dostępnymi obecnie metodami i nadzór nad rozwojem zarodków in vitro,
- transfer zarodka/ów do jamy macicy,
- kriokonserwacja zarodków z zachowanym potencjałem rozwojowym nie transferowanych do jamy macicy.

Różnicę pomiędzy całkowitym kosztem procedury a dofinansowaniem ponoszą pacjenci. Maksymalna liczba zabiegów, do których przysługuje dofinansowanie to 3 zabiegi. Koszty ewentualnych kolejnych zabiegów (>3) ponoszą pacjenci. Program zakłada możliwość dofinansowania do zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego pod warunkiem przeprowadzenia co najmniej jednej procedury z wykorzystaniem zaawansowanych metod rozrodu wspomaganego medycznie. Pacjenci składają oświadczenie, że w ciągu ostatnich trzech lat nie uczestniczyli lub uczestniczyli co najwyżej w 2 zabiegach zapłodnienia pozaustrojowego w innych programach leczenia niepłodności finansowanych ze środków publicznych. Pacjenci zobligowani będą do informowania o wynikach leczenia i wypełnienia ankiety satysfakcji leczenia po każdej próbie. Wzór ankiety stanowi załącznik nr 2 do programu.

4.2. Planowane interwencje

Procedury zapłodnienia pozaustrojowego obejmują przeprowadzenie następujących elementów:

- stymulacji mnogiego jajczkowania i monitorowanie,
- znieczulenie ogólne podczas punkcji,
- wykonanie punkcji pęcherzyków jajowych,
- pobrania plemników w tym również na drodze biopsji jądra, najądrza, mikrochirurgii i przygotowanie do zapłodnienia,
- pozaustrojowe zapłodnienie i nadzór nad rozwojem zarodków in vitro,
- transfer zarodków do jamy macicy,
- kriokonserwację zarodków z zachowanym potencjałem rozwojowym.

Zastosowana metoda zapłodnienia wynikać będzie ze wskazań klinicznych i będzie dobierana indywidualnie do pary. Zasadą dobrej praktyki lekarskiej jest przenoszenie do jamy macicy jednego zarodka oraz kriokonserwacja wszystkich pozostałych z zachowanym potencjałem rozwojowym. Przenoszenie dwóch zarodków powinno być uzasadnione szczególnymi okolicznościami. Procedury ochrony płodności poprzedzające terapię gonadotoksyczną obejmują przeprowadzenie następujących elementów:

- stymulacji mnogiego jajczkowania i monitorowanie,
- znieczulenie ogólne podczas punkcji,
- wykonanie punkcji pęcherzyków jajowych,
- kriokonserwację komórek jajowych,
- przechowywanie zamrożonych komórek jajowych przez okres jednego roku.

4.3. Kryteria i sposób kwalifikacji uczestników programu

Jak wykazują badania, u 84% par współżyjących regularnie, nie stosujących metod antykoncepcyjnych, współżycie doprowadzi do poczęcia dziecka w ciągu jednego roku, a u dalszych 8% par do poczęcia dojdzie w ciągu drugiego roku starań. Uwzględniając powyższe w toku kwalifikacji pacjentek do programu przeprowadzona zostanie identyfikacja par, które nie będą wymagały pomocy medycznej przy poczęciu.

Ustawa z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności jasno precyzuje, że leczenie metodą zapłodnienia pozaustrojowego można zastosować jedynie po wykonaniu diagnostyki i ewentualnym leczeniu zachowawczym, jeżeli jest uzasadnienie do takiego postępowania. Diagnostyka niepłodności znajduje się w koszyku świadczeń gwarantowanych. Do programu zostaną zakwalifikowane pary po przeprowadzonej diagnostyce, nie mogące zrealizować planów rozrodczych poprzez naturalną koncepcję, które spełniają następujące kryteria:

- wiek kobiety mieści się w przedziale 25-40 lat,
 - rezerwa jajnikowa mierzona stężeniem AMH wynosi powyżej 0,7 ng/ml,
 - zostały zakwalifikowane do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego przez realizatorów programu, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (istnieją pierwotne wskazania do leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia lub inne metody leczenia, rekomendowane przez PTMRIE zakończyły się niepowodzeniem) i ustawą z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności,
 - pozostają w związku, o jakim mowa w definicji dawstwa partnerskiego, zawartej w art. 2 ust. 1 pkt 8 ustawy z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności,
 - w dniu kwalifikacji do programu para zamieszkuje na terenie Warszawy przynajmniej od dwóch lat.
- Do programu zostaną zakwalifikowane także kobiety w wieku 18-40 lat, u których z powodu choroby nowotworowej należy zastosować terapię gonadotoksyczną, zamieszkujące na terenie Warszawy przynajmniej od dwóch lat. Zamrożenie komórek jajowych pozwoli u tych kobiet odroczyć płodność do czasu wyleczenia choroby.

Program polityki zdrowotnej w zakresie wspierania osób dotkniętych niepłodnością z wykorzystaniem metod zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2023-2025

Szczegółowe wytyczne postępowania opublikowane zostały przez Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii (Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności) oraz zawarte w ustawie z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności.

Opieka nad kobietą ciężarną po leczeniu niepłodności realizowana będzie na zasadach określonych ustawą, w ramach świadczeń gwarantowanych finansowanych przez płatnika publicznego i nie wymaga dodatkowych środków finansowych z budżetu m.st. Warszawy.

4.4. Zasady udzielania świadczeń w ramach programu

W związku ze specyfiką problemu klinicznego dostępność do świadczeń finansowanych w ramach

programu powinna być zapewniona przez realizatorów programu przez 7 dni w tygodniu, w godz. 9.00-15.00. Realizatorzy programu zapewnią równocześnie możliwość rejestracji telefonicznej oraz elektronicznej przez 7 dni w tygodniu.

4.5. Sposób powiązania działań programu ze świadczeniami zdrowotnymi finansowanymi ze środków publicznych

Realizatorzy wyłonieni w trybie konkursu będą realizowali niniejszy program przy wykorzystaniu personelu medycznego, który nie będzie uczestniczył w tym samym czasie w realizacji świadczeń finansowanych w ramach umowy z NFZ.

Za prawidłowe przeprowadzenie procedur leczenia oraz wszelkie szkody, jakie mogą powstać w związku z ich realizacją, pełną odpowiedzialność wobec uczestników programu ponosi podmiot leczniczy realizujący program – na zasadach określonych przede wszystkim w ustawie z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej oraz ustawie z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta.

4.6. Sposób zakończenia udziału w programie i możliwości kontynuacji otrzymywania świadczeń zdrowotnych przez uczestników programu, jeżeli istnieją wskazania

Zakończenie udziału w programie jest możliwe na każdym etapie planowanych działań, ale w przypadku rezygnacji i niedokończenia całkowitej procedury para/kobieta finansuje otrzymane świadczenia z własnych środków.

Ewentualne roszczenia pacjentów za proces leczenia mogą być kierowane tylko do podmiotu przeprowadzającego leczenie.

Jeżeli procedura zapłodnienia pozaustrojowego z powodów medycznych zakończy się na wcześniejszym etapie to dofinansowanie obejmuje przeprowadzone do tego etapu elementy. Koszt ewentualnych kolejnych prób (>3) przeprowadzenia zapłodnienia pozaustrojowego ponoszony jest przez pacjentów.

Opieka nad kobietą ciężarną po leczeniu niepłodności realizowana będzie na zasadach określonych ustawą, w ramach świadczeń gwarantowanych finansowanych przez płatnika publicznego.

4.7. Bezpieczeństwo planowanych interwencji

Profil bezpieczeństwa finansowanych w ramach programu technologii medycznych został szczegółowo przebadany w licznych próbach klinicznych. Referencje odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa zostały określone w załączniku nr 1 do programu.

4.8. Kompetencje/warunki niezbędne do realizacji programu

Leczenie niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego może być prowadzone w specjalistycznych ośrodkach, spełniających wymagania ustawy z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2015 r. w sprawie wymagań, jakie powinien spełniać system zapewnienia jakości w ośrodku medycznie wspomaganą prokreacji oraz w banku komórek rozrodczych i zarodków (Dz.U. 2015 poz. 1727). Podmiot realizujący musi posiadać odpowiednie pozwolenie Ministerstwa Zdrowia na wykonywanie czynności polegających na gromadzeniu, przetwarzaniu, przechowywaniu, dystrybucji komórek rozrodczych i zarodków przeznaczonych do zastosowania u ludzi w procedurze wspomaganą prokreacji (ustawa z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności). Gwarantuje to, że ośrodki te dysponują odpowiednią kadrą, odpowiednią aparaturą medyczną i doświadczeniem oraz procedura będzie wykonywana zgodnie z zasadami wiedzy medycznej i obowiązującym prawem. Cena pełnej procedury powinna być podana oficjalnie na stronie internetowej ośrodka. Do realizacji programu mogą przystąpić ośrodki, które składają coroczne raporty w ramach programu European IVF Monitoring (EIM) i mogą wykazać się co najmniej pięcioletnim doświadczeniem w stosowaniu metod rozrodu wspomaganego medycznie.

