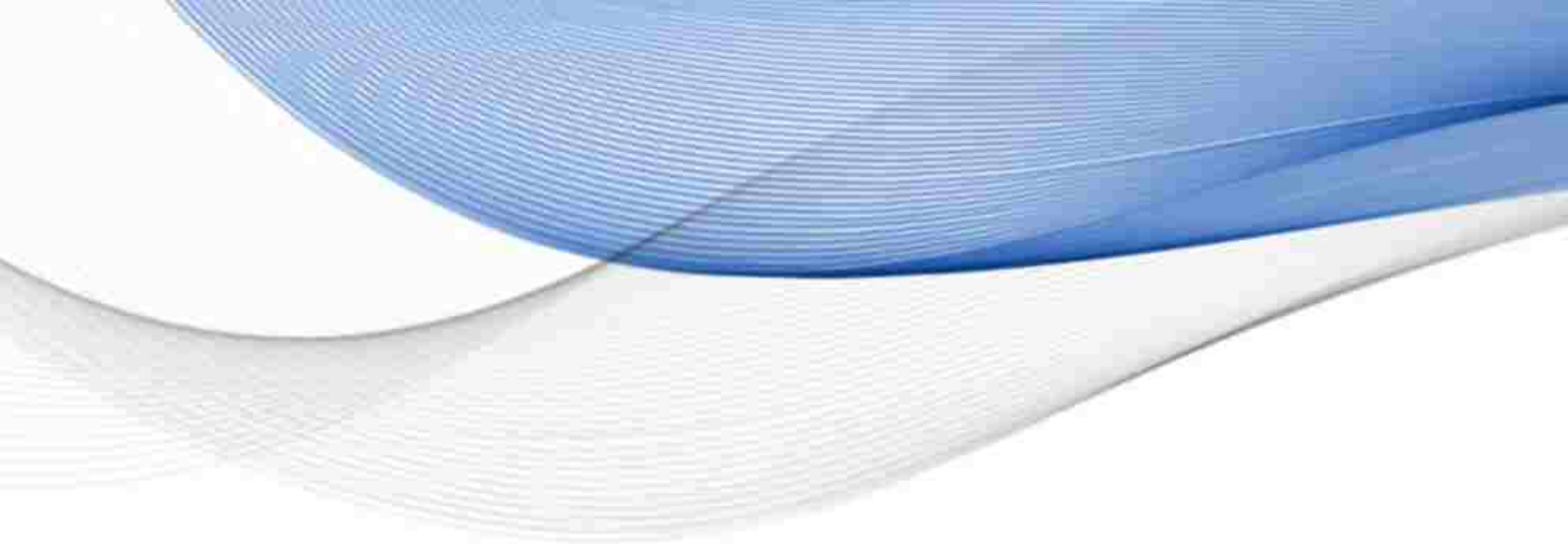




Prolutex®

(progesteron w postaci wstrzyknień podskórnych)
we wsparciu fazy lutealnej

Analiza kliniczna

Warszawa, 2026

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2a
01-517 Warszawa
tel. +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
Słowa kluczowe.....	15
1 Cel analizy klinicznej.....	16
2 Analiza problemu decyzyjnego	17
2.1 Dane epidemiologiczne	18
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	19
3 Metody	20
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	20
3.1.1 Kryteria włączenia	20
3.1.2 Kryteria wykluczenia	21
3.2 Strategie wyszukiwania badań	22
3.3 Selekcja informacji	22
3.4 Źródła danych.....	22
3.5 Ocena wiarygodności badań	23
3.6 Strategia ekstrakcji danych	24
3.7 Analiza statystyczna	24
4 Wyniki przeglądu systematycznego.....	25
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	25
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych	32
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	35
4.2.1 Metody badań randomizowanych	37
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	44
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	46
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	49
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	57
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania	60
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	62
5 Ocena skuteczności.....	64
5.1 Progesteron SC vs progesteron VS	66
5.1.1 Ciąża kliniczna	69
5.1.2 Ciąża biochemiczna	69
5.1.3 Ciąża utrzymująca się.....	70
5.1.4 Ciąża mnoga	71
5.1.5 Ciąża pozamaciczna	72
5.1.6 Utrata ciąży biochemicznej	72

5.1.7	Implantacja zarodka.....	73
5.1.8	Przedwczesne poronienie.....	73
5.1.9	Urodzenia żywe	74
5.1.10	Zabranie dziecka do domu.....	75
5.1.11	Stan noworodka	75
5.1.12	Satysfakcja uczestniczek	76
5.1.13	Samopoczucie uczestniczek	78
5.1.14	Ocena leczenia	79
5.2	Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS	79
5.2.1	Ciąża kliniczna	82
5.2.2	Ciąża biochemiczna	83
5.2.3	Urodzenia żywe	84
5.2.4	Przedwczesne poronienie.....	85
5.2.5	Poziom progesteronu	86
6	Ocena bezpieczeństwa	88
6.1	Progesteron SC vs progesteron VS	89
6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	94
6.1.2	Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów - inne niż ciężkie	96
6.1.3	Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów - ciężkie	99
6.1.4	Zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku	100
6.1.5	Poszczególne zdarzenia niepożądane - inne niż ciężkie	105
6.1.6	Poszczególne zdarzenia niepożądane - ciężkie	110
6.2	Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS	111
7	Analiza efektywności praktycznej	112
7.1	Progesteron SC vs progesteron VS	135
7.1.1	Aflatoonian 2021	135
7.1.2	Domirel 2023	135
7.1.3	Erden 2025	136
7.1.4	Melo 2022	136
7.1.5	Schütt 2021	137
7.1.6	Podsumowanie	137
7.2	Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS	138
7.2.1	Arik Alpcetin 2025	138
7.2.2	Alvarez 2021	138
7.2.3	Bozdag 2025	139
7.2.4	Gonzalez-Foruria 2023	140
7.2.5	Labarta 2022	140
7.2.6	Melo 2022	141
7.2.7	Ozcan 2022	141

7.2.8	Ozmen 2025	142
7.2.9	Ramos 2021	142
7.2.10	Sachs-Guedj 2025	143
7.2.11	Yarali 2021	144
7.2.12	Yazbeck 2025	144
7.2.13	Podsumowanie	145
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	146
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 146	
8.2	Europejska Agencja Leków	146
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	147
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	147
9	Ograniczenia	149
10	Dyskusja	153
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań	156
12	Wnioski	165
13	Aneks	167
13.1	Strategia wyszukiwania badań	167
13.2	Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2	169
13.3	Arkusz oceny wg skali Jadad	174
13.4	Arkusz oceny wg skali Cochrane	175
13.5	Spis badań włączonych	177
13.6	Spis badań wykluczonych	180
13.7	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	182
13.8	Refundowane technologie medyczne	190
13.9	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	191
	Spis rysunków	193
	Spis tabel	196
	Bibliografia	200

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AFC	<i>Antral Follicle Count</i>
ART	techniki wspomaganego rozrodu (ang. <i>assisted reproductive technology</i>)
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
E ₂	estradiol
FET	transfer zamrożonych zarodków
FSH	folikulotropina
GnRH	gonadoliberyna (ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
hCG	ludzka gonadotropina kosmówkowa
hFSH	ludzki hormon folikulotropowy
HMG	ludzka gonadotropina menopauzalna
HRT	hormonalna terapia zastępcza
ICSI	mikroiniekcja plemnika do komórki jajowej
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
IVF	zapłodnienie pozaustrojowe in vitro
IUI	inseminacja domaciczna
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
NNH _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
progesteron SC	progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych
progesteron VS	progesteron w postaci dopochwowej
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
rFSH	rekombinowany hormon folikulotropowy
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych (Prolutex®, [REDAKTOWANE]) u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej.

