



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji**

## **Progesteronum** **w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: BOR.434.8.2017

Data ukończenia: 9 maja 2017

## Wykaz wybranych skrótów

<b>17-OHPC</b>	kapronian 17-hydroksyprogesteronu (ang. 17-Hydroxyprogesterone caproate)
<b>Agencja / AOTMiT / AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CL</b>	ługość szyjki macicy (ang. cervical length)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>I.S.</b>	Istotność statystyczna
<b>ITT</b>	intention-to-treat
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NS</b>	nie istotne statystycznie
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>p.v.</b>	dopochwowo (per vaginal)
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>Prawo farmaceutyczne</b>	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381)
<b>PTB</b>	poród przedwczesny (ang. preterm birth)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RDS</b>	zespół zaburzeń oddechowych (ang. respiratory distress syndrome)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk)
<b>SMD</b>	standaryzowana średnia różnic (ang. standardized mean difference)
<b>SPTB</b>	spontaniczny poród przedwczesny (ang. spontaneous preterm birth)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>6</b>
2.1. Technologia oceniania .....	6
2.1.1. Informacje podstawowe .....	6
2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	8
2.2. Problem zdrowotny.....	9
2.2.1. Poród przedwczesny. ....	9
2.3. Technologie alternatywne .....	10
2.4. Opinie eksperckie.....	10
2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	16
2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	20
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>20</b>
3.1. Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym .....	20
3.1.1. Metodologia analizy klinicznej .....	20
3.1.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....	22
3.2. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa .....	35
3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL Luteina 2013 (100 mg), ChPL Luteina 2007 (50 mg).....	35
3.3. Ograniczenia .....	36
<b>4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>37</b>
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym .....	38
<b>5. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>39</b>
<b>6. Źródła.....</b>	<b>45</b>
<b>7. Załączniki.....</b>	<b>46</b>
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji .....	46
7.1.1. Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym .....	46
7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia.....	47
7.3. Wykaz wcześniejszych opracowań Agencji .....	48

# 1. Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2016-04-01

PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancję czynną progesteronum:

Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych do oceny
Progesteronum	Tabletki dopochwowe	Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: **progesteronum**, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Progesteronum	Luteina, tabletki dopochwowe, 50 mg	30 tabl.	5909990569380
	Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg	30 tabl.	5909991076207
	Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg	60 tabl.	5909991103231

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Progesteronum	Luteina, tabletki dopochwowe, 50 mg	Adamed Sp. z o. o. Pieńków 149
	Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg	

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

<b>Substancja czynna</b>	<b>Nazwa, postać i dawka leku</b>	<b>Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii</b>
	Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg	05-152 Czosnów k/Warszawy Polska

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793, z późn. zm.), dnia 01.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem:

- skuteczności klinicznej i praktycznej,
- bezpieczeństwa stosowania,
- relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- istnienia alternatywnej technologii medycznej (w rozumieniu ustawy o świadczeniach) oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej: progesteronum, w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym:

- Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.

### Dodatkowe informacje:

We wskazaniu pozarejestacyjnym – profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym – substancja czynna progesteronum była oceniana w Agencji w maju 2015 r.; raport nr AOTMiT-OT-434-5/2015 pt. „Luteina, progesteron we wskazaniu: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym” – opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższego opracowania.

Wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii eksperckich do konsultantów krajowych i wojewódzkich w zakresie dziedzin: położnictwa i ginekologii oraz endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości. Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano 4 opinie eksperckie w przedmiotowej sprawie.

Wystąpiono również do NFZ z prośbą o udostępnienie danych dotyczących kosztów refundacji substancji czynnej: progesteronum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Otrzymano odpowiedź w przedmiotowej sprawie (pismo znak: DGL.036.28.2017 2017.21012.MB z dnia 24.04.2017 r.).

## 2.1. Technologia oceniań

Niniejszy podrozdział dotyczący profilaktyki i leczenia ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym stanowi aktualizację opracowania Agencji nr AOTMiT-OT-434-5/2015.

### 2.1.1. Informacje podstawowe

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące substancji czynnej progesteronum na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Luteina.

Tabela 1. Charakterystyka ocenianej interwencji – progesteronum (ChPL Luteina 2013)

Kategoria	Opis
Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie,	Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg, 30 tabl. EAN: 5909991076207 lub 60 tabl. EAN: 5909991103231

Kategoria	Opis
EAN	
Kod ATC	G03DA04 (grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego; Progestageny; Pochodne pregnenu (4)).
Substancja czynna	Jedna tabletką dopochwowa zawiera 100 mg progesteronu.
Postać farmaceutyczna	Tabletki dopochwowe.
Droga podania	Dopochwowo.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p><u>Mechanizm działania:</u></p> <p>W warunkach fizjologicznych progesteron wytwarzany jest w złuteinizowanych komórkach ziarnistych ciała żółtego jajnika, w zespolni kosmków łożyska od ok. 14-18 tygodnia ciąży, w warstwie pasmowatej i siatkowatej kory nadnerczy oraz w ośrodkowym układzie nerwowym. Prekursorem progesteronu jest cholesterol syntetyzowany z acetylo-CoA oraz pochodzący z lipoprotein o niskiej gęstości (LDL).</p> <p>W błonie wewnętrznej mitochondriów cholesterol pod wpływem LH ulega konwersji do pregnenolonu, który jest bezpośrednim prekursorem progesteronu. Ciało żółte jajnika wytwarza progesteron w drugiej fazie cyklu owulacyjnego w ilościach wzrastających od ok. 5 do 55 mg na dobę w 20-22 dniu cyklu i zmniejszając się do 27. dnia cyklu. Wydzielanie progesteronu przez ciało żółte odbywa się pulsacyjnie. W organizmie kobiety progesteron działa poprzez specyficzne receptory zlokalizowane m.in. w macicy, gruczołach sutkowych i ośrodkowym układzie nerwowym, w tym w przysadce mózgowej.</p> <p><u>Rezultat działania farmakodynamicznego:</u></p> <p>Najważniejsze efekty oddziaływania progesteronu w układzie rozrodczym to: umożliwienie owulacji poprzez nasilenie proteolizy ścianek pęcherzyka Graafa, sekrecyjna przemiana endometrium umożliwiającą implantację zapłodnionego jaja, hamowanie nadmiernego rozrostu endometrium pod wpływem działania estrogenów, cykliczne zmiany w nabłonku jajowodów, szyjki macicy i pochwy. Progesteron działa synergistycznie z estrogenami na gruczoł sutkowy pobudzając wzrost pęcherzyków gruczołowych i nabłonka przewodów oraz uczestnicząc w ekspresji receptorów niezbędnych do wywołania laktacji. Progesteron jest hormonem niezbędnym do utrzymania ciąży przez cały okres jej trwania: hamuje odpowiedź immunologiczną matki na antygeny płodu, jest substratem do wytwarzania gl kortykosteroidów i mineralokortykosteroidów płodu. Ponadto progesteron hamuje samoistną czynność skurczową ciężarnej macicy oraz jest konieczny do uruchomienia procesów inicjujących poród.</p>
Wskazania do stosowania na podstawie ChPL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W stanach niedoboru endogennego progesteronu pod postacią zaburzeń cyklu miesięczkowego, bolesnego miesiączkowania, cykli bezowulacyjnych, zespołu napięcia przedmiesiączkowego i czynnościowych krwawień macicznych;</li> <li>• W leczeniu endometriozy;</li> <li>• W programach zapłodnienia in vitro;</li> <li>• W leczeniu niepłodności związanej z niedomogą lutealną;</li> <li>• W leczeniu poronień nawykowych i zagrażających;</li> <li>• W leczeniu niewydolności fazy lutealnej okresu przedmenopauzalnego;</li> <li>• W ramach hormonalnej terapii zastępczej, u kobiet po menopauzie z zachowaną macicą, celem ochrony endometrium.</li> </ul>
Dawkowanie	<p>Dla dawek innych niż 100 mg dostępne są tabletki dopochwowe o mocy 50 mg i 200 mg.</p> <p><u>Dorośli</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie progesteronu powinno być każdorazowo ustalane indywidualnie w zależności od wskazań oraz odpowiedzi terapeutycznej.</li> <li>• W zaburzeniach cyklu miesięczkowego, bolesnym miesiączkowaniu, zespole napięcia przedmiesiączkowego, niewydolności fazy lutealnej okresu przedmenopauzalnego stosuje się dopochwowo 25 do 50 mg progesteronu 2 razy na dobę w drugiej fazie cyklu miesięczkowego (naturalnego lub odtworzonego) przez 10-12 dni.</li> <li>• W zaburzeniach cyklu miesięczkowego, bolesnym miesiączkowaniu, zespole napięcia przedmiesiączkowego leczenie progesteronem kontynuuje się przez 3-6 kolejnych cykli.</li> <li>• W niewydolności fazy lutealnej okresu przedmenopauzalnego leczenie progesteronem należy prowadzić do wystąpienia menopauzy.</li> <li>• W hormonalnej terapii zastępczej w skojarzeniu z estrogenami stosuje się 25 do 50 mg progesteronu dopochwowo 2 razy na dobę w terapii sekwencyjnej od 15 do 25 dnia cyklu lub w terapii ciągłej codziennie.</li> <li>• W próbie progesteronowej we wtórnym braku miesiączki progesteron stosuje się dopochwowo w dawce 50 mg 2 razy na dobę przez 5-7 dni. Krwawienie powinno wystąpić w ciągu 7-10 dni od zaprzestania podawania progesteronu.</li> <li>• W leczeniu czynnościowych krwawień z dróg rodnych stosuje się 50 mg progesteronu dopochwowo 2 razy na dobę przez 5-7 dni. Leczenie należy kontynuować przez kolejne 2-3 miesiące podając progesteron w dawce 25 do 50 mg 2 razy na dobę dopochwowo od 15 do 25 dnia cyklu.</li> </ul>

Kategoria	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> <li>W endometriozie stosuje się 50 do 100 mg progesteronu 2 razy na dobę dopochwowo w terapii ciągłej przez okres 6 miesięcy.</li> <li>W poronieniach nawykowych i zagrażających, cyklach bezowulacyjnych i indukowanych stosuje się dopochwowo 50 do 150 mg progesteronu 2 razy na dobę.</li> <li>W przypadku poronień nawykowych suplementację progesteronu należy rozpocząć w cyklu, w którym planowane jest zaiscie w ciąży. Leczenie należy kontynuować nieprzerwanie do 18 - 20 tygodnia ciąży.</li> <li>W programach zapłodnienia in vitro stosuje się 150 do 200 mg progesteronu 2 razy na dobę dopochwowo. Leczenie kontynuuje się do 77 dnia po transferze zarodka. Zakończenie terapii powinno następować poprzez stopniowe zmniejszenie podawanej dawki leku.</li> </ul>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia	12.07.2013/-

## 2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

We wskazaniu pozarejestacyjnym – profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym – substancja czynna progesteronum była oceniana w Agencji w maju 2015 r.; raport nr AOTMiT-OT-434-5/2015 pt. „Luteina, progesteron we wskazaniu: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym” – opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego oraz w maju 2013 r. W 2015 r. Opinia Rady Przejrzystości dotyczyła leku Luteina (progesteron) tabletki dopochwowe 50 mg, 30 tabl., EAN 5909990569380; 100 mg, 30 tabl., EAN: 5909991076207, 100 mg, 60 tabl. EAN: 5909991103231, a w 2013 r. leku Luteina (progesteron) tabletki dopochwowe 50 mg, 30 tabl., EAN 5909990569380.

Treść wcześniejszych opinii RP wiążących się merytorycznie z dokonywaną oceną przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wcześniejsze opinie RK/RP wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Nr i data wydania	Opinie/Stnowiska RP
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 116/2015 z dnia 25 maja 2015 r.</b> w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną progesteronum we innym niż określone w ChPL tj. profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.</p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne</b> objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną <b>progesteronum</b>, wymienionych w poniższej tabeli, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z poniższą tabelą.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dostępne metaanalizy potwierdzają skuteczność progesteronu w profilaktyce i leczeniu ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym. Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym: w tym 2 rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2014 i 2015 r., potwierdzające skuteczność progesteronu w proponowanym wskazaniu. Odnaleziono dwie rekomendacje finansowe odnoszące się do substancji czynnej progesteron stosowanej w zapobieganiu poronieniom i/lub porodowi przedwczesnemu (PTAC, HAS) oraz jedno zalecenie wskazujące na skuteczność stosowania progesteronu w celu zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego (CADTH).</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 146/2013 z dnia 27 maja 2013 r.</b> w sprawie objęcia refundacją wymienionych leków w załączniku do pisma o sygn.. MZ-PLA-460-15020-566/ISU/13 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię</b> w sprawie objęcia refundacją następujących produktów leczniczych w zakresie wskazań do stosowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colistin TZF (colistinum), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji, 1 000 000 U, 20 fiolek s. subs., kod EAN 5909990366514 we wskazaniu pierwotna dyskineza rzęsek,</li> <li>- Pulmozyme (domasum alfa), domasum alfa, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml, 30 amp., 2,5 ml, kod EAN 59909990375813 we wskazaniu pierwotna dyskineza rzęsek,</li> <li>- <b>Luteina (progesteronum), progesteronum</b>, tabl. Dopochwowe 50 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990569380 we wskazaniu profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.</li> </ul> <p><b>Uzasadnienie:</b> Istnieją poważne przesłanki kliniczne dla stosowania tych leków w ww. wskazaniach.</p>



## 2.2. Problem zdrowotny

W niniejszym podrozdziale przytoczono i zaktualizowano informacje zawarte w raporcie nr: AOTMiT-OT-434-5/2015.

### 2.2.1. Poród przedwczesny.

#### Kod ICD-10: O60 – poród przedwczesny

Za poród przedwczesny uznaje się poród, który następuje po 22., a przed 37. tygodniem ciąży.

Jest on przyczyną ok. 70% zgonów noworodków nieobarczonych wadami wrodzonymi. Z wcześniactwem łączą się powikłania takie jak: zespół niewydolności oddechowej, krwawienia dokomorowe, leukomalacja, martwicze zapalenie jelit, dysplazja oskrzelowo-płucna, opóźniony rozwój umysłowy i retinopatia wcześniacza. Ryzyko porażenia mózgowego jest 40 razy większe u wcześniaków niż u noworodków donoszonych.

#### Etiologia i czynniki ryzyka

Poród przedwczesny uważa się za zespół chorobowy, w którego powstawaniu biorą udział zróżnicowane mechanizmy, takie jak zakażenie i zapalenie, niedokrwienie łożyska i macicy, nadmierne rozciągnięcie macicy, stres oraz procesy immunologiczne. W tabeli poniżej przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego.

Tabela 3. Czynniki ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego

Grupa czynników ryzyka	Czynniki ryzyka
Wywiad położniczy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przebyte PP (ryzyko ok.30%)</li> <li>• Przebyte dwa lub więcej PP (ryzyko&gt; 70%)</li> <li>• Przebyte dwa lub więcej poronienia w II trymestrze ciąży (ryzyko 20%)</li> <li>• PP u matki ciężarnej</li> <li>• Ciąża mnoga (ryzyko&gt; 50%)</li> </ul>
Choroby kobiety ciężarnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca</li> <li>• Choroby wątroby</li> <li>• Zapalenie nerek</li> <li>• Infekcje układu moczowego</li> <li>• Nadciśnienie</li> <li>• Niedokrwistość</li> <li>• Stany zapalne pochwy i szyjki macicy</li> </ul>
Przyczyny położniczo-ginekologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wady rozwojowe macicy (ryzyko 20-30%)</li> <li>• Duże mięśniaki macicy</li> <li>• Wielowodzie (ryzyko 15-25%)</li> <li>• Łożysko przodu</li> <li>• Przedwczesne oddzielenie się łożyska</li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynniki socjoekonomiczne (niski poziom edukacji, niskie zarobki, ciężka praca, nikotynizm, a alkoholizm)</li> <li>• Wiek &lt; 18 lub &gt; 35 lat</li> </ul>

#### Epidemiologia

Częstość występowania porodu przedwczesnego określa się w Polsce na 6-8%. Na podstawie danych z GUS w 2015 roku 26 609 noworodków urodziło się w okresie pomiędzy 22. a 37. tygodniem ciąży, co stanowiło 7,2% wszystkich porodów. Proporcja ta ulega niewielkim zmianom w czasie. W 2010 roku wg WHO Polska była na 157. miejscu w światowym rankingu przedwczesnych porodów (wyższa pozycja w rankingu oznacza wyższy wskaźnik przedwczesnych urodzeń). Około połowę wszystkich porodów przedwczesnych stanowią tzw. spontaniczne porody przedwczesne, pozostałe zaś wynikają z przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (ok. 30%) i ze wskazań medycznych.

#### Diagnostyka

Diagnoza porodu przedwczesnego opiera się przede wszystkim na stwierdzeniu regularnych skurczów macicy, którym towarzyszy rozwieranie się i zanikanie szyjki macicy. Rozpoznanie jest najdokładniejsze, gdy częstotliwość skurczów wynosi co najmniej 6 na godzinę, ujście zewnętrzne jest rozwarte przynajmniej na 3 cm, a szyjka jest skrócona co najmniej w 80%, jednak większość kobiet jest diagnozowana jeszcze przed spełnieniem tych kryteriów.

Nowszą metodą diagnostyczną jest oznaczenie stężenia fibronektyny płodowej, które wzrasta w zagrażającym porodzie przedwczesnym. Pomiar ten posiada dużą wartość predykcyjną wyników ujemnych.

Do określenia zmian w szyjce macicy wskazujących na ryzyko porodu przedwczesnego stosuje się ultrasonograficzne monitorowanie szyjki macicy. Jest to metoda o dużej wartości predykcyjnej wyników ujemnych, za które uważa się długość szyjki macicy >25 mm, a u kobiet z przebyłym porodem przedwczesnym >30 mm.

### Leczenie i profilaktyka

Tokolizę, czyli hamowanie czynności skurczowej macicy, stosuje się u kobiet ze zmianami w szyjce macicy stwierdzonymi między 24. a 34. tygodniem ciąży, jednak tylko wtedy, gdy opóźnienie porodu jest korzystne dla dziecka. Do leków tokolitycznych należą m.in. beta-mimetyki, antagonisty oksytocyny, blokery kanałów wapniowych i siarczany magnezu. W Polsce stosuje się fenoterol i atosiban. Leki tokolityczne mogą przedłużyć ciążę o kilka dni, a czas ten wykorzystuje się na podanie kortykosteroidów lub na przeniesienie pacjentki do ośrodka dysponującego oddziałem intensywnej opieki noworodkowej. Celem podania kortykosteroidów jest przyspieszenie rozwoju płuc płodu. Leczenie polega na podaniu betametazonu w dawce 12 mg dwukrotnie w odstępie 24 godzin lub deksametazonu w dawce 6 mg czterokrotnie w odstępie 6 godzin.

W przypadku przedwczesnego pęknięcia błon owodniowych, ze względu na ryzyko zakażenia wewnątrzmacicznego wstępującego z pochwy, stosuje się także antybiotyki – amoksycylinę i erytromycynę.

Metodą profilaktyki u kobiet ze zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego, przede wszystkim w ciąży pojedynczej ze skróconą szyjką macicy, jest podawanie im progesteronu lub jego pochodnej 17-hydroksyprogesteronu. U kobiet ciężarnych z dodatkową historią porodu przedwczesnego, można natomiast założyć szew okrężny szyjki macicy lub pessarium szyjkowe w celu wzmocnienia górnej części szyjki macicy.

Źródła: Bacz A, „Poród przedwczesny”, Medycyna Praktyczna 2012; GUS (Baza Demografia); Bręborowicz G. „Położnictwo i Ginekologia”

## 2.3. Technologie alternatywne

Niniejszy podrozdział dotyczący profilaktyki i leczenia ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym stanowi aktualizację opracowania Agencji nr AOTMiT-OT-434-5/2015.

Oprócz progesteronu podawanego dopochwowo wg odnalezionych wytycznych (w tym 2 rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2014 i 2015 r. cytowane w uprzednim raporcie Agencji) we wskazaniu profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym stosowane są: leki tokolityczne, szew okrężny szyjki macicy, kortykosteroidy oraz siarczany magnezu (antybiotyki nie są rekomendowane).

Wg opinii ekspertów alternatywnymi technologiami stosowanymi w profilaktyce porodu przedwczesnego są: założenie szwu szyjkowego lub pessarium dodatkowo iniekcje domięśniowe kapronianu 17-hydroksyprogesteronu (17-OHPC), podawanie kwasu acetylosalicylowego (ASA), heparyn drobnocząsteczkowych w połączeniu z ASA oraz podawanie preparatów przeciwzapalnych do pochwy. Szczegółowe opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych do stosowania progesteronu w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym zostały zamieszczone w tabeli nr 8.

## 2.4. Opinie eksperckie

Do opracowania włączono 4 opinie eksperckie Konsultantów Wojewódzkich, odpowiednio w dziedzinie położnictwa i ginekologii oraz w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości. Szczegóły opinii eksperckich zostały przedstawione w poniższych tabelach.