Realizatorzy programu zobligowani są do stosowania wytycznych zawartych w *Algorytmach diagnostyczno-leczniczych w niepłodności*, opracowanych przez Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii oraz Sekcję Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, wytycznych zawartych w pacjenckich standardach w leczeniu niepłodności, opracowanych przez Stowarzyszenie na Rzecz Leczenia Niepłodności i Wspierania Adopcji.

Kadra:

- I. Kierownik jednostki lub komórki organizacyjnej podmiotu leczniczego udzielającego świadczeń polegających na leczeniu niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego powinien:
 - 1) posiadać tytuł specjalisty w dziedzinie ginekologii i położnictwa,
 - 2) legitymować się udokumentowanym doświadczeniem w zakresie stosowania zaawansowanych metod wspomaganego rozrodu.
- II. Personel podmiotu leczniczego udzielający świadczeń polegających na leczeniu niepłodności powinien składać się z:
 - 1) co najmniej 2 lekarzy posiadających specjalizację w zakresie ginekologii i położnictwa,
 - 2) co najmniej 2 lekarzy, analityków lub biologów legitymujących się udokumentowanym doświadczeniem w zakresie stosowania zaawansowanych metod wspomagania rozrodu,
 - 3) specjalisty anestezjologa,

- 4) co najmniej 4 osób średniego personelu medycznego (pielęgniarek/położnych, rejestratorek medycznych), zapewniającej właściwą realizację procesu leczenia.

Warunki prowadzenia leczenia:

- I. Podmioty lecznicze udzielające świadczeń polegających na leczeniu niepłodności powinny posiadać:
 - 1) wydzieloną rejestrację oraz archiwum,
 - 2) gabinet ginekologiczny,
 - 3) wydzieloną część biotechnologiczną, w której mają zastosowanie standardy zapewniające czystość zgodnie ze standardami obowiązującymi w bloku operacyjnym, składającą się z:
 - a) sali zabiegowej z wyposażeniem anestezjologicznym umożliwiającym pobieranie gamet oraz transfer zarodków,
 - b) sali dziennego pobytu,
 - c) wydzielonego laboratorium zapłodnienia pozaustrojowego, oddzielonego służą od pozostałych pomieszczeń,
 - d) wydzielonego laboratorium kriogenicznego,
 - e) banku gamet i zarodków,
 - 4) układ pomieszczeń powinien zapewniać optymalną komunikację oraz bezkolizyjność w zakresie pełnionych funkcji.
- II. Podmioty lecznicze udzielające świadczeń polegających na leczeniu niepłodności powinny być wyposażone w następującą aparaturę medyczną:
 - 1) ultrasonograf wyposażony w głowicę przezpochwową oraz prowadnicę do punkcji pęcherzyków jajnikowych,
 - 2) co najmniej 2 inkubatory CO₂,
 - 3) komorę laminarną zapewniającą temperaturę blatu 37°C,
 - 4) lupę stereoskopową oraz mikroskop odwrócony, wyposażone w płyty grzejne ze stałą temperaturą 37°C,
 - 5) mikroskop odwrócony z kontrastem modulacyjnym, wyposażony w pełny osprzęt do mikromanipulacji, z torem wizyjnym oraz płytą grzejącą,
 - 6) możliwość wykonania witryfikacji zarodków lub posiadanie urządzenia do sterowanego komputerowo mrożenia zarodków,
 - 7) wysokiej jakości pojemniki do długotrwałego przechowywania w ciekłym azocie zamrożonych zarodków,
 - 8) prowadzenie archiwizacji elektronicznej danych klinicznych oraz embriologicznych,
 - 9) awaryjne źródła zasilania do inkubatorów CO₂ oraz urządzeń kriogenicznych,
 - 10) UPS (ang. Uninterruptible Power Supply) do urządzeń pracujących w ruchu ciągłym.

4.9. Dowody skuteczności planowanych działań

1) Opinie ekspertów klinicznych.

Założenia programu w zakresie klinicznym pozostają w zgodzie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii, Towarzystwa Biologii Rozrodu, Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie leczenia niepłodności i jej skutków metodami rozrodu wspomaganego medycznie.

2) Zalecenia, wytyczne i standardy dotyczące postępowania w problemie zdrowotnym, którego dotyczy wniosek.

Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii oraz Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.

3) Dowody skuteczności (efektywności klinicznej) oraz efektywności kosztowej.

Referencje odnoszące się do oceny efektywności klinicznej leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego określono w załączniku nr 1 do programu.

4) Informacje nt. podobnych programów zdrowotnych wykonywanych w zgłaszającej program lub w innych jednostkach samorządu terytorialnego (jeżeli są dostępne)

Program polityki zdrowotnej pn. „Stołeczna kampania na rzecz wspierania osób dotkniętych niepłodnością z wykorzystaniem metod zapłodnienia pozaustrojowego” realizowany w latach 2017-2019 oraz jego kontynuacja pn. „Program polityki zdrowotnej w zakresie wspierania osób dotkniętych niepłodnością z wykorzystaniem metod zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2019-2022”.

5. Koszty

5.1. Koszty jednostkowe dofinansowania do procedury zapłodnienia pozaustrojowego

Koszt jednej procedury zapłodnienia pozaustrojowego wynosi od ok. 8 000 zł do ok. 16 000 zł, bez kosztów leczenia farmakologicznego, które są w większości refundowane. Uczestnikom programu przysługuje możliwość dofinansowania do jednej procedury zapłodnienia pozaustrojowego w wysokości do 6 000 zł, pod warunkiem przeprowadzenia co najmniej jednej procedury z wykorzystaniem zaawansowanych technik rozrodu wspomaganego medycznie. Maksymalna liczba zabiegów, do których przysługuje dofinansowanie to 3 zabiegi. Koszt ewentualnych kolejnych prób przeprowadzenia zapłodnienia pozaustrojowego ponoszony jest przez pacjentów.

Jeżeli procedura zapłodnienia pozaustrojowego z powodów medycznych zakończy się na wcześniejszym etapie to dofinansowanie obejmuje jedynie przeprowadzone do tego etapu elementy. Pacjenci składają oświadczenie, że w ciągu ostatnich trzech lat nie uczestniczyli lub uczestniczyli co najwyżej w 2 zabiegach zapłodnienia pozaustrojowego w innych programach leczenia niepłodności finansowanych ze środków publicznych.

Program polityki zdrowotnej w zakresie wspierania osób dotkniętych niepłodnością z wykorzystaniem metod zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2023-2025

Uczestniczkom programu przysługuje możliwość dofinansowania do jednej procedury ochrony płodności, poprzedzającej leczenie gonadotoksyczne, w wysokości do 3 600 zł.

5.2. Planowane koszty całkowite

- 1) W 2023 r. – 13 400 000,00 zł (słownie złotych: trzynaście milionów czterysta tysięcy),
- 2) W 2024 r. – 13 400 000,00 zł (słownie złotych: trzynaście milionów czterysta tysięcy),
- 3) W 2025 r. – 13 400 000,00 zł (słownie złotych: trzynaście milionów czterysta tysięcy).

5.3. Źródła finansowania

Program będzie finansowany z budżetu m.st. Warszawy.

5.4. Argumenty przemawiające za tym, że wykorzystanie dostępnych zasobów jest optymalne

Z uwagi na zakończenie rządowego *Programu – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016*, niezbędne stało się systemowe rozwiązanie rosnącego problemu jakim jest sytuacja demograficzna wśród mieszkańców Warszawy. Niskie współczynniki reprodukcji (współczynnik dzietności, współczynnik reprodukcji brutto, współczynnik dynamiki demograficznej = 0,932) oraz koszty leczenia prywatnego uniemożliwiające dostęp do skutecznej terapii niepłodności dla wielu dotkniętych tym problemem pacjentów spowodowały, że samorząd uznał za uzasadnione podjęcie działań mających na celu wyrównanie dostępu dla wszystkich potrzebujących mieszkańców Warszawy do usług medycznych w zakresie leczenia niepłodności i wsparcie niepłodnych par dofinansowaniem do zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego.

Samorząd uznał za wysoce istotną rolę, zarówno korzyści klinicznych stosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie, jak również konsekwencji ekonomiczno-społecznych finansowania przedmiotowych świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych, w obliczu obserwowanych oraz prognozowanych krytycznych zmian demograficznych związanych ze starzeniem się społeczeństwa oraz coraz większą liczbą par borykających się z problemem niepłodności.

6. Monitorowanie i ewaluacja

Pacjenci zakwalifikowani do programu zobowiązują się pisemnie do informowania realizatora programu o wyniku leczenia. W ramach oceny efektywności programu przewiduje się monitorowanie uznanych za obiektywne i przyjętych w medycynie rozrodu wskaźników leczenia niepłodności:

- monitorowanie wskaźnika cięż ciąży klinicznych,
- wskaźnika urodzeń żywych,
- monitorowanie wskaźnika cięż wielopłodowych,
- monitorowanie wskaźnika zespołów hiperstymulacyjnych.