Zgodnie z praktyką kliniczną wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Prolutex® obejmuje wsparcie fazy lutealnej, jako część programu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu (ang. ART - *Assisted Reproductive Technology*) u kobiet, które nie mogą stosować produktów dopochwowych, nie tolerują ich lub u których ich stosowanie jest niewystarczające. Przyjęte w analizie klinicznej kryterium dotyczące populacji ma charakter rozszerzający względem wskazania wnioskowanego i obejmuje wsparcie fazy lutealnej u kobiet.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

U kobiet, które nie mogą stosować lub nie tolerują produktów dopochwowych, preparaty dopochwowe nie stanowią komparatora dla produktu leczniczego Prolutex®. Prolutex® ze względu na unikatowe cechy nie ma realnego komparatora (innego alternatywnego produktu). W związku z powyższym, w tej populacji kobiet alternatywą (komparatorem) dla progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych, jest stosowanie leku Prolutex® poza systemem refundacyjnym (komparator C1), co stanowi aktualną praktykę kliniczną. Z doświadczenia wynika, że progesteron we wstrzyknięciach podskórnych jest obecnie stosowany w pełnej odpłatności u [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Mając na uwadze, że rzeczywistym komparatorem we wnioskowanym wskazaniu jest produkt Prolutex® stosowany poza systemem refundacyjnym, rozszerzono zakres definicji komparatora tak, aby w analizie klinicznej móc ocenić skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji względem innej technologii. W ramach analizy klinicznej przedstawiono porównanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych z progesteronem w postaci produktów dopochwowych (komparator C2). Zgodnie z praktyką kliniczną u kobiet, u których samo podawanie progesteronu dopochwowego jest niewystarczające, do wsparcia fazy lutealnej za pomocą progesteronu dopochwowego można dodać produkt Prolutex®. W tej populacji kobiet w ramach analizy klinicznej przedstawiono porównanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo z progesteronem podawanym dopochwowo (komparator C2).

Metody

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 24 lutego 2026 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej, oraz progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej, u których stosowanie produktów dopochwowych jest niewystarczające. Poszukiwano także badań oceniających efektywność

praktyczną progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w populacji kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej.

Progesteron SC vs progesteron VS

Skuteczność i bezpieczeństwo progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej oceniano na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych: Salehpour 2021, Tehraninejad 2024, Baker 2014, Lockwood 2014. Celem badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych (Prolutex) w dawce 25 mg/d w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo (globulki dopochwowe Cyclogest 400 mg 2xd w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024, progesteron podawany dopochwowo Endometrin 100 mg/2xd w badaniu Baker 2014 oraz progesteron podawany dopochwowo Crinone żel 90 mg/d w badaniu Lockwood 2014) oraz progesteronem podawanym domięśniowo (50 mg/d; badanie Tehraninejad 2024).

Z uwagi na różnice metodologiczne włączonych badań (różne dawki i postaci komparatora [globulki dopochwowe 400 mg/2xd w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024, żel dopochwowy 90 mg/d w badaniu Lockwood 2014, wkładka dopochwowa 100 mg/2xd w badaniu Baker 2014], różne metody zapłodnienia pozaustrojowego [m.in. transfer w fazie bruzdkowania w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024 vs w fazie bruzdkowania lub blastocysty w zależności od lokalnych zwyczajów w badaniach Baker 2014 i Lockwood 2014]) odstąpiono od przeprowadzenia metaanaliz i wyniki poszczególnych badań przedstawiono osobno.

Do przeglądu włączono także 5 opracowań wtórnych - Conforti 2021, Doblinger 2016, Griesinger 2026, Kastora 2024 i van der Linden 2015.

Do analizy włączono 5 badań oceniających efektywność praktyczną progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej.

Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS

Skuteczność progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej, u których stosowanie produktów dopochwowych jest niewystarczające, oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - Oner 2025. Celem badania była ocena 5 protokołów u kobiet z poziomem progesteronu poniżej 10 ng/ml: progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d lub 800 mg/d, progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce 25 mg/d dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d, progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d z progesteronem podawanym domięśniowo w dawce 50 mg/d oraz progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d z dydrogesteronem podawanym doustnie w dawce 30 mg/d.

Do analizy włączono 12 badań oceniających efektywność praktyczną progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej.

Wyniki

Progesteron SC vs progesteron VS

Analiza skuteczności

Analiza skuteczności progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo we wsparciu fazy lutealnej, na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych (Salehpour 2021, Tehraninejad 2024, Baker 2014, Lockwood 2014), wykazała, że:

- w badaniach obserwowano porównywalne odsetki ciąż klinicznych w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:
 - Baker 2014: OR=0,87 [95%CI: 0,66; 1,15], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,10; 0,03], p=ns; NNT_{6-7 tyg.}=na;

- Lockwood 2014: OR=0,89 [95%CI: 0,65; 1,23], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,09; 0,05], p=ns; NNT_{4 tyg.}=na;
- Salehpour 2021: OR=1,00 [95%CI: 0,56; 1,78], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,13; 0,13], p=ns; NNT_{5-6 tyg.}=na;
- Tehraninejad 2024: OR=0,92 [95%CI: 0,47; 1,79], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,13; 0,10], p=ns; NNT_{4 tyg.}=na;
- ciąża biochemiczna występowała z porównywalną częstością w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:
 - Baker 2014: OR=0,91 [95%CI: 0,69; 1,21], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,09; 0,05], p=ns; NNT_{2 tyg.}=na;
 - Lockwood 2014: OR=0,87 [95%CI: 0,64; 1,17], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,11; 0,04], p=ns; NNT_{2 tyg.}=na;
 - Salehpour 2021: OR=0,92 [95%CI: 0,52; 1,62], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,16; 0,12], p=ns; NNT_{2 tyg.}=na;
 - Tehraninejad 2024: OR=1,08 [95%CI: 0,58; 2,01], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,11; 0,14], p=ns; NNT_{2 tyg.}=na;
- częstości występowania ciąży utrzymującej się były zbliżone w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:
 - Baker 2014: OR=0,90 [95%CI: 0,68; 1,20], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,09; 0,04], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na;
 - Lockwood 2014: OR=0,86 [95%CI: 0,62; 1,20], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns; NNT_{10 tyg.}=na;
 - Salehpour 2021: OR=1,00 [95%CI: 0,56; 1,78], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,13; 0,13], p=ns; NNT_{10 tyg.}=na;
- w badaniach obserwowano porównywalne odsetki ciąż mnogich w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:
 - Lockwood 2014: OR=1,04 [95%CI: 0,72; 1,49], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,07], p=ns; NNT_{40 tyg.}=na;
 - Tehraninejad 2024: OR=0,65 [95%CI: 0,11; 3,95], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns; NNT_{4 tyg.}=na;
- w badaniu Tehraninejad 2024 ciąża pozamaciczna nie wystąpiła w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo;
- utrata ciąży biochemicznej występowała z porównywalną częstością w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:
 - Baker 2014: OR=1,19 [95%CI: 0,77; 1,85], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,05; 0,11], p=ns; NNH_{6-7 tyg.}=na;
- implantacja zarodka (liczba pęcherzyków ciążowych podzielona przez liczbę transferów zarodka) występowała z porównywalną częstością w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo (Baker 2014: MD=-1,8 [95%CI: -7,6; 4,0], p=ns; Lockwood 2014: MD=-0,52 [95%CI: -5,75; 4,72], p=ns);
- częstości występowania przedwczesnego poronienia były zbliżone w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo;