**Tabela 4. Opinie polskich ekspertów dotyczące finansowania progesteronu w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym – profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.**

Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
<b>Prof. dr hab. n. med. Bronisława Pietrzak – Konsultant Wojewódzki w dz. położnictwa i ginekologii</b>		
W profilaktyce i leczeniu porodu przedwczesnego	-	Finansowanie progesteronu ze środków publicznych

Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
<p>wykorzystuje się zdolność progesteronu do hamowania skurczów macicy i jej relaksację poprzez zmniejszenie wrażliwości mięśnia macicy na oksytocynę oraz hamowanie produkcji prostaglandyn. Ponadto progesteron odgrywa istotną rolę w utrzymywaniu prawidłowej struktury i funkcji szyjki macicy, niezbędnej do utrzymania ciąży.</p>		<p>ułatwi dostępność leku dla wielu pacjentek, przez co jego zastosowanie przyczyni się do zmniejszenia częstości występowania porodów przedwczesnych i w związku z tym liczby przedwcześnie urodzonych noworodków.</p> <p>Noworodki przedwcześnie urodzone cechują się wstępowaniem szeregu powikłań, z których najczęstsze to zespół zaburzeń oddychania (RDS), krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego, martwicze zapalenie jelit (NEC), zakażenia, mają także zwiększone ryzyko przedwczesnego zgonu. Powikłania te wymagają stosowania u dzieci długotrwałej terapii zarówno bezpośrednio po urodzeniu, jak i w okresie odległym, w większości w warunkach szpitalnych, a także długotrwałej rehabilitacji. Mimo stosowania przez wysoko wykwalifikowany personel, zwłaszcza u noworodków z dużym wcześniactwem, procedur z użyciem kosztownej aparatury i środków farmakologicznych, niektóre z nich mają długotrwałe rehabilitacje, zaś część z nich pozostaje niepełnosprawna przez całe życie.</p>
<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Romuald Dębski – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b>		
<p>Analizy epidemiologiczne wskazują, że wprowadzenie progesteronu do profilaktyki porodu przedwczesnego wpłynęło istotnie na zmniejszenie odsetka porodów przedwczesnych oraz powikłań u noworodków (zmniejszenie śmiertelności i zachorowalności)</p>	-	-
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Grabiec – Konsultant Wojewódzki w dz. położnictwa i ginekologii</b>		
<p>Poród przedwczesny w kłã aż 6 – 8,5 % ciąż w Polsce. Stanowi on jedno z najważniejszych wyzwań medycznych w dziedzinie położnictwa i patologii ciąży, tym samym profilaktyka oraz leczenie w/w problemu mają priorytetowe znaczenie dla opieki perinatalnej w naszym kraju. Zastosowanie progesteronu w zapobieganiu i terapii zagrażającego porodu przedwczesnego ma jednoznacznie udokumentowaną skuteczność, potwierdzoną w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną oraz metaanalizach. W związku z powyższym, dostępność leczenia powinna być powszechna i refundowana.</p>	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Prof. dr hab. n. med. Leszek Pawelczyk – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b>		
<p>Według definicji WHO poród przedwczesny ( PP) to zakończenie ciąży pomiędzy 23 a 37 tygodniem. Konsekwencją porodu przedwczesnego jest wcześniactwo i co się z tym wiąże zwiększone ryzyko śmiertelności okołoporodowej i w pierwszych latach życia oraz zwiększone ryzyko niepełnosprawności w późniejszym wieku [1]. Częstość występowania porodu przedwczesnego w krajach rozwiniętych waha się od 4% do 10%. Najważniejszym czynnikiem ryzyka PP jest uprzednie wystąpienie porodu przedwczesnego, krótka szyjka macicy w badaniu ultrasonograficznym, ciąża mnoga. Symptomy porodu przedwczesnego to skracanie i rozwieranie szyjki macicy oraz czynność skurczowa macicy. Objawom tym może towarzyszyć odpływanie płynu owodniowego. Strategie postępowania w profilaktyce PP obejmują zastosowanie szwu szyjkowego, pesarów naszyjkowych oraz progesteronu ( PGST) i jego pochodnych. W przypadku zaawansowania objawów PP poniżej ukończonego 34 tygodnia ciąży zastosowanie mają leki tokolityczne ( antagonisty receptorów oksytocynowych, blokery kanałów wapniowych, beta- mimetyki), których zadaniem jest odroczenie porodu w celu uzyskania czasu do podania leków steroidowych przyspieszających dojrzewanie płuc płodu. Najbardziej efektywnym oraz obarczonym najmniejszą ilością efektów ubocznych lekiem jest atosiban i nifedypina. Rola progesteronu dopochwowego w przypadku hamowania regularnej czynności skurczowej macicy jest ograniczona natomiast może być on stosowany jako profilaktyka porodu</p>	Nie dotyczy	<p>W związku ze zwiększającym się odsetkiem porodów przedwczesnych (większa ilość ciąż wielopłodowych, wyższy, powyżej 35 r.ż. wiek kobiet rodzących oraz zmiany w praktyce lekarskiej) i niekorzystnym konsekwencjami zarówno zdrowotnymi jak i społecznymi oraz ekonomicznymi wynikającymi z urodzenia dziecka przed ukończonym 37 tygodniem ciąży koniecznym wydaje się upowszechnienie postępowania terapeutycznego zapobiegającego tym niekorzystnym zjawiskom. Hamowanie przedwczesnej czynności skurczowej przy pomocy leków tokolitycznych ma w dzisiejszym położnictwie przedłużyć jedynie okres ciąży o czas niezbędny dla podania kortykosterydów celem przyspieszenia dojrzewania płuc płodu lub umożliwienie przekazania pacjentki do ośrodka o wyższej referencyjności. Z tego względu istnieje konieczność umożliwienia szerokiego dostępu do preparatów mających udokumentowaną skuteczność w profilaktyce i leczeniu porodu przedwczesnego tzn. zapobiegającego występowaniu czynności skurczowej oraz skróceniu się szyjki macicy. Jedynym dostępnym na polskim rynku leku o takim działaniu jest progesteron w formie dopochwowej. Finansowanie tego leku ze środków publicznych w niewątpliwym sposób przyczyni się do jego szerszej dostępności a tym samym pozwoli zmniejszyć następstwa wynikające z przedwczesnego urodzenia dziecka.</p>

Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
<p>przedwczesnego lub jako lek uwrażliwiający na działanie wyżej wymienionych leków tokolitycznych [2]. W związku z poważnymi konsekwencjami wynikającymi z PP bardzo istotne jest zidentyfikowanie pacjentek z grupy ryzyka wystąpienia PP oraz wdrożenie odpowiedniej profilaktyki i leczenia.</p> <p>[1] Obstet Gynecol.2016 Oct;128(4):e155-64. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics.</p> <p>[2] Expert Opin Pharmacother. 2014 Apr;15(6):787-97. Preterm labor: current pharmacotherapy options for tocolysis. van Vliet EO. Boormans EM. de Lange TS, Mol BW, Oudijk MA.</p>		

**Tabela 5. Opinie polskich ekspertów dotyczące skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania progesteronum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym – profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.**

Skuteczność kliniczna i praktyczna	Bezpieczeństwo stosowania
<b>Prof. dr hab. n. med. Bronisława Pietrzak – Konsultant Wojewódzki w dz. położnictwa i ginekologii</b>	
<p>Wiadomo, że patofizjologia porodu przedwczesnego jest zazwyczaj wieloczynnikowa i stosuje się różne metody zarówno w jego profilaktyce, jak i leczeniu tej choroby. Wyniki prac randomizowanych wykazały, zastosowanie progesteronum w ciążach pojedynczych ze skróconą &lt; 25 mm szyjką macicy w 25 tygodniu, a także w ciążach bliźniaczych) przedłuża czas trwania ciąży, zmniejsza liczbę urodzonych przedwcześnie dzieci i zmniejsza ryzyko typowych dla wcześniactwa powikłań. Zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego obserwuje się także po zastosowaniu progesteronum w ciążach bliźniaczych.</p> <p>Literatura:</p> <p>1. Agustin Conde Agudel, Robert Romero. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implication. Clinical Opinion . American Journal of Obstetrics and Gynecology. February 2016:235-242</p> <p>2. Romero R. et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal mortality and morbidity in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. Ultrasound Obstet Gynecol.</p>	<p>Bezpieczeństwo stosowanej terapii jest wysokie. Najczęściej opisywane powikłania, pojawiające się w trakcie stosowania progesteronum w profilaktyce i terapii porodu przedwczesnego to występowanie upławów, świądu, bólów sromu oraz cholestazy wewnątrzmacicznej, jednakże ich występowanie nie jest statystycznie częstsze niż podczas stosowania placebo. Wysoce bezpieczna jest także jego najczęstsza droga podawania: dopochwowa lub podjęzykowa.</p> <p>Literatura:</p> <p>1. Dodd JM et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth (Review). 2013 issue 7.</p>
<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Romuald Dębski – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b>	
<p>Metaanalizy randomizowanych badań jednoznacznie wskazują że dopochwowe stosowanie progesteronu w ciążach pojedynczych ze skróconą szyjką poniżej 25 mm zmniejsza o 45% ryzyko porodu przedwczesnego przed 33 tygodniem i wpływa na poprawę wyników neonatologicznych.</p> <p>Romero R. Nicolaides K.H. i wsp. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016, sept48 (3) 308.</p>	<p>Nie ma żadnego wiarygodnego dowodu, że progesteron w ciąży wywiera jakiegokolwiek działanie teratogenne lub powoduje jakiegokolwiek zaburzenia rozwojowe, niezależnie od okresu ciąży. Wszystkie dowody w ogromnym stopniu potwierdzają bezpieczeństwo stosowania progesteronu w ciąży.</p> <p>Romero R. Nicolaides K.H. i wsp. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016, sept48 (3) 308.</p>
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Grabiec – Konsultant Wojewódzki w dz. położnictwa i ginekologii</b>	
<p>Dopochwowe zastosowanie progesteronu związane jest z ponad 40%, znamiennej statystycznie redukcją porodu przedwczesnego poniżej 33 tygodnia ciąży, a ponad 50% poniżej 28 tygodnia ciąży. Korzyści wynikające z leczenia obserwowano zarówno u pierwotnie jak i ciężarnych z obciążonym wywiadem położniczym w kierunku porodu przedwczesnego [1]. Wydłużenie czasu trwania ciąży wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania wcześniactwa, co rzutuje na wyniki neonatologiczne; terapia preparatem obniża znamienne występowanie powikłań wcześniactwa, w szczególności zespołu zaburzeń oddychania u noworodków, co wiąże się ze zmniejszeniem ilości i długości hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii neonatologicznej. Udowodniono ponadto istotne statystycznie obniżenie chorobowości i umieralności noworodków matek przyjmujących progesteron [2]. Efekt terapeutyczny uzyskano</p>	<p>Zastosowanie dopochwowe progesteronu cechuje wysoki indeks bezpieczeństwa; W meta-analizie indywidualnych danych z badań randomizowanych nie wykazano zwiększonej ilości jakichkolwiek powikłań w porównaniu do placebo/grupy kontrolnej [1]. Działania niepożądane rejestrowane w trakcie stosowania progesteronu określa charakterystyka produktu leczniczego.</p> <p>1. Romero R et al. Am J Obstet Gynecol. 2012 Feb;206(2):124.e1-19</p>

Skuteczność kliniczna i praktyczna	Bezpieczeństwo stosowania
<p>również u pacjentek w ciąży bliźniaczej pow kłanej przedwczesnym skracaniem się szyjki macicy [3].</p> <p>1.Dodd JM et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 31;(7):CD004947</p> <p>2.Romero R et al. Am J Obstet Gynecol. 2012 Feb;206(2):124.e1-19</p> <p>3.Romero R et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Mar;49(3):303-314</p>	
<b>Prof. dr hab. n. med. Leszek Pawelczyk – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b>	
<p>Liczne badania podkreślają rolę progesteronu DOPOCHWOWEGO w profilaktyce i leczeniu porodu przedwczesnego. Wg wytycznych RCOG opierających się na rekomendacjach NICE [1] progesteron dopochwowy zalecany jest w profilaktyce porodu przedwczesnego u pacjentek, u których w badaniu USG pomiędzy 16— 24 tyg ciąży długość szyjki macicy jest mniejsza niż 25 mm, bez względu na uprzedni poród przedwczesny w wywiadzie. Badanie Hassana et al. [2] ( randomizowana próba kliniczna, progesteron dopochwowy n = 235; placebo, n = 223, pacjentki w ciąży pojedynczej, z krótką szyjką macicy) wykazało, że suplementacja dopochwowym progesteronem od 20 tyg progesteronem do 36+6 tyg (90 mg/dziennie w postaci żelu dopochwowego) w porównaniu z grupa placebo w istotny sposób zmniejsza ryzyko wystąpienia PP przed 33 tyg (8.9% vs 16.1% ; RR, 0.55; 95% CI, 0.33-0.92; P = 0.02), przed 28 tyg ciąży (5.1% vs 10.3%; RR, 0.50;95%CI, 0.25—0.97; P = 0.04) oraz przed 35 tyg ciąży (14.5% vs 23.3%; RR, 0.62; 95% CI, 0.42—0.92; P = 0.02. Metaanaliza Cochrane (30 badań randomizowanych, 7561 pacjentek) [3] wykazała, że suplementacja progesteronem względem placebo istotnie zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego. zarówno w grupie pacjentek z porodem przedwczesnym w wywiadzie ( RR 0.31, 95%CI 0.14 to 0.69), jak i w grupie z krótką szyjką macicy ( RR 0,64 95% CI 0.45 to 0.90). Najnowsza meta-analiza w której uwz ędniono badanie OPPTIMUM [4] uzasadnia stosowanie progesteronu dopochwowego w profilaktyce porodu przedwczesnego u pacjentek w ciąży pojedynczej, z krótką szyjką macicy. Zastosowanie progesteronu dopochwowego w porównaniu do placebo w istotny sposób zmniejszało ryzyko wystąpienia PP przed 34 tyg ciąży ( 18.1% vs 27.5%; RR,0,66 ( 95% CI 0.52-0.83). Podobne wnioski , w odniesieniu do pacjentek w ciąży mnogiej wyciągnięto z metaanalizy przeprowadzonej w 2016 roku [5]. Pacjentki w ciąży bliźniaczej, z krótką szyjką macicy, u których zastosowano progesteron dopochwowy miały zmniejszone ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego względem pacjentek z grupy placebo.(31.4% vs 43.1%; RR, 0.69 (95% CI, 0.51— 0.93); P = 0.01.</p> <p>[1] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Preterm labour and birth. NICE Guideline 25, 2015.</p> <p>[2] Hassan SS, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound in obstetrics &amp; gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2011;38(1):18-31.</p> <p>[3] Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: 00004947. DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub3.</p> <p>[4] Romero R. et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth s 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta—analysis including data from the OPPTIMUM study. Ultrasound in Obstetrics &amp; Gynecology. 2016;48(3):308—317.</p> <p>[5] Romero R, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. Ultrasound in Obstetrics &amp; Gynecology. 201 7;49(3):303-314.</p>	<p>Według Charakterystyki Produktu Leczniczego ( CHPL) progesteron może być bezpiecznie stosowany w I trymestrze ciąży. Przeciwwskazaniem do stosowania progesteronu jest nadwrażliwość na substancję czynną, ciężkie zaburzenia funkcji wątroby, nowotwór lub podejrzenie nowotworu piersi. Zwiększoną ostrożność należy zachować u pacjentek z chorobą zatorowozakrzepową [1]. Progesteron dopochwowy jest dobrze tolerowany a jego stosowanie wiąże się z niewie kimi działaniami niepożądanymi, najczęściej o charakterze miejscowym takimi jak zwiększenie wydzieliny pochwowej, świąd i grzybica pochwy. Nie wykazano też związku pomiędzy stosowaniem PGST dopochwowego a wadami wrodzonymi oraz zaburzeniem rozwoju u dzieci matek stosujących terapię progesteronem.[2][3][4][5]</p> <p>[1]<a href="http://lekl.urgl.gov.pl/file/leuteina_100_tabl_dcgpdf">http://lekl.urgl.gov.pl/file/leuteina_100_tabl_dcgpdf</a></p> <p>[2] Norman JE., et al.: Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the'OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial; Lancet 2016; 387: 2106—16</p> <p>[3] Hassan SS, et al.: Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multioenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound inObstetrics &amp; Gynecology. 2011;38(1):18—31.</p> <p>[4] McNamara HC, et al.: STOPPIT Baby Follow—up Study: the effect of prophylactic progesterone in twin pregnancy on childhood outcome. PLoS One 2015;120: 50—57.</p> <p>[5] Vedel C, et al.: Long—term effects of prenatal progesterone exposure: neurophysiological development and hospital admissions in twins up to 8 years of age. Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 48: 382—389.</p>



**Tabela 6. Opinie polskich ekspertów dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania progesteronum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym – profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.**

<b>Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka</b>
<b>Prof. dr hab. n. med. Bronisława Pietrzak – Konsultant Wojewódzki w dz. położnictwa i ginekologii</b>
Korzyść ze stosowania progesteronum jest niewspółmiernie wyższa w porównaniu z jego niskim ryzykiem skutków ubocznych. Wykazano, że stosowanie progesteronum w pojedynczych i bliźniaczych ciążach zagrożonych porodem przedwczesnym przynosi wymierne korzyści poprzez zmniejszenie odsetka umieralności noworodków oraz zmniejszenie częstości występowania RDS, NEC, krwawień dokomorowych i sepsy u noworodków urodzonych z ciąż pojedynczych. Literatura: 1. Romero R at al. Vaginal progesterone decreases preterm birth <34 week of gestation in women with a singleton pregnancy and short cervix: an updated metaanalysis including data from the OPPTIMUM study. Ultrasound Obst Gynaecol 2016;48:308-37 2. Dodd JM at al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of reterm birth Review . 2013 Issue 7.
<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Romuald Dębski – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b>
Duże zyski zdrowotne, brak ryzyka stosowania.
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Grabiec – Konsultant Wojewódzki w dz. położnictwa i ginekologii</b>
W związku z treściami zawartymi w punktach 10. i 11. progesteron cechuje wysoka skuteczność w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu oraz powikłaniom bezpośrednio z nim związanych przy jednoczesnym wysokim wskaźniku bezpieczeństwa stosowania, rzadkim występowaniu reakcji alergicznych i innych działań niepożądanych.
<b>Prof. dr hab. n. med. Leszek Pawelczyk – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b>
W jednej z wielośrodkowych metaanaliz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo formy dopochwowej domięśniowej [14]. Badanie objęło 680 pacjentek ze średnią wieku ciążowego 16 tygodni. Pacjentki otrzymywały progesteron do 36 tygodnia ciąży bądź do czasu porodu. U pacjentek przyjmujących progesteron dopochwowy stwierdzono mniejszy odsetek porodów przed 34 tygodniem ciąży i 32 tygodniem ciąży; nie wykazano różnic w sposobie przyjmowania progesteronu a ryzykiem porodu przed 37, 28 i 24 tygodniem ciąży. Kobiety przyjmujące progesteron w formie dopochwowej zgłaszały też rzadziej wystąpienie objawów niepożądanych.

**Tabela 7. Opinie polskich ekspertów dotyczące wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców w zakresie stosowania progesteronum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym – profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.**

<b>Wpływ finansowania przedmiotowej technologii na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń</b>
<b>Prof. dr hab. n. med. Bronisława Pietrzak – Konsultant Wojewódzki w dz. położnictwa i ginekologii</b>
W mojej opinii finansowanie przedmiotowej technologii ze środków publicznych i świadczeniobiorców powinno być prowadzone. Wysokość wydatkowanych środków wydaje się być niższa niż finansowanie opieki medycznej i rehabilitacji wcześniaków.
<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Romuald Dębski – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b>
-
<b>Prof. dr hab. n. med. Leszek Pawelczyk – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b>
Brak informacji.

**Tabela 8. Opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych do stosowania progesteronum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym – profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.**

<b>Alternatywne technologie medyczne</b>
<b>Prof. dr hab. n. med. Bronisława Pietrzak – Konsultant Wojewódzki w dz. położnictwa i ginekologii</b>
Alternatywne technologie stosowane w profilaktyce porodu przedwczesnego to podawanie kwasu acetylosalicylowego (ASA), heparyn drobnocząsteczkowych w połączeniu z ASA, założenie szwu szyjkowego lub pessarium oraz podawanie preparatów przeciwzapalnych do pochwy. Metody te mogą być zastosowane tylko w pewnych sytuacjach klinicznych i obarczone są zdecydowanie większym ryzykiem powikłań. Należy zaznaczyć, że dość często stosowana do niedawna procedura polegająca na wielotygodniowym podawaniu ciężarnym z zagrażającym porodem przedwczesnym betamimetyków z racji występowania ciężkich powikłań została zaniechana, obecnie leki te można podawać jedynie przez krótki okres czasu (48 godzinny), potrzebny do zastosowania leków stymulujących dojrzewanie układu oddechowego płodu. Literatura: 1. .Dodd JM at al. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant outcomes in women considered at risk of placenta dysfunction. Cochrane database Syst. Rev. 2013; 24: CDOO 6780 2. Agustin Conde Agudel, Robert Romero. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implication. Clinical Opinion . American Journal of Obstetrics and Gynecology. February 2016:235-242 3. Dodd JM at al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth (Review). 2013 Issue 7.
<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Romuald Dębski – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b>
Brak alternatywnego leczenia długoterminowego. Leki obecnie stosowane do hamownai aczynności skurczowej macicy zarezerwowano do krótkoterminowego podawania.

<b>Alternatywne technologie medyczne</b>
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Grabiec – Konsultant Wojewódzki w dz. położnictwa i ginekologii</b>
<p>W piśmiennictwie jako alternatywę dla terapii progesteronowej wskazuje się szew okrężny na szyjkę macicy (cerclage). Założenie szwu okrężnego jest procedurą inwazyjną, obarczoną zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań, m. in. krwawieniem z dróg rodnych, przedwczesnym wystąpieniem czynności skurczowej oraz zakażeniami położniczymi. Dane na temat skuteczności szwu okrężnego w zagrażającym porodzie przedwczesnym są niejednoznaczne [1,2]. Zastosowanie szwu w ciąży bliźniaczych w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu nie ma udowodnionej skuteczności [3]. Kolejną alternatywę stanowi pessar szyjkowy. W randomizowanych badaniach nie wykazano skuteczności pessarium w zapobieganiu zagrażającemu porodowi przedwczesnemu [4].</p> <p>1.To MS et al. Lancet. 2004 Jun 5;363(9424):1849-53  2.Conde-Agudelo A et al. Am J Obstet Gynecol. 2013 Jan; 208(1):42.e1-42.e18.  3.RCOG guideline on cervical cerclage  4.Nicolaides KH et al. NEJM 2016; 374:1044-52</p>
<b>Prof. dr hab. n. med. Leszek Pawelczyk – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b>
<p>Alternatywnym postępowaniem względem PGST dopochwowego w profilaktyce PP są iniekcje domięśniowe kapronianu 17-alfa-hydroksyprogesteronu (17-OHPC, preparaty niedostępne na polskim rynku), szew okrężny szyjki macicy lub pesary naszyjkowe. Dotychczas nie ma badania z randomizacją porównującego równocześnie wszystkie wyżej wymienione metody. W badaniu Maher et al. [1] wykazano zwiększoną skuteczność PGST dopochwowego (90 mg/dziennie) względem iniekcji 17-OHPC (250 mg/tygodniowo) (25.7% vs 16.6%; RR, 0,58; 95%CI, 0,37-0,89;P=0,02). W wielośrodkowym badaniu kohortowym Alfrevic et al. [2] wykazano większą skuteczność pesaroterapii względem dopochwowego progesteronu w prewencji PP (PP erupie PGST 32% vs 12% w grupie pesarów, RR = 2.70; 95% CI, 1.10—8.67). Należy jednak podkreślić, że po wyszczególnieniu podgrupy pacjentek z krótką szyjką (&lt; 25 mm) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią progesteronem dopochwowym, pesaroterapią a szwem okrężnym szyjki macicy w zmniejszeniu częstotliwości występowania porodu przedwczesnego (RR = 2.21; 95% CI, 0.83—5.89). Uzyskane rezultaty są spójne z wynikami meta-analazy, w której oceniano skuteczność profilaktyki porodu przedwczesnego u kobiet w drugim trymestrze ciąży pojedynczej, z dodatnim wywiadem w kierunku porodu przedwczesnego, u których zdiagnozowano skracanie szyjki macicy na podstawie badania ultrasonograficznego [3]. Do analizy włączono cztery badania porównujące skuteczność progesteronu dopochwowego vs placebo na grupie 158 pacjentek oraz pięć badań oceniających skuteczność szwu okrężnego vs grupa pacjentek, u której nie zastosowano szwu łącznie 504 pacjentki. Zarówno zastosowanie progesteronu jak i szwu okrężnego znacząco obniżało ryzyko porodu przedwczesnego i umieralność noworodków w porównaniu do grup kontrolnych. Meta-analiza nie wykazała różnic w zastosowaniu szwu i progesteronu. Wybór leczenia powinien więc zależeć od dodatkowych wskazań, kosztów oraz preferencji pacjentki/lekarza.</p> <p>[1] Maher MA., et al.: Prevention of preterm birth: a randomized trial of vaginal compared to intramuscular progesterone Acta Obstet Gynecol Scand. 2013; 92:215-222  [2] Alfrevic Z., et al.: Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 41: 146—151.  [3] Conde-Agudeo A., et al.: Vaginal progesterone versus cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix. singleton gestation, and previous preterm birth: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2013 Jan; 208(1): 42.31—42.818.</p>

**Tabela 9 Dodatkowe uwagi, które nie zostały ujęte w poprzednich punktach formularza dotyczące stosowania progesteronum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym – profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.**

<b>Dodatkowe uwagi</b>
<b>Prof. dr hab. n. med. Bronisława Pietrzak – Konsultant Wojewódzki w dz. położnictwa i ginekologii</b>
<p>Uwagi dodatkowe.</p> <p>Wiele towarzystw naukowych i ekspertów, w tym Eksperti Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego rekomendują podawanie progesteronum w profilaktyce i leczeniu zagrażającego porodu przedwczesnego.</p> <p>Literatura:  Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące podawania progesteronu w położnictwie i ginekologii. Ginekol Pol 2015 186, 234-238</p>
<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Romuald Dębski – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b>
-
<b>Prof. dr hab. n. med. Leszek Pawelczyk – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b>
Brak uwag.