Głównym wskaźnikiem będzie odsetek par, które po przystąpieniu do programu zostaną rodzicami. Dodatkowym wskaźnikiem będzie liczba kobiet u których zastosowano procedurę odroczonej

płodności przed leczeniem gonadotoksycznym.

Opieka nad kobietą ciężarną po leczeniu niepłodności realizowana będzie na zasadach określonych ustawą, w ramach świadczeń gwarantowanych finansowanych przez płatnika publicznego.

Ocena:

1) zgłaszalności:

- a) liczba zgłoszonych par,
- b) liczba zgłoszonych kobiet,
- c) liczba udzielonych procedur,

2) efektywności programu:

- a) liczba ciąż,
- b) liczba par niezakwalifikowanych do udziału w programie,
- c) liczba par, które zrezygnowały z udziału w programie w trakcie jego trwania,
- d) wyniki testu sprawdzającego wiedzę – wskaźnik docelowy 50% rozwiązanych testów z oceną pozytywną.

7. Okres realizacji programu

Program zaplanowano na okres od stycznia 2023 r. do grudnia 2025 r.

Opracowano na podstawie:

- 1) Wykaz literatury dotyczący metod leczenia niepłodności i bezpieczeństwa ich stosowania
- 2) Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych z dnia 27 sierpnia 2004 r. (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.)
- 3) http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/2016/08/Zal_4_16-02-12_struktura_programu_polityki_zdrowotnej.pdf
- 4) <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=212>
- 5) <http://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2015.147.0001087,ustawa-o-leczeniu-nieplodnosci.html>
- 6) <http://warszawa.stat.gov.pl/publikacje-i-foldery/roczniki-statystyczne/rocznik-statystyczny-warszawy-2015,6,12.html>
- 7) <http://www.ptmrie.org.pl/>
- 8) <http://www.ptmrie.org.pl/pliki/akty-prawne-i-rekomendacje/rekomendacje/algorytmy-w-nieplodnosci-2011-06-06.pdf>
- 9) <http://www.eshre.eu>
- 10) <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20150001727>
- 11) <http://www.ptmrie.org.pl/akty-prawne-i-rekomendacje-art/rekomendacje/>
- 12) <http://www.eshre.eu/eim>
- 13) Kuczyński, W., Kurzawa, R., Oszukowski, P., Pawelczyk, L., Poreba, R., Radowski, S., Szamatowicz,

M. and Wołczyński, S. (2012) Polish Gynecological Society and Polish Society for Reproductive Medicine recommendations for the diagnosis and treatment of infertility. *Ginekologia Polska*, 83, 149-154.

Załącznik nr 1

do programu polityki zdrowotnej w zakresie wspierania osób dotkniętych niepłodnością z wykorzystaniem metod zapłodnienia pozaustrojowego

Referencje dotyczące efektywności klinicznej i efektywności kosztowej technologii medycznej finansowanej w ramach programu

- Aboulghar,M., Saber,W., Amin,Y., Aboulghar,M., Mansour,R., Serour,G., Prospective, randomized study comparing highly purified urinary follicle- stimulating hormone (FSH) and recombinant FSH for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome, *Fertility and Sterility*, 94, 2332 - 2334, 2010
- Aflatoonian,A., Oskouian,H. , Ahmadi,S., Oskouian,L., Prediction of high ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation: anti- Mullerian hormone versus small antral follicle count (2- 6 mm), *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 26, 319- 325, 2009
- Agarwal,A., Ranganathan,P., Kattal,N., Pasqualotto,F., Hallak,J., Khayal,S., Mascha,E., Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens, *Fertility and Sterility*, 81, 342 - 348, 2004
- Agostini,F., Monti,F., De,PascalisL., Paterlini,M., La,SalaG, Blickstein,I., Psychosocial support for infertile couples during assisted reproductive technology treatment, *Fertility and Sterility*, 95, 707 -710, 2011
- .Allnany,Hesham G., Youssef,AFM Mohamed, Aboulghar,Mohamed, Broekmans, Frank, Sterrenburg, Monique, Smit, Janine, AbouSetta, Ahmed M., Gonadotrophin - releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, - , 2011
- Althuis,M.D., Scoccia,B., Lamb,E.J., Moghissi,K.S., Westhoff,C.L., Mabie,J.E., Brinton,L.A., Melanoma, thyroid, cervical, and colon cancer risk after use of fertility drugs, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193, 668- 674, 2005
- Andersen,A.N., Witjes,H., Gordon,K., Mannaerts,B., Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre - treatment, *Human Reproduction*, 26, 3413 - 3423, 2011
- Anderson, A - M. Wohlfahrt, J. Christens, P. Olsen, J. Melbye, M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708 - 12.
- Antoine,J.M., Salat - Baroux,J., Alvarez,S., Cornet,D., Tibi,C., Mandelbaum,J., Plachot,M., Ovarian stimulation using human menopausal gonadotrophins with or without LHRH analogues in a long protocol for in- vitro fertilization: a prospective randomized comparison, *Human Reproduction*, 5, 565-569, 1990
- Ashrafi,M., Kiani,K., Ghasemi,A., Rastegar,F., Nabavi,M., The effect of low dose human chorionic gonadotropin on follicular response and oocyte maturation in PCOS patients undergoing IVF cycles: a randomized clinical trial of efficacy and safety, *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 284, 1431 - 1438, 2011
- Ata,B., Kucuk,M., Seyhan,A., Urman,B., Effect of high- dose estrogen in luteal phase support on live birth rates after assisted reproduction treatment cycles, *Journal of Reproductive Medicine*, 55, 485 - 490, 2010

- Baart,E.B., Martini,E., Eijkemans,M.J., Van,Op stal D., Beckers,N.G., Verhoeff,A., Macklon,N.S., Fauser,B.C., Milder ovarian stimulation for in- vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial, *Human Reproduction*, 22, 980 - 988, 2007
- Balasch,J., Creus,M., Fabregues,F., Civico,S., Carmona,F., Puerto,B., Casamitjana,R., Vanrell,J.A., The effect of exogenous luteinizing hormone (LH) on oocyte viability: evidence from a comparative study using recombinant human follicle- stimulating hormone (FSH) alone or in combination with recombinant LH for ovarian stimulation in pituitary- suppressed women undergoing assisted reproduction, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 18, 250 - 256, 2001
- Balasch,J., Fabregues,F., Creus,M., Moreno,V., Puerto,B., Penarrubia,J., Carmona,F., Vanrell,J.A., Pure and highly purified follicle - stimulating hormone alone or in combination with human menopausal gonadotrophin for ovarian stimulation after pituitary suppression in in - vitro fertilization, *Human Reproduction*, 11, 2400- 2404, 1996
- Bancsi,L.F., Broekmans,F.J., Looman,C.W., Habbema,J.D., te Velde,E.R., Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization, *Fertility and Sterility*, 81, 35- 41, 2004
- Bancsi,L.F., Broekmans,F.J., Looman,C.W., Habbema,J.D., te Velde,E.R., Predicting poor ovarian response in IVF: use of repeat basal FSH measurement, *Journal of Reproductive Medicine*, 49, 187 - 194, 2004
- Bancsi,L.F.J.M., Broekmans,F.J.M., Eijkemans,M.J.C., de,JongF, Habbema,J.DikF, te,VeldeE, Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: A prospect ive study comparing basal markers of ovarian reserve, *Fertility and Sterility*, 77, 328- 336, 2002
- Barrenetxea,G., Agirregoikoa,J.A., nez,M.R., de Larruzea,A.L., Ganzabal,T., Carbonero,K., Ovarian response and pregnancy outcome in poor - responder women: a randomized controlled trial on theeffect of luteinizing hormone supplementation on in vitro fertilization cycles, *Fertility and Sterility*, 89, 546 - 553, 2008
- Barri,P.N., Tur,R., Martinez,F., Coroleu,B., Mild stimulation in assisted reproduction, *Gynecological Endocrinology*, 26, 261- 264, 2010
- Ben - Haroush,A., Farhi,J., Zahalka,Y., Sapir,O., Meizner,I., Fisch,B., Small antral follicle count (2- 5 mm) and ovarian volume for prediction of pregnancy in in vitro fertilization cycles, *Gynecological Endocrinology*, 27, 748- 752, 2011
- Bensdorp,Alexandra, Cohlen,Ben J., Heineman,Jan Maas, Vanderkerchove,Patrick, Intra - uterine insemination for male subfertility, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, - , 20 10
- Bhattacharya,S., Johnson,N., Tijani,H.A., Hart,R., Pandey,S., Gibreel,A.F., Female infertility, *Clinical Evidence*, 2010, 2010., - , 2010
- Blockeel,C., Riva,A., De,Vos M., Haentjens,P., Devroey,P., Administration of a gonadotropin -releasing hormone antagonist during the 3 days before the initiation of the in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment cycle: impact on ovarian stimulation. A pilotstudy, *Fertility and Sterility*, 95, 1714- 1719, 2011
- Blockeel,C., Sterrenburg,M.D., Broekmans,F.J., Eijkemans,M.J., Smits,J., Devroey,P., Fauser,B.C., Follicular phase endocrine characteristics during ovarian stimulation and GnRH antagonist