- Baker 2014: OR=0,49 [95%CI: 0,15; 1,66], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- Lockwood 2014: OR=1,02 [95%CI: 0,48; 2,16], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- Salehpour 2021: OR=1,00 [95%CI: 0,24; 4,11], p=ns; RD=0,000 [95%CI: -0,05; 0,05], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na;
- Tehraninejad 2024: OR=7,29 [95%CI: 0,88; 60,42], p=ns; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,03; NNH_{12 tyg.}=17 [95%CI: 8; 171] (wartość parametru bezwzględnie istotnie statystycznie na korzyść progesteronu podawanego dopochwowo);
- w badaniach obserwowano porównywalne odsetki urodzeń żywych w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:
 - Baker 2014: OR=0,93 [95%CI: 0,70; 1,23], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,09; 0,05], p=ns; NNT_{40 tyg.}=na;
 - Lockwood 2014: OR=0,86 [95%CI: 0,62; 1,20], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns; NNT_{40 tyg.}=na;
- zabranie dziecka do domu obserwowano z porównywalną częstością w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:
 - Baker 2014: OR=0,95 [95%CI: 0,72; 1,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,08; 0,06], p=ns; NNT_{40 tyg.}=na;
- w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo obserwowano zbliżone poziomy satysfakcji uczestniczek z leczenia:
 - Lockwood 2014: zadowolona lub bardzo zadowolona z leczenia OR=0,93 [95%CI: 0,65; 1,34], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,05], p=ns; NNT_{10 tyg.}=na;
 - Salehpour 2021: satysfakcja poziom 1 OR=0,39 [95%CI: 0,07; 2,05], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], p=ns; NNT_{10 tyg.}=na; satysfakcja poziom 2 OR=2,02 [95%CI: 0,18; 22,65], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNT_{10 tyg.}=na (brak informacji o skali oceny);
 - Tehraninejad 2024: całkowita satysfakcja OR=0,93 [95%CI: 0,50; 1,72], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,14; 0,11], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na; częściowa satysfakcja OR=1,07 [95%CI: 0,58; 1,99], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,11; 0,14], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na;
- w badaniu Lockwood 2014 samopoczucie uczestniczek utrzymywało się na wysokim poziomie przez cały okres badania w obu grupach leczonych. Ponad 78% uczestniczek zostało uznanych za „bardzo zdrowe” podczas wszystkich ocen klinicznych. W trakcie badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między dwoma grupami leczonymi (p>0,05) podczas żadnej oceny, z wyjątkiem wizyty 4., gdzie więcej uczestniczek z grupy progesteronu podawanego dopochwowo zgłosiło uczucie „lekko złego stanu zdrowia” (odpowiednio 7,3% vs 19,6% w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo; p=0,012);
- w badaniu Lockwood 2014 zbliżone odsetki uczestniczek oceniały leczenie jako komfortowe lub bardzo komfortowe: OR=1,05 [95%CI: 0,76; 1,46], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,08], p=ns; NNT_{10 tyg.}=na.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo we wsparciu fazy lutealnej, na podstawie

4 randomizowanych badań klinicznych (Salehpour 2021, Tehraninejad 2024, Baker 2014, Lockwood 2014), wykazała, że:

- stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo związane było z porównywalną częstością występowania:
 - zdarzeń niepożądanych łącznie (Tehraninejad 2024: OR=0,84 [95%CI: 0,39; 1,79], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,12; 0,08], p=ns; NNH_{8 tyg.}=na);
 - zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie łącznie (Lockwood 2014: OR=0,88 [95%CI: 0,65; 1,20], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na);
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie (Lockwood 2014: OR=0,70 [95%CI: 0,35; 1,41], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,02], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na);
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (Lockwood 2014: OR=0,20 [95%CI: 0,01; 4,23], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,004], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na);
 - zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia łącznie (Baker 2014: OR=1,00 [95%CI: 0,14; 7,13], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na);
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia łącznie (Baker 2014: OR=1,00 [95%CI: 0,46; 2,18], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na);
- w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie progesteronu podawanego dopochwowo częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku łącznie (Baker 2014: OR=1,66 [95%CI: 1,15; 2,40], p=0,006; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,13], p=0,04; NNH_{10 tyg.}=13 [95%CI: 7; 46]; Lockwood 2014: OR=2,91 [95%CI: 2,13; 3,98], p<0,00001; RD=0,26 [95%CI: 0,19; 0,33], p<0,00001; NNH_{10 tyg.}=3 [95%CI: 3; 5]);
- stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo związane było z porównywalną częstością wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (Lockwood 2014: OR=1,28 [95%CI: 0,50; 3,28], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na) i ciężkich zakażeń i infekcji (Lockwood 2014: OR=0,45 [95%CI: 0,14; 1,46], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na);
- w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych obserwowano **istotnie statystycznie większe niż w grupie progesteronu podawanego dopochwowo częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku**:
 - zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (Lockwood 2014: OR=4,59 [95%CI: 3,28; 6,44], p<0,00001; RD=0,34 [95%CI: 0,27; 0,41], p<0,00001; NNH_{10 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3]);
 - podrażnienie w miejscu podania (Lockwood 2014: OR=26,26 [95%CI: 6,32; 109,19], p<0,00001; RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,16], p<0,00001; NNH_{10 tyg.}=7 [95%CI: 6; 11]);
 - ból w miejscu podania (Lockwood 2014: OR=12,61 [95%CI: 7,96; 19,97], p<0,00001; RD=0,42 [95%CI: 0,36; 0,48], p<0,00001; NNH_{10 tyg.}=2 [95%CI: 2; 2]; Salehpour 2021: OR=16,66 [95%CI: 0,94; 295,78], p=0,06; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,13], p=0,02; NNH_{10 tyg.}=13 [95%CI: 7; 56]);
 - obrzęk w miejscu podania (Lockwood 2014: OR=42,16 [95%CI: 5,75; 309,15], p=0,0002; RD=0,11 [95%CI: 0,07; 0,14], p<0,00001; NNH_{10 tyg.}=9 [95%CI: 7; 13]);
 - krwiak w miejscu wstrzyknięcia (Lockwood 2014: OR=15,59 [95%CI: 0,89; 274,02], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,005; 0,04], p=0,01; NNH_{10 tyg.}=48 [95%CI: 27; 219]);

- stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (Lockwood 2014: OR=15,59 [95%CI: 0,89; 274,02], p=0,06; RD=0,02 [95%CI: 0,005; 0,04], p=0,01; NNH_{10 tyg.}=48 [95%CI: 27; 219]);
- nadwrażliwość skóry (Salehpour 2021: OR=11,95 [95%CI: 0,65; 219,13], p=ns; RD=0,05 [95%CI: 0,004; 0,10], p=0,03; NNH_{10 tyg.}=19 [95%CI: 10; 252]);
- podrażnienie skóry (Tehraninejad 2024: OR=20,42 [95%CI: 1,17; 355,80], p=0,04; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,15], p=0,003; NNH_{8 tyg.}=11 [95%CI: 6; 32]);
- stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych związane było z **istotnie statystycznie mniejszą niż stosowanie progesteronu podawanego dopochwowo częstością występowania dyskomfortu w miejscu podania** (Lockwood 2014: OR=0,02 [95%CI: 0,001; 0,27], p=0,004; RD=-0,08 [95%CI: -0,11; -0,05], p<0,00001; NNH_{10 tyg.}=na) i **zapalenia pochwy** (Lockwood 2014: OR=0,02 [95%CI: 0,001; 0,29], p=0,005; RD=-0,08 [95%CI: -0,10; -0,05], p<0,00001; NNH_{10 tyg.}=na);
- w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo obserwowano zbliżone częstości występowania **świądu w miejscu podania** (Lockwood 2014: OR=1,30 [95%CI: 0,80; 2,11], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,02; 0,07], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na), **podrażnienia krocza** (Tehraninejad 2024: OR=0,32 [95%CI: 0,03; 3,13], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,02], p=ns; NNH_{8 tyg.}=na) i **swędzenia odbytu** (Tehraninejad 2024: OR=0,10 [95%CI: 0,01; 1,97], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,00], p=ns; NNH_{8 tyg.}=na);
- stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych związane było z **istotnie statystycznie większą niż stosowanie progesteronu podawanego dopochwowo częstością występowania innego niż ciężkiego dyskomfortu sromu i pochwy** (Lockwood 2014: OR=22,02 [95%CI: 1,29; 377,34], p=0,03; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,002; NNH_{10 tyg.}=33 [95%CI: 20; 93]) i **innego niż ciężkiego świądu sromu i pochwy** (Lockwood 2014: OR=24,19 [95%CI: 1,42; 412,22], p=0,03; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,001; NNH_{10 tyg.}=30 [95%CI: 19; 77]);
- w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych związane z **istotnie statystycznie mniejszą częstością niż w grupie progesteronu podawanego dopochwowo obserwowano biegunkę inną niż ciężka** (Lockwood 2014: OR=0,06 [95%CI: 0,003; 1,02], p=0,05; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,07; NNH_{10 tyg.}=na) **oraz upławy** (inne niż ciężkie Lockwood 2014: OR=0,19 [95%CI: 0,10; 0,35], p<0,00001; RD=-0,14 [95%CI: -0,18; -0,09], p<0,00001; NNH_{10 tyg.}=na; niezależnie od ciężkości Tehraninejad 2024: RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,01], p=0,02; NNH_{8 tyg.}=na);
- stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo związane było z porównywalną częstością występowania pozostałych innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych;
- w badaniu Lockwood 2014 w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo obserwowano zbliżone częstości występowania **ciężkiego zespołu hiperstymulacji jajników** (Lockwood 2014: OR=0,58 [95%CI: 0,17; 1,99], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na).

Opracowania wtórne

Do przeglądu włączono 5 opracowań wtórnych (Conforti 2021, Dobliger 2016, Griesinger 2026, Kastora 2024, van der Linden 2015), w których przedstawiono porównanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo u kobiet stosujących techniki wspomaganego rozrodu, wymagających wsparcia fazy lutealnej.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych jednoznacznie wskazują na **porównywalną skuteczność progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo we wsparciu fazy lutealnej u kobiet w zakresie n.in. ciąż klinicznych, ciąż utrzymujących się i urodzeń**

żywych. Analizowane interwencje charakteryzowały się jednak **innym profilem bezpieczeństwa**. Całkowita częstość występowania innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych była podobna dla obu analizowanych interwencji. Dolegliwości żołądkowo-jelitowe i pochwy (swędzenie i dyskomfort) występowały częściej w przypadku stosowania progesteronu podawanego dopochwowo, natomiast reakcje skórne i podskórne częściej obserwowano w przypadku stosowania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych (Conforti 2021).

Ocena efektywności praktycznej

W odnalezionych badaniach efektywności praktycznej (Aflatoonian 2021, Schütt 2021) wykazano, że progesteron podawany podskórnie i progesteron podawany dopochwowo wykazują zbliżoną skuteczność we wsparciu fazy lutealnej. W badaniach Aflatoonian 2021 i Schütt 2021 stwierdzono **brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach ciąż biochemicznych, ciąż klinicznych, ciąż trwających i żywych urodzeń**. Progesteron w postaci wstrzyknień podskórnych w dawce 25 mg/dobę może dodatkowo skutecznie wspierać fazę lutealną u pacjentek z niskim stężeniem progesteronu (<10 ng/mL) (Domirel 2023, Erden 2025), zapewniając wyniki porównywalne z obserwowanymi u kobiet o wyższych poziomach progesteronu. Wyniki badania Melo 2022 wskazują, że w określonych warunkach monoterapii dopochwowej może osiągać nieco wyższe wskaźniki żywych urodzeń i ciąż klinicznych, a także lepszą skuteczność implantacji, niż wyłączone stosowanie progesteronu podskórnego. Celem badania Melo 2022 była jednak ocena wpływu stężenia progesteronu na częstości żywych urodzeń, a zatem różnice obserwowane dla poszczególnych form podania progesteronu należy interpretować z ostrożnością, ponieważ mogą wynikać z różnic w zakresie charakterystyki porównywanych grup, protokołu leczenia lub ograniczonej liczebności grup.

Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS

Analiza skuteczności

Analiza skuteczności progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodawanego do progesteronu podawanego dopochwowo w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo (w dwóch dawkach: 600 mg/d i 800 mg/d) we wsparciu fazy lutealnej u kobiet, u których samo podawanie progesteronu dopochwowego jest niewystarczające, na podstawie badania Oner 2025 wykazała:

- istotnie statystycznie wyższe odsetki ciąż klinicznych w grupie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodawanego do progesteronu podawanego dopochwowo niż w obu analizowanych grupach progesteronu podawanego dopochwowo (600 mg/d: OR=3,86 [95%CI: 1,53; 9,75], p=0,004; RD=0,33 [95%CI: 0,12; 0,53], p=0,002; NNT_{7 tyg.}= 3 [95%CI: 1; 8]; 800 mg/d: OR=2,81 [95%CI: 1,13; 6,99], p=0,03; RD=0,25 [95%CI: 0,04; 0,46], p=0,02; NNT_{7 tyg.}= 4 [95%CI: 2; 25]);
- istotnie statystycznie większą częstość występowania ciąży biochemicznej w grupie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodawanego do progesteronu podawanego dopochwowo niż w grupie progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d (OR=2,71 [95%CI: 1,05; 7,00], p=0,04; RD=0,22 [95%CI: 0,02; 0,43], p=0,03; NNT_{2 tyg.}=4 [95%CI: 2; 49] oraz porównywalną częstość w grupie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodawanego do progesteronu podawanego dopochwowo i w grupie progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 800 mg/d (OR=2,22 [95%CI: 0,86; 5,74], p=ns; RD=0,18 [95%CI: -0,03; 0,38], p=ns; NNT_{2 tyg.}=na);
- istotnie statystycznie wyższe odsetki żywych urodzeń w grupie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodawanego do progesteronu podawanego dopochwowo niż w obu analizowanych grupach progesteronu podawanego dopochwowo (600 mg/d: OR=3,46 [95%CI: 1,38; 8,69], p=0,008; RD=0,30 [95%CI: 0,09; 0,51], p=0,005; NNT_{24 tyg.}=3 [95%CI: 1; 10]; 800 mg/d: OR=2,50 [95%CI: 1,02; 6,15], p=0,046; RD=0,22 [95%CI: 0,01; 0,44], p=0,04; NNT_{24 tyg.}=4 [95%CI: 2; 86]);

- porównywalną częstość występowania przedwczesnego poronienia w grupie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodawanego do progesteronu podawanego dopochwowo oraz w obu grupach progesteronu podawanego dopochwowo (600 mg/d: OR=0,38 [95%CI: 0,09; 1,60], p=ns; RD=-0,10 [95%CI: -0,24; 0,04], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na; 800 mg/d: OR=0,46 [95%CI: 0,11; 1,98], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,21; 0,06], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na).