**Tabela 10. Opinie polskich ekspertów dotyczące stosowania ocenianej technologii w zakresie: dawkowanie/droga podania, czas leczenia, schemat terapii, ewentualne inne istotne informacje, odnoszące się do stosowania progesteronum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym – profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.**

Dawkowanie/ droga podania	Czas leczenia	Schemat terapii	Inne istotne informacje
<b>Prof. dr hab. n. med. Bronisława Pietrzak – Konsultant Wojewódzki w dz. położnictwa i ginekologii</b>			
100 - 200 mg doustnie lub dopochwowo 2 razy na dobę Literatura: jak wyżej	Do 34 tyg. ciąży	100-200 mg 2 x dn.	
<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Romuald Dębski – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b>			

Dawkowanie/ droga podania	Czas leczenia	Schemat terapii	Inne istotne informacje
Dwa razy dziennie po 100 mg dopochwowo	Do 34 tygodnia ciąży	2 x 100 mg i.v.	
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Grabiec – Konsultant Wojewódzki w dz. położnictwa i ginekologii</b>			
100mg tabletki dopochwowe	poniżej 34 tygodnia ciąży	2 x 100mg p.v. dziennie	-
<b>Prof. dr hab. n. med. Leszek Pawelczyk – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b>			
Dopochwowo, 200 - 400 mg/dziennie	Jeżeli poród przedwczesny w wywiadzie: od 20 do 34 tygodnia ciąży Jeżeli w badaniu UCG (14 — 22 t.c.) krótka szyjka: od czasu badania do 34 tygodnia ciąży.	Czopki z progesteronem stosowane 2 x dziennie, rano i wieczorem	

Tabela 11. Opinie polskich ekspertów dotyczące oszacowania liczby osób w Polsce z przedmiotowym wskazaniem (chorobowość), liczby nowych przypadków danego wskazania w ciągu roku (zapadalność) oraz szacowanej liczby, ewentualnie odsetek osób, u których stosowane jest progesteronum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym – profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.

Chorobowość	Zapadalność	Liczba/odsetek osób stosujących
<b>Prof. dr hab. n. med. Bronisława Pietrzak – Konsultant Wojewódzki w dz. położnictwa i ginekologii</b>		
-	-	Szacowana liczba osób: Trudno jest oszacować liczbę chorych wymagających zastosowania progesteronum w profilaktyce i leczeniu porodu przedwczesnego. Obecnie w Polsce około 10% porodów odbywa się przedwcześnie, czyli dotyczy to 36 tys. kobiet. Nie są mi znane dane o liczbie ciężarnych, u których zastosowanie analizowanej procedury lub innych było skuteczne i wpłynęło w istotny sposób na obniżenie tej liczby.
<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Romuald Dębski – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b>		
Okolo 7 % ciąż w Polsce kończy się przedwcześnie	Profilaktyczne podawanie może dotyczyć 10% ciąż	-
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Grabiec – Konsultant Wojewódzki w dz. położnictwa i ginekologii</b>		
6 – 8,5 % liczby porodów	brak danych	60 – 70 % (oszacowania własne)
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Grabiec – Konsultant Wojewódzki w dz. położnictwa i ginekologii</b>		
2011 r. w Polsce: Liczba porodów: 394859 Liczba porodów przedwczesnychf 28035 tj. 7.2% 2015 r. w Polsce: Liczba porodów: 369308 Liczba porodów przedwczesnych: 28213 tj. 7.64% Dane: GUS	-	-

## 2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Niniejszy podrozdział dotyczący profilaktyki i leczenia ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym stanowi aktualizację opracowania Agencji nr AOTMiT-OT-434-5/2015.

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych przeprowadzono w dniach 04-05.05.2017 r. z datą odciążenia 01.01.2015 r. Do przeglądu wytycznych klinicznych włączano wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym .

Do opracowania włączono łącznie 8 najnowszych rekomendacji dotyczących profilaktyki i leczenia ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym (SMFM 2017, CNGOF 2016, FIGO 2016, Orzechowski 2016, RANZCOG 2016, AHRQ 2015, NICE 2015 i WHO 2015). Wytyczne SMFM 2017, CNGOF 2016, FIGO 2016, RANZCOG



2016, NICE 2015 i WHO 2015 powstały na podstawie przeglądu systematycznego badań oraz konsensusu eksperckiego; wytyczne AHRQ 2015 powołują się na zalecenia NICE 2015 (stanowią ich streszczenie), natomiast wytyczne Orzechowski 2016 zostały opracowane na podstawie przeglądu badań i konsensusu eksperckiego. Wytyczne SMFM 2017 i Orzechowski 2016 zalecają stosowanie u kobiet w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym z historią PTB stosowanie 17-OHPC, natomiast w populacji kobiet zagrożonych PTB, ale bez wcześniejszych przypadków PTB sugerują stosowanie progesteronu p.v. Wg wytycznych CNGOF 2016 jedyną populacją, w której zaleca się leczenie progesteronem p.v., są kobiety w ciąży bez historii porodu przedwczesnego, które mają długość szyjki macicy mniejszą niż 20mm. Zalecenia FIGO 2016 wskazują na wykorzystanie dopochwowego USG w badaniu długości szyjki macicy oraz stosowanie progesteronu dopochwowo w profilaktyce porodu przedwczesnego. Wytyczne RANZCOG 2016, NICE 2015 oraz AHRQ 2015 pozytywnie odnoszą się do zastosowania progesteronu w profilaktyce i leczeniu ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym, natomiast wytyczne WHO 2015 nie rekomendują stosowania leków tokolitycznych w związku z porodem przedwczesnym w celu poprawy punktów końcowych dotyczących noworodków.

W uprzednim raporcie Agencji odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących postępowania w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym, w tym 2 rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG) z 2014 i 2015 r., rekomendacje: belgijską KCE z 2014 r., amerykańską AHRQ z 2012 r. oraz knadyjską SOGC z 2008 r. W wyniku przeglądu stron internetowych PTG, KCE i SOGC nie odnaleziono zaktualizowanych lub nowych wersji rekomendacji.

Podsumowanie informacji zawartych w odnalezionych aktualnie wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczące praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>SMFM 2017</b> <b>Society for Maternal-Fetal Medicine USA</b></p> <p>Stanowisko SMFM aktualizujące zalecenia kliniczne dotyczące preparatów zawierających progesteron stosowanych w celu zapobiegania spontanicznemu porodowi przedwczesnemu u kobiet z historią SPTB oparte na przeglądzie systematycznym literatury, opinii ekspertów i konsensusie.</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące wyboru progesteronu w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu u kobiet w ciąży pojedynczej i wcześniejszym SPTB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Biorąc pod uwagę dostępne dane, w niniejszym stanowisku SMFM potwierdza swoje zalecenia: u kobiet z ciążą jedнопłodową i historią wcześniejszego spontanicznego PTB w okresie od 20 tygodnia do 36 tygodnia + 6/7 dnia ciąży zaleca się stosowanie 17-OHPC w dawce 250 mg domięśniowo co tydzień, zaczynając od 16-20 tygodnia ciąży do 36 tygodnia ciąży lub porodu, a progesteron dopochwy nie powinien być rozważany jako zamiennik dla 17-OHPC u tych pacjentek.</li> <li>- SMFM potwierdza zalecenie dotyczące stosowania progesteronu dopochwowo w celu zapobiegania PTB u kobiet z krótką szyjką macicy o długości <math>\leq 20</math> mm bez historii spontanicznego PTB.</li> </ul>
<p><b>CNGOF 2016</b> <b>The French College of Gynaecologists and Obstetricians</b> <b>Francja</b></p> <p>Zalecenia kliniczne dotyczące preparatów zawierających progesteron stosowanych w celu zapobiegania spontanicznemu porodowi przedwczesnemu oparte na przeglądzie systematycznym literatury, opinii ekspertów i konsensusie.</p>	<p><u>Zalecenia kliniczne dotyczące preparatów zawierających progesteron stosowanych w celu zapobiegania spontanicznemu porodowi przedwczesnemu.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kapronian 17-hydroksyprogesteronu (17-OHPC) nie jest zalecany do pierwotnego zapobiegania przedwczesnemu porodowi w populacji kobiet z ciążą pojedynczą i bez wcześniejszego PTB (Siła rekomendacji: C).</li> <li>- Chociaż nie zaleca się regularnego badania przesiewowego (dopochwowe USG) u kobiet ze skróconą szyjką macicy, zaleca się stosowanie naturalnego mikronizowanego progesteronu podawanego drogą p.v. codziennie przez okres do 36 tygodnia ciąży u kobiet bezobjawowych, z ciążą jedнопłodową, bez historii PTB i z długością szyjki macicy mniejszą niż 20mm między 16 a 24 tygodniem ciąży (Siła rekomendacji: B).</li> <li>- Jedno z badań włączonych do przeglądu dotyczyło 17-OHPC stosowanego w celu zmniejszenia ryzyka porodu przedwczesnego przed 34 tygodniem ciąży (Poziom dowodów: LE2) i zmniejszenia zachorowalności noworodków (Poziom dowodów: LE3) u kobiet w ciążach pojedynczych, u których wystąpił co najmniej jeden przypadek PTB przed 34 tygodniem ciąży. Autorzy wytycznych nie zalecają rutynowego podawania 17-OHPC kobietom z wcześniejszym PTB, aby zmniejszyć ryzyko PTB na podstawie pojedynczego randomizowanego badania, zwłaszcza ze względu na jego ograniczoną wiarygodność (konsensus ekspercki).</li> <li>- Progesteron dopochwowy u kobiet bezobjawowych z historią PTB wydaje się nie wpływać na zmniejszenie ryzyka porodu przed upływem 34 tygodnia ciąży (Poziom dowodów: LE3), poprawę stanu noworodków (Poziom dowodów: LE3) lub lepszy wyn k rozwoju dzieci w wieku 2 lat (Poziom dowodów: LE3). Nie zaleca się</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>stosowania progesteronu p.v. w celu zmniejszenia ryzyka porodu przedwczesnego u kobiet z historią PTB (konsensus ekspercki).</p> <p>- Leczenie 17-OHPC nie wykazywało korzyści u kobiet z ciążą jedнопłodową, historią przedwczesnego porodu i długością CL mniejszą niż 25mm w drugim trymestrze ciąży (Poziom dowodów: LE2). Stosowanie 17-OHPC w tej sytuacji nie jest zalecane (Siła rekomendacji: B). W tej samej populacji progesteron p.v. może zmniejszyć ryzyko przedwczesnego porodu, jednak przed jego użyciem zaleca się dalsze badania (konsensus ekspercki).</p> <p>- Progesteron nie jest zalecany jako lek tokolityczny, ani na początku (konsensus ekspercki), ani w kontynuacji leczenia (Siła rekomendacji: A).</p> <p>- Produkty zawierające progesteron, podawane drogą dopochwową lub domięśniowo (17-OHPC), nie zmniejszają ryzyka porodu przedwczesnego (Poziom dowodów: LE1), nie poprawiają okołoporodowych punktów końcowych, nie przedłużają ciąży u pacjentek w ciążach bliźniaczych, bezobjawowych z normalną lub nieznaną długością szyjki macicy (Poziom dowodów: LE2). W związku z tym nie zaleca się ich stosowania w tych dwóch sytuacjach dotyczących ciąż bliźniaczych (Siła rekomendacji: odpowiednio A i B).</p> <p>- W populacji kobiet z ciążami bliźniaczymi i CL mniejszą niż 25mm, prewencyjne stosowanie 17-OHPC nie wykazało korzyści w przedłużeniu ciąży lub redukcji ryzyka okołoporodowego (Poziom dowodów: LE1). Nie zaleca się stosowania 17-OHPC w tej sytuacji (Siła rekomendacji: A). Ponadto, codzienne stosowanie progesteronu p.v. nie wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka okołoporodowego (Poziom dowodów: LE3) i nie jest zalecane w tej sytuacji (Siła rekomendacji: C).</p> <p>- Ponieważ nie wykazano korzyści z podawania 17-OHPC w ciąży trójпłodowej (Poziom dowodów: LE2), stosowanie 17-OHPC w tym przypadku nie jest zalecane (Siła rekomendacji: B).</p> <p><u>Podsumowanie autorów wytycznych:</u>  <u>Jedyna populacja, w której zaleca się leczenie progesteronem p.v. pomiędzy 16 a 24 tygodniem, to kobiety w ciąży jedнопłodowej, bezobjawowe, bez historii porodu przedwczesnego, które mają długość szyjki macicy mniejszą niż 20mm (Siła rekomendacji: B).</u></p> <p>Uwagi:          Poziom dowodów i siła rekomendacji:          Poziom dowodów:          LE1 – silne metodologicznie RCT, metaanalizy.          LE2 – niezbyt silne metodologicznie RCT, prawidłowo przeprowadzone badania porównawcze bez randomizacji, badania kohortowe.          LE3 – badania kliniczno-kontrolne.          LE4 – badania porównawcze bez randomizacji z dużym obciążeniem (bias), badania retrospektywne, badania przekrojowe, opisy przypadków.          Siła rekomendacji:          A – rekomendacje oparte na dobrej jakości i spójnych dowodach.          B – rekomendacje oparte na ograniczonych lub niespójnych dowodach.          C – rekomendacje oparte na konsensusie i opiniach eksperckich.</p>
<p><b>FIGO 2016</b>  <b>International Federation of Gynecology and Obstetrics</b>  <b>Świat</b></p> <p>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania z matką i noworodkiem oparte na przeglądzie systematycznym literatury, opinii ekspertów i konsensusie.</p>	<p><u>Zalecenia FIGO dotyczą wykorzystania dopochwowego USG w badaniu długości szyjki macicy oraz stosowania progesteronu dopochwowo w profilaktyce porodu przedwczesnego.</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Badanie ultrasonografii dopochwowej powinno się przeprowadzać u wszystkich kobiet ciężarnych w okresie 19-23 tygodnia ciąży.</li> <li>2. Kobietom z krótką szyjką macicy (&lt; 25 mm) zdiagnozowaną w drugim trymestrze ciąży powinien być oferowany progesteron m kronizowany codziennie doustnie lub dopochwowo w celu zapobiegania porodowi przedwczesnemu i zachorowalności noworodków.</li> <li>3. Stosowany preparat progesteronu to mikronizowany progesteron w postaci kapsułek dopochwowe (dawka 200mg) na noc lub w postaci żelu dopochwowe (dawka 90mg) rano.</li> <li>4. Rutynowe badanie długości szyjki macicy i leczenie progesteronem dopochwowe (90mg żel lub 200mg m kronizowanych miękkich kapsułek pochwy) jest efektywnym kosztowo modelem zapobiegania porodowi przedwczesnemu.</li> <li>5. Gdy ultrasonografia dopochwowa nie jest dostępna, jako narzędzia obiektywnej i wiarygodnej oceny długości szyjki macicy mogą być wykorzystane inne techniki.</li> </ol>
<p><b>Orzechowski 2016</b>          Zalecenia kliniczne dotyczące preparatów zawierających progesteron stosowanych w celu zapobiegania spontanicznemu porodowi przedwczesnemu opracowane na</p>	<p><u>Zalecenia dotyczą technik badania szyjki macicy i postępowania u kobiet z niskim lub wysokim ryzykiem PTB, u których wykazano w badaniu skróconą szyjkę macicy:</u></p> <p><u>Rekomendacja nr 2:</u></p> <p>- W populacji kobiet w wcześniejszym spontanicznym porodzie przedwczesnym (ciąża pojedynczą lub bliźniaczą), który wystąpił pomiędzy 16 i 34 tygodniem ciąży, zaleca się badanie USG dopochwowe (TVU CL) co 2 tygodnie, wykonywane pomiędzy 16 i 24 tygodniem kolejnej ciąży, jeżeli CL &gt; 30mm, albo co tydzień, jeżeli długość CL wynosi od 25 do 29mm (Siła rekomendacji: A)</p> <p>- U kobiet, z ciążą pojedynczą z historią SPTB i wykazaną w badaniach CL &lt; 25mm zaleca się zastosowanie szwu okrężnego przed 24 tygodniem ciąży (siła rekomendacji: A). U tychże kobiet zaleca się kontynuację</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>podstawie przeglądu literatury, opinii eksperckiej i konsensusu.</p>	<p>leczenia 17-OHPC domięśniowo nawet po założeniu szwu okrężnego (Siła rekomendacji: B).</p> <p><u>Rekomendacja nr 3:</u></p> <p>- W populacji kobiet bez historii SPTB, lecz z innymi czynnikami ryzyka SPTB (np. wady macicy) badanie dopochwowe USG szyjki macicy zaleca się wykonywać w tym samym czasie co badania anatomiczne (od 18 do 23 tygodnia ciąży) i stosować leczenie progesteronem dopochwowo od momentu stwierdzenia w badaniu długości szyjki macicy <math>CL \leq 20\text{mm}</math> (Siła rekomendacji B).</p> <p>Uwagi:</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A – rekomendacje oparte na dobrej jakości i spójnych dowodach.</p> <p>B – rekomendacje oparte na ograniczonej jakości lub niespójnych dowodach.</p> <p>C – rekomendacje oparte na opinii eksperckiej i konsensusie.</p>
<p><b>RANZCOG 2016</b> <b>The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists</b> <b>Australia, Nowa Zelandia</b></p> <p>Stanowisko RANCOG aktualizujące wytyczne dotyczące stosowania progesteronu w drugim i trzecim trymestrze ciąży w profilaktyce porodu przedwczesnego oparte na przeglądzie systematycznym literatury, opinii ekspertów i konsensusie.</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące stosowania progesteronu w drugim i trzecim trymestrze ciąży w profilaktyce porodu przedwczesnego:</u></p> <p><u>Rekomendacje:</u></p> <p>- Terapię progesteronową należy rozważyć u kobiet z ciążą pojedynczą, u których występowały wcześniejsze samoistne przedwczesne porody i u których wykryto skrócenie szyjki macicy.</p> <p>- Terapię progesteronową należy rozważyć u kobiet bezobjawowych, ze zdiagnozową krótką szyjką macicy (&lt;20 mm) w drugim trymestrze ciąży.</p> <p>Uwagi:</p> <p>Kategoria rekomendacji: Konsensus ekspercki - Zalecenie oparte na opinii klinicznej i wiedzy ekspertów z powodu braku wystarczającej jakości dowodów.</p>
<p><b>AHRQ 2015</b> <b>Agency for Healthcare Research and Quality</b> <b>USA</b></p> <p>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania z kobietami ze zwiększonym ryzykiem lub z objawami porodu przedwczesnego oraz postępowania z kobietami, u których planowany jest poród przedwczesny opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury i konsensusu eksperckiego.</p>	<p><u>Uwagi:</u></p> <p>AHRQ powołuje się na wytyczne NICE 2015 (streszcza je w swoich zaleceniach)</p>
<p><b>NICE 2015</b> <b>National Institute for Health and Care Excellence</b> <b>Wielka Brytania</b></p> <p>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania z kobietami ze zwiększonym ryzykiem lub z objawami porodu przedwczesnego oraz postępowania z</p>	<p><u>Niniejsze zalecenia dotyczą opieki nad kobietami ze zwiększonym ryzykiem lub z objawami i oznakami porodu przedwczesnego (przed 37 tygodniem) oraz kobietami, w przypadku których planowany jest poród przedwczesny. Mają na celu zmniejszenie wpływu ryzyka porodu przedwczesnego na dziecko i opisują sposoby zapobiegania lub opóźniania porodu przedwczesnego.</u></p> <p><u>Rekomendacje dotyczące stosowania profilaktycznie: progesteronu dopochwowo i szwu szyjki macicy:</u></p> <p>- Zaferuj wybór profilaktycznego progesteronu dopochwowego lub profilaktycznego szwu okrężnego szyjki macicy dla kobiet: z historią spontanicznego porodu przedwczesnego lub historią utraty ciąży w drugim trymestrze pomiędzy 16 + 0 a 34 + 0 tygodniem ciąży i u których wykonano badanie ultrasonograficzne dopochwowe między 16 + 0 a 24 + 0 tygodniem ciąży, które wykazało długość szyjki macicy mniejszą niż 25 mm.</p> <p>Przedyskutuj korzyści i ryzyko profilaktycznego progesteronu i szwu okrężnego z kobietą i uwzględnij jej preferencje.</p> <p>(Oparte na dowodach o zróżnicowanej jakości, od bardzo niskiej do wysokiej – badania RCT)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>kobietami, u których planowany jest poród przedwczesny opracowane na podstawie przeglądu systematycznegoliteratury i konsensusu eksperckiego.</p>	<p>- Zaferuj profilaktyczny progesteron dopochwowy kobietom, u których nie stwierdzono w historii spontanicznego porodu przedwczesnego lub utraty ciąży w drugim trymestrze, u których wykonano badanie ultrasonograficzne dopochwowe między 16 + 0 a 24 + 0 tygodniem ciąży, które wykazało długość szyjki macicy mniejszą niż 25mm. (Oparte na dowodach o niskiej jakości – badania RCT, opinia i doświadczenie ekspertów)</p> <p>- Należy rozważyć profilaktyczny szew okrężny szyjki macicy u kobiet, u których wykonano badanie ultrasonograficzne dopochwowe między 16 + 0 a 24 + 0 tygodniem ciąży, które wykazało długość szyjki poniżej 20 mm i u których wystąpił którykolwiek z przypadków: przedwczesne przedporodowe pęknięcie błony płodowej w poprzedniej ciąży lub uraz szyjki macicy. (Oparte na różnicowanej jakości dowodach od bardzo niskiej do umiarkowanej – badania RCT, opinia ekspercka)</p> <p><u>Uwagi:</u> Nie podano siły zaleceń.</p>
<p><b>WHO 2015</b> <b>World Health Organization, Świat</b></p> <p>Zalecenia kliniczne dotyczące interwencji stosowanych w celu poprawy punktów końcowych związanych z porodem przedwczesnym opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury i konsensusu eksperckiego.</p>	<p><u>Zalecenia WHO dotyczą interwencji stosowanych w celu poprawy punktów końcowych związanych z porodem przedwczesnym; zalecenia nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania progesteronu:</u></p> <p>Stosowanie leków tokolitycznych w przypadku porodu przedwczesnego:</p> <p><u>Rekomendacja nr 2.0:</u></p> <p>Leczenie tokolitykami w celu poprawy wyników noworodka (przypadki nagłe i leczenie podtrzymujące) nie jest zalecane dla kobiet zagrożonych nagłym porodem przedwczesnym.</p> <p><u>Uwagi:</u> Siła rekomendacji i jakość dowodów: Rekomendacja warunkowa oparta na dowodach o bardzo niskim poziomie.</p>

## 2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Niniejszy podrozdział dotyczący profilaktyki i leczenia ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym stanowi aktualizację opracowania Agencji nr AOTMiT-OT-434-5/2015.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia m.in: HAS – Haute Autorité de Santé; SMC – Scottish Medicines Consortium; Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; NICE – National Institute for Health and Care Excellence, LBI-HTA – Ludwig Boltzman Institut fuer Health Technology Assessment, nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych substancji czynnej progesteronum w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

## 3. Wskazanie dowodów naukowych

### 3.1. Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym

Niniejszy podrozdział dotyczący profilaktyki i leczenia ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym stanowi aktualizację opracowania Agencji nr AOTMiT-OT-434-5/2015.