- cotreatment for IVF: RCT comparing recFSH initiated on cycle day 2 or 5, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96, 1122- 1128, 20 11
- Bodri,D., Sunkara,S.K., Coomarasamy,A., Gonadotropin- releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta - analysis, *Fertility and Sterility*, 95, 164 - 169, 2011
- .Bosch,E., Labarta,E., Crespo,J., Simon,C., Remohi,J., Pellicer,A., Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin- releasing hormone antagonist cycles: an age - adjusted analysis, *Fertility and Sterility*, 95, 1031- 1036, 2011
- Bowen,J.R., Gibson,F.L., Leslie,G.I., Saunders,D.M., Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection, *Lancet*, 351, 1529- 1534, 1998
- Braat, Schutte, Bernardus, Mooij, Van Leeuwen. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984–2008 *Hum. Reprod.* (2010) 25(7): 1782- 1786
- Brandes,J.M., Scher,A.I., Itzkovits,J., Thaler,I., Sarid,M., Gershoni- Baruch,R., Growth and development of children conceived by in vitro fertilization, *Pediatrics*, 90, 424 - 429, 1992
- Brinton,L.A., Lamb,E.J., Moghissi,K.S., Scoccia,B., Althuis,M.D., Mabie,J.E., Westhoff,C.L., Ovarian cancer risk after the use of ovulation - stimulating drugs, *Obstetrics and Gynecology*, 103, 1194 - 1203, 2004 Brinton et al., 2004
- Brinsden, P.R., Wada, I., Tan, S.L., Balen, A. and Jacobs, H.S. (1995) Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 10, 767 – 772.
- Broer,S.L., Dolleman,M., Opmeer,B.C., Fauser,B.C., Mol,B.W., Broekmans,F.J., AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta- analysis, *Human Reproduction Update*, 17, 46 - 54, 2011
- Bungum,M., Bungum,L., Humaidan,P., Yding,Andersen C., Day 3 versus day 5 embryo transfer: a prospective randomized study, *Reproductive Biomedicine Online*, 7, 98 - 104, 2003
- Cao,Y.X., Xing,Q., Li,L., Cong,L., Zhang,Z.G., Wei,Z.L., Zhou,P., Comparison of survival and embryonic development in human oocytes cryopreserved by slow- freezing and vitrification, *Fertility and Sterility*, 92, 1306 - 1311, 2009
- Chang,P., Kenley,S., Burns,T., Denton,G., Currie,K., DeVane,G., O'Dea,L., Recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) in assisted reproductive technology: results of a clinical trial comparing two doses of rhCG (Ovidrel) to urinary hCG (Profasi) for induction of final follicular maturation in in vitro fertilization - embryo transfer, *Fertility and Sterility*, 76, 67 - 74, 2001
- Coelingh,BenninkH, Fauser,B.C.J.M., Out,H.J., Recombinant follicle- stimulating hormone (FSH ; puregon) is more efficient than urinary FSH (Metrodin) in women with clomiphene citrate- resistant, normogonadotropic, chronic anovulation: A prospective, multicenter, assessor- blind, randomized, clinical trial, *Fertility and Sterility*, 69, - 25, 1998
- Cohlen,B.J., te Velde,E.R., van Kooij,R.J., Looman,C.W., Habbema,J.D., Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: a controlled study, *Human Reproduction*, 13, 1553- 1558, 1999
- Collins J. An international survey of the health economics of IVF and ICSI. *Hum Reprod Update* 2002;8:265– 77

Collins JA, Burrows EA, Wilan AR . The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 1995;64:22- 28.

Cooper, Noonan, Eckardstein, Auger, Baker, Behre, Haugen, Kruger, Wang, Mbizvo, Vogelsong World Health Organization reference values for human semen characteristics *Hum. Reprod. Update* (2010) 16(3): 231 - 245

Coskun,S., Hollanders,J., Al- Hassan,S., Al- Sufyan,H., Al - Mayman,H., Jaroudi,K., Day 5 versus day 3 embryo transfer: A controlled randomized trial, *Human Reproduction*, 15, - 1952, 2000

Crha,I., Ventruba,P., Zakova,J., Huser,M., Kubesova,B., Hudecek,R., Jarkovsky,J., Survival and infertility treatment in male cancer patients after sperm banking, *Fertility and Sterility*, 91, 2344- 2348, 2009

De Sutter,P. Gerris,J. Dhont,M. A health - economic decision- analytic model comparing double with single embryo transfer in IVF/ICSI. *Human Reproduction* 2002; 17: 2891– 2896

85.Devesa,M., Martinez,F., Coroleu,B., Tur,R., Gonzalez,C., Rodriguez,I., Barri,P.N., Poor prognosis for ovarian response to stimulation: results of a randomised trial comparing the flare - up GnRH agonist protocol vs. the antagonist protocol, *Gynecological Endocrinology*, 26, 509 - 515, 2010

Devlin, N. Parkin, D. Funding fertility: issues in the allocation and distribution of resources to assisted reproduction technologies. *Human Fertility* (2003) 6, Supplement S2–S6

Dixon, S., Faghih Nasiri, F., Ledger, W., Lenton, E., Duenas, A., Sutcliffe, P. and Chilcott, J. (2008), Cost-effectiveness analysis of different embryo transfer strategies in England. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 115: 758 –766. doi: 10.1111/j.1471 - 0528.2008.01667.x

Drakakis,P., Loutradis,D., Beloukas,A., Sympsa,V., Anastasiadou,V., Kalofolias,G., Arabatzi,H., Kiapekou,E., Stefanidis,K., Paraskevis,D., Makrigiannakis,A., Hatzakis,A., Antsaklis,A., Early hCG addition to rFSH for ovarian stimulation in IVF provides better results and the cDNA copies of the hCG receptor may be an indicator of successful stimulation, *Reproductive Biology and Endocrinology*, 7, 110 - , 2009

Dunson, DB. Baird , DD. Colombo, B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol* 103, 51– 56. 2004.

Eimers JM, te Velde ER, Gerritse R, Vogelzang ET, Looman CW, Habbema JD. The prediction of the chance to conceive in subfertile couples. *Fertil Steril* 1994;61:44- 52

Eijkemans,M. Lintsen,A. Hunault,C. Bouwmans,C. Hakkaart,L. Braat,D. Habbema,J. Pregnancy chances on an IVF/ICSI waiting list: a national prospective cohort study. *Hum Reprod* 2008;23:1627-1632

Emiliani,S., Delbaere,A., Vannin,A.S., Biramane,J., Verdoodt,M., Englert,Y., Devreker,F., Similar delivery rates in a selected group of patients, for day 2 and day 5 embryos both cultured in sequential medium: a randomized study, *Human Reproduction*, 18, 2145- 2150, 2003

Ferraretti,A.P., LaMarca,A., Fauser,B.C.J.M., Tarlatzis,B., Nargund,G., Gianaroli,L., ESHRE consensus on the definition of 'poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The Bologna criteria, *Human Reproduction*, 26, 1616- 1624, 2011

Fiddelaers,A. van Montfoort,A. Dirksen,C. Dumoulin,J. Jolande,A. Dunselman,A. Janssen,A. Severens,J. Evers,J. Single versus double embryo transfer: cost- effectiveness analysis alongside a randomized clinical trial. *Human Reproduction* 2006; 21: 2090 – 2097

Fiddelaers,A. Dirksen,C. Dumoulin,J. Aafke,P. van Montfoort,A. Jolande,A., Janssen,A. Evers,J.

Severens,J. Cost - effectiveness of seven IVF strategies: results of a Markov decision- analytic model.

Human Reproduction 2009; 24: 1648–1655

Gabbanini, M. Privitera, L. Monzó, A. Higuera, G. Fuster, S. Garrido, N. Bosch, E. Pellicer, A. The use of prediction models of spontaneous pregnancy in in vitro fertilization units reveals differences between the expected results of public and private clinics in Spain. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2376 -8. Epub 2010 Mar 29.