Analiza post-hoc poziomu progesteronu w trakcie badania wykazała, że poziom progesteronu w surowicy w dniu pomiaru bet-HCG (14 dni po transferze zarodków) był istotnie statystycznie wyższy w grupie progesteronu podawanego w postaci wstrzyknień podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo niż w obu grupach progesteronu podawanego dopochwowo (600 mg/d: MD=13,40 [95%CI: 10,50; 16,30], p<0,00001; 800 mg/d: MD=8,10 [95%CI: 4,52; 11,68], p<0,00001).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Oner 2025 nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo.

Ocena efektywności praktycznej

Dostępne dane wskazują, że zarówno progesteron dopochwowy, jak i jego połączenie z progesteronem podskórnym stosowane we wsparciu fazy lutealnej prowadzą do porównywalnych wyników reprodukcyjnych, w tym w zakresie ciąż biochemicznych, klinicznych, ciąż trwających oraz żywych urodzeń. W badaniach (Arik Alpcetin 2025, Alvarez 2021, Labarta 2022, Ozcan 2022, Yarali 2021, Yazbeck 2025) wykazano, że dodatkowe podskórne podanie progesteronu u pacjentek z niskim stężeniem progesteronu w surowicy pozwala na dodatkowe wsparcie fazy lutealnej, umożliwiając osiągnięcie wyników zbliżonych do pacjentek z wyższym wyjściowym stężeniem progesteronu. Dostępne dane jednoznacznie wskazują, że kluczowym elementem skutecznej suplementacji progesteronu we wsparciu fazy lutealnej jest indywidualizacja terapii w oparciu o stężenie progesteronu w surowicy.

Wnioski

Progesteron w postaci wstrzyknień podskórnych stanowi terapię o porównywalnej skuteczności co progesteron podawany dopochwowo m.in. w zakresie częstości występowania ciąż klinicznych, ciąż biochemicznych, ciąż utrzymujących się i urodzeń żywych. Stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięcia podskórnego i dopochwowej było związane ze zbliżonymi częstościami wystąpienia utraty ciąży biochemicznej i przedwczesnego poronienia.

Profil bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych, pomimo porównywalnej częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych łącznie, jest różny od profilu dla progesteronu stosowanego dopochwowo, ze zwiększoną częstością podrażnień, bólu i obrzęku w miejscu podania, krwiaka i stwardnienia w miejscu wstrzyknięcia oraz nadwrażliwości i podrażnienia skóry. Stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych związane jest jednak z mniejszą częstością niż stosowanie progesteronu podawanego dopochwowo dyskomfortu w miejscu podania i zapalenia pochwy.

W populacji kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej, u których stosowanie produktów dopochwowych jest niewystarczające, dodanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych do progesteronu podawanego dopochwowo poprawia wyniki względem podania dopochwowego zarówno w kontekście większej częstości ciąż klinicznych, jak i odsetka żywych urodzeń.

Badania efektywności praktycznej wykazały, że dodanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych do progesteronu podawanego dopochwowo (indywidualizowane wsparcie fazy lutealnej), u kobiet z niskim stężeniem progesteronu w surowicy, prowadzi do odsetków żywych urodzeń podobnych do tych obserwowanych u kobiet z prawidłowym stężeniem progesteronu.

Podanie podskórne progesteronu zapewnia przewidywalną ekspozycję hormonalną i możliwość samodzielnego stosowania, co zwiększa akceptację terapii. Indywidualizowane podejście

i dostosowywanie terapii do optymalnych poziomów progesteronu w surowicy krwi jest rekomendowane przez polskie wytyczne z 2025 roku (PTMRiE 2025).

Wprowadzenie finansowania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych wypełni istotną lukę terapeutyczną w ramach preparatów refundowanych u kobiet, które nie mogą stosować produktów dopochwowych, nie tolerują ich lub u których ich stosowanie jest niewystarczające, umożliwiając realizację standardu wsparcia fazy lutealnej zgodnie z aktualną wiedzą i powszechną praktyką medyczną.

Biorąc pod uwagę znaczenie wsparcia fazy lutealnej dla skuteczności leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu, udokumentowaną skuteczność i bezpieczeństwo progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych oraz fakt, że ta postać jest już powszechnie stosowana w pełnej odpłatności, wprowadzenie finansowania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych jest w pełni uzasadnione. [REDACTED]

Równość dostępu do terapii koniecznej klinicznie, wpisuje się w cele Programu Polityki Zdrowotnej „Leczenie niepłodności obejmujące procedury medycznie wspomaganej prokreacji, w tym zapłodnienie pozaustrojowe prowadzone w ośrodku medycznie wspomaganej prokreacji, na lata 2024-2028” (tj. zapewnienie równego dostępu do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego oraz zwiększenie skuteczności leczenia niepłodności) (PPZ niepłodność 2024-2028).

Słowa kluczowe

progesteron, faza lutealna, techniki wspomaganego rozrodu, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych (Prolutex®, [REDAKTOWANE]) u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej.

Zgodnie z praktyką kliniczną wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Prolutex® obejmuje wsparcie fazy lutealnej, jako część programu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu (ang. ART - *Assisted Reproductive Technology*) u kobiet, które nie mogą stosować produktów dopochwowych, nie tolerują ich lub u których ich stosowanie jest niewystarczające. Przyjęte w analizie klinicznej kryterium dotyczące populacji ma charakter rozszerzający względem wskazania wnioskowanego, które ogranicza stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych do kobiet, które nie mogą stosować produktów dopochwowych, nie tolerują ich lub u których ich stosowanie jest niewystarczające.

[REDAKTOWANE]