#### 3.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitik AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie aktualizujące od daty ostatniego wyszukiwania z raportu nr AOTMiT-OT-434-5/2015, tj. od 01.01.2015 r., w bazach: PubMed, Cochrane Library oraz Embase (11.04.2017). Populację ograniczono do kobiet w ciąży zagrożonej przedwczesnym porodem. Wyszukiwanie

ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne, serie przypadków i opisy przypadków. Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

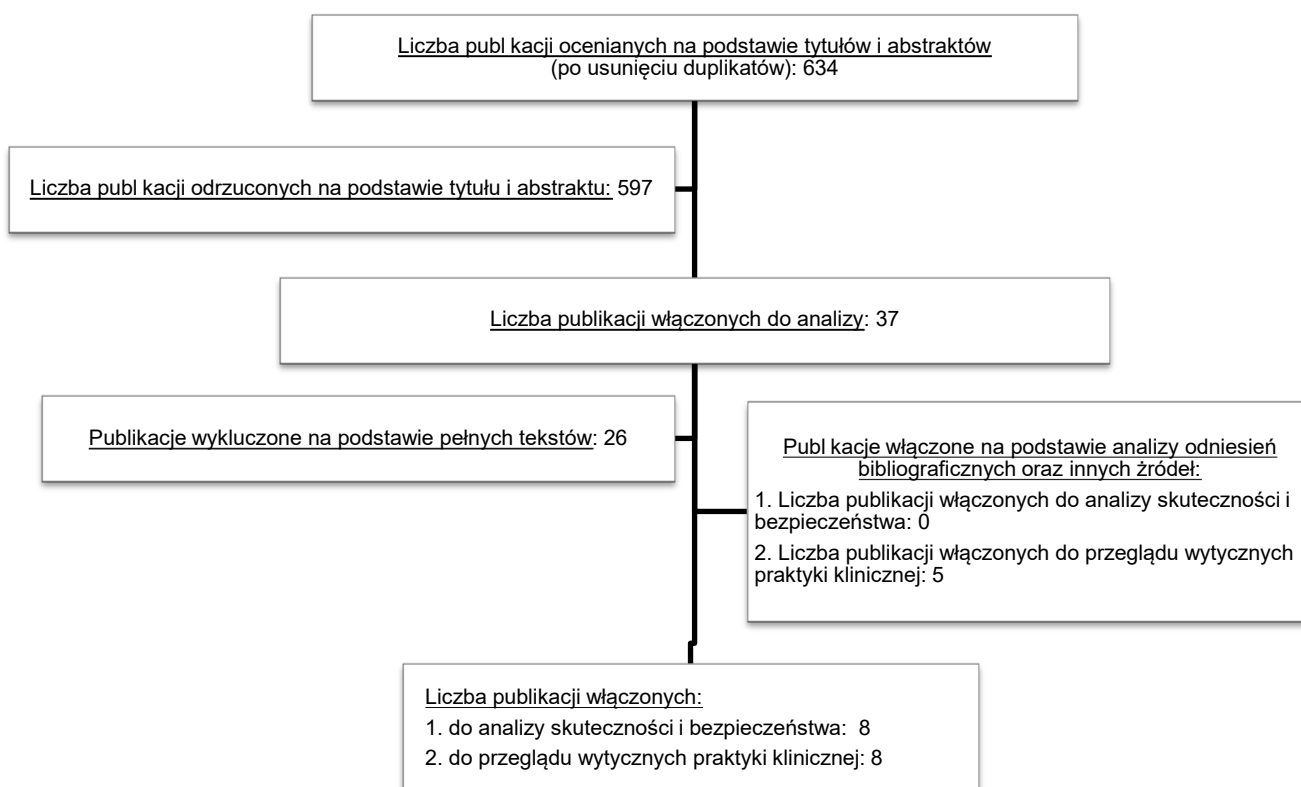
**Tabela 13. Kryteria włączenia do przeglądu – bolesna polineuropatia cukrzycowa.**

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> Pacjentki w ciąży zagrożonej przedwczesnym porodem	Włączano badania dotyczące leczenia.
<u>Interwencje:</u> progesteron	Postać: tabletki dopochwowe Droga podania: dopochwowo
<u>Komparator:</u> dowolny	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania:</u> - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych i listów do redakcji. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność, odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Przeprowadzone kwerendy wyszukiwania, publikacje włączone, a także publikacje wykluczone oraz przyczyny wykluczenia zestawiono w załącznikach do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.



Schemat 1. Diagram PRISMA – bólowa polineuropatia cukrzycowa.



### 3.1.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku bieżącego wyszukiwania odnaleziono 8 wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanalizy, przeglądy systematyczne), w tym:

- 2 przeglądy porównujące progesteron, szew szyjkowy i pessarium szyjkowe odpowiednio u kobiet w ciąży jedнопłodowej (Jarde 2017 a) i bliźniaczej (Jarde 2017 b) w prewencji porodu przedwczesnego;
- 2 przeglądy oceniające 17-OHPC stosowany domięśniowo w porównaniu z progesteronem stosowanym p.v. w profilaktyce spontanicznego przedwczesnego porodu (SPTB) u pacjentek, u których występował wcześniej SPTB (Oler 2017, Saccone 2017);
- 2 przeglądy porównujące progesteron p.v. z placebo/brakiem leczenia w zapobieganiu przedwczesnemu porodowi oraz zachorowalności i śmiertelności okołoporodowej u kobiet w ciąży bliźniaczej (Romero 2016) i pojedynczej (Romero 2017), u których w badaniu dopochwowym USG długość szyjki macicy (CL)  $\leq 25\text{mm}$ ;
- 1 przegląd oceniający skuteczność progesteronu (różne rodzaje, drogi podania i dawki) w porównaniu z placebo w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu (PTB) (Ahn 2016);
- 1 przegląd porównujący progesteron z nifedypiną/placebo w terapii tokolitycznej po zahamowaniu zagrażającego przedwczesnego porodu u kobiet z podwyższonym ryzykiem porodu przedwczesnego (Ding 2016).

Szczegółowe charakterystyki włączonych przeglądów oraz omówienie wyników przedstawiono w tabeli poniżej. We wszystkich odnalezionych publikacjach progesteron podawano kobietom w ciąży, u których wystąpiły czynniki ryzyka porodu przedwczesnego lub przedwczesna akcja porodowa. We wszystkich opracowaniach stosowano lek dopochwowo w różnych postaciach: czopki, kapsułki, żel, pessarium lub postać leku nie została podana. Dawki dobowe wahały się od 90 mg do 400mg.

Tabela 14. Szczegółowe zestawienie odnalezionych przeglądów systematycznych.

Przeгляд	Jarde 2017 a
Cel badania	Ocena porównująca skuteczność progesteronu, szwu okrężnego i pessarium szyjkowego w prewencji porodu przedwczesnego u kobiet w ciąży jedнопłodowej.
Typ badania	Przeгляд systematyczny badań z metaanalizą (metaanaliza sieciowa)
<b>Selekcja badań</b>	
Kryteria włączenia	<u>Rodzaj badań:</u> - RCT <u>Populacja:</u> - kobiety, ciąża pojedyncza, z ryzykiem PTB <u>Interwencja:</u> - progesteron (dopochwowo, doustnie, domięśniowo) <u>Komparator:</u> - szew okrężny, pessarium szyjkowe
Kryteria wykluczenia	- klasterowe badania randomizowane - badania dotyczące: ciąży mnogich, leczenia tokolitykami, sztucznego zapłodnienia - abstrakty, przeglądy autorskie badań
Punkty końcowe	<u>Punkty pierwszorzędowe:</u> PTB < 34 i < 37 tygodniem ciąży; <u>Punkty drugorzędowe:</u> - dotyczące noworodków: umieralność (noworodków, okołoporodowa, poronienia); PTB (< 24, < 28, < 30 i < 32 tygodniem ciąży); wiek ciążowy w momencie porodu, niska masa urodzeniowa (< 1500g, < 2500g); masa urodzeniowa; przyjęcie i długość pobytu na oddziale intensywnej terapii i opieki noworodkowej; zachorowalność związana z wcześniactwem; < 7 punktów w skali Apgar w 5 minucie po urodzeniu. - dotyczące matek: umieralność; przedwczesne pęknięcie błon płodowych, działania niepożądane; długość hospitalizacji przed porodem; liczba wizyt ambulatoryjnych; cesarski cięcie.
<b>Ekstrakcja danych</b>	
Przeszukane bazy danych	MEDLINE (PubMed), EMBASE, CINAHL, Cochrane CENTRAL, Web of Science. Do przeglądu włączono badania opublikowane do kwietnia 2016 r.
<b>Informacje dodatkowe</b>	
Źródła finansowania	<u>Wewnętrzne:</u> Badania finansowano w ramach grantu nr RN281576 – 36279, Canadian Institutes of Health Research, Kanada.
Konflikt interesów	Zadeklarowano konflikt interesów w przypadku jednego ze współautorów.
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	Progesteron
<b>Opis badań</b>	
Selekcja badań	Włączono 36 badań RCT, w których brało udział n=9 425 kobiet (25 włączonych badań autorzy przeglądu ocenili jako badania o niskim ryzyku błędu). Do przeglądu włączono badania dotyczące porównania skuteczności interwencji stosowanych w celu redukcji PTB, w tym 17 badań oceniających progesteron (wszystkie możliwe rodzaje: naturalny i syntetyczny, drogi podania: dopochwowo, doustnie, domięśniowo i dawki: 90-400mg / dobę; 250-500mg / tygodniowo) vs. placebo/brak leczenia/leczenie standardowe; 12 badań porównujących szew okrężny vs. brak leczenia/leczenie standardowe; 3 badania porównujące pessarium szyjkowe vs. brak leczenia/leczenie standardowe; 1 badanie oceniające szew okrężny vs. progesteron (syntetyczny, 17-OHPC) oraz 3 badania oceniające progesteron naturalny vs. kapronian 17-Hydroksyprogesteron (17-OHPC).
Charakterystyka badań	W przeglądzie dokonano metaanalizy sieciowej porównującej oceniane interwencje. Ostateczne wyniki i wnioski dotyczące ocenianych interwencji przedstawiono porównując progesteron (bez podziału na naturalny i syntetyczny), szew okrężny i pessarium szyjkowe. Autorzy przeglądu dokonali także analizy w podgrupach (podano wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych), w tym wydzielono podgrupę, w której oceniano dwa rodzaje progesteronu: naturalny (stosowany dopochwowo o doustnie) i syntetyczny (17-OHPC stosowany domięśniowo) oraz szew okrężny i pessarium szyjkowe w porównaniu z zastosowaną w poszczególnych badaniach grupą kontrolną. W niniejszym opracowaniu zamieszczono wyniki przeglądu dla podgrupy oceniającej opisywane interwencje, z uwzględnieniem rodzaju progesteronu.
<b>Wyniki badań</b>	
Wyniki dla skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa substancji czynnej	<u>Wyniki badań dla punktów pierwszorzędowych</u> <u>Wyniki w podgrupie z uwzględnieniem rodzaju progesteronu: naturalny (droga podania: dopochwowo lub doustnie) i syntetyczny 17-OHPC (droga podania: domięśniowo):</u> Stwierdzono istotną statystycznie redukcję występowania PTB < 34 tygodniem ciąży na korzyść progesteronu vs.

progesteronum	<p>grupa kontrolna: OR=0,38 (95% CrI, 0,19 – 0,69), NNT=8, niska jakość dowodów.  Odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie PTB &lt; 37 tygodniem ciąży:  - na korzyść progesteronu vs. grupa kontrolna OR=0,54 (95% CrI, 0,36 – 0,76), NNT=8, umiarkowana jakość dowodów;  - na korzyść 17-OHPC vs. grupa kontrolna OR=0,65 (95% CrI, 0,42 – 0,96), NNT=11, umiarkowana jakość dowodów.  Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy progesteronem naturalnym w porównaniu z progesteronem syntetycznym w odniesieniu do badanych punktów końcowych: PTB &lt; 34 tygodniem ciąży – p=0,25; PTB &lt; 37 tygodniem ciąży – p=0,48.  W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki przeglądu w podgrupie z uwzględnieniem rodzaju stosowanego progesteronu wg uzyskanego wyniku SUCRA.</p>																																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Interwencja</th> <th>Liczba włączonych badań</th> <th>Liczebność próby n</th> <th>SUCRA</th> <th>OR (95% CrI)</th> <th>NNT (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">PTB &lt; 34 tygodniem ciąży</td> <td>Progesteron naturalny</td> <td>8</td> <td>2090</td> <td>86%</td> <td>0,38 (0,19 – 0,69)</td> <td>8 (6 – 17)</td> </tr> <tr> <td>Szew okrężny</td> <td>5</td> <td>508</td> <td>61%</td> <td>0,54 (0,21 – 1,22)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Pessarium szyjkowe</td> <td>3</td> <td>994</td> <td>52%</td> <td>0,61 (0,22 – 1,87)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>17-OHPC (progesteron syntetyczny)</td> <td>2</td> <td>760</td> <td>38%</td> <td>0,74 (0,26 – 1,96)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">PTB &lt; 37 tygodniem ciąży</td> <td>Pessarium szyjkowe</td> <td>2</td> <td>488</td> <td>95%</td> <td>0,30 (0,14 – 0,71)</td> <td>5 (4 – 13)</td> </tr> <tr> <td>Progesteron naturalny</td> <td>9</td> <td>1784</td> <td>70%</td> <td>0,54 (0,36 – 0,76)</td> <td>8 (5 – 17)</td> </tr> <tr> <td>17-OHPC (progesteron syntetyczny)</td> <td>5</td> <td>1369</td> <td>46%</td> <td>0,65 (0,42 – 0,96)</td> <td>11 (6 – 106)</td> </tr> <tr> <td>Szew okrężny</td> <td>8</td> <td>2617</td> <td>34%</td> <td>0,75 (0,50 – 1,10)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>						Punkt końcowy	Interwencja	Liczba włączonych badań	Liczebność próby n	SUCRA	OR (95% CrI)	NNT (95% CI)	PTB < 34 tygodniem ciąży	Progesteron naturalny	8	2090	86%	0,38 (0,19 – 0,69)	8 (6 – 17)	Szew okrężny	5	508	61%	0,54 (0,21 – 1,22)	-	Pessarium szyjkowe	3	994	52%	0,61 (0,22 – 1,87)	-	17-OHPC (progesteron syntetyczny)	2	760	38%	0,74 (0,26 – 1,96)	-	PTB < 37 tygodniem ciąży	Pessarium szyjkowe	2	488	95%	0,30 (0,14 – 0,71)	5 (4 – 13)	Progesteron naturalny	9	1784	70%	0,54 (0,36 – 0,76)	8 (5 – 17)	17-OHPC (progesteron syntetyczny)	5	1369	46%	0,65 (0,42 – 0,96)	11 (6 – 106)	Szew okrężny	8	2617	34%	0,75 (0,50 – 1,10)	-
	Punkt końcowy	Interwencja	Liczba włączonych badań	Liczebność próby n	SUCRA	OR (95% CrI)	NNT (95% CI)																																																								
	PTB < 34 tygodniem ciąży	Progesteron naturalny	8	2090	86%	0,38 (0,19 – 0,69)	8 (6 – 17)																																																								
		Szew okrężny	5	508	61%	0,54 (0,21 – 1,22)	-																																																								
		Pessarium szyjkowe	3	994	52%	0,61 (0,22 – 1,87)	-																																																								
		17-OHPC (progesteron syntetyczny)	2	760	38%	0,74 (0,26 – 1,96)	-																																																								
	PTB < 37 tygodniem ciąży	Pessarium szyjkowe	2	488	95%	0,30 (0,14 – 0,71)	5 (4 – 13)																																																								
		Progesteron naturalny	9	1784	70%	0,54 (0,36 – 0,76)	8 (5 – 17)																																																								
		17-OHPC (progesteron syntetyczny)	5	1369	46%	0,65 (0,42 – 0,96)	11 (6 – 106)																																																								
Szew okrężny		8	2617	34%	0,75 (0,50 – 1,10)	-																																																									
<p>SUCRA – Surface under the cumulative ranking curve SUCRA (Surface Under the Cumulative Ranking): parameter used to rank treatments based on their probability of ranking 1st, 2nd, etc. The SUCRA ranges between 0% (i.e. the treatment always ranks last) to 100% (i.e. the treatment always ranks first). Powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA): parametr używany do rangowania interwencji w oparciu o prawdopodobieństwo zajęcia poszczególnych pozycji w rankingu (pierwszej, drugiej, itd.). SUCRA mieści się w przedziale od 0% (tzn. leczenie zawsze zajmuje w rankingu ostatnią pozycję) do 100% (tzn. leczenie zawsze zajmuje pierwszą pozycję).  95% CrI – 95% Credible Interval (95% przedział bayesowski).</p>																																																															
<b>Wnioski autorów przeglądu systematycznego dla substancji czynnej progesteronum</b>																																																															
<p>Ostatecznie, w wyniku przeglądu i metaanalizy sieciowej autorzy stwierdzili, że progesteron (w szczególności progesteron naturalny) wydaje się być skuteczniejszą interwencją w porównaniu z pessarium szyjkowym i szwem okrężnym u kobiet w ciąży jedнопłodowej z ryzykiem PTB, w szczególności u kobiet z historią PTB. Autorzy sugerują, mimo zróżnicowanej jakości dowodów (od bardzo niskiej do wysokiej), że progesteron (bez względu na rodzaj) zmniejsza pierwszorzędowe punkty końcowe: PTB &lt;34 i &lt; 37 tygodnia ciąży oraz drugorzędowe punkty końcowe np. umieralność noworodków.</p>																																																															
<b>Przegląd Jarde 2017 b</b>																																																															
Cel badania	Ocena porównująca skuteczność progesteronu, szwu okrężnego i pessarium szyjkowego w prewencji porodu przedwczesnego u kobiet w ciąży bliźniaczej.																																																														
Typ badania	Przegląd systematyczny badań z metaanalizą																																																														
<b>Selekcja badań</b>																																																															
Kryteria włączenia	<p><u>Rodzaj badań:</u>  - RCT  <u>Populacja:</u>  - kobiety, ciąża bliźniacza, z ryzykiem PTB, bez objawów zagrożonego porodu przedwczesnego  <u>Interwencja:</u>  - progesteron (dopochwowo, doustnie, domięśniowo)  <u>Komparator:</u>  - szew okrężny, pessarium szyjkowe</p>																																																														
Kryteria wykluczenia	<p>- klasterowe badania randomizowane  - badania dotyczące: ciąż jedнопłodowych i wielopłodowych, leczenia tokolitykami</p>																																																														



	- abstrakty, przeglądy autorskie badań
Punkty końcowe	<p><u>Punkty pierwszorzędowe:</u> PTB &lt; 34 i &lt; 37 tygodniem ciąży, umieralność noworodków</p> <p><u>Punkty drugorzędowe:</u> - umieralność okołoporodowa, poronienia); PTB (&lt; 24, &lt; 28, &lt; 30 i &lt; 32 tygodniem ciąży); wiek ciążowy w momencie porodu, niska masa urodzeniowa (&lt; 1500g, &lt; 2500g); masa urodzeniowa; przyjęcie i długość pobytu na oddziale intensywnej terapii i opieki noworodkowe; zachorowalność związana z wcześniactwem; &lt; 7 punktów w skali Apgar w 5 minucie po urodzeniu. - umieralność matek; przedwczesne pęknięcie błon płodowych, działania niepożądane; długość hospitalizacji przed porodem; liczba wizyt ambulatoryjnych; cesarskie cięcie.</p>
<b>Ekstrakcja danych</b>	
Przeszukane bazy danych	MEDLINE (PubMed), EMBASE, CINAHL, Cochrane CENTRAL, Web of Science. Do przeglądu włączono badania opublikowane do 25.01.2016 r.
<b>Informacje dodatkowe</b>	
Źródła finansowania	<u>Wewnętrzne:</u> Badania finansowano w ramach grantu nr RN281576 – 36279, Canadian Institutes of Health Research, Kanada.
Konflikt interesów	Zadeklarowano konflikt interesów w przypadku jednego ze współautorów.
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	Progesteron
<b>Opis badań</b>	
Selekcja badań	Włączono 23 badania RCT, w których brało udział n=6 626 kobiet (3 włączone badania autorzy przeglądu ocenili jako badania o niskim ryzyku błędów). Do przeglądu włączono badania dotyczące porównania skuteczności interwencji stosowanych w celu redukcji PTB, w tym 16 badań oceniających progesteron (wszystkie możliwe rodzaje: naturalny i syntetyczny, drogi podania: dopochwowo i domięśniowo vs. placebo/brak leczenia/leczenie standardowe; 4 badania porównujące szew okrężny vs. brak leczenia/leczenie standardowe; 3 badania porównujące pessarium szyjkowe vs. brak leczenia/leczenie standardowe.
Charakterystyka badań	<p>W przeglądzie dokonano metaanalizy porównującej oceniane interwencje. Ostateczne wyniki i wnioski dotyczące ocenianych interwencji przedstawiono w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych porównując progesteron (z uwzględnieniem rodzaju: naturalny i syntetyczny), szew okrężny i pessarium szyjkowe oraz w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych porównując progesteron (bez uwzględnienia rodzaju: naturalny i syntetyczny), szew okrężny i pessarium szyjkowe.</p> <p>Autorzy przeglądu dokonali także analizy w podgrupach (podano wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych), w tym wydzielono podgrupę, w której oceniano progesteron naturalny stosowany dopochwowo w porównaniu z zastosowaną w poszczególnych badaniach grupą kontrolną.</p> <p>W niniejszym opracowaniu zamieszczono wyniki przeglądu dla podgrupy, w której oceniano skuteczność progesteronu stosowanego dopochwowo.</p>
<b>Wyniki badań</b>	
Wyniki dla skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa substancji czynnej progesteronum	<p><u>Wyniki badań dla punktów pierwszorzędowych</u></p> <p><u>Wyniki w podgrupie oceniającej skuteczność progesteronu dopochwowego:</u> Nie stwierdzono istotnej statystycznie redukcji występowania PTB &lt; 34 tygodniem ciąży na korzyść progesteronu vs. grupa kontrolna: RR=0,82 (95% CI, 0,64 – 1,05), włączono 7 badań, n=1751 kobiet, heterogeniczność: I<sup>2</sup>=36%.</p> <p><u>Wyniki badań dla punktów drugorzędowych</u></p> <p><u>Wyniki w podgrupie progesteronu dopochwowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dotyczące noworodków: Odnotowano istotne statystycznie: - zmniejszenie niskiej masy urodzeniowej &lt; 1500g w grupie progesteronu vs. grupa kontrolna RR=0,71 (95% CI, 0,52 – 0,98), włączono 4 badania, n=3079 kobiet, heterogeniczność I<sup>2</sup>=46%.</li> <li>- redukcję wentylacji mechanicznej w grupie progesteronu vs. grupa kontrolna RR=0,61 (95% CI, 0,45 – 0,82), włączono 4 badania, n=1792 kobiet, heterogeniczność I<sup>2</sup>=22%.</li> <li>- nieznaczną redukcję cięć cesarskich w grupie progesteronu vs. grupa kontrolna RR=0,94 (95% CI, 0,90 – 0,99), włączono 6 badań, n=2140 kobiet, heterogeniczność I<sup>2</sup>=0%.</li> </ul> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w podgrupie progesteronu dopochwowego dla pozostałych punktów końcowych pomiędzy grupą interwencji i grupą kontrolną.</p>
<b>Wnioski autorów przeglądu systematycznego dla substancji czynnej progesteronum</b>	
Ostatecznie, w wyniku przeglądu i metaanalizy autorzy stwierdzili, że żadna z porównywanych interwencji (progesteron, pessarium szyjkowe, szew okrężny) u kobiet w ciąży bliźniaczej z ryzykiem PTB, w szczególności u kobiet z historią PTB nie zmniejsza w sposób istotny statystycznie badanych pierwszorzędowych punktów końcowych (PTB < 34 i < 37 tygodniem ciąży, umieralność noworodków). Autorzy raportowali istotną statystycznie poprawę kilku drugorzędowych punktów końcowych na korzyść progesteronu stosowanego dopochwowo.	
<b>Przegląd</b>	<b>Oler 2017 (patrz też Saccone 2017 – te same badania włączone)</b>