Garcia - Velasco, J.A., Bermejo, A., Ruiz, F., Martinez- Salazar, J., Requena, A., Pellicer, A., Cycle scheduling with oral contraceptive pills in the GnRH antagonist protocol vs the long protocol: A randomized, controlled trial, *Fertility and Sterility*, 96, 590- 593, 2011

Gardner, D.K., Schoolcraft, W.B., Wagley, L., Schlenker, T., Stevens, J., Hesla, J., A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in - vitro fertilization, *Human Reproduction*, 13, 3434- 3440, 1998

Gardner, D.K., Surrey, E., Minjarez, D., Leitz, A., Stevens, J., Schoolcraft, W.B., Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial, *Fertility and Sterility*, 81, 551 - 555, 2004

Gerris, J., De Neubourg D., Mangelschots, K., Van, Royen E., Van de, Meerssche M., Valkenburg, M., Prevention of twin pregnancy after in - vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection based on strict embryo criteria: a prospective randomized clinical trial, *Human Reproduction*, 14, 2581 - 2587, 1999

Gerris, J. De Sutter, P. De Neubourg, D. Van Royen, E. Vander Elst, J. Mangelschots, K. Vercruyssen, M. Kok, P. Elseviers, M. Annemans, L. Pauwels, P. Dhont, M. A real - life prospective health economic study of elective single embryo transfer versus two- embryo transfer in IVF/ICSI cycles. *Human Reproduction* 2004; 19: 917- 923

Gholami, H., Vicari, E., Molis, M., La, Vignera S., Papaleo, E., Cappiello, F., Pregnancy outcome following in vitro fertilization - embryo transfer (IVF - ET) in women aged < 37, undergoing ovulation induction with human FSH compared with recombinant FSH: a randomised controlled study, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 14, 97- 102, 2010

Goldfarb J, Kinzer DJ, Boyle M, Kurit D. Attitudes of in vitro fertilization and intrauterine insemination couples toward multiple gestation pregnancy and multifetal pregnancy reduction. *Fertil Steril* 1996;65:815 –20.

Goswami, S.K., Das, T., Chattopadhyay, R., Sawhney, V., Kumar, J., Chaudhury, K., Chakravarty, B.N., Kabir, S.N., A randomized single- blind controlled trial of letrozole as a low- cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report, *Human Reproduction*, 19, 2031 - 2035, 2004

Goverde, A.J., Lambalk, C.B., McDonnell, J., Schats, R., Homburg, R., Vermeiden, J.P.W., Further considerations on natural or mild hyperstimulation cycles for intrauterine insemination treatment: Effects on pregnancy and multiple pregnancy rates, *Human Reproduction*, #20, 3141- 3146, 2005

Goverde, A.J., McDonnell J.V., Intrauterine insemination or in- vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost- effectiveness analysis., *Lancet*, 355, 13- 18, 2000

Goverde, A.J., McDonnell, J., Vermeiden, J.P.W., Schats, R., Rutten, F.F.H., Schoemaker, J., Intrauterine insemination or in- vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: A randomised trial

and cost - effectiveness analysis, *Lancet*, 355, 13- 18, 2000

120. Grochowski, D., Wolczynski, S., Kuczynski, W., Domitrz, J., Szamatowicz, J., Szamatowicz, M., Good results of milder form of ovarian stimulation in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program, *Gynecological Endocrinology*, 13, 297 - 304, 1999

Hannibal, C.G., Jensen, A., Sharif, H., Kjaer, S.K., Risk of thyroid cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study, *Human Reproduction*, 23, 451 - 456, 2008

Hansen, M., Kurinczuk, J.J., Bower, C., Webb, S., The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization, *New England Journal of Medicine*, 346, 725 - 730, 2002

Harrison, R.F., Jacob, S., Spillane, H., Mallon, E., Hennelly, B., A prospective randomized clinical trial of differing starter doses of recombinant follicle - stimulating hormone (follitropin - beta) for first time in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection treatment cycles, *Fertility and Sterility*, 75, 23 - 31, 2001

Heffner, L.J. Advanced maternal age—how old is too old? *N Engl J Med* 2004;351:1927 - 1929

Herbert DL, Lucke JC, Dobson AJ. Birth outcomes after spontaneous or assisted conception among infertile Australian women aged 28 to 36 years: a prospective, population - based study. *Fertil Steril* . 2012 Mar;97(3):630 - 8. Epub 2012 Jan 21.

Hohmann, F.P., Macklon, N.S., Fauser, B.C., A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin- releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle - stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88, 166- 173, 2003

Hojgaard, A., Ingerslev, H.J., Dinesen, J., Friendly IVF: Patient opinions, *Human Reproduction*, 16, 1391- 1396, 2001

Hoomans, E.H., Mulder, B.B., Asian Purgeon Study Group., A group - comparative, randomized, double -blind comparison of the efficacy and efficiency of two fixed daily dose regimens (100 - and 200 - IU) of recombinant follicle stimulating hormone (rFSH, Puregon) in Asian women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 19, 470 - 476, 2002

Hosseini, M.A., Aleyasin, A., Saeedi, H., Mahdavi, A., Comparison of gonadotropin - releasing hormone agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of polycystic ovarian syndrome patients, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 36, 605 - 610, 2010

Hourvitz, A., Goldschlag, D.E., Davis, O.K., Gosden, L.V., Palermo, G.D., Rosenwaks, Z., Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using cryopreserved sperm from men with malignant neoplasm yields high pregnancy rates, *Fertility and Sterility*, 90, 557- 563, 2008

Hreinsson, J., Rosenlund, B., Fridström, M., Ek, I., Levkov, L., Blom, P., Hovatta, O., Embryo transfer is equally effective at cleavage stage and blastocyst stage: a randomized prospective study, *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 117, 194- 200, 2004

Humaidan, P., Kol, S., Papanikolaou, E.G., GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: Time for a change of practice?, *Human Reproduction Update*, 17, 510 - 524, 2011

C.C. Hunault, J.D.F. Habbema, M.J.C. Eijkemans, J.A. Collins, J.L.H. Evers, E.R. te Velde. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on

the synthesis of three previous models Hum. Reprod. (2004) 19(9): 2019 - 2026 doi:10.1093/humrep/deh365

Hvidtjorn,D., Grove,J., Schendel,D., Schieve,L.A., Svaerke,C., Ernst,E., Thorsen,P., Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: a population - based follow - up study, Journal of Epidemiology and Community Health, 65, 497 - 502, 2011

Jayaprakasan,K., Hopkisson,J., Campbell,B., Johnson,I., Thornton,J., Raine - Fenning,N., A randomised controlled trial of 300 versus 225 IU recombinant FSH for ovarian stimulation in predicted normal responders by antral follicle count, BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 117, 853- 862, 2010

Jensen,A., Sharif,H., Frederiksen,K., Kjaer,S.K., Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish Population Based Cohort Study, BMJ, 338, b249 - , 2009

Jensen,A., Sharif,H., Svare,E.I., Frederiksen,K., Kjaer,S.K., Risk of breast cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study, Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 16, 1400- 1407, 2007

Kallen,B., Finnstrom,O., Lindam,A., Nilsson,E., Nygren,K.G., Olausson,P.O., Blastocyst versus cleavage stage transfer in in vitro fertilization: differences in neonatal outcome?, Fertility and Sterility, 94, 1680 - 1683, 2010

Kallen,B., Finnstrom,O., Nygren,K.G., Olausson,P.O., In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk, Fertility and Sterility, 84, 605 - 610, 2005

Karaki,R.Z., Samarraie,S.S., Younis,N.A., Lahloub,T.M., Ibrahim,M.H., Blastocyst culture and transfer: a step toward improved in vitro fertilization outcome, Fertility and Sterility, 77, 114- 118, 2002

Karande,V. Korn,A. Morris,R. Rao,R. Balin,M. Rinehart,J. Dohn,K. Gleicher,N. Prospective randomized trial comparing the outcome and cost of in vitro fertilization with that of a traditional treatment algorithm as first -line therapy for couples with infertility. Fertility and Sterility. 1999; 71: 468 -475

.Khalifa,E., Oehninger,S., Acosta,A.A., Morshedi,M., Veeck,L., Bryzyski,R.G., Muasher,S.J., Successful fertilization and pregnancy outcome in in- vitro fertilization using cryopreserved/thawed spermatozoa from patients with malignant diseases, Human Reproduction, Hum.Reprod., 7, 105- 108, 1992

Kim,S.H., Lee,S.W., Lee,J.H., Kang,S.M., Oh,H.J., Lee,S.M., Lee,S.G., Yoon,H.G., Yoon,S.H., Park,S.P., Song,H.B., Lim,J.H., Study on the vitrification of human blastocysts: II. Effect of vitrification on the implantation and the pregnancy of human blastocysts, Korean Journal of Fertility and Sterility, 27, 67 - 74, 2000

Kjellberg,A.T., Carlsson,P., Bergh,C., Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and paediatric outcome and a cost- effectiveness analysis, Human Reproduction, 21, 210- 216, 2006

Kjotrod,S.B., Carlsen,S.M., Rasmussen,P.E., Holst- Larsen,T., Mellembakken,J., Thurin- Kjellberg,A., Haapaniemikouru,K., Morin- Papunen,L., Humaidan,P., Sunde,A., von,During,V, Use of metformin before and during assisted reproductive technology in non- obese young infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double - blind, multi- centre study, Human Reproduction, 26, 2045- 2053, 2011

Klemetti,R., Sevon,T., Gissler,M., Hemminki,E., Health of children born as a result of in vitro fertilization, Pediatrics, 118, 1819 - 1827, 2006