U kobiet, które nie mogą stosować lub nie tolerują produktów dopochwowych, preparaty dopochwowe nie stanowią komparatora dla produktu leczniczego Prolutex®. Prolutex® ze względu na unikatowe cechy nie ma realnego komparatora (innego alternatywnego produktu). W związku z powyższym, w tej populacji kobiet alternatywą (komparatorem) dla progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych, jest stosowanie leku Prolutex® poza systemem refundacyjnym (komparator C1), co stanowi aktualną praktykę kliniczną. Z doświadczenia wynika, że progesteron we wstrzyknięciach podskórnych jest obecnie stosowany w pełnej odpłatności u [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Mając na uwadze, że rzeczywistym komparatorem we wnioskowanym wskazaniu jest produkt Prolutex® stosowany poza systemem refundacyjnym, rozszerzono zakres definicji komparatora tak, aby w analizie klinicznej móc ocenić skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji względem innej technologii. W ramach analizy klinicznej przedstawiono porównanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych z progesteronem w postaci produktów dopochwowych (komparator C2). Zgodnie z praktyką kliniczną u kobiet, u których samo podawanie progesteronu dopochwowego jest niewystarczające, do wsparcia fazy lutealnej za pomocą progesteronu dopochwowego można dodać produkt Prolutex®. W tej populacji kobiet w ramach analizy klinicznej przedstawiono porównanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo z progesteronem podawanym dopochwowo (komparator C2).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Prolutex).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Prolutex). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych (Prolutex®) we wsparciu fazy lutealnej wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Kobiety wymagające wsparcia fazy lutealnej, które nie mogą stosować produktów dopochwowych, nie tolerują ich lub u których ich stosowanie jest niewystarczające*
Interwencja (I)	Progesteron w postaci wstrzyknień podskórnych (Prolutex)**
Komparatory (C1)	Aktualna praktyka kliniczna rozumiana jako stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych (Prolutex) poza systemem refundacji
Komparatory (C2)	Progesteron w postaci produktów dopochwowych
Efekty zdrowotne (O)	<u>Ocena skuteczności:</u> • ciąża kliniczna; • ciąża biochemiczna; • ciąża utrzymująca się; • ciąża mnoga; • ciąża pozamaciczna; • utrata ciąży biochemicznej; • implantacja zarodka; • przedwczesne poronienie; • urodzenia żywe; • zabranie dziecka do domu; • stan noworodka; • satysfakcja uczestniczek; • samopoczucie uczestniczek; • ocena leczenia; • poziom progesteronu; <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> • zdarzenia niepożądane łącznie; • zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów - inne niż ciężkie; • zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów - ciężkie; • zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku; • poszczególne zdarzenia niepożądane - inne niż ciężkie; • poszczególne zdarzenia niepożądane - ciężkie.
Typ badań (S)	• efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

* W Analizie klinicznej przyjęto populację kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej. Przyjęte kryterium dotyczące populacji ma charakter rozszerzający względem wnioskowanego wskazania, które ogranicza stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych do kobiet, które nie mogą stosować produktów dopochwowych, nie tolerują ich lub u których ich stosowanie jest niewystarczające. Przyjęcie kryteriów, które w pełni pokrywałyby wnioskowane

wskazanie, wyklucza możliwość porównania się z przyjętym komparatorem (progesteronem w postaci dopochwowej) u kobiet u których nie można zastosować lub które nie tolerują produktów dopochwowych.

** dodany lub nie do progesteronu podawanego dopochwowo.

2.1 Dane epidemiologiczne

Na całym świecie około jedna na sześć osób w wieku rozrodczym doświadcza niepłodności w pewnym momencie swojego życia. Częstość występowania niepłodności w ciągu całego życia wynosi 17,5%, a częstość występowania w trakcie miesiączki - 12,6%. Ponadto częstość występowania niepłodności nie różni się istotnie między krajami o wysokich dochodach a krajami o niskich i średnich dochodach ani w zależności od regionu świata, co wskazuje, że niepłodność jest globalnym problemem zdrowia publicznego, dotyczącym ludzi we wszystkich regionach i krajach. Chociaż ogólna częstość występowania niepłodności w ciągu całego życia i w trakcie miesiączki jest podobna we wszystkich regionach, rozkład czynników ryzyka niepłodności (takich jak infekcje poporodowe, niebezpieczne aborcje i niektóre choroby przenoszone drogą płciową) może się różnić w zależności od kraju i regionu i potencjalnie powodować różnice w wzorcach niepłodności pierwotnej i wtórnej (WHO 2025).

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia około 60-80 mln par na świecie dotkniętych jest stale lub okresowo problemem niepłodności. Przyjmuje się, że w krajach wysoko rozwiniętych problem bezdzietności jest związany głównie z niepłodnością, a problem niepłodności dotyczy 10-16% par w wieku rozrodczym. Problem z zapłodnieniem dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym w Rzeczypospolitej Polskiej, jest to około 1 - 1,5 mln par. Co najmniej połowa z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego (PPZ niepłodność 2024-2028, PPZ zdrowie prokreacyjne 2021-2026). Z ogólnej liczby niepłodnych par wymagających leczenia jedynie 50% decyduje się na rozpoczęcie postępowania terapeutycznego, a około 12% z nich podejmuje je w danym roku. Z tej liczby około 2% może wymagać zapłodnienia pozaustrojowego. Biorąc pod uwagę powyższe, zakłada się, że zapotrzebowanie na leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego może się kształtować się na poziomie 23-25 tysięcy cykli rocznie u około 15 tysięcy par (PPZ niepłodność 2024-2028).

W Polsce rządowy program leczenia niepłodności na lata 2024-2028 działa od 1 czerwca 2024 r. (PPZ niepłodność 2024-2028). Obejmuje on zarówno procedury wspomaganego rozrodu, jak i zabezpieczanie płodności u osób przed lub w trakcie terapii onkologicznej. Realizuje go obecnie 58 ośrodków. W dniu 22 grudnia 2025 r. ogłoszono nabór uzupełniający, a termin składania ofert upłynął 15 stycznia br. (Deckert 2026).

Z informacji przedstawionych przez resort wynika, że do końca 2025 r. w ramach programu urodziło się 9 525 dzieci, odnotowano 23 507 ciąż klinicznych; 41 856 par zakwalifikowało się do udziału w programie, a u 43 134 par rozpoczęto procedurę in vitro. Przeprowadzono też 10 286 kriotransferów zarodków utworzonych przed startem programu. W komponencie onkopłodności 1 626 osób zgłosiło chęć zachowania płodności, a 1 413 zamroziło komórki rozrodcze (Deckert 2026).

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Produkt leczniczy Prolutex® 25 mg (progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych) nie jest aktualnie refundowany w Polsce (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym we wsparciu fazy lutealnej, jest finansowany progesteron w postaci dopochwowej i podjęzykowej - 10 preparatów.

Wszystkie preparaty progesteronu są dodatkowo na liście D1, D1 i E:

- D1. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.):
 - świadczeniobiorcą do ukończenia 18. roku życia.
- D2. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.):
 - świadczeniobiorcą po ukończeniu 65. roku życia.
- E. Leki przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43b ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.):
 - świadczeniobiorcą w okresie ciąży albo porodu.

Poszczególne preparaty refundowane stosowane we wsparciu fazy lutealnej wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w rozdz. 13.8.

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej oraz badań oceniających efektywność praktyczną progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w populacji kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej, u których stosowanie produktów dopochwowych jest niewystarczające. Włączono badania spełniające ściśle zdefiniowane kryteria włączenia.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- kobiety wymagające wsparcia fazy lutealnej,

Komentarz: przyjęte kryterium dotyczące populacji ma charakter rozszerzający względem wnioskowanego wskazania, które ogranicza stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych do kobiet, które nie mogą stosować produktów dopochwowych, nie tolerują ich lub u których ich stosowanie jest niewystarczające. Przyjęcie kryteriów, które w pełni pokrywałyby wnioskowane wskazanie, wyklucza możliwość porównania się z przyjętym komparatorem (progesteronem w postaci dopochwowej) u kobiet u których nie można zastosować lub które nie tolerują produktów dopochwowych.

Interwencja:

- progesteron w postaci wstrzyknień podskórnych w dawkowaniu zgodnym z ChPL (25 mg);

Komparatory:

- progesteron w postaci dopochwowej bez ograniczeń co do dawkowania;

Punkty końcowe:

Ocena skuteczności:

- ciąża kliniczna;
- ciąża biochemiczna;
- ciąża utrzymująca się;
- ciąża mnoga;
- ciąża pozamaciczna;
- utrata ciąży biochemicznej;
- implantacja zarodka;
- przedwczesne poronienie;
- urodzenia żywe;
- zabranie dziecka do domu;
- stan noworodka;

- satysfakcja uczestniczek;
- samopoczucie uczestniczek;
- ocena leczenia;
- poziom progesteronu.

Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów - inne niż ciężkie;
- zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów - ciężkie;
- zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku;
- poszczególne zdarzenia niepożądane - inne niż ciężkie;
- poszczególne zdarzenia niepożądane - ciężkie.

Rodzaje badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawkowaniu zgodnym z ChPL (25 mg), przeprowadzonych w populacji co najmniej 20 kobiet. Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Poszukiwano badań/opracowań wtórnych, wykazujących cechy przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE i/lub *the Cochrane Library*), oraz raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- badania, w których stosowano progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce niezgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- badania przeprowadzone w populacji kobiet z Chin, Japonii, Wietnamu, Taiwanu;
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,

- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- brak publikacji pełnotekstowej.

3.2 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 24 lutego 2026 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (■■■■■■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Zastosowane strategie wyszukiwania ograniczały się jedynie do uwzględnienia nazwy choroby i analizowanej substancji czynnej. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących obecności i rodzaju komparatora, punktów końcowych oraz języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano randomizowanych kontrolowanych badań pierwotnych i opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo, oraz badań oceniających efektywność praktyczną progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w analizowanej populacji chorych zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy. Strategie wyszukiwania badań dla progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w leczeniu kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej przedstawiono w aneksie 13.1.

3.3 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (osiągnięto pełną zgodność między analitykami). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.4 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 24 lutego 2026 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 24 lutego 2026 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 24 lutego 2026 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 24 lutego 2026 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Dnia 25 lutego 2026 r. przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWTC (*All Wales Therapeutics and Toxicology Centre*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków (██████).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu COCHRANE (Higgins 2011), patrz aneks 13.1.

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,

- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 13.7 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD).

Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH w indeksie dolnym podano horyzont czasowy obserwacji. Dla zmiennych ciągłych różnicę oceniono z wykorzystaniem średniej różnicy (MD, ang. *mean difference*). Dla powyższych miar wyznaczono również 95% przedziały ufności [95%CI].

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 365. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych we wsparciu fazy lutealnej, przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 24 lutego 2026 r.

Strategie wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdziale 3.2 i aneksie 13.1.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury.

W bazach przeszukiwanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 12 publikacji, spośród których 7 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu. Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Ostatecznie do przeglądu włączono 5 opracowań wtórnych - Conforti 2021, Doblinger 2016, Griesinger 2026, Kastora 2024 i van der Linden 2015.

Diagram wg QUOROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Listę włączonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 13.5.

Listę wykluczonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 13.6.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę i wyniki włączonych do przeglądu opracowań wtórnych.

Tab. 2. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Conforti 2021	Podsumowanie wyników badań, w których oceniono stosowanie progesteronu podawanego podskórnie u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej.	Kobiety wymagające wsparcia fazy lutealnej podczas IVF lub IUI	Progesteron podawany podskórnie	Badania RCT (preferowane), kliniczno-kontrolne i kohortowe.	• brak danych
Doblinger 2016	Podsumowanie danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu podawanego podskórnie kobietom wymagającym wsparcia fazy lutealnej podczas IVF.	Kobiety wymagające wsparcia fazy lutealnej podczas IVF	Progesteron podskórny vs progesteron dopochwowy	Opublikowane i nieopublikowane badania RCT z lat 2014-2016	• odsetek ciąż trwających >10 tyg., • odsetek żywych urodzeń, • rozwój zespołu hiperstymulacji jajników
Griesinger 2026	Porównanie skuteczności różnych dróg podania progesteronu u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej w cyklu IVF z transferem świeżych zarodków (metaanaliza sieciowa).	Kobiety wymagające wsparcia fazy lutealnej w cyklu IVF z transferem świeżych zarodków	Progestageny w różnej formie podania, w tym m.in. podskórnie, dopochwowo, domięśniowo i doustnie lub placebo	Badania RCT z jednoznacznym opisem wyników ciąży klinicznej. Recenzowane, pełne teksty publikacji.	• odsetek ciąż klinicznych
Kastora 2024	Porównanie skuteczności różnych protokołów wsparcia fazy lutealnej u kobiet w cyklu IVF/ICSI z transferem świeżych zarodków (metaanaliza sieciowa).	Kobiety wymagające wsparcia fazy lutealnej w cyklu IVF/ICSI z transferem świeżych zarodków	Interwencje farmakologiczne stosowane we wsparciu fazy lutealnej, w tym progesteron podawany podskórnie	Badania RCT, niezależnie od zaślepienia	• ciąża kliniczna, • urodzenia żywe, • ciąża biochemiczna, • przedwczesne poronienia, • ciąża mnoga, • rozwój zespołu hiperstymulacji jajników.
van der Linden 2015	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych metod wsparcia fazy	Kobiety z obniżoną płodnością poddane	Interwencje farmakologiczne stosowane we	Badania RCT (wykluczono badania dotyczące wsparcia	• urodzenia żywe, • ciąża kliniczna,

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
	lutealnej u kobiet z obniżoną płodnością poddanych ART.	ART, w tym IVF lub ICSI	wsparciu fazy lutealnej, w tym progesteron podawany podskórnie	fazy lutealnej z wykorzystaniem inseminacji domacicznej [IUI]	• przedwczesne poronienia, • ciąża mnoga, • rozwój zespołu hiperstymulacji jajników.

IVF – zapłodnienie in vitro (ang. *in vitro fertilization*); IUI – inseminacja domaciczna; RCT – randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne.

Tab. 3. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Conforti 2021	Medline, ISI Web of Knowledge, EMBASE z data odcięcia listopad 2020 r.	Słowa kluczowe/tak/tak	9 badań, w tym Baker 2014 i Lockwood 2014	<u>Lockwood 2014 - Progesteron SC vs Progesteron VS:</u> • ciąża utrzymująca się w 10 tygodniu: 27,4% vs 30,5% (MD=-3,09% [95%CI: -9,91; 3,73]); • urodzenia żywe: ns; • przedwczesne poronienie: ns; • implantacja zarodka: ns; • ZN inne niż ciężkie: ns; • zaburzenia żołądkowo-jelitowe: częściej w grupie progesteronu VS; • zaburzenia pochwy (swędzenie i dyskomfort): częściej w grupie progesteronu VS; • reakcje skórne i podskórne: częściej w grupie progesteronu SC. <u>Baker 2014 - Progesteron SC vs Progesteron VS:</u> • ciąża utrzymująca się (populacja per protocol): 41,6% vs 44,4% (MD=-2,8% [95%CI: -9,7; 4,2]); • urodzenia żywe: ns; • implantacja zarodka: ns; • ciąża biochemiczna: ns; • ciąża kliniczna: ns.	U kobiet z dobrym rokowaniem poddanych cykлом IVF z transferem świeżych zarodków, podskórne podawanie progesteronu nie jest gorsze od preparatów dopochwowych. W przypadku transferu zamrożonych zarodków dane są niejednoznaczne.
Doblinger 2016	the Cochrane Central Register of Controlled	Tak/tak/tak	2 badania: Baker 2014	<u>Metaanaliza na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badań Baker 2014 i</u>	Nie wykazano statystycznie i klinicznie istotnych różnic między progesteronem