Cel badania	Ocena skuteczności 17-OHPC stosowanego domięśniowo w porównaniu z progesteronem stosowanym dopochwowo w profilaktyce spontanicznego przedwczesnego porodu (SPTB) u pacjentek, u których występował wcześniej SPTB.
Typ badania	Przegląd systematyczny badań z metaanalizą
<b>Selekcja badań</b>	
Kryteria włączenia	<p><u>Rodzaj badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> </ul> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety z historią wcześniejszego SPTB, ciąża pojedyncza, niezależnie od długości szyjki macicy</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- progesteron dopochwowo</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 17-OHPC domięśniowo</li> </ul>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badania dotyczące stosowania progestyn w tokolizie, a nie w zapobieganiu powtarzających się SPTB u bezobjawowych pacjentek</li> <li>- badania porównujące różne postacie produktu leczniczego – progesteronu stosowanego dopochwowo</li> <li>- badania quasirandomizowane</li> <li>- publikacje nieanglojęzyczne</li> <li>- abstrakty nie posiadające publikacji pełnotekstowych</li> </ul>
Punkty końcowe	<p><u>Punkty pierwszorzędowe:</u></p> <p>poród przed 34 tygodniem ciąży;</p> <p><u>Punkty drugorzędowe:</u></p> <p>poród przed 37 tygodniem ciąży, poród przed 32 tygodniem ciąży, poród przed 28 tygodniem ciąży, poród przed 24 tygodniem ciąży; mała masa urodzeniowa (&lt; 2500g), potrzeba zastosowania wentylacji mechanicznej, przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodkowej, &lt; 7 punktów w skali Apgara po 5 minutach, umieralność okołoporodowa, zachorowalność noworodków (RDS, krwotok mózgowy wewnątrzkomorowy lub śródmózgowy, sepsa noworodka, NEC), działania niepożądane u matki, powtarzający się poród przedwczesny, przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.</p>
<b>Ekstrakcja danych</b>	
Przeszukane bazy danych	AJOL (The African Journals Online), Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, Google Scholar, ISI Web of Science, LILACS, CINAHL i PubMed oraz następujące rejestry badań klinicznych: <a href="http://nhr.ac.uk">http://nhr.ac.uk</a> , <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> , <a href="http://www.umin.ac.jp/ctr">www.umin.ac.jp/ctr</a> , <a href="http://www.anzctr.org.au">www.anzctr.org.au</a> , <a href="http://www.controlledtrials.com">www.controlledtrials.com</a> i <a href="http://www.centerwatch.com">www.centerwatch.com</a> . Do przeglądu włączono badania opublikowane do 30.11.2016 r.
<b>Informacje dodatkowe</b>	
Źródła finansowania	Brak informacji na temat źródeł finansowania.
Konflikt interesów	Zadeklarowano brak konfliktu.
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	Progesteron
<b>Opis badań</b>	
Selekcja badań	Włączono 3 badania RCT dotyczące skuteczności 17-OHPC stosowanego domięśniowo w porównaniu z progesteronem stosowanym dopochwowo u kobiet z historią wcześniejszego SPTB (Maher 2012, Bafghi 2015, Elimian 2016).
Charakterystyka badań	<p>Ogółem w niniejszym przeglądzie dokonano oceny skuteczności 17-OHPC stosowanego domięśniowo w porównaniu z progesteronem stosowanym dopochwowo u pacjentek (n=680) z historią wcześniejszego SPTB, w tym liczba uczestniczek w poszczególnych badaniach: Maher 2012 (n=502, 253 VP vs. 249 17-OHPC), Bafghi 2015 (n=33, w tym n=16 VP vs. n=17 17-OHPC), Elimian 2016 (n=145, w tym n=79 VP vs. n=66 17-OHPC). Grupa interwencji otrzymująca progesteron dopochwowo (n=348), grupa kontrolna otrzymująca 17-OHPC domięśniowo (n=332).</p> <p>Do przeglądu włączono badania spełniające kryteria włączenia.</p> <p>Średni czas trwania ciąży pacjentek włączonych do randomizacji wynosił 16 tygodni.</p> <p>We wszystkich włączonych badaniach pacjentki otrzymywały leczenie do 36 tygodnia ciąży lub do porodu. W poszczególnych badaniach stosowano interwencje w postaci: progesteronu dopochwowo w postaci żelu w dawce 90mg / dobę (Maher 2012), progesteronu dopochwowo w postaci czopków w dawce 100mg / dobę (Elimian 2016), progesteronu dopochwowo w postaci czopków w dawce 200mg / dobę (Bafghi 2015). We wszystkich włączonych badaniach w grupie kontrolnej stosowano 17-OHPC domięśniowo w dawce 250mg / tydzień.</p>
<b>Wyniki badań</b>	
Wyniki dla skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	<p><u>Wyniki badań dla punktów pierwszorzędowych</u></p> <p><u>Wyniki ogółem:</u></p> <p>Stwierdzono istotną statystycznie niższą częstość występowania porodu przed 34 tygodniem ciąży na korzyść</p>

substancji czynnej progesteronum	<p>progesteronu vs. 17-OHPC (19,3% w grupie VP vs. 26,7% w grupie 17-OHPC); RR=0,71 (95% CI, 0,53 – 0,95).</p> <p><u>Wyniki badań dla punktów drugorzędowych:</u></p> <p><u>Wyniki ogółem:</u></p> <p>Odnotowano istotne statystycznie na korzyść progesteronu vs. 17-OHPC zmniejszenie porodów przed 32 tygodniem ciąży: ( 12,4% w grupie VP vs. 16,1% w grupie 17-OHPC); RR=0,62 (95% CI, 0,40 – 0,94);</p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w redukcji porodów przed 37 oraz przed 28 tygodniem ciąży.</p> <p>Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami VP i 17-OHPC dla punktów końcowych: RDS i przyjęcia na oddział intensywnej terapii noworodków.</p> <p>Odszetek kobiet, u których wystąpiły działania niepożądane w reakcji na lek był istotnie statystycznie niższy w grupie otrzymującej progesteron w porównaniu z grupą 17-OHPC: ( 12,3% w grupie VP vs. 17,4% w grupie 17-OHPC); RR=0,53 (95% CI, 0,31 – 0,91); jednak powyższy wyn k uzyskano na podstawie 1 włączonego badania)</p> <p>W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych: poród przed 24 tygodniem ciąży, powtarzają się poród przedwczesny, mała masa urodzeniowa, potrzeba mechanicznej wentylacji, &lt; 7 punktów w skali Apgara po 5 minutach, umieralność okołoporodowa, zachorowalność noworodków (krwotok mózgowy wewnątrzkomorowy lub śródmózgowy, sepsa noworodka, NEC nie dokonano analizy ze względu na niewystarczające dane.</p>
<b>Wnioski autorów przeglądu systematycznego dla substancji czynnej progesteronum</b>	
Ostatecznie, w wyn ku przeglądu autorzy stwierdzili, że skuteczność progesteronu stosowanego douchowo może być lepsza w porównaniu z 17-OHPC stosowanym domięśniowo. Autorzy wskazali na potrzebę przeprowadzenia dalszych przedmiotowych badań RCT.	
<b>Przegląd</b>	<b>Romero 2017</b>
Cel badania	Ocena skuteczności progesteronu stosowanego douchowo w zapobieganiu przedwczesnemu porodowi oraz zachorowalności i śmiertelności okołoporodowej u kobiet w ciąży bliźniaczej, bezobjawowych, w drugim trymestrze, u których w badaniu dopochwowym USG długość szyjki macicy (CL) ≤ 25mm
Typ badania	Przegląd systematyczny badań z metaanalizą
<b>Selekcja badań</b>	
Kryteria włączenia	<p><u>Rodzaj badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> </ul> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety, ciąża bliźniacza, bezobjawowe, drugi trymestr, wykazana w badaniu dopochwowym USG długość szyjki macicy (CL) ≤ 25mm</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- progesteron</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- placebo/brak leczenia</li> </ul>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badania quasirandomizowane</li> <li>- badania dotyczące stosowania progesteronu u kobiet z porodem przedwczesnym, opóźnionym/zatrzymanym porodem przedwczesnym (leczenie tokolitykami), przedwczesnym peknięciem błon płodowych, krwawieniami w drugim trymestrze; stosowanie progesteronu tylko w pierwszym trymestrze ciąży w celu zapobiegania poronieniom; badania bez opisanych klinicznych punktów końcowych</li> <li>- abstrakty</li> </ul>
Punkty końcowe	<p><u>Punkty pierwszorzędowe:</u></p> <p>poród przedwczesny ≤ 33 tygodniem ciąży;</p> <p><u>Punkty drugorzędowe:</u></p> <p>poród przedwczesny &lt; 37, &lt; 36, &lt; 35, &lt; 34, &lt; 32, &lt; 30, &lt; 28 tygodniem ciąży; spontaniczny poród przedwczesny &lt; 33 i &lt; 34 tygodniem ciąży; RDS; martwicze zapalenie jelit (NEC); krwotok mózgowy wewnątrzkomorowy; sepsa u noworodków; retinopatia wcześniaków; umieralność noworodka; umieralność okołoporodowa; złożone punkty końcowe dotyczące zachorowalności i umieralności noworodków; masa urodzeniowa &lt; 1500 g i &lt; 2500 g; przyjęcie na oddział intensywnej terapii i opieki noworodka; wentylacja mechaniczna, długoterminowe punkty końcowe dotyczące rozwoju neurologicznego mierzone w wieku dziecięcym.</p>
<b>Ekstrakcja danych</b>	
Przeszukane bazy danych	<p>MEDLINE (PubMed), EMBASE, POPLINE, CINAHL, LILACS, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Rejestry badań klinicznych, Google Scholar, materiały konferencyjne, listy referencji w odnalezionych publikacjach.</p> <p>Do przeglądu włączono badania opubl kowane do 31.12.2016 r.</p>
<b>Informacje dodatkowe</b>	
Źródła finansowania	<p><u>Wewnętrzne:</u></p> <p>Badanie było wspierane w części w ramach Programu Badań Perinatologicznych, Division of Itramular Research, National Institute of Child Health and Human Development im. Eunice Kennedy Shriver, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services i w części w ramach finansowania ze środków krajowych</p>

	NICHD/NIH/DHHS, kontrakt nr HHSN275201300006C, USA.
Konflikt interesów	Brak informacji dotyczącej konfliktu interesów.
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	Progesteron
<b>Opis badań</b>	
Selekcja badań	Włączono 6 badań RCT dotyczących skuteczności progesteronu stosowanego dopochwowo u kobiet w ciąży bliźniaczej z ryzykiem porodu przedwczesnego (Fonseca 2007, Cetingoz 2011, Rode 2011, Serra 2013, Brizot 2015, El-Refaie 2016).
Charakterystyka badań	<p>Ogółem w niniejszym przeglądzie dokonano oceny skuteczności stosowania progesteronu w profilaktyce porodu przedwczesnego u n=303 kobiet (606 płodów/niemowląt), u których w badaniu USG wykazano długość szyjki macicy (CL) ≤ 25 mm, w tym liczba uczestniczek w poszczególnych badaniach: Fonseca 2007 (n=24, w tym n=11 VP vs. n=13 PC), Cetingoz 2011 (n=7, w tym n=5 VP vs. n=2 PC), Rode 2011 (n=21, w tym n=7 VP vs. n=14 PC), Serra 2013 (n=6, w tym n=5 VP vs. n=1 PC), Brizot 2015 (n=21, w tym n=15 VP vs. n=6 PC), El-Refaie 2016 (n=224, w tym n=116 VP vs. n=108 PC).</p> <p>Grupa otrzymująca progesteron (n=159), grupa otrzymująca placebo/brak leczenia (n=144).</p> <p>5 badań włączonych do przeglądu było podwójnie zaślepionych, 1 badanie bez zaślepienia (El-Refaie 2016); 5 badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo, 1 badanie z grupą kontrolną bez leczenia (El-Refaie 2016), 2 badania były wielośrodkowe, międzynarodowe (Fonseca 2007, Rode 2011) i 4 krajowe (Cetingoz 2011, Serra 2013, Brizot 2015, El-Refaie 2016); 2 badania dotyczyły oceny skuteczności progesteronu u kobiet, u których w badaniu USG wykazano skrócenie szyjki macicy (CL ≤ 15mm Fonseca 2007, CL pomiędzy 20 i 25mm El-Refaie 2016); pozostałe badania opisywały skuteczność progesteronu u kobiet z ciążą bliźniaczą dla pacjentek z CL ≤ 25mm przed randomizacją.</p> <p>W 3 badaniach stosowano interwencję w postaci progesteronu dopochwowo (kapsułki, pessaria, ovule) w dawce 200mg / dobę (Fonseca 2007, Rode 2011, Brizot 2015); w 1 badaniu stosowano progesteron dopochwowo w postaci żelu w dawce 100mg / dobę (Cetingoz 2011), w 1 badaniu stosowano progesteron dopochwowo w postaci czopków w dawce 400mg / dobę (El-Refaie 2016).</p> <p>Leczenie progesteronem rozpoczęto pomiędzy 20 i 24 tygodniem (Fonseca 2007, Cetingoz 2011, Rode 2011, Serra 2013, El-Refaie 2016) oraz pomiędzy 18 i 21 tygodniem ciąży (Brizot 2015).</p> <p>W 5 badaniach pacjentki otrzymywały leczenie od włączenia do badań do ok. 34 tygodnia ciąży (Fonseca 2007, Cetingoz 2011, Rode 2011, Serra 2013, Brizot 2015), a w 1 badaniu do 37 tygodnia ciąży (El-Refaie 2016).</p> <p>W 2 badaniach pierwszorzędnym punktem końcowym był poród przedwczesny &lt; 34 tygodnia ciąży (Rode 2011, El-Refaie 2016), w 2 badaniach poród przedwczesny &lt; 37 tygodniem ciąży (Cetingoz 2011, Serra 2013), w 1 badaniu spontaniczny poród przedwczesny &lt; 34 tygodniem ciąży (Fonseca 2007) oraz w 1 badaniu średni wiek ciąży w momencie porodu (Brizot 2015).</p>
<b>Wyniki badań</b>	
Wyniki dla skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa substancji czynnej progesteronum	<p><u>Wyniki badań dla punktów pierwszorzędowych</u></p> <p><u>Wyniki ogółem:</u></p> <p>Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego &lt; 33 tygodniem ciąży na korzyść progesteronu vs. placebo (31,4% w grupie progesteronu vs. 43,1% w grupie placebo); RR=0,69 (95% CI, 0,51 – 0,93); p=0,01; I<sup>2</sup>=0%; 6 badań; liczba pacjentek n=303 (grupa otrzymująca progesteron n=159, grupa otrzymująca placebo n=144); umiarkowana jakość dowodów.</p> <p><u>Wyniki badań dla punktów drugorzędowych:</u></p> <p><u>Wyniki dla punktów końcowych związanych z przedwczesnym porodem:</u></p> <p>Odnotowano istotną statystycznie na korzyść progesteronu vs. placebo redukcję ryzyka porodu przedwczesnego dla następujących drugorzędowych punktów końcowych: poród przedwczesny &lt; 35 tygodniem ciąży: RR=0,83 (95% CI, 0,69 – 0,99), umiarkowana jakość dowodów; poród przedwczesny &lt; 34 tygodniem ciąży: RR=0,71 (95% CI, 0,56 – 0,91), umiarkowana jakość dowodów; poród przedwczesny &lt; 32 tygodniem ciąży: RR=0,51 (95% CI, 0,34 – 0,77), umiarkowana jakość dowodów; poród przedwczesny &lt; 30 tygodniem ciąży: RR=0,47 (95% CI, 0,25 – 0,86), umiarkowana jakość dowodów; spontaniczny poród przedwczesny &lt; 33 tygodniem ciąży: RR=0,67 (95% CI, 0,48 – 0,93), umiarkowana jakość dowodów; &lt; 34 wiek ciąży w momencie porodu: RR=0,71 (95% CI, 0,54 – 0,93); NNT aby zapobiec 1 przypadkowi porodu przedwczesnego zachodzącego w okresie od &lt;30 do &lt;35 tygodnia ciąży zmienia się w zakresie od 6 do 12.</p> <p>Stwierdzono brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami dla następujących punktów końcowych: poród przedwczesny &lt;37 tygodniem ciąży, umiarkowana jakość dowodów; &lt;36 tygodniem ciąży, umiarkowana jakość dowodów; &lt;28 tygodniem ciąży, niska jakość dowodów.</p> <p><u>Wyniki dla punktów końcowych związanych z działaniami niepożądanymi:</u></p> <p>Stwierdzono istotną statystycznie przewagę progesteronu vs. placebo w następujących punktach końcowych: zmniejszenie umieralności noworodków: RR=0,53 (95% CI, 0,35 – 0,81), umiarkowana jakość dowodów; redukcja umieralności okołoporodowej: RR=0,58 (95% CI, 0,39 – 0,84), umiarkowana jakość dowodów; zmniejszenie RDS: RR=0,70 (95% CI, 0,56 – 0,89), umiarkowana jakość dowodów; redukcja złożonego punktu końcowego związanego z umieralnością i zachorowalnością noworodków: RR=0,61 (95% CI, 0,34 – 0,98), umiarkowana jakość dowodów, redukcja masy urodzeniowej &lt; 1500g: RR=0,53 (95% CI, 0,35 – 0,80), umiarkowana jakość dowodów; zmniejszenie częstości stosowania wentylacji mechanicznej: RR=0,54 (95% CI, 0,36 – 0,81), umiarkowana jakość dowodów; NNT aby zapobiec 1 przypadkowi wystąpienia działań niepożądanych dla punktów końcowych związanych z okresem okołoporodowym zmienia się w zakresie od 6 do 8.</p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku pozostałych drugorzędowych</p>

	<p>punktów końcowych.</p> <p><u>Wyniki dla punktów końcowych długoterminowych związanych z rozwojem neurologicznym w wieku dziecięcym:</u></p> <p>W 6 badaniach włączonych do przeglądu nie raportowano wyników dotyczących długoterminowych punktów końcowych związanych z rozwojem neurologicznym w wieku dziecięcym.</p> <p>W wyniku dodatkowego wyszukiwania odnaleziono 2 badania opisujące wpływ progesteronu stosowanego dopochwowo na długoterminowe punkty końcowe związane z rozwojem neurologicznym w wieku dziecięcym (McNamara 2015, Vedel 2016). W badaniu McNamara 2015 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą interwencji (bliźniaki narażone na wpływ progesteronu w trakcie ciąży, n=140) w porównaniu z grupą kontrolną (bliźniaki z ciąż kobiet otrzymujących placebo, n=184) na opóźnienie rozwoju neurologicznego: (42/140 w grupie narażonej na wpływ progesteronu vs. 65/184 w grupie placebo); OR=0,87(95% CI, 0,46 – 1,63); średni wiek dzieci 55,5 miesiąca. W badaniu Vedel 2016 raportowano wpływ progesteronu stosowanego w okresie prenatalnym na rozwój neurologiczny dzieci (n=225) w porównaniu z placebo (n=212) u dzieci w wieku 57 miesięcy (średnia). Rozwój neurologiczny dzieci był oceniany na podstawie ankiety wypełnianej przez rodziców (ASG – Ages and Stages Questionnaire. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w rozwoju neurologicznym dzieci w wieku 4-5 lat pomiędzy grupą narażoną na wpływ progesteronu dopochwowego vs. placebo.</p>
<b>Wnioski autorów przeglądu systematycznego dla substancji czynnej progesteronum</b>	
Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu dopochwowo u kobiet w ciąży bliźniaczej i z wykazaną w dopochwowym USG skróconą szyjką macicy w drugim trymestrze ciąży zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego zachodzącego w okresie od <30 do < 35 tygodniem ciąży oraz redukuje umieralność noworodków i inne punkty końcowe związane z zachorowalnością noworodków, bez wyraźnego szkodliwego wpływu na rozwój neurologiczny w wieku dziecięcym.	
<b>Przegląd</b>	<b>Saccone 2017 (patrz też Oler 2017 – te same badania włączone)</b>
Cel badania	Ocena skuteczności progesteronu stosowanego dopochwowo w porównaniu z 17-OHPC stosowanym domięśniowo w zapobieganiu spontanicznemu przedwczesnemu porodowi (SPTB) u kobiet w ciąży pojedynczej, u których występował w historii SPTB.
Typ badania	Przegląd systematyczny badań z metaanalizą
<b>Selekcja badań</b>	
Kryteria włączenia	<p><u>Rodzaj badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> </ul> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety, ciąża pojedyncza, bezobjawowe, z historią wcześniejszego SPTB</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- progesteron dopochwowo</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 17-OHPC domięśniowo</li> </ul> <p>Nie stosowano ograniczeń językowych i geograficznych.</p>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badania quasirandomizowane</li> <li>- badania dotyczące: ciąż mnogich, wystąpienia porodu przedwczesnego w trakcie randomizacji, kobiet z krótką szyjką macicy</li> </ul>
Punkty końcowe	<p><u>Punkty pierwszorzędowe:</u></p> <p>SPTB &lt; 34 tygodniem ciąży;</p> <p><u>Punkty drugorzędowe:</u></p> <p>SPTB &lt; 37, &lt; 32, &lt; 28 i &lt; 24 tygodniem ciąży; działania niepożądane w reakcji na lek u matki, punkty końcowe dotyczące noworodków np.: RDS, umieralność okołoporodowa, sepsa itp.</p>
<b>Ekstrakcja danych</b>	
Przeszukane bazy danych	MEDLINE (PubMed), OVID, Scopus, ClinicalTrials.gov, the PROSPERO International Prospective Register of Systematic Reviews, Scielo, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Do przeglądu włączono badania opublikowane do stycznia 2016 r.
<b>Informacje dodatkowe</b>	
Źródła finansowania	Brak źródeł finansowania.
Konflikt interesów	Zadeklarowano brak konfliktu.
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	Progesteron
<b>Opis badań</b>	
Selekcja badań	Włączono 3 badania RCT dotyczące skuteczności progesteronu stosowanego dopochwowo w porównaniu z 17-OHPC stosowanym domięśniowo u kobiet w ciąży pojedynczej z ryzykiem SPTB z historią wcześniejszego SPTB (Maher 2012, Bafghi 2015, Elimian 2016).
Charakterystyka badań	Ogółem w niniejszym przeglądzie dokonano oceny skuteczności progesteronu stosowanego dopochwowo w porównaniu z 17-OHPC stosowanym domięśniowo u kobiet (n=680) w ciąży pojedynczej z ryzykiem SPTB z historią wcześniejszego SPTB, w tym liczba uczestniczek w poszczególnych badaniach: Maher 2012 (n=502, 253 VP vs. 249 17-OHPC), Bafghi 2015 (n=33, w tym n=16 VP vs. n=17 17-OHPC), Elimian 2016 (n=145, w tym n=79