- Klip,H., Burger,C.W., de,Kraker J., van Leeuwen,F.E., OMEGA- project group., Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF, *Human Reproduction*, 16, 2451-2458, 2001
- Klip,H., Burger,C.W., Kenemans,P., van Leeuwen,F.E., Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. [196 refs], *Cancer Causes and Control*, 11, 319- 344, 2000
- Kolibianakis,E.M., Zikopoulos,K., Verpoest,W., Camus,M., Joris,H., Van Steirteghem,A.C., Devroey,P., Should we advise patients undergoing IVF to start a cycle leading to a day 3 or a day 5 transfer?, *Human Reproduction*, 19, 2550 - 2554, 2004
- Kristiansson,P., Bjor,O., Wramsby,H., Tumour incidence in Swedish women who gave birth following IVF treatment, *Human Reproduction*, 22, 421- 426, 2007
- Kumbak,B., Akbas,H., Sahin,L., Karlikaya,G., Karagozoglu,H., Kahraman,S., Ovarian stimulation in women with high and low body mass index: GnRH agonist versus GnRH antagonist, *Reproductive Biomedicine Online*, 20, 314- 319, 2010
- Kunt,C., Ozaksit,G., Keskin,KurtR, Cakir,GungorA, Kanat - Pektas,M., Kilic,S., Dede,A., Anti -Mullerian hormone is a better marker than inhibin B, follicle stimulating hormone, estradiol or antral follicle count in pre dicting the outcome of in vitro fertilization, *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 283, 1415 - 1421, 2011
- Kwee,J., Elting,M.E., Schats,R., McDonnell,J., Lambalk,C.B., Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization, *Reproductive Biology and Endocrinology*, 5, 9- , 2007
- Kyrou,D., Fatemi,H.M., Zepiridis,L., Riva,A., Papanikolaou,E.G., Tarlatzis,B.C., Devroey,P., Does cessation of progesterone supplementation during early pregnancy in patients treated with recFSH/GnRH antagonist affect ongoing pregnancy rates? A randomized controlled trial, *Human Reproduction*, 26, 1020- 1024, 2011
- La,Marcia A., Giuliani,S., Tirelli,A., Bertucci,E., Marsella,T., Xella,S., Volpe,A., Anti- Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology, *Human Reproduction*, 22, 766- 771, 2007
- La,Marcia A., Nelson,S.M., Sighinolfi,G., Manno,M., Baraldi,E., Roli,L., Xella,S., Marsella,T., Tagliasacchi,D., D'Amico,R., Volpe,A., Anti- Mullerian hormone- based prediction model for a live birth in assisted reproduction, *Reproductive Biomedicine Online*, 22, 341 - 349, 2011
- L'Rochebrochard, E Quelen Rusudan Peikrishvili, Juliette Guibert. M.D.,e and Jean Bouyer, Ph.D. Long-term outcome of parenthood project during in vitro fertili zation and after discontinuation of unsuccessful in vitro fertilization. Vol. 92, No. 1, July 2009 149 doi:10.1016/j.fertnstert.2008.05.067
- Ledger, WL, Anumba, D, Marlow, N, Thomas, CM and Wilson, E (2006) The costs to the NHS of multiple births after IVF treatment in the UK. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 113 (1). pp. 21- 5
- Lehert,P., Schertz,J.C., Ezcurra,D., Recombinant human follicle - stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: a meta - analysis, *Reproductive Biology and Endocrinology*, 8, 112 - , 2010

- Lerner - Geva,L., Geva,E., Lessing,J.B., Chetrit,A., Modan,B., Amit,A., The possible association between in vitro fertilization treatments and cancer development, *International Journal of Gynecological Cancer*, 13, 23- 27, 2003
- Leslie,G.I., Gibson,F.L., McMahon,C., Cohen,J., Saunders,D.M., Tennant,C., Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age, *Human Reproduction*, 18, 2067- 2072, 2003
- Leushuis,E., van,derSteegJ, Steures,P., Bossuyt,P.M.M., Eijkemans,M.J.C., van,derVeenF, Mol,B.W.J., Hompes,P.G.A., Prediction models in reproductive medicine: A critical appraisal, *Human Reproduction Update*, 15, 537- 552, 2009
- Li,H.W.R., Yeung,W.S.B., Lau,E.Y.L., Ho,P.C., Ng,E.H.Y., Evaluating the performance of serum antimullerian hormone concentration in predicting the live birth rate of controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination, *Fertility and Sterility*, 94, 2177 - 2181, 2010
- Lintsen,A. Eijkemans,M. Hunault,C. Bouwmans, C. Hakkaart,L. Habbema,J. Braat,D. Predicting ongoing pregnancy chances after IVF and ICSI: a national prospective study. *Hum Reprod*2007;22:2455- 2462
- Luke,B., Brown,M.B., Grainger,D.A., Cedars,M., Klein,N., Stern,J.E., Society for Assisted Reproductive Technology Writing Group., Practice patterns and outcomes with the use of single embryo transfer in the United States, *Fertility and Sterility*, 93, 490 - 498, 2010
- Maheshwari,A., Scotland,G. Bell, J. McTavish,A. Hamilton,M. Bhattacharya, S. The direct health services costs of providing assisted reproduction services in overweight or obese women: a retrospective cross - sectional analysis *Hum. Reprod.* (2009) 24(3): 633- 639
- Maheshwari, A., Gibreet, A., Siristatidia, C. S., Bhattacharya, S., Gonadotrophin- releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction, 2011
- Malizia, Hacker, Penzias, Cumulative Live- Birth Rates after In Vitro Fertilization. *N E ngl J Med* 2009; 360:236 - 243
- Marees,T., Dommering,C.J., Imhof,S.M., Kors,W.A., Ringens,P.J., van Leeuwen,F.E., Moll,A.C., Incidence of retinoblastoma in Dutch children conceived by IVF: an expanded study, *Human Reproduction*, 24, 3220- 3224, 2009
- Martikainen,H., Tiitinen,A., Tomola,T., Tapanainen,J., Orava,M., Tuomivaara,L., Vilska,S., Granskog,C., Hovatta,O., Finnish ET Study Group., One versus two embryo transfer after IVF and ICSI: a randomized study, *Human Reproduction*, 16, 1900 - 1903, 2001
- Matorras,R., Prieto,B., Exposito,A., Mendoza,R., Crisol,L., Herranz,P., Burguella,S., Mid - follicular LH supplementation in women aged 35 - 39 years undergoing ICSI cycles: a randomized controlled study184, *Reproductive Biomedicine Online*, 19, 879 - 887, 2009
- McLernon,D.J., Harrild,K., Bergh,C., Davies,M.J., de,Neubourg D., Dumoulin,J.C., Gerris,J., Kremer,J.A., Martikainen,H., Mol,B.W., Norman,R.J., Thurin - Kjellberg,A., Tiitinen,A., van Montfoort,A.P., van Peperstraten,A.M., Van,Royen E., Bhattacharya,S., Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta - analysis of individual patient data from randomised trials, *BMJ*, 341, c6945 - , 2010
- Meldrum DR, Silverberg KM, Bustillo M, Stokes L. Success rate with repeated cycles of in vitro fertilization - embryo transfer. *Fertil Steril* 1998;69:1005 –9.

- Menken, J. Trussell, J. Larsen U. Age and fertility. *Science* 1986;233:1389 - 1394.
- Mol, B. Bonsel, G. Collins, J. Wiegerinck, M. van der Veen, F. Bossuyt, P. Cost- effectiveness of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertility and Sterility*. 2000; 73: 748 - 54
- Moll, A.C., Imhof, S.M., Cruysberg, J.R., Schouten- van Meeteren, A.Y., Boers, M., van Leeuwen, F.E., Incidence of retinoblastoma in children born after in - vitro fertilisation., *Lancet*, 361, 309- 310, 2003
- Montgomery, T.R., Aiello, F., Adelman, R.D., Wasylshyn, N., Andrews, M.C., Brazelton, T.B., Jones, G.S., Jones, H.W., Jr., The psychological status at school age of children conceived by in- vi tro fertilization, *Human Reproduction*, 14, 2162 - 2165, 1999
- Morin, N.C., Wirth, F.H., Johnson, D.H., Frank, L.M., Presburg, H.J., Van, de Water, V., Chee, E.M., Mills, J.L., Congenital malformations and psychosocial development in children conceived by in vitro fertilization, *Journal of Pediatrics*, 115, 222 - 227, 1989
- Nahuis, M., van, der, V. Oosterhuis, J., Mol, B.W., Hompes, P., van, Wely M., Review of the safety, efficacy, costs and patient acceptability of recombinant follicle - stimulating hormone for injection in assisting ovulation induction in infertile women, *International Journal of Women's Health*, 1, 205 - 211, 2010
- Nelson, S.M., Lawlor, D.A., Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilisation: a prospective study of 144,018 treatment cycles, *PLoS medicine*, 8, e1000386- , 2011
- Neumann, J. Soheyla, D. Garib, M. Weinstein, M. The cost of a successful delivery with in vitro fertilization. *NELM* 1994; 331: 239- 43
- Neveu, S., Hedon, B., Bringer, J., Chinchole, J.M., Arnal, F., Humeau, C., Cristol, P., Viala, J.L., Ovarian stimulation by a combination of a gonadotropin- releasing hormone agonist and gonadotropins for in vitro fertilization, *Fertility and Sterility*, 47, 639- 643, 1987
- Nyboe, Andersen A., Popovic- Todorovic, B., Schmidt, K.T., Loft, A., Lindhard, A., Jgaard, A., Ziebe, S., Hald, F., Hauge, B., Toft, B., Progesterone supplementation during early gestations after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled trial, *Human Reproduction*, 17, 357 - 361, 2002
- Pacchiarotti, A., Aragona, C., Gaglione, R., Selman, H., Efficacy of a combined protocol of urinary and recombinant follicle - stimulating hormone used for ovarian stimulation of patients undergoing ICSI cycle, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 24, 400 - 405, 2007
- Pacchiarotti, A., Sbracia, M., Frega, A., Selman, H., Rinaldi, L., Pacchiarotti, A., Urinary hMG (Menopur) versus recombinant FSH plus recombinant LH (Pergoveris) in IVF: a multicenter, prospective, randomized controlled trial, *Fertility and Sterility*, 94, 2467 - 2469, 2010
- Papanikolaou, E.G., Camus, M., Kolibianakis, E.M., Van, Landuyt L., Van, Steirteghem A., Devroey, P., In vitro fertilization with single blastocyst - stage versus single cleavage- stage embryos, *New England Journal of Medicine*, 354, 1139 - 1146, 2006
- Papanikolaou, E.G., D'haeseleer, E., Verheyen, G., Van, De Velde H, Camus, M., Van, Steirteghem A, Devroey, P., Tournaye, H., Live birth rate is significantly higher after blastocyst transfer than after cleavage- stage embryo transfer when at least four embryos are available on day 3 of embryo culture. A randomized prospective study, *Human Reproduction*, #2 0, 3198- 3203, 2005
- Papanikolaou, E.G., Fatemi, H., Camus, M., Kyrrou, D., Polyzos, N.P., Humaidan, P., Tarlatzis, B., Devroey, P.,

- Tournaye,H., Higher birth rate after recombinant hCG triggering compared with urinary -derived hCG in single- blastocyst IVF antagonist cycles: a randomized controlled trial, *Fertility and Sterility*, 94, 2902 - 2904, 2010
- Papanikolaou,E.G., Verpoest,W., Fatemi,H., Tarlatzis,B., Devroey,P., Tournaye,H., A novel method of luteal supplementati on with recombinant luteinizing hormone when a gonadotropin - releasing hormone agonist is used instead of human chorionic gonadotropin for ovulation triggering: a randomized prospective proof of concept study, *Fertility and Sterility*, 95, 1174- 1177, 2011
- Pappo,I., Lerner- Geva,L., Halevy,A., Olmer,L., Friedler,S., Raziell,A., Schachter,M., Ron- El,R., The possible association between IVF and breast cancer incidence, *Annals of Surgical Oncology*, 15, 1048- 1055, 2008
- Pinborg,A., Loft,A., Schmidt,L., Greisen,G., Rasmussen,S., Andersen,A.N., Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled national cohort study, *BMJ*, 329, 311 - , 2004
- Place,I., Englert,Y., A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization, *Fertility and Sterility*, 80, 1388 - 1397, 2003
- Polinder,S., Heijnen,E. Macklon,N. Habbema,J. Fauser,B. Eijkemans,M. Cost - effectiveness of a mild compared with a standard strategy for IVF: a randomized comparison using cumulative term live birth as the primary endpoint. *Human Reproduction* 2008; 23. 316 – 323
- Popovic- Todorovic,B., Loft,A., Bredkjaer,H.E., Bangsboll,S., Nielsen,I.K., Andersen,A.N., A prospective randomized clinical trial comparing an individual dose of recombinant FSH based on predictive factors versus a 'standard' dose of 150 IU/day in 'standard' patients undergoing IVF/ICSI treatment, *Human Reproductio n*, 18, 2275- 2282, 2003
- Pruksananonda,K., Suwajanakorn,S., Sereepapong,W., Virutamasen,P., Comparison of two different fixed doses of follitropin - beta in controlled ovarian hyperstimulation: A prospective randomized, double blind clinical trial, *Journal of the Medical Association of Thailand*, 87, 1151- 1155, 2004
- Ragni,G., De,LauretisYankowskiL, Piloni,S., Vegetti,W., Guermandi,E., Colombo,M., Crosignani,P.G., In vitro fertilization for patients with poor response and occult ovarian failure: A randomized trial, *Reproductive Technologies*, 10, 98- 102, 2000
- Rama Raju,G.A., Haranath,G.B., Krishna,K.M., Prakash,G.J., Madan,K., Vitrification of human 8-cell embryos, a modified protocol for better pregnancy rates, *Reproductive Biomedicine Online*, 11, 434 - 437, 2005
- Raoul- Duval,A., Bertrand- Servais,M., Letur- Konirsch,H., Frydman,R., Psychological follow - up of children born after in- vitro fertilization, *Human Reproduction*,*Hum.Reprod.*, 9, 1097- 1101, 1994
- Revel,A., Haimov - Kochman,R., Porat,A., Lewin,A., Simon,A., Laufer,N., Gino,H., Meirow,D., In vitro fertilization - intracytoplasmic sperm injection success rates with cryopreserved sperm from patients with malignant disease, *Fertility and Sterility*, 84, 118 - 122, 2005
- Rienzi,L., Ubaldi,F., Iacobelli,M., Ferrero,S., Minasi,M.G., Martinez,F., Tesarik,J., Greco,E., Day 3 embryo transfer with combined evaluation at the pronuclear and cleavage stages compare s favourably with day 5 blastocyst transfer, *Human Reproduction*, 17, 1852 - 1855, 2002

- Roberts,S., McGowan,L., Hirst,W., Brison,D., Vail,A., Lieberman,B., Towards single embryo transfer? Modelling clinical outcomes of potential treatment choices using multiple data sources: predictive models and patient perspectives, *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 14, 1 - 237, 2010
- Roberts,S.A., McGowan,L., Hirst,W.M., Brison,D.R., Vail,A., Lieberman,B.A., Towards single embryo transfer? modelling clinical outcomes of potential treatment choices using multiple data sources: Predictive models and patient perspectives, *Health Technology Assessment*, 14, 1- 237, 2010
- Ron - El,R., Herman,A., Golan,A., Nachum,H., Soffer,Y., Caspi,E., Gonadotropins and combined gonadotropin - releasing hormone agonist -- gonadotropins protocols in a randomized prospective study, *Fertility and Sterility*, 55, 574 - 578, 1991
- Rossing,M.A., Daling,J.R., Weiss,N.S., Moore,D.E., Self,S.G., Ovarian tumors in a cohort of infertile women, *New England Journal of Medicine*, 331, 771- 776, 1994
- Salhab,M., Al,SarakbiW, Mokbel,K., In vitro fertilization and breast cancer risk: A review, *International journal of fertility and women's medicine*, 50, 259 - 266, 2005
- Sanner,K., Conner,P., Bergfeldt,K., Dickman,P., Sundfeldt,K., Bergh,T., Hagenfeldt,K., Janson,P.O., Nilsson,S., Persson,I., Ovarian epithelial neoplasia after hormonal infertility treatment: long- term follow - up of a historical cohort in Sweden, *Fertility and Sterility*, 91, 1152- 1158, 2009
- Sazonova,A., Kallen,K., Thurin - Kjellberg,A., W ennerholm,U.B., Bergh,C., Obstetric outcome after in vitro fertilization with single or double embryo transfer, *Human Reproduction*, 26, 442 - 450, 2011
- Scotland,G. McLernon,D. Kurinczuk,J. McNamee,P . Harrild,K. Lyall,H. Rajkhowa,M. Hamilton,M. Bhattacharya,S. Minimising twins in in vitro fertilisation: a modelling study assessing the costs, consequences and cost – utility of elective single versus double embryo transfer over a 20- year time horizon. *BJO G* 2011;118:1073– 1083.
- Segal,S., Casper,R.F., Gonadotropin- releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotropin for triggering follicular maturation in in vitro fertilization, *Fertility and Sterility*, 57, 1254 -1258, 1992
- Selman,H., Pacchiarotti,A., El- Danasouri,I., Ovarian stimulation protocols based on follicle- stimulating hormone glycosylation pattern: impact on oocyte quality and clinical outcome, *Fertility and Sterility*, 94, 1782 - 1786, 2010
- Smith,G.D., Serafini,P.C., Fioravanti,J., Yadid,I., Coslovsky,M., Hassun,P., Alegretti,J.R., Motta,E.L., Prospective randomized comparison of human oocyte cryopreservation with slow - rate freezing or vitrification, *Fertility and Sterility*, 94, 2088 - 2095, 2010
- Smith, J. Eisenberg ,M. 251.Millstein,S. Nachtigall,R. Sadetsky,N. Cedars,M. Katz,P. Infertility OutcomesProgram Project Group. Fertility treatments and outcomes among couples seeking fertility care: data from a prospective fertility cohort in the United States. *Fertil Steril* . 20 11 Jan; 95(1):79- 84. Epub 2010 Jul 25
- Stewart,L. Holman,C . Hart ,R. Finn, J . Mai,Q . Preen ,D. How effective is in vitro fertilization, and how can it be improved? *Fertil Steril*. 2011 Apr;95(5):1677- 83. Epub 2011 Feb 12.
- Stromberg,B., Dahlquist,G., Ericson,A., Finnstrom,O., Koster,M., Stjernqvist,K., Neurological sequelae in children born after in- vitro fertilisation: A population- based study, *Lancet*, 359, 461- 465, 2002
- Thurin,A., Hausken,J., Hillensjö, T, Jablonowska,B., Pinborg,A., Strandell,A., Bergh,C., Elective