	<p>VP vs. n=66 17-OHPC).</p> <p>Grupa interwencji otrzymująca progesteron dopochwowo (n=348), grupa kontrolna otrzymująca 17-OHPC domięśniowo (n=332).</p> <p>Do przeglądu włączono badania z grupą kontrolną, wszystkie włączone badania miały niskie ryzyko błędów alokacji i błędów selektywnego raportowania. Zaślepienie było trudne do osiągnięcia ze względu na różną drogę podania (dopochwowo lub domięśniowo), żadne z włączonych badań nie było podwójnie zaślepienie. Włączono badania krajowe: Maher 2012 – Arabia Saudyjska, Bafighi 2015 – Iran, Elimian 2016 – USA.</p> <p>Wszystkie włączone badania dotyczyły kobiet w ciąży pojedynczej z wcześniejszym SPTB pomiędzy 16 a 36 tygodniem ciąży. Do badania Bafighi 2015 włączono także kobiety z historią SPTB i ze skróconą CL wykazaną w badaniu dopochwowym USG.</p> <p>W poszczególnych badaniach stosowano interwencje w postaci: progesteronu dopochwowo w postaci żelu w dawce 90mg / dobę (Maher 2012), progesteron dopochwowo w postaci czopków w dawce 100mg / dobę (Elimian 2016), progesteron dopochwowo w postaci czopków w dawce 200mg / dobę (Bafighi 2015). We wszystkich włączonych badaniach w grupie kontrolnej stosowano 17-OHPC domięśniowo w dawce 250mg / tydzień.</p> <p>Pacjentki były włączane do badań pomiędzy 14 i 18 tygodniem ciąży (Maher 2012) lub pomiędzy 16 i 20 tygodniem ciąży (Bafighi 2015, Elimian 2016). Średni wiek ciążowy randomizacji wynosił ok. 16 tygodni w grupie interwencji i w grupie kontrolnej.</p> <p>We wszystkich włączonych badaniach pacjentki otrzymywały leczenie do 36 tygodnia ciąży lub do rozwiązania.</p>
<b>Wyniki badań</b>	
Wyniki dla skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa substancji czynnej progesteronum	<p><u>Wyniki badań dla punktów pierwszorzędowych</u></p> <p><u>Wyniki ogółem:</u></p> <p>Stwierdzono istotną statystycznie niższą częstość występowania STPB &lt; 34 tygodnia ciąży na korzyść progesteronu vs. 17-OHPC (17,5% w grupie progesteronu vs. 25,0% w grupie 17-OHPC); RR=0,71 (95% CI, 0,53 – 0,95); 3 badania; liczba pacjentek n=680 (grupa otrzymująca progesteron n=348, grupa otrzymująca 17-OHPC n=332); odnotowano niską jakość dowodów.</p> <p><u>Wyniki badań dla punktów drugorzędowych:</u></p> <p><u>Wyniki ogółem:</u></p> <p>Odnotowano istotną statystycznie przewagę na korzyść progesteronu vs. 17-OHPC redukcję STPB &lt; 32 tygodnia ciąży: ( 8,9% w grupie progesteronu vs. 14,5% w grupie 17-OHPC); RR=0,62 (95% CI, 0,40 – 0,94); 3 badania; liczba pacjentek n=680 (grupa otrzymująca progesteron n=348, grupa otrzymująca 17-OHPC n=332); odnotowano niską jakość dowodów);</p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zmniejszeniu STPB &lt; 37 tygodniem ciąży, &lt; 28 tygodniem ciąży i &lt; 24 tygodniem ciąży.</p> <p>Odsetek kobiet, u których wystąpiły działania niepożądane w reakcji na lek był istotnie statystycznie niższy w grupie otrzymującej progesteron w porównaniu z grupą 17-OHPC: ( 7,1% w grupie progesteronu vs. 13,2% w grupie 17-OHPC); RR=0,53 (95% CI, 0,31 – 0,91); 2 badania; liczba pacjentek n=535 (grupa otrzymująca progesteron n=269, grupa otrzymująca 17-OHPC n=266); odnotowano niską jakość dowodów)</p> <p>W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących noworodków uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie przyjęć na oddział intensywnej terapii i opieki noworodka w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontrolną: ( 17,8% w grupie progesteronu vs. 23,5% w grupie 17-OHPC); RR=0,63 (95% CI, 0,47 – 0,83); 3 badania; liczba pacjentek n=680 (grupa otrzymująca progesteron n=348, grupa otrzymująca 17-OHPC n=332); odnotowano niską jakość dowodów), natomiast w przypadku pozostałych drugorzędowych punktów końcowych dotyczących noworodków (masa urodzeniowa, RDS, BPD, IVH, NEC, posocznica i umieralność okołoporodowa) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.</p>
<b>Wnioski autorów przeglądu systematycznego dla substancji czynnej progesteronum</b>	
Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu dopochwowo w porównaniu z 17-OHPC domięśniowym zmniejsza ryzyko STPB u kobiet z ciążą pojedynczą z wcześniejszymi przypadkami STPB. Autorzy przeglądu sugerują oferowanie 250mg 17-OHPC domięśniowo tygodniowo lub 90-200mg progesteronu dopochwowo dziennie i rozpoczęcie leczenia między 16 a do 36 tygodnia ciąży lub do rozwiązania w celu zapobiegania STPB. Autorzy wskazują na niską lub bardzo niską jakość dowodów, co może spowodować, że skuteczność leczenia będzie inna od oszacowanych wyników.	
<b>Przegląd</b>	<b>Ahn 2016</b>
Cel badania	Ocena skuteczności progesteronu w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu (PTB).
Typ badania	Przegląd systematyczny badań z metaanalizą
<b>Selekcja badań</b>	
Kryteria włączenia	<p><u>Rodzaj badań:</u></p> <p>- RCT</p> <p><u>Populacja:</u></p> <p>- kobiety, ciąża pojedyncza, ciąża mnoga</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>- progesteron (podgrupy ze względu na drogę podania: dopochwowo, domięśniowo)</p> <p><u>Komparator:</u></p>

	- placebo Nie zastosowano ograniczenia językowego.
Kryteria wykluczenia	- badania dotyczące innych interwencji niż progesteron w profilaktyce porodu przedwczesnego - wtórna analiza badań, przeglądy autorskie, opisy badań, opinie eksperckie - brak rozdzielenia wyników dla ciąży pojedynczych i ciąży mnogich
Punkty końcowe	<u>Punkty pierwszorzędowe:</u> umieralność noworodka (określona jako śmierć w ciągu 1 miesiąca od urodzenia); <u>Punkty drugorzędowe:</u> nie badano
<b>Ekstrakcja danych</b>	
Przeszukane bazy danych	MEDLINE (PubMed), EMBASE, Scopus, ClinicalTrials.gov, Cochrane Library Database, CINAHL, POPLINE, LILACS. Do przeglądu włączono badania opublikowane od października 1971 r. do listopada 2016 r.
<b>Informacje dodatkowe</b>	
Źródła finansowania	<u>Wewnętrzne:</u> Badanie było finansowane w ramach grantu nr K1421631 Korea University College of Medicine, Seul, Korea Południowa.
Konflikt interesów	Zadeklarowano brak konfliktu.
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	Progesteron
<b>Opis badań</b>	
Selekcja badań	Włączono ogółem 22 badania RCT dotyczące skuteczności progesteronu (dopochwowo) i 17-OHPC (domięśniowo) u kobiet w ciąży pojedynczej lub mnogiej z ryzykiem porodu przedwczesnego. Dokonano podziału włączonych badań ze względu na drogę podania (dopochwowo VP i domięśniowo 17-OHPC) oraz rodzaj ciąży (pojedyncza i mnoga) na cztery podgupy: I. Progesteron dopochwowo, ciąża pojedyncza; II. 17-OHPC domięśniowo, ciąża pojedyncza; III. Progesteron dopochwowo, ciąża mnoga; IV. 17-OHPC, ciąża mnoga. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki dla grupy I i III.
Charakterystyka badań	Do grupy I włączono 3 badania RCT i dokonano oceny skuteczności stosowania progesteronu dopochwowo u n=1149 kobiet w ciąży pojedynczej w profilaktyce porodu przedwczesnego: O'Brien 2007 (n=611), Hassan 2011 (n=458), van Os 2015 (n=80). Grupa otrzymująca progesteron (n=585), grupa otrzymująca placebo (n=564). Badania włączone do przeglądu były podwójnie zaślepienie; z grupą kontrolną otrzymującą placebo, krajowe (O'Brien 2007: USA, Hassan 2011: Turcja, van Os 2015: Holandia). W 2 badaniach stosowano interwencję progesteronem dopochwowo w postaci żelu w dawce 90mg / dobę (O'Brien 2007, Hassan 2011), w 1 badaniu stosowano progesteron dopochwowo w postaci kapsułek w dawce 200mg / dobę (van Os 2015).  Do grupy III włączono 6 badania RCT i dokonano oceny skuteczności stosowania progesteronu dopochwowo u n=4275 kobiet w ciąży mnogiej w profilaktyce porodu przedwczesnego: Norman 2009 (n=988), Rode 2011 (n=1342), Wood 2012 (n=171), Serra 2013 (n=575), Brizot 2015 (n=760), El-Refaie 2015 (n=439). Grupa otrzymująca progesteron (n=2236), grupa otrzymująca placebo (n=2039). 5 badań włączonych do przeglądu były podwójnie zaślepienie; 1 nie było zaślepienie (El-Refaie 2015); grupa kontrolna otrzymywała placebo, włączono badania międzynarodowe (Norman 2009, Rode 2011) i krajowe (Wood 2012: Kanada, Serra 2013: Hiszpania, Brizot 2015: Brazylia, El-Refaie 2015: Egipt). W badaniach stosowano interwencję progesteronem dopochwowo w różnych postaciach.
<b>Wyniki badań</b>	
Wyniki dla skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa substancji czynnej progesteronum	<u>Wyniki badań dla punktów pierwszorzędowych</u> <u>Wyniki dla grupy I (VP, ciąża pojedyncza):</u> Śmiertelność noworodków wystąpiła w 10 z 585 badanych przypadków w grupie otrzymującej progesteron dopochwowo i w 14 z 564 w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w umieralności noworodków w grupie VP w porównaniu z grupą PC: RR=0,69 (95% CI, 0,31 – 1,54). <u>Wyniki dla grupy III (VP, ciąża mnoga):</u> Śmiertelność noworodków wystąpiła w 59 z 2236 badanych przypadków w grupie otrzymującej progesteron dopochwowo i w 75 z 209 w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w umieralności noworodków w grupie VP w porównaniu z grupą PC: RR=0,96 (95% CI, 0,51 – 1,8).
<b>Wnioski autorów przeglądu systematycznego dla substancji czynnej progesteronum</b>	
Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu (niezależnie od pochodzenia i drogi podania) nie wpływa na umieralność noworodków zarówno w przypadku ciąży pojedynczych, jak i mnogich, zagrożonych porodem przedwczesnym, zatem VP i 17-OHPC mogą być bezpiecznie stosowane u kobiet w okresie przedporodowym, z zastrzeżeniem dotyczącym ograniczonego stosowania 17-OHPC przed 20-24 tygodniem ciąży. Autorzy nie odnaleźli dowodów sugerujących zmianę dotychczasowych wytycznych klinicznych odnośnie stosowania naturalnego progesteronu.	

<b>Przegląd</b>		<b>Ding 2016</b>	
Cel badania	Ocena skuteczności progesteronu i nifedypiny w terapii tokolitycznej po zahamowaniu zagrażającego przedwczesnego porodu.		
Typ badania	Przegląd systematyczny badań z metaanalizą		
<b>Selekcja badań</b>			
Kryteria włączenia	<u>Populacja:</u>	- kobiety w ciąży, z objawami przedwczesnego porodu (skurcze ze zmianami szyjki macicy), u których zagrażający poród przedwczesny został zahamowany	
	<u>Interwencja:</u>	- progesteron	
Kryteria wykluczenia	<u>Komparator:</u>	- nifedypina/placebo	
	<u>Populacja:</u>	- kobiety w ciąży, z objawami przedwczesnego porodu (skurcze ze zmianami szyjki macicy), u których poród przedwczesny został powstrzymany	
Punkty końcowe	<u>Punkty końcowe (nie określono pierwszorzędowych i drugorzędowych):</u> Liczba tygodni ciąży w momencie porodu (w tygodniach); przedłużenie ciąży (w dniach), odsetek pacjentek z porodem < 37 tygodniem ciąży, masa urodzeniowa noworodka, odsetek noworodków przyjętych na oddział intensywnej terapii i opieki noworodkowej, umieralność noworodków, RDS.		
<b>Ekstrakcja danych</b>			
Przeszukane bazy danych	MEDLINE (PubMed) (w latach od 1980 do 2014), EMBASE (w latach od 1980 do 2014), Cochrane database. Data ostatniego wyszukiwania 31.12.2014 r.		
<b>Informacje dodatkowe</b>			
Źródła finansowania	<u>Wewnętrzne:</u> Badanie było finansowane w ramach grantu nr 201101cKZD The National Key Clinical Department Funding of China i grantu nr 81170585 The National Science Foundation of China, Chiny.		
Konflikt interesów	Zadeklarowano brak konfliktu.		
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>			
Interwencja	Progesteron		
<b>Opis badań</b>			
Selekcja badań	Włączono ogółem 10 badań RCT, w tym 5 badań dotyczących skuteczności nifedypiny w leczeniu tokolitycznym po zahamowaniu przedwczesnego porodu w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia (Carr 1999, Sayin 2004, Lyell 2008, Ross 2013, Parry 2014.); 4 badania opisujące skuteczność progesteronu w leczeniu tokolitycznym po zatrzymaniu porodu przedwczesnego w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia (Borna 2008, Arikan 2011, Areia 2013, Choudhary 2014) i 1 badanie raportujące skuteczność progesteronu w leczeniu tokolitycznym po zahamowaniu porodu przedwczesnego w porównaniu z nifedypiną (Kamat 2014). W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki dla badań porównujących skuteczność progesteronu w terapii tokolitycznej po zatrzymaniu porodu przedwczesnego w porównaniu z placebo/brakiem leczenia oraz w porównaniu z nifedypiną.		
Charakterystyka badań	W 4 badaniach porównujących skuteczność progesteronu w terapii tokolitycznej po zatrzymaniu porodu przedwczesnego w porównaniu z placebo/brakiem leczenia oceniano u n=295 kobiet (grupa otrzymująca progesteron n=151, grupa otrzymująca placebo/brak leczenia n=144), w tym w poszczególnych badaniach: (Borna 2008 n=70 (progesteron n=37, brak leczenia n=33); Arikan 2011 n=83 (progesteron n=43, brak leczenia n=40); Areia 2013 n=52 (progesteron n=26, placebo/brak leczenia n=26); Choudhary 2014 n=90 (progesteron n=45, placebo n=45)). Progesteron podawano dopochwowo (Borna 2008, Arikan 2011, Areia 2013) i doustnie (Choudhary 2014) w dawkach 200mg lub 400mg. W 1 badaniu oceniającym skuteczność progesteronu w leczeniu tokolitycznym po zatrzymaniu porodu przedwczesnego w porównaniu z nifedypiną uczestniczyło n=100 kobiet (grupa leczona progesteronem n=49, grupa leczona nifedypiną n=51). Progesteron mikronizowany stosowano dopochwowo w dawce 400 mg. Większość badań włączonych do przeglądu autorzy ocenili jako badania o wysokiej lub umiarkowanej jakości metodologicznej.		
<b>Wyniki badań</b>			
Wyniki dla skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa substancji czynnej progesteronu	<u>Wyniki badań dla punktów końcowych:</u> <u>Wyniki oceniające skuteczność progesteronu vs. placebo/brak leczenia:</u> Stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie liczby tygodni ciąży w momencie porodu na korzyść progesteronu vs. placebo/brak leczenia: SMD=1,64 (95% CI, 1,21 – 2,02); p<0,00001; 4 badania, liczba pacjentek n=296 (grupa otrzymująca progesteron n=151, grupa otrzymująca placebo/brak leczenia n=141). Raportowano istotne statystycznie przedłużenie ciąży w dniach na korzyść progesteronu vs. placebo/brak		



	<p>leczenia: SMD=11,05 (95% CI, 4,76 – 17,33); p=0,0006; 4 badania, pacjentek n=296 (grupa otrzymująca progesteron n=151, grupa otrzymująca placebo/brak leczenia n=141).</p> <p>Odnotowano istotną statystycznie mniejszą liczbę porodów przed 37 tygodniem ciąży z przewagą progesteronu vs. placebo/brak leczenia: RR=0,63 (95% CI, 0,47 – 0,83); p=0,001; 2 badania, liczba pacjentek n=173 (grupa otrzymująca progesteron n=88, grupa otrzymująca placebo/brak leczenia n=85).</p> <p>Stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie masy urodzeniowej na korzyść progesteronu vs. placebo/brak leczenia: SMD=317,71 (95% CI, 174,89 – 460,53); p&lt;0,00001; 4 badania, liczba pacjentek n=296 (grupa otrzymująca progesteron n=151, grupa otrzymująca placebo/brak leczenia n=141).</p> <p>W przypadku pozostałych punktów końcowych związanych z noworodkami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą interwencji i grupą kontrolną.</p> <p><u>Wyniki oceniające skuteczność progesteronu vs. nifedypina:</u></p> <p>Do przeglądu włączono 1 badanie porównujące progesteron z nifedypiną, n=100 kobiet (grupa leczona progesteronem n=49, grupa leczona nifedypiną n=51)</p> <p>Stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie liczby tygodni ciąży w momencie porodu na korzyść progesteronu vs. nifedypina: SMD=2,60 (95% CI, 1,71 – 3,49); p&lt;0,00001.</p> <p>Raportowano istotne statystycznie przedłużenie ciąży w dniach na korzyść progesteronu vs. nifedypina: SMD=23,50 (95% CI, 18,40 – 28,60); p&lt;0,00001.</p> <p>Odnotowano istotną statystycznie mniejszą liczbę porodów przed 37 tygodniem ciąży z przewagą progesteronu vs. nifedypina: RR=0,43 (95% CI, 0,30 – 0,62); p&lt;0,00001.</p>
<b>Wnioski autorów przeglądu systematycznego dla substancji czynnej progesteronum</b>	
Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu w terapii tokolitycznej po zahamowaniu zagrażającego przedwczesnego porodu może być zasadne u pacjentek, które miały epizody zagrażającego przedwczesnego porodu.	
<b>Przegląd</b>	<b>Romero 2016</b>
Cel badania	Ocena skuteczności progesteronu stosowanego dopochwowo w zapobieganiu przedwczesnemu porodowi oraz zachorowalności i śmiertelności okołoporodowej u kobiet w ciąży pojedynczej, bezobjawowych, w drugim trymestrze, u których w badaniu dopochwowym USG długość szyjki macicy (CL) ≤ 25mm
Typ badania	Przegląd systematyczny badań z metaanalizą
<b>Selekcja badań</b>	
Kryteria włączenia	<p><u>Rodzaj badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> </ul> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety, ciąża pojedyncza, bezobjawowe, drugi trymestr, wykazana w badaniu dopochwowym USG długość szyjki macicy (CL) ≤ 25mm</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- progesteron</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- placebo</li> </ul>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badania quasirandomizowane</li> <li>- badania dotyczące ciąż mnogich, porodu przedwczesnego, opóźnionego porodu przedwczesnego (leczenie tokolitykami), przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, krwawień w drugim trymestrze, stosowania progesteronu tyko w pierwszym trymestrze ciąży w celu zapobiegania poronieniom, badania bez opisanych klinicznych punktów końcowych</li> <li>- abstrakty</li> </ul>
Punkty końcowe	<p><u>Punkty pierwszorzędowe:</u></p> <p>poród przedwczesny ≤ 34 tygodniem ciąży lub umieralność płodu;</p> <p><u>Punkty drugorzędowe:</u></p> <p>poród przedwczesny &lt; 37, &lt; 36, &lt; 35, &lt; 34, &lt; 33, &lt; 32, &lt; 28 tygodniem ciąży; spontaniczny poród przedwczesny &lt; 34 tygodnia ciąży; RDS; martwicze zapalenie jelit; krwotok wewnątrzkomorowy; sepsa u noworodków; retinopatia wcześniaków; umieralność płodu; umieralność noworodka; umieralność okołoporodowa; złożone punkty końcowe dotyczące zachorowalności i umieralności noworodków; masa urodzeniowa &lt; 1500 g i &lt; 2500 g; przyjęcie na oddział intensywnej terapii i opieki noworodka; wentylacja mechaniczna</p>
<b>Ekstrakcja danych</b>	
Przeszukane bazy danych	MEDLINE (PubMed), EMBASE, POPLINE, CINAHL, LILACS, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Rejestry badań klinicznych. Do przeglądu włączono badania opublikowane do 31.05.2016 r.
<b>Informacje dodatkowe</b>	
Źródła finansowania	<p><u>Wewnętrzne:</u></p> <p>Badanie było wspierane w ramach Wewnętrznego Programu Badawczego National Institute of Child Health and Human Development im. Eunice Kennedy Shriver, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, USA.</p>