- single- embryo transfer versus double- embryo transfer i n in vitro fertilization, New England Journal of Medicine, 351, 2392 - 2402,
- van der,Linden M., Buckingham,K., Farquhar,C., Kremer,J.A., Metwally,M., Luteal phase support for assisted reproduction cycles, Cochrane Database of Systematic Reviews, CD009154 - , 2011
- van Leeuwen FE , Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AM, Lambalk CB, Kortman M, Laven JS, Jansen CA, Helmerhorst FM, Cohlen BJ, Willemsen WN, Smeenk JM, Simons AH, van der Veen F,Evers JL, van Dop PA, Macklon NS, Burger CW., Risk of borderline and invasive ovarian tumours af ter ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort., Human Reproduction, 2011
- van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S, van der Veen F., Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta- analysis., Human Reproduction, 16, 577 - 589, 2010
- van Montfoort,A.P., Fiddelers,A.A., Janssen,J.M., Derhaag,J.G., Dirksen,C.D., Dunselman,G.A., Land,J.A., Geraedts,J.P., Evers,J.L., Dumoulin,J.C., In unselected patients, elective single embryo transfer prevents all multiples, but results in significantly lower pregnancy rates compared with double embryo transfer: a randomized controlled trial, Human Reproduction, 21, 338- 343 , 2006
- van Wely,Madelon, Kwan,Irene, Burt,Anna L., Thomas,Jane, Vail,Andy, Van der Veen,Fulco, Allnany,Hesham G., Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles, Cochrane Dat abase of Systematic Reviews, - , 2011
- van,der Auwera,I, Debrock,S., Spiessens,C., Afschrift,H., Bakelants,E., Meuleman,C., Meeuwis,L., D'Hooghe,T.M., A prospective randomized study: day 2 versus day 5 embryo transfer, Human Reproduction, 17, 1507- 1512, 2002
- van,der Auwera,I, Meuleman,C., Koninckx,P.R., Human menopausal gonadotrophin increases pregnancy rate in comparison with clomiphene citrate during replacement cycles of frozen/thawed pronucleate ova, Human Reproduction, 9, 1556- 1560, 1994
- Venn,A., Hemminki,E., Watson,L., Bruinsma,F., Healy,D., Mortality in a cohort of IVF patients, Human Reproduction, 16, 2691- 2696, 2001
- Wang,Y.A., Chapman,M., Costello,M., Sullivan,E.A., Better perinatal outcomes following transfer of fresh blastocysts and blastocysts cultured from thawed cleavage embryos: a population- based study, Human Reproduction, 25, 1536 - 1542, 2010
- Wang,Y.A., Kovacs,G., Sullivan,E.A., Transfer of a selected single blastocyst optimizes the chance of a healthy term baby: a retrospective population based study in Australia 2004 - 2007, Human Reproduction, 25, 1996- 2005, 2010
- Wikland,M., Bergh,C., Borg,K., T, Howles,C.M., Knutsson,A., Nilsson,L., Wood,M., A prospective, randomized comparison of two starting doses of recombinant FSH in combination with cetorelix in women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI, Human Reproduction, 16, 1676 - 1681, 2001
- Wilding,M.G., Capobianco,C., Montanaro,N., Kabili,G., Di,Matteo L., Fusco,E., Dale,B., Human cleavage- stage embryo vitrification is comparable to slow- rate cryopreservation in cycles of assisted reproduction, Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 27, 549 - 554, 2010
- Wolner- Hanssen P, Rydhstroem H. Cost- effectiveness analysis of in - vitro fertilization: estimated costs per successful pregnancy after transfer of one or two embryos. Hum Reprod 1998;13:88– 94.

Yanushpolsky,E., Hurwitz,S., Gr eenberg,L., Racowsky,C., Hornstein,M., Patterns of luteal phase bleeding in in vitro fertilization cycles supplemented with Crinone vaginal gel and with intramuscular progesterone -- impact of luteal estrogen: prospective, randomized study and post hoc analysis, Fertility and Sterility, 95, 617 - 620, 2011

Youssef,AFM Mohamed, Allnany,Hesham G., Aboulghar,Mohamed, Mansour,Ragaa, Proctor,Michelle, Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles, Cochrane Database of Systematic Reviews, - , 2011

Youssef,AFM Mohamed, Van der Veen,Fulco, Allnany,Hesham G., Griesinger,Georg, Mochtar,Monique H., Aboulfoutouh,Ismail, Khattab,M., Sherif, van Wely,Madelon, Gonadotropin -releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles, Cochrane Database of Systematic Reviews, - , 2011

Youssef,Mohamed A.F.M., Van der Veen,Fulco, Al - Inany,Hesham G., Griesinger,Georg, Mochtar,Monique H., van Wely,Madelon, Gonadotropin- releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles, Cochrane Database of Systematic Reviews, - , 2009

Zech,N.H., Lejeune,B., Puissant,F., Vanderzwalmen,S., Zech,H., Vanderzwalmen,P., Prospective evaluation of the optimal time for selecting a single embryo for transfer: day 3 versus day 5, Fertility and Sterility, 88, 244- 246, 2007

Zhu,L., QUAN,S., XING,F., Zhang,W., Application of Ultra- low - dose Incremental Gn Protocol in Controlled Ovarian Hyperstimulation of the Patients with Ovary Hyperreaction, Journal of Reproduction and Contraception, #20, 145 - 152, 2009

Załącznik nr 2

do programu polityki zdrowotnej w zakresie wspierania osób dotkniętych niepłodnością z wykorzystaniem metod zapłodnienia pozaustrojowego

ANKIETA SATYSFAKCJI PACJENTA

Liczba porządkowa	Pytania	Odpowiedzi
1	Skąd dowiedzieli się Państwo o programie na rzecz wspierania osób dotkniętych niepłodnością z wykorzystaniem metod zapłodnienia pozaustrojowego?	☐ telewizja ☐ radio ☐ prasa ☐ portal internetowy ☐ komunikacja miejska ☐ ulotka / plakat ☐ rodzina / znajomi ☐ inne źródło, jakie:
2	Czy według Państwa program na rzecz wspierania osób dotkniętych niepłodnością z wykorzystaniem metod zapłodnienia pozaustrojowego spełnia oczekiwania mieszkańców Warszawy borykających się z problemem niepłodności?	☐ Zdecydowanie tak ☐ Raczej tak ☐ Tak ale niezbędne są pewne zmiany w programie ☐ Raczej nie ☐ Zdecydowanie nie
3	Jak oceniają Państwo poziom dofinansowania do programu leczenia niepłodności?	☐ Bardzo dobrze ☐ Dobrze ☐ Przeciętnie ☐ Źle ☐ Bardzo źle
4	Jak oceniają Państwo rejestrację w ośrodku (szybkość załatwienia formalności, jakość otrzymanych informacji, uprzejmość osób rejestrujących, dostępność rejestracji telefonicznej)?	☐ Bardzo dobrze ☐ Dobrze ☐ Przeciętnie ☐ Źle ☐ Bardzo źle

Liczba porządkowa	Pytania	Odpowiedzi
5	Jak oceniają Państwo jakość obsługi pielęgniarstwa?	☐ Bardzo dobrze ☐ Dobrze ☐ Przeciętnie ☐ Źle ☐ Bardzo źle
6	Jak oceniają Państwo zainteresowanie pacjentami podczas wizyt lekarskich (udzielanie informacji o przebiegu choroby i sposobie leczenia, poszanowanie prywatności podczas wizyt)?	☐ Bardzo dobrze ☐ Dobrze ☐ Przeciętnie ☐ Źle ☐ Bardzo źle
7	Jak oceniają Państwo warunki panujące w ośrodku realizującym program?	☐ Bardzo dobrze ☐ Dobrze ☐ Przeciętnie ☐ Źle ☐ Bardzo źle
8	Czy w razie konieczności poleciliby Państwo ośrodek swoim bliskim?	☐ Zdecydowanie tak ☐ Raczej tak ☐ Tak ale niezbędne są pewne zmiany w programie ☐ Raczej nie ☐ Zdecydowanie nie
9	Jeżeli w trakcie programu zetknęli się Państwo z zagadnieniami, sytuacjami pozytywnymi lub negatywnymi nie ujętymi w ankiecie bardzo prosimy o pisemną informację w tym miejscu (sugestie, oczekiwane zmiany).	