Konflikt interesów	Dwóch współautorów zgłosiło konflikt interesów: jeden uczestniczył jako konsultant w badaniach finansowanych przez firmę farmaceutyczną i dotyczących progesteronu w postaci żelu; drugi był pracownikiem firmy farmaceutycznej.
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	Progesteron
<b>Opis badań</b>	
Selekcja badań	Włączono 5 badań RCT dotyczących skuteczności progesteronu stosowanego dopochwowo u kobiet w ciąży z ryzykiem porodu przedwczesnego (Fonseca 2007, O'Brien 2007, Cetingoz 2011, Hassan 2011, OPPTIMUM 2016).
Charakterystyka badań	<p>Ogółem w niniejszym przeglądzie dokonano oceny skuteczności stosowania progesteronu w profilaktyce porodu przedwczesnego u 974 kobiet, u których w badaniu USG wykazano długość szyjki macicy (CL) <math>\leq</math> 25 mm, w tym liczba uczestniczek w poszczególnych badaniach: Fonseca 2007 (n=226, w tym n=114 VP vs. n=112 PC), O'Brien 2007 (n=31, w tym n=12 VP vs. n=19 PC), Cetingoz 2011 (n=8, w tym n=4 VP vs. n=4 PC), Hassan 2011 (n=458, w tym n=235 VP vs. n=223 PC), OPPTIMUM 2016 (n=251, w tym n=133 VP vs. n=118 PC).</p> <p>Grupa otrzymująca progesteron (n=498), grupa otrzymująca placebo (n=476).</p> <p>Badania włączone do przeglądu były podwójnie zaślepienie; z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w tym 4 badania były wielośrodkowe, międzynarodowe (Fonseca 2007, O'Brien 2007, Hassan 2011, OPPTIMUM 2016) i 1 dwuośrodkowe, krajowe (Cetingoz 2011); 2 badania dotyczyły oceny skuteczności progesteronu u kobiet, u których w badaniu USG wykazano skrócenie szyjki macicy (Fonseca 2007, Hassan 2011); 1 badanie dotyczyło skuteczności stosowania progesteronu u kobiet z historią spontanicznego porodu przedwczesnego (O'Brien 2007); 1 badanie dotyczyło skuteczności stosowania progesteronu u kobiet z historią spontanicznego porodu przedwczesnego, wadami budowy macicy lub ciążą bliźniaczą (Cetingoz 2011); 1 badanie dotyczyło skuteczności stosowania progesteronu u kobiet z historią porodu przedwczesnego lub wykazaniem w USG skróceniem szyjki macicy lub pozytywnym wynikiem badania fibronektyny płodowej w połączeniu z innymi klinicznymi czynnikami ryzyka porodu przedwczesnego (OPPTIMUM 2016).</p> <p>W 2 badaniach stosowano interwencję w postaci progesteronu dopochwowo kapsułki w dawce 200mg / dobę (Fonseca 2007, OPPTIMUM 2016); w 2 badaniach stosowano progesteron dopochwowo w postaci żelu w dawce 90mg / dobę (O'Brien 2007, Hassan 2011), w 1 badaniu stosowano progesteron dopochwowo w postaci czopków w dawce 100mg / dobę (Cetingoz 2011).</p> <p>Leczenie progesteronem rozpoczęto w 24 tygodniu ciąży (Fonseca 2007, Cetingoz 2011), pomiędzy 18 i 22 tygodniem ciąży (O'Brien 2007), pomiędzy 20 i 23 tygodniem ciąży (Hassan 2011) oraz pomiędzy 22 i 24 tygodniem ciąży (OPPTIMUM 2016).</p> <p>W 3 badaniach pacjentki otrzymywały leczenie do 34 tygodnia ciąży (Fonseca 2007, Cetingoz 2011, OPPTIMUM 2016), a w 2 badaniach do 37 tygodnia ciąży (O'Brien 2007, Hassan 2011).</p> <p>Pomiar pierwszorzędnego punktu końcowego był zróżnicowany w badaniach: raportowano spontaniczny poród przedwczesny &lt; 34 tygodnia ciąży (Fonseca 2007), poród przedwczesny <math>\leq</math> 32 + 0 tygodnia ciąży (O'Brien 2007), poród przedwczesny &lt; 37 tygodnia ciąży (Cetingoz 2011), poród przedwczesny &lt; 33 tygodnia ciąży (Hassan 2011), w badaniu OPPTIMUM 2016 badano trzy pierwszorzędowe punkty końcowe: poród przedwczesny <math>\leq</math> 34 + 0 tygodnia ciąży lub umieralność płodu; złożony punkt końcowy (umieralność noworodków, dysplazja oskrzelowo-płucna lub uszkodzenie mózgu wykazane w badaniu sonograficznym); wynik rozwoju psychoruchowego w skali Bayley-III w wieku 2 lat.</p>
<b>Wyniki badań</b>	
Wyniki dla skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa substancji czynnej progesteronum	<p><u>Wyniki badań dla punktów pierwszorzędowych</u></p> <p><u>Wyniki ogółem:</u></p> <p>Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego <math>\leq</math> 34 tygodnia ciąży lub umieralności płodu na korzyść progesteronu vs. placebo (18,1% w grupie progesteronu vs. 27,5% w grupie placebo); RR=0,66 (95% CI, 0,52 – 0,83); p=0,0005; I<sup>2</sup>=0%; 5 badań; liczba pacjentek n=974 (grupa otrzymująca progesteron n=498, grupa otrzymująca placebo n=476); NNT=11 (95% CI, 8 – 21).</p> <p><u>Wyniki w podgrupach:</u></p> <p>Znaczące statystycznie zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego <math>\leq</math> 34 tygodnia ciąży lub umieralności płodu na korzyść progesteronu vs. placebo stwierdzono zarówno w grupie pacjentek otrzymujących progesteron w dawce 90-100mg / dobę (w postaci żelu lub czopka): RR=0,62 (95% CI, 0,42 – 0,91); I<sup>2</sup>=0%; 3 badania, liczba pacjentek n=497 (grupa otrzymująca progesteron n=251, grupa otrzymująca placebo n=246) jak i w dawce 200mg / dobę (w postaci kapsułek): RR=0,69 (95% CI, 0,51 – 0,92); I<sup>2</sup>=0%; 2 badania, liczba pacjentek n=477 (grupa otrzymująca progesteron n=247, grupa otrzymująca placebo n=230).</p> <p><u>Wyniki badań dla punktów drugorzędowych:</u></p> <p><u>Wyniki ogółem:</u></p> <p>Odnotowano istotną statystycznie na korzyść progesteronu vs. placebo redukcję ryzyka porodu przedwczesnego dla następujących drugorzędowych punktów końcowych: poród przedwczesny &lt; 36 tygodnia ciąży: RR=0,79 (95% CI, 0,63 – 0,99); poród przedwczesny &lt; 35 tygodnia ciąży: RR=0,67 (95% CI, 0,51 – 0,87); poród przedwczesny &lt; 34 tygodnia ciąży: RR=0,60 (95% CI, 0,44 – 0,82); poród przedwczesny &lt; 33 tygodnia ciąży: RR=0,56 (95% CI, 0,40 – 0,80); poród przedwczesny &lt; 32 tygodnia ciąży: RR=0,56 (95% CI, 0,38 – 0,82); poród przedwczesny &lt; 30 tygodnia ciąży: RR=0,59 (95% CI, 0,37 – 0,92) i poród przedwczesny &lt; 28 tygodnia ciąży: RR=0,51 (95% CI, 0,31 – 0,85); NNT aby zapobiec 1 przypadkowi porodu przedwczesnego zachodzącego w okresie od &lt;28 do &lt;36 tygodnia ciąży lub wystąpienia działań niepożądanych zmienia się w zakresie od 10 do 19.</p> <p>Stwierdzono istotną statystycznie przewagę progesteronu vs. placebo zmniejszenie ryzyka spontanicznego</p>

<p>porodu przedwczesnego &lt; 34 tygodnia ciąży: RR=0,63 (95% CI, 0,44 – 0,88).  Odnotowano istotną statystycznie na korzyść progesteronu vs. placebo w redukcji RDS u noworodków: RR=0,47 (95% CI, 0,27 – 0,81), złożonego punktu końcowego dotyczącego zachorowalności i umieralności noworodków.  Odnotowano istotne statystycznie przewagę progesteronu vs. placebo zmniejszenie następujących punktów końcowych: złożony punkt końcowy – zachorowalność i umieralność noworodków: RR=0,59 (95% CI, 0,38 – 0,91); masa urodzeniowa &lt; 1500g: RR=0,52 (95% CI, 0,34 – 0,81); przyjęcie na oddział intensywnej terapii i opieki noworodka: RR=0,67 (95% CI, 0,50 – 0,91)  Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zmniejszeniu ryzyka porodu przedwczesnego &lt; 37 tygodniem ciąży oraz w przypadku pozostałych drugorzędowych punktów końcowych.</p>
<b>Wnioski autorów przeglądu systematycznego dla substancji czynnej progesteronum</b>
<p>Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego w okresie ≤ 34 tygodniem ciąży u kobiet z ciążą pojedynczą i wykazaną w badaniu dopochwowym USG długością szyjki macicy w drugim trymestrze CL ≤ 25mm. Autorzy przeglądu wskazują na konieczność wprowadzenia powszechnych badań dopochwowego USG szyjki macicy pomiędzy 18 a 24 tygodniem u kobiet z ciążą pojedynczą i oferowania progesteronu aplikowanego dopochwowo dla kobiet, u których wykazano CL ≤ 25mm, niezależnie od historii występowania porodu przedwczesnego, w celu profilaktyki porodu przedwczesnego oraz redukcji zachorowalności i umieralności noworodków.</p>

## 3.2. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

### 3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL Luteina 2013 (100 mg), ChPL Luteina 2007 (50 mg)

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (wg ChPL Luteina 2013 100mg):

Przed rozpoczęciem leczenia progesteronem, należy przeprowadzić badanie ginekologiczne i palpacyjne badanie piersi.

Pacjentki z depresją powinny być pod szczególną kontrolą, ponieważ progesteron może nasilać objawy choroby.

Progesteron może powodować zatrzymywanie płynów w organizmie, dlatego pacjentki ze schorzeniami, których objawy mogą być nasilone w wyniku retencji płynów (np. padaczka, migrena, astma, zaburzenia czynności serca lub nerek) wymagają uważnej obserwacji.

Progesteron należy stosować ostrożnie u pacjentek z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

Progesteron może powodować obniżenie wrażliwości na insulinę, dlatego pacjentki z cukrzycą lub zdiagnozowaną insulinoopornością powinny być uważnie obserwowane.

Duże dawki progesteronu należy stosować ostrożnie u pacjentek z tendencją do tworzenia się zakrzepów.

Należy poinformować pacjentki o konieczności zgłaszania zauważonych zmian w piersiach.

Produkt Luteina nie wykazuje skuteczności antykoncepcyjnej. W przypadku przyjmowania progesteronu ze wskazań innych niż związane z prokreacją należy równocześnie stosować środki antykoncepcyjne.

#### Działania niepożądane (wg ChPL Luteina 2013 100 mg):

Podczas stosowania progesteronu, który jest identyczny z hormonem endogennym, działania niepożądane występują sporadycznie.

Zaburzenia układu nerwowego:

- Senność.
- Bóle i zawroty głowy.
- Zaburzenia koncentracji i uwagi.
- Uczucie lęku.
- Stany depresyjne.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

- Zaburzenia dotyczące pochwy (podrażnienie, świąd, upławy).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (wg ChPL Luteina 2007 50 mg):

Progesteron jako endogenny hormon na ogół nie powoduje działań niepożądanych, za wyjątkiem objawów występujących w przypadku jego przedawkowania.

W ramach klasyfikacji układów narządowych, działania niepożądane wymieniono według częstości występowania (liczby pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie reakcji), według poniższej skali: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10,000$ ).

**Tabela 15. Działania niepożądane wywołane stosowaniem progesteronum na podstawie ChPL Luteina 2007 50 mg**

Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	senność; bóle i zawroty głowy
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	zaburzenia koncentracji i uwagi, uczucie lęku, depresja

**Dzieci i młodzież (wg CHPL Luteina 2007 50 mg, CHPL Luteina 2013 100 mg):**

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Luteina, tabletki dopochwowe u dzieci i młodzieży.

Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania (wg ChPL Luteina 2013 100 mg):

Niska częstość i umiarkowane nasilenie działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych pozwala stwierdzić, że progesteron charakteryzuje się wysokim poziomem bezpieczeństwa.

### 3.3. Ograniczenia

Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim i polskim.

## 4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację Raportu AOTMiT-OT-434-5/2015.

Poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną progesteronum<sup>1</sup>, określonych zleceniem MZ, dostępnych w w ramach katalogu A1, z wyszczególnieniem wskazań pozarejestacyjnych.

Produkty zawierające substancję czynną progesteronum są obecnie wydawane pacjentom za odpłatnością ryczałtową w ramach katalogu A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach grupy limitowej 65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo.

**Tabela 16. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancję czynną progesteronum na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r.**

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS (zł)
Progesteronum	Luteina, tabletki dopochwowe, 50 mg, 30 szt., 5909990569380	65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	21,6	22,68	28,58	25,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt	5,84
	Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg, 30 szt., 5909991076207		43,2	45,36	54,4	51,88				6,08
	Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg, 60 tabl., 5909991103231		86,4	90,72	103,76	103,76				7,11

SC – substancja czynna; ZO – zawartość opakowania; UCZ – Urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; CD – Cena detaliczna; WLF – Wysokość limitu finansowania; PO – Poziom odpłatności; WDS – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

<sup>1</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych](#) (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.51)

#### 4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym

W poniższej tabeli przedstawiono wydatki płatnika publicznego poniesione na leki uwzględnione w zleceniu MZ, zawierające substancję czynną progesteronum, w ramach katalogu A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w latach 2015–2016 we wszystkich refundowanych wskazaniach (rejestracyjnych i pozarejestacyjnych). Poniższe dane zostały przekazane z NFZ pismem znak DGL.036.28.2017 2017.21012.MB z 24.04.2017 r.

Łączny koszt refundacji progesteronum we wszystkich refundowanych wskazaniach w 2015 r. wynosił ok. 24,2 mln zł (176,8 tys. pacjentów), a w 2016 r. ok. 26,7 mln zł (193,4 tys. pacjentów). Całkowite koszty refundacji poniesione w latach 2015-2016 przez płatnika publicznego na substancję czynną progesteronum we wszystkich możliwych wskazaniach wynosiły ok. 50,9 mln zł u 370,2 tys. pacjentów.

**Tabela 17. Liczba pacjentów stosujących substancję czynną progesteronum oraz koszty jej finansowania w refundacji aptecznej u pacjentów w latach 2015-2016 z podziałem na kody EAN we wszystkich refundowanych wskazaniach [NFZ, pismo znak: DGL.036.28.2017 2017.21012.MB z 24.04.2017 r.].**

KOD EAN; produkt leczniczy	Rok			
	2015		2016	
	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)
5909990569380; Luteina, tabletki dopochwowe, 50 mg, 30 tabl.				
5909991076207; Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg, 30 tabl.				
5909991103231; Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg, 60 tabl.				
<b>Suma końcowa</b>				

Analizując sprzedaż produktu leczniczego Luteina w latach 2015 – 24,2 mln zł, 2016 – 26,7 mln i odnosząc ją do danych refundacyjnych z uprzedniego raportu (nr AOTMiT-OT-434-5/2015) za rok 2014 – 20,7 mln zł, zaobserwowano wzrost wartości sprzedaży odpowiednio w 2015 r. o ok. 17%, w 2016 r. o ok. 29% względem 2014 r. Wartość sprzedaży w 2016 r. wzrosła o ok. 10% w porównaniu z 2015 r.

## 5. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793, z późn. zm.), dnia 01.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem:

- skuteczności klinicznej i praktycznej,
- bezpieczeństwa stosowania,
- relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- istnienia alternatywnej technologii medycznej (w rozumieniu ustawy o świadczeniach) oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej: progesteronum, w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym:

- Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.

### Dodatkowe informacje:

We wskazaniu pozarejestacyjnym – profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym – substancja czynna progesteronum była oceniana w Agencji w maju 2015 r.; raport nr AOTMiT-OT-434-5/2015 pt. „Luteina, progesteron we wskazaniu: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym” – opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania Agencji nr AOTMiT-OT-434-5/2015.

### Problem zdrowotny

Za poród przedwczesny uznaje się poród, który następuje po 22., a przed 37. tygodniem ciąży. Jest on przyczyną ok. 70% zgonów noworodków nieobarczonych wadami wrodzonymi. Z wcześniactwem łączą się powikłania takie jak: zespół niewydolności oddechowej, krwawienia dokomorowe, leukomalacja, martwicze zapalenie jelit, dysplazja oskrzelowo-płucna, opóźniony rozwój umysłowy i retinopatia wcześniacza. Ryzyko porażenia mózgowego jest 40 razy większe u wcześniaków niż u noworodków donoszonych.

Na podstawie danych z GUS w 2015 roku 26 609 noworodków urodziło się w okresie pomiędzy 22. a 37. tygodniem ciąży, co stanowiło 7,2% wszystkich porodów.

### Oceniana technologia medyczna

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: **progesteronum**, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych:

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Progesteronum	Luteina, tabletki dopochwowe, 50 mg	30 tabl.	5909990569380
	Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg	30 tabl.	5909991076207



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
	Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg	60 tabl.	5909991103231

### Podsumowanie technologii alternatywnych

Oprócz progesteronu podawanego dopochwowo wg odnalezionych wytycznych (w tym 2 rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2014 i 2015 r. cytowane w uprzednim raporcie Agencji) we wskazaniu profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym stosowane są: leki tokolityczne, szew okrężny szyjki macicy, kortykosteroidy oraz siarczan magnezu (antybiotyki nie są rekomendowane).

Wg opinii ekspertów alternatywnymi technologiami stosowanymi w profilaktyce porodu przedwczesnego są: założenie szwu szyjkowego lub pessarium i dodatkowo iniekcje domięśniowe kapronianu 17-hydroksyprogesteronu (17-OHPC), podawanie kwasu acetylosalicylowego (ASA), heparyn drobnocząsteczkowych w połączeniu z ASA oraz podawanie preparatów przeciwzapalnych do pochwy. Szczegółowe opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych do stosowania progesteronu w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym zostały zamieszczone w tabeli nr 8.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki 8 przeglądów systematycznych, w tym:

- 2 przeglądy porównujące progesteron, szew szyjkowy i pessarium szyjkowe odpowiednio u kobiet w ciąży jedнопłodowej (Jarde 2017 a) i bliźniaczej (Jarde 2017 b) w prewencji porodu przedwczesnego:

#### Jarde 2017 a

Wyniki badań dla punktów pierwszorzędowych:

Wyniki w podgrupie z uwzględnieniem rodzaju progesteronu: naturalny (droga podania: dopochwowo lub doustnie) i syntetyczny 17-OHPC (droga podania: domięśniowo):

Stwierdzono istotną statystycznie redukcję występowania PTB < 34 tygodniem ciąży na korzyść progesteronu vs. grupa kontrolna: OR=0,38 (95% CrI, 0,19 – 0,69), NNT=8, niska jakość dowodów.

Odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie PTB < 37 tygodniem ciąży:

- na korzyść progesteronu vs. grupa kontrolna OR=0,54 (95% CrI, 0,36 – 0,76), NNT=8, umiarkowana jakość dowodów;

- na korzyść 17-OHPC vs. grupa kontrolna OR=0,65 (95% CrI, 0,42 – 0,96), NNT=11, umiarkowana jakość dowodów.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy progesteronem naturalnym w porównaniu z progesteronem syntetycznym w odniesieniu do badanych punktów końcowych: PTB < 34 tygodniem ciąży – p=0,25; PTB < 37 tygodniem ciąży – p=0,48.

Wnioski:

Ostatecznie, w wyniku przeglądu i metaanalizy sieciowej autorzy stwierdzili, że progesteron (w szczególności progesteron naturalny) wydaje się być skuteczniejszą interwencją w porównaniu z pessarium szyjkowym i szwem okrężnym u kobiet w ciąży jedнопłodowej z ryzykiem PTB, w szczególności u kobiet z historią PTB. Autorzy sugerują, mimo zróżnicowanej jakości dowodów (od bardzo niskiej do wysokiej), że progesteron (bez względu na rodzaj) zmniejsza pierwszorzędowe punkty końcowe: PTB <34 i < 37 tygodnia ciąży oraz drugorzędowe punkty końcowe np. umieralność noworodków.

#### Jarde 2017 b

Wyniki badań dla punktów pierwszorzędowych

Wyniki w podgrupie oceniającej skuteczność progesteronu dopochwowego:

Nie stwierdzono istotnej statystycznie redukcji występowania PTB < 34 tygodniem ciąży na korzyść progesteronu vs. grupa kontrolna: RR=0,82 (95% CI, 0,64 – 1,05), włączono 7 badań, n=1751 kobiet, heterogeniczność: I<sup>2</sup>=36%.

Wnioski:



Ostatecznie, w wyniku przeglądu i metaanalizy autorzy stwierdzili, że żadna z porównywanych interwencji (progesteron, pessarium szyjkowe, szew okrężny) u kobiet w ciąży bliźniaczej z ryzykiem PTB, w szczególności u kobiet z historią PTB nie zmniejsza w sposób istotny statystycznie badanych pierwszorzędowych punktów końcowych (PTB < 34 i < 37 tygodniem ciąży, umieralność noworodków). Autorzy raportowali istotną statystycznie poprawę kilku drugorzędowych punktów końcowych na korzyść progesteronu stosowanego dopochwowo (zmniejszenie niskiej masy urodzeniowej < 1500g, redukcja wentylacji mechanicznej oraz nieznaczna redukcja cięć cesarskich).

- 2 przeglądy oceniające 17-OHPC stosowany domięśniowo w porównaniu z progesteronem stosowanym p.v. w profilaktyce spontanicznego przedwczesnego porodu (SPTB) u pacjentek, u których występował wcześniej SPTB (Oler 2017, Saccone 2017, do przeglądów włączono te same badania):

#### **Oler 2017**

##### Wyniki badań dla punktów pierwszorzędowych

##### Wyniki ogółem:

Stwierdzono istotną statystycznie niższą częstość występowania porodu przed 34 tygodniem ciąży na korzyść progesteronu vs. 17-OHPC (19,3% w grupie VP vs. 26,7% w grupie 17-OHPC); RR=0,71 (95% CI, 0,53 – 0,95).

##### Wnioski:

Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że skuteczność progesteronu stosowanego dopochwowo może być lepsza w porównaniu z 17-OHPC stosowanym domięśniowo. Autorzy wskazali na potrzebę przeprowadzenia dalszych przedmiotowych badań RCT.

#### **Saccone 2017**

##### Wyniki badań dla punktów pierwszorzędowych

##### Wyniki ogółem:

Stwierdzono istotną statystycznie niższą częstość występowania STPB < 34 tygodnia ciąży na korzyść progesteronu vs. 17-OHPC (17,5% w grupie progesteronu vs. 25,0% w grupie 17-OHPC); RR=0,71 (95% CI, 0,53 – 0,95); 3 badania; liczba pacjentek n=680 (grupa otrzymująca progesteron n=348, grupa otrzymująca 17-OHPC n=332); odnotowano niską jakość dowodów.

##### Wnioski:

Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu dopochwowo w porównaniu z 17-OHPC domięśniowym zmniejsza ryzyko STPB u kobiet z ciążą pojedynczą z wcześniejszymi przypadkami STPB. Autorzy przeglądu sugerują oferowanie 250mg 17-OHPC domięśniowo tygodniowo lub 90-200mg progesteronu dopochwowo dziennie i rozpoczęcie leczenia między 16 aż do 36 tygodnia ciąży lub do rozwiązania w celu zapobiegania STPB. Autorzy wskazują na niską lub bardzo niską jakość dowodów, co może spowodować, że skuteczność leczenia będzie inna od oszacowanych wyników.

- 2 przeglądy porównujące progesteron p.v. z placebo/brakiem leczenia w zapobieganiu przedwczesnemu porodowi oraz zachorowalności i śmiertelności okołoporodowej u kobiet w ciąży bliźniaczej (Romero 2016) i pojedynczej (Romero 2017), u których w badaniu dopochwowym USG długość szyjki macicy (CL)  $\leq$  25mm:

#### **Romero 2017**

##### Wyniki badań dla punktów pierwszorzędowych

##### Wyniki ogółem:

Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego < 33 tygodniem ciąży na korzyść progesteronu vs. placebo (31,4% w grupie progesteronu vs. 43,1% w grupie placebo); RR=0,69 (95% CI, 0,51 – 0,93); p=0,01; I<sup>2</sup>=0%; 6 badań; liczba pacjentek n=303 (grupa otrzymująca progesteron n=159, grupa otrzymująca placebo n=144); umiarkowana jakość dowodów.

##### Wnioski:

Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu dopochwowo u kobiet w ciąży bliźniaczej i z wykazaną w dopochwowym USG skróconą szyjką macicy w drugim trymestrze ciąży zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego zachodzącego w okresie od <30 do < 35 tygodniem ciąży oraz redukuje

umieralność noworodków i inne punkty końcowe związane z zachorowalnością noworodków, bez wyraźnego szkodliwego wpływu na rozwój neurologiczny w wieku dziecięcym.

### **Romero 2016**

#### Wyniki badań dla punktów pierwszorzędowych

##### Wyniki ogółem:

Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego  $\leq 34$  tygodnia ciąży lub umieralności płodu na korzyść progesteronu vs. placebo (18,1% w grupie progesteronu vs. 27,5% w grupie placebo); RR=0,66 (95% CI, 0,52 – 0,83); p=0,0005; I<sup>2</sup>=0%; 5 badań; liczba pacjentek n=974 (grupa otrzymująca progesteron n=498, grupa otrzymująca placebo n=476); NNT=11 (95% CI, 8 – 21).

##### Wyniki w podgrupach:

Znaczące statystycznie zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego  $\leq 34$  tygodnia ciąży lub umieralności płodu na korzyść progesteronu vs. placebo stwierdzono zarówno w grupie pacjentek otrzymujących progesteron w dawce 90-100mg / dobę (w postaci żelu lub czopka): RR=0,62 (95% CI, 0,42 – 0,91); I<sup>2</sup>=0%; 3 badania, liczba pacjentek n=497 (grupa otrzymująca progesteron n=251, grupa otrzymująca placebo n=246) jak i w dawce 200mg / dobę (w postaci kapsułek): RR=0,69 (95% CI, 0,51 – 0,92); I<sup>2</sup>=0%; 2 badania, liczba pacjentek n=477 (grupa otrzymująca progesteron n=247, grupa otrzymująca placebo n=230).

##### Wnioski:

Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego w okresie  $\leq 34$  tygodniem ciąży u kobiet z ciążą pojedynczą i wykazaną w badaniu dopochwowym USG długością szyjki macicy w drugim trymestrze CL  $\leq 25$ mm. Autorzy przeglądu wskazują na konieczność wprowadzenia powszechnych badań dopochwowego USG szyjki macicy pomiędzy 18 a 24 tygodniem u kobiet z ciążą pojedynczą i oferowania progesteronu aplikowanego dopochwowo dla kobiet, u których wykazano CL  $\leq 25$ mm, niezależnie od historii występowania porodu przedwczesnego, w celu profilaktyki porodu przedwczesnego oraz redukcji zachorowalności i umieralności noworodków.

- 1 przegląd oceniający skuteczność progesteronu (różne rodzaje, drogi podania i dawki) w porównaniu z placebo w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu (PTB) (Ahn 2016):

### **Ahn 2016**

#### Wyniki badań dla punktów pierwszorzędowych

##### Wyniki dla grupy I (VP, ciąża pojedyncza):

Śmiertelność noworodków wystąpiła w 10 z 585 badanych przypadków w grupie otrzymującej progesteron dopochwowo i w 14 z 564 w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w umieralności noworodków w grupie v.p. w porównaniu z grupą placebo: RR=0,69 (95% CI, 0,31 – 1,54).

##### Wyniki dla grupy III (VP, ciąża mnoga):

Śmiertelność noworodków wystąpiła w 59 z 2236 badanych przypadków w grupie otrzymującej progesteron dopochwowo i w 75 z 209 w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w umieralności noworodków w grupie v.p. w porównaniu z grupą placebo: RR=0,96 (95% CI, 0,51 – 1,8).

##### Wnioski:

Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu (niezależnie od pochodzenia i drogi podania) nie wpływa na umieralność noworodków zarówno w przypadku ciąż pojedynczych, jak i mnogich, zagożonych porodem przedwczesnym, zatem VP i 17-OHPC mogą być bezpiecznie stosowane u kobiet w okresie przedporodowym, z zastrzeżeniem dotyczącym ograniczonego stosowania 17-OHPC przed 20-24 tygodniem ciąży. Autorzy nie odnaleźli dowodów sugerujących zmianę dotychczasowych wytycznych klinicznych odnośnie stosowania naturalnego progesteronu.

- 1 przegląd porównujący progesteron z nifedypiną/placebo w terapii tokolitycznej po zahamowaniu zagrażającego przedwczesnego porodu u kobiet z podwyższonym ryzykiem porodu przedwczesnego (Ding 2016):

### **Ding 2016**

#### Wyniki badań dla punktów końcowych:

### Wyniki oceniające skuteczność progesteronu vs. placebo/brak leczenia:

Stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie liczby tygodni ciąży w momencie porodu na korzyść progesteronu vs. placebo/brak leczenia: SMD=1,64 (95% CI, 1,21 – 2,02);  $p < 0,00001$ ; 4 badania, liczba pacjentek  $n=296$  (grupa otrzymująca progesteron  $n=151$ , grupa otrzymująca placebo/brak leczenia  $n=141$ ).

Raportowano istotne statystycznie przedłużenie ciąży w dniach na korzyść progesteronu vs. placebo/brak leczenia: SMD=11,05 (95% CI, 4,76 – 17,33);  $p=0,0006$ ; 4 badania, pacjentek  $n=296$  (grupa otrzymująca progesteron  $n=151$ , grupa otrzymująca placebo/brak leczenia  $n=141$ ).

Odnotowano istotną statystycznie mniejszą liczbę porodów przed 37 tygodniem ciąży z przewagą progesteronu vs. placebo/brak leczenia: RR=0,63 (95% CI, 0,47 – 0,83);  $p=0,001$ ; 2 badania, liczba pacjentek  $n=173$  (grupa otrzymująca progesteron  $n=88$ , grupa otrzymująca placebo/brak leczenia  $n=85$ ).

Stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie masy urodzeniowej na korzyść progesteronu vs. placebo/brak leczenia: SMD=317,71 (95% CI, 174,89 – 460,53);  $p < 0,00001$ ; 4 badania, liczba pacjentek  $n=296$  (grupa otrzymująca progesteron  $n=151$ , grupa otrzymująca placebo/brak leczenia  $n=141$ ).

W przypadku pozostałych punktów końcowych związanych z noworodkami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą interwencji i grupą kontrolną.

### Wnioski:

Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu w terapii tokolitycznej po zahamowaniu zagrażającego przedwczesnego porodu może być zasadne u pacjentek, które miały epizody zagrażającego przedwczesnego porodu.

### **Podsumowanie rekomendacji klinicznych**

Do opracowania włączono łącznie 8 najnowszych rekomendacji dotyczących profilaktyki i leczenia ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym (SMFM 2017, CNGOF 2016, FIGO 2016, Orzechowski 2016, RANZCOG 2016, AHRQ 2015, NICE 2015 i WHO 2015). Wytyczne SMFM 2017, CNGOF 2016, FIGO 2016, RANZCOG 2016, NICE 2015 i WHO 2015 powstały na podstawie przeglądu systematycznego badań oraz konsensusu eksperckiego; wytyczne AHRQ 2015 powołują się na zalecenia NICE 2015 (stanowią ich streszczenie), natomiast wytyczne Orzechowski 2016 zostały opracowane na podstawie przeglądu badań i konsensusu eksperckiego. Wytyczne SMFM 2017 i Orzechowski 2016 zalecają stosowanie u kobiet w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym z historią PTB stosowanie 17-OHPC, natomiast w populacji kobiet zagrożonych PTB, ale bez wcześniejszych przypadków PTB sugerują stosowanie progesteronu p.v. Wg wytycznych CNGOF 2016 jedyną populacją, w której zaleca się leczenie progesteronem p.v., są kobiety w ciąży bez historii porodu przedwczesnego, które mają długość szyjki macicy mniejszą niż 20mm. Zalecenia FIGO 2016 wskazują na wykorzystanie dopochwowego USG w badaniu długości szyjki macicy oraz stosowanie progesteronu dopochwowo w profilaktyce porodu przedwczesnego. Wytyczne RANZCOG 2016, NICE 2015 oraz AHRQ 2015 pozytywnie odnoszą się do zastosowania progesteronu w profilaktyce i leczeniu ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym, natomiast wytyczne WHO 2015 nie rekomendują stosowania leków tokolitycznych w związku

z porodem przedwczesnym w celu poprawy punktów końcowych dotyczących noworodków. W uprzednim raporcie Agencji odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących postępowania w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym, w tym 2 rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG) z 2014 i 2015 r., rekomendacje belgijską KCE z 2014 r., amerykańską AHRQ z 2012 r. oraz knadyjską SOGC z 2008 r. W wyniku przeglądu stron internetowych PTG, KCE i SOGC nie odnaleziono zaktualizowanych lub nowych wersji rekomendacji.

### **Dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL**

#### Działania niepożądane (wg ChPL Luteina 2013 100 mg):

Podczas stosowania progesteronu, który jest identyczny z hormonem endogennym, działania niepożądane występują sporadycznie.

Zaburzenia układu nerwowego: senność, bóle i zawroty głowy, zaburzenia koncentracji i uwagi, uczucie lęku, stany depresyjne.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: zaburzenia dotyczące pochwy (podrażnienie, świąd, upławy).

### **Aktualny stan finansowania ze środków publicznych**

Produkty zawierające substancję czynną progesteronum są obecnie wydawane pacjentom za odpłatnością ryczałtową w ramach katalogu A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach grupy limitowej 65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo.

#### Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym

W poniższej tabeli przedstawiono wydatki płatnika publicznego poniesione na leki uwzględnione w zleceniu MZ, zawierające substancję czynną progesteronum, w ramach katalogu A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w latach 2015–2016 we wszystkich możliwych wskazaniach (rejestracyjnych i pozarejestacyjnych). Poniższe dane zostały przekazane z NFZ pismem znak DGL.036.28.2017 2017.21012.MB z 24.04.2017 r.

Łączny koszt refundacji progesteronum we wszystkich możliwych wskazaniach w 2015 r. wynosił ok. 24,2 mln zł (176,8 tys. pacjentów), a w 2016 r. ok. 26,7 mln zł (193,4 tys. pacjentów). Całkowite koszty refundacji poniesione w latach 2015-2016 przez płatnika publicznego na substancję czynną progesteronum we wszystkich możliwych wskazaniach wynosiły ok. 50,9 mln zł u 370,2 tys. pacjentów.

Tabela 18. Liczba pacjentów stosujących substancję czynną progesteronum oraz koszty jej finansowania w refundacji aptecznej u pacjentów w latach 2015-2016 z podziałem na kody EAN we wszystkich możliwych wskazaniach [NFZ, pismo znak: DGL.036.28.2017 2017.21012.MB z 24.04.2017 r.].

KOD EAN; produkt leczniczy	Rok			
	2015		2016	
	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)
5909990569380; Luteina, tabletki dopochwowe, 50 mg, 30 tabl.				
5909991076207; Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg, 30 tabl.				
5909991103231; Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg, 60 tabl.				
<b>Suma końcowa</b>				

## 6. Źródła

- Ahn 2017** Ahn KH, Bae NY, Hong SC, Lee JS, Lee EH, Jee HJ et al. The safety of progestogen in the prevention of preterm birth: meta-analysis of neonatal mortality. *J Perinat Med* 2017; 45: 11-20.
- AHRQ 2015** National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline summary: Preterm labour and birth. In: National Guideline Clearinghouse (NGC) [Web site]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2015 Nov 20. [cited 2017 May 08]. Available: <https://guideline.gov>
- ChPL Luteina 2007** Charakterystyka Produktu Leczniczego Luteina 50mg 2007
- ChPL Luteina 2013** Charakterystyka Produktu Leczniczego Luteina 100mg 2013
- CNGOF 2016** Sentilhes L, Senat MV, Ancel PY, Azria E, Benoist G, Blanc J et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 210: 217-24.
- Ding 2016** Ding MX, Luo X, Zhang XM, Bai B, Sun JX, Qi HB. Progesterone and nifedipine for maintenance tocolysis after arrested preterm labor: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016; 55: 399-404.
- FIGO 2015** Di Renzo GC. Best practice in maternal-fetal medicine. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2015; 128: 80-2
- GUS** GUS Baza Demografia 2015 Urodzenia według okresu trwania ciąży oraz wagi noworodka przy urodzeniu <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>
- Jarde 2017a** Jarde A, Lutsiv O, Park CK, Beyene J, Dodd JM, Barrett J et al. Effectiveness of Progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG* 2017
- Jarde 2017b** Jarde A, Lutsiv O, Park CK, Barrett J, Beyene J, Saito S et al. Preterm birth prevention in twin pregnancies with Progesterone, pessary, or cerclage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2017
- NICE 2015** National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Preterm labour and birth. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 Nov 20. 24 p. (NICE guideline; no. 25).
- Oler 2017** Oler E, Eke AC, Hesson A. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing 17alpha-hydroxyProgesterone caproate and vaginal Progesterone for the prevention of recurrent spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2017
- Orzechowski 2016** Orzechowski KM, Boelig RC, Berghella V. Cervical Length Screening in Asymptomatic Women at High Risk and Low Risk for Spontaneous Preterm Birth. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59: 241-51.
- RANCOG 2016** UNDER REVIEW -Progesterone: Use in the Second Trimester and Third Trimester of Pregnancy (C-Obs 29b) /Statements-Guidelines/Obstetrics/Progesterone-Use-in-the-Second-Trimester-and-Thir 7/09/2016 3:23:06 PM
- Romero 2016** Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da FE et al. Vaginal Progesterone decreases preterm birth <math>\leq</math> 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 308-17
- Romero 2017** Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E et al. Vaginal Progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 303-14.
- Saccone 2017** Saccone G, Khalifeh A, Elimian A, Bahrami E, Chaman-Ara K, Bahrami MA et al. Vaginal Progesterone vs intramuscular 17alpha-hydroxyProgesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 315-21
- SMFM 2017** SMFM Statement: The choice of progestogen for the prevention of preterm birth in women with singleton pregnancy and prior preterm birth. OB-GYN, Sub-specialist, Certified Nurse Midwife and Laborist Obstetric Complications SMFM Statement, SMFM Publications Committee 2017
- WHO 2015** WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/183037/1/9789241508988\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/183037/1/9789241508988_eng.pdf)

## 7. Załączniki

### 7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

#### 7.1.1. Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym

PUBMED 11.04.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
#26	Search (((((((birth*[Title/Abstract] OR labour[Title/Abstract] OR labor[Title/Abstract] OR delivery[Title/Abstract])) AND ((premat[Title/Abstract] OR preterm[Title/Abstract]))) OR "Premature Birth"[Mesh])) AND ((progesterone[Title/Abstract] OR "Progesterone"[Mesh]) Filters: Publication date from 2015/01/01	263
#20	Search (((((((birth*[Title/Abstract] OR labour[Title/Abstract] OR labor[Title/Abstract] OR delivery[Title/Abstract])) AND ((premat[Title/Abstract] OR preterm[Title/Abstract]))) OR "Premature Birth"[Mesh])) AND ((progesterone[Title/Abstract] OR "Progesterone"[Mesh])	1356
#19	Search (((((((birth*[Title/Abstract] OR labour[Title/Abstract] OR labor[Title/Abstract] OR delivery[Title/Abstract])) AND ((premat[Title/Abstract] OR preterm[Title/Abstract]))) OR "Premature Birth"[Mesh]	58862
#18	Search (((((((birth*[Title/Abstract] OR labour[Title/Abstract] OR labor[Title/Abstract] OR delivery[Title/Abstract])) AND ((premat[Title/Abstract] OR preterm[Title/Abstract])	56740
#17	Search ((birth*[Title/Abstract] OR labour[Title/Abstract] OR labor[Title/Abstract] OR delivery[Title/Abstract]	663192
#16	Search delivery[Title/Abstract]	354028
#15	Search labor[Title/Abstract]	68325
#14	Search labour[Title/Abstract]	26858
#13	Search birth*[Title/Abstract]	282338
#11	Search (premat[Title/Abstract] OR preterm[Title/Abstract]	150029
#10	Search preterm[Title/Abstract]	56910
#9	Search premat[Title/Abstract]	102856
#7	Search "Premature Birth"[Mesh]	9411
#5	Search (progesterone[Title/Abstract] OR "Progesterone"[Mesh]	102967
#4	Search progesterone[Title/Abstract]	77244
#3	Search "Progesterone"[Mesh]	66642

MEDLINE 11.04.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp progesterone/	61370
2	progesterone.ab,ti.	68599
3	1 or 2	88792
4	exp premature labor/	38624
5	premat[ab,ti.	109110
6	preterm.ab,ti.	74791
7	5 or 6	171672
8	labor.ab,ti.	54862
9	labour.ab,ti.	30818
10	"birth*" .ab,ti.	301009
11	delivery.ab,ti.	428385
12	8 or 9 or 10 or 11	732809
13	7 and 12	71375
14	4 or 13	80474
15	3 and 14	2209



ID	Kwerenda	Trafienia
16	limit 15 to yr="2015 -Current"	573

## COCHRANE 11.04.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Progesterone] explode all trees	2477
#2	progesterone	5202
#3	#1 or #2	6081
#4	MeSH descriptor: [Premature Birth] explode all trees	542
#5	premature	12825
#6	preterm	8825
#7	#5 or #6	16641
#8	birth*	20212
#9	labour	4923
#10	labor	8535
#11	delivery	29076
#12	#8 or #9 or #10 or #11	48887
#13	#7 and #12	8550
#14	#13 or #4	8550
#15	#14 and #3	414
#16	#14 and #3 Publication Year from 2015 to 2017	137

## 7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 19. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Azad K, Mathews J. Preventing newborn deaths due to prematurity. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2016; 36: 131-44.	Przegląd autorski badań.
Azria E. [The use of progestatives for the prevention of spontaneous preterm birth]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2016; 45: 1280-98.	Publikacja w języku francuskim.
Brosens I. Neonatal menstruation explains epidemiological links between fetomaternal conditions and adolescent endometriosis. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders 2015; 7: 51-5	Przegląd autorski badań.
Chaman-Ara K. Efficacy of Progesterone therapy in the prevention of preterm labor in women with mixed risk-factors: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Erciyas Tip Dergisi 2016; 38: 48-52	Przegląd systematyczny i metaanaliza – nie podano oddzielnych wyników w zależności od rodzaju progesteronu i drogi podania.
Colicchia LC, Simhan HN. Optimizing Subsequent Pregnancy Outcomes for Women with a Prior Preterm Birth. Am J Perinatol 2016; 33: 267-75.	Opinia ekspercka.
Collins A, Shennan A. A clinical opinion on how to manage the risk of preterm birth in twins based on literature review. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 29: 1125-30.	Przegląd autorski badań/wytycznych.
Conde-Agudelo A, Romero R. Vaginal Progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implications. Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 235-42.	Opinia ekspercka, przegląd autorski badań/wytycznych.
Davey MA, Watson L, Rayner JA, Rowlands S. Risk-scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015.	Przegląd systematyczny nie dotyczy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania progesteronu w celu zapobiegania PTB.
De ZD, De Ziegler D, ORCID: <a href="http://">http://</a> . Optimal uterine anatomy and physiology necessary for normal implantation and placentation. Fertility and Sterility 2016; 105: 844-54.	Przegląd autorski badań.
Dodd JM, Grivell RM, O'Brien CM, Deussen AR. Prenatal administration of	Protokół do przeglądu systematycznego.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a singleton pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017.	
Dodd JM, Grivell RM, O'Brien CM, Dowswell T, Deussen AR. Prenatal administration of progestogens for preventing preterm birth in women with a multiple pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016	Protokół do przeglądu systematycznego.
Eke AC, Chalaan T, Shukr G, Eleje GU, Okafor CI. A systematic review and meta-analysis of progestogen use for maintenance tocolysis after preterm labor in women with intact membranes. Int J Gynaecol Obstet 2016; 132: 11-6.	Przegląd systematyczny i metaanaliza – nie podano oddzielnych wyników w zależności od rodzaju progesteronu i drogi podania
Goodnight W. Clinical Application of Progesterone for the Prevention of Preterm Birth, 2016. Am J Perinatol 2016; 33: 253-7.	Opinia ekspercka.
Hamilton SA. Management of preterm labour. Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine 2016; 26: 12-9.	Opinia ekspercka.
Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Capmas P, Carcopino X, Costedoat-Chalumeau N et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 201: 18-26.	Wytyczne dotyczą postępowania z kobietami (w tym stosowania progesteronu), u których nastąpiła utrata ciąży, głównie w wyniku poronienia.
Koullali B. Risk assessment and management to prevent preterm birth. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 2016; 21: 80-8.	Przegląd autorski badań./wytycznych.
Medley N, Vogel JP, Care A, Alfirevic Z. Interventions during pregnancy to prevent spontaneous preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017	Protokół do przeglądu systematycznego.
Navathe R, Berghella V. Progesterone as a tocolytic agent for preterm labor: a systematic review. Curr Opin Obstet Gynecol 2016; 28: 464-9.	Publikacja niedostępna.
O'Brien JM, Lewis DF. Prevention of preterm birth with vaginal Progesterone or 17-alpha-hydroxyProgesterone caproate: a critical examination of efficacy and safety. Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 45-56.	Analiza wtórna badań.
Oyston C. Management of a woman with a previous spontaneous preterm birth. Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine 2016; 26: 101-7.	Przegląd autorski badań.
Prior M, Hibberd R, Asemota N, Thornton JG. Inadvertent P-hacking among trials and systematic reviews of the effect of progestogens in pregnancy? A systematic review and meta-analysis. BJOG 2017	Przegląd systematyczny i metaanaliza dotyczą błędów metodologicznych i nadużywania danych przez autorów przeglądów systematycznych i metaanaliz badających skuteczność stosowania progesteronu w ciąży.
Sarri G. Preterm labour: Summary of NICE guidance. BMJ (Online) 6283; 351: h6283.	Streszczenie wytycznych NICE 2015.
Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. BJOG 2015; 122: 27-37.	Metaanaliza ujęta w uprzednim raporcie Agencji.
Smith J, DeFranco EA. Tocolytics used as adjunctive therapy at the time of cerclage placement: a systematic review. J Perinatol 2015; 35: 561-5.	Przegląd systematyczny dotyczy skuteczności terapii uzupełniającej tokolitykami w trakcie stosowania metody badania szyjki macicy w celu profilaktyki porodu przedwczesnego.
Suhag A, Saccone G, Berghella V. Vaginal Progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. Am J Obstet Gynecol 2015; 213: 479-87	Przegląd systematyczny i metaanaliza ujęte w uprzednim raporcie Agencji.
Urquhart C, Currell R, Harlow F, Callow L. Home uterine monitoring for detecting preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017.	Przegląd systematyczny nie dotyczy skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w profilaktyce i leczeniu PTB.

### 7.3. Wykaz wcześniejszych opracowań Agencji

1. AOTMiT-OT-434-5/2015 pt. „Luteina, progesteron we wskazaniu: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym” – opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Data ukończenia: maj 2015 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Adamed Sp. z o. o.).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Adamed Sp. z o. o.