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
	Trials, MEDLINE, EMBASE, NIH Clinical Trials registry, Google Scholars z datą odcięcia styczeń 2016 r.		iLockwood 2014	<u>Lockwood 2014 - Progesteron SC vs Progesteron VS:</u> - prawdopodobieństwo trwania ciąży >10 tyg.: RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], p=ns; OR*=0,885 [95%CI: 0,713; 1,098], p=ns; OR**=0,865 [95%CI: 0,694; 1,077], p=ns; - prawdopodobieństwo urodzenia żywego dziecka: RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; OR*=0,900 [95%CI: 0,725; 1,118], p=ns; OR**=0,889 [95%CI: 0,714; 1,106], p=ns; - rozwój zespołu hiperstymulacji jajników: OR*=1,043 [95%CI: 0,602; 1,810], p=ns; OR**=0,995 [95%CI: 0,565; 1,754], p=ns.	podawanym podskórnie a dopochwowo w zakresie wsparcia fazy lutealnej u kobiet poddawanych IVF.
Griesinger 2026	BIOSIS, Embase, MEDLINE, AdisInsight: Safety Reports, Allied and Complementary Medicine, BIOSIS Previews, EMCare, and International Pharmaceutical Abstracts, ToxFile z datą odcięcia grudzień 2022.	Brak/tak/tak	33 badania, z czego 24 włączone do metaanalizy, w tym badania Baker 2014 i Lockwood 2014	<u>Progesteron SC vs Progesteron VS:</u> ciąża kliniczna: RR=1,08 [95% CI: 0,91; 1,28].	Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku ciąż klinicznych u pacjentek przyjmujących progesteron drogą podskórną i dopochwową.
Kastora 2024	Embase (OVID), MEDLINE (OVID), GlobalHealth (Archive), GlobalHealth, Health and Psychosocial Instruments, Maternity	Podane słowa kluczowe/tak/tak	76 badań RCT, w tym badania Baker 2014 i Lockwood 2014	<u>Lockwood 2014 - Progesteron SC vs Progesteron VS:</u> - ciąża kliniczna: OR=0,89 [95%CI: 0,65; 1,23], p=ns; - urodzenia żywe: OR=0,86 [95%CI: 0,62; 1,20], p=ns;	Leczenie skojarzone, z dodatkiem podskórnego agonisty GnRH do progesteronu podawanego dopochwowo, skutkuje poprawą odsetków ciąż klinicznych i urodzeń

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
	& Infant Care Database (MIDIRS), APA PsycTests, ClinicalTrials.gov, CENTRAL, Web of Science, Scopus and HMC Health Management Information Consortium oraz dwa rejestry prospektywne: MedRxiv i Research Square z data odcięcia do 1 sierpnia 2023 r.			- ciąża biochemiczna: OR=0,87 [95%CI: 0,64; 1,17], p=ns; - przedwczesne poronienie: OR=1,02 [95%CI: 0,48; 2,15], p=ns. <u>Baker 2014 - Progesteron SC vs Progesteron VS:</u> - ciąża kliniczna: OR=0,87 [95%CI: 0,66; 1,15], p=ns; - urodzenia żywe: OR=0,93 [95%CI: 0,70; 1,23], p=ns; - ciąża biochemiczna: OR=0,91 [95%CI: 0,69; 1,21], p=ns; - przedwczesne poronienie: OR=0,53 [95%CI: 0,16; 1,80], p=ns.	żywych. Profil działań niepożądanych i tolerancji skojarzonych protokołów wsparcia fazy lutealnej wymaga dokładnego zbadania przed ich szerokim zastosowaniem w praktyce klinicznej. Nie przedstawiono wniosków dotyczących porównania progesteronu podawanego podskórnie i progesteronu podawanego dopochwowo.
van der Linden 2015	MDSG Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL, Database of Abstracts of Reviews of Elects (DARE) z data odcięcia do 5 sierpnia 2015 r.	Tak/tak/tak	92 badania RCT, w tym 2 badania porównujące progesteron SC i VS (Baker 2014 i Lockwood 2014)	<u>Lockwood 2014 - Progesteron SC vs Progesteron VS:</u> - urodzenia żywe lub ciąża utrzymująca się: OR=0,92 [95%CI: 0,66; 1,29], p=ns; - ciąża kliniczna: OR=0,9 [95%CI: 0,65; 1,25], p=ns; - przedwczesne poronienie: OR=1,02 [95%CI: 0,48; 2,16], p=ns. <u>Baker 2014 - Progesteron SC vs Progesteron VS:</u> - urodzenia żywe lub ciąża utrzymująca się: OR=0,92 [95%CI: 0,69; 1,22], p=ns; - ciąża kliniczna: OR=0,86 [95%CI: 0,65; 1,14], p=ns; - przedwczesne poronienie: OR=0,49 [95%CI: 0,15; 1,65], p=ns.	Droga podania progesteronu nie zmienia wyników skuteczności we wsparciu fazy lutealnej.

IVF - zapłodnienie in vitro (ang. *in vitro fertilization*);

* Współczynnik surowy szacowany na podstawie oddzielnych modeli logistycznych dostosowanych dla progesteronu podawanego podskórnie w porównaniu z progesteronem dopochwowym oraz badania klinicznego. ** Współczynnik skorygowany o progesteron podskórny w porównaniu z progesteronem dopochwowym, badanie, wiek, liczbę pobranych oocytów i trudności związane z transferem, gdzie leczenie i badanie uznano za efekty stałe, a pozostałe zmienne były wynikowymi predyktorami urodzeń żywych z krokowej regresji logistycznej.

4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badania wtórne oceniono między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Jakość opracowań wtórnych Griesinger 2026, Kastora 2024 i van der Linder 2015 została oceniona jako niska według skali AMSTAR 2 z uwagi na brak korzystania z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury (Griesinger 2026, Kastora 2024), brak przedstawienia listy wykluczonych badań i uzasadnienia wykluczenia (van der Linder 2015) oraz słabości w kilku niekrytycznych domenach (brak wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych, brak opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu). Jakość opracowań wtórnych Conforti 2021 i Doblinger 2016 oceniono jako krytycznie niską według skali AMSTAR 2 z uwagi na brak przedstawienia listy wykluczonych badań i uzasadnienia wykluczenia oraz brak uwzględnienia ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu (badania Conforti 2021 i Doblinger 2016), a także brak wyraźnego stwierdzenia, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu w opracowaniu Conforti 2021 i brak stosowania odpowiedniej techniki oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu w opracowaniu Doblinger 2016. Ponadto w opracowaniach wtórnych Conforti 2021 i Doblinger 2016 zidentyfikowano słabości w kilku niekrytycznych domenach (m.in. brak wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych, brak opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu, brak przedstawienia wystarczającego wyjaśnienia i dyskusji na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu).

Szczegółową ocenę poszczególnych opracowań wtórnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 4. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Conforti 2021	Doblínger 2016	Griesinger 2026	Kastora 2024	Van der Linder 2015
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Nie*	Tak	Tak	Tak	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Nie	Częściowo tak	Tak	Częściowo tak	Tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Częściowo tak	Tak	Nie**	Częściowo tak	Tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Brak danych	Brak danych	Tak	Tak	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Brak danych	Brak danych	Tak	Tak	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Nie dotyczy	Nie	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Conforti 2021	Doblinger 2016	Griesinger 2026	Kastora 2024	Van der Linder 2015
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie dotyczy	Nie dotyczy (2 badania)	Tak	Tak	Nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Ogólna ocena	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Niska	Niska	Niska

* nie podano komparatora i efektów zdrowotnych; ** brak słów kluczowych lub strategii wyszukiwania.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych przedstawiono poniżej (Ryc. 1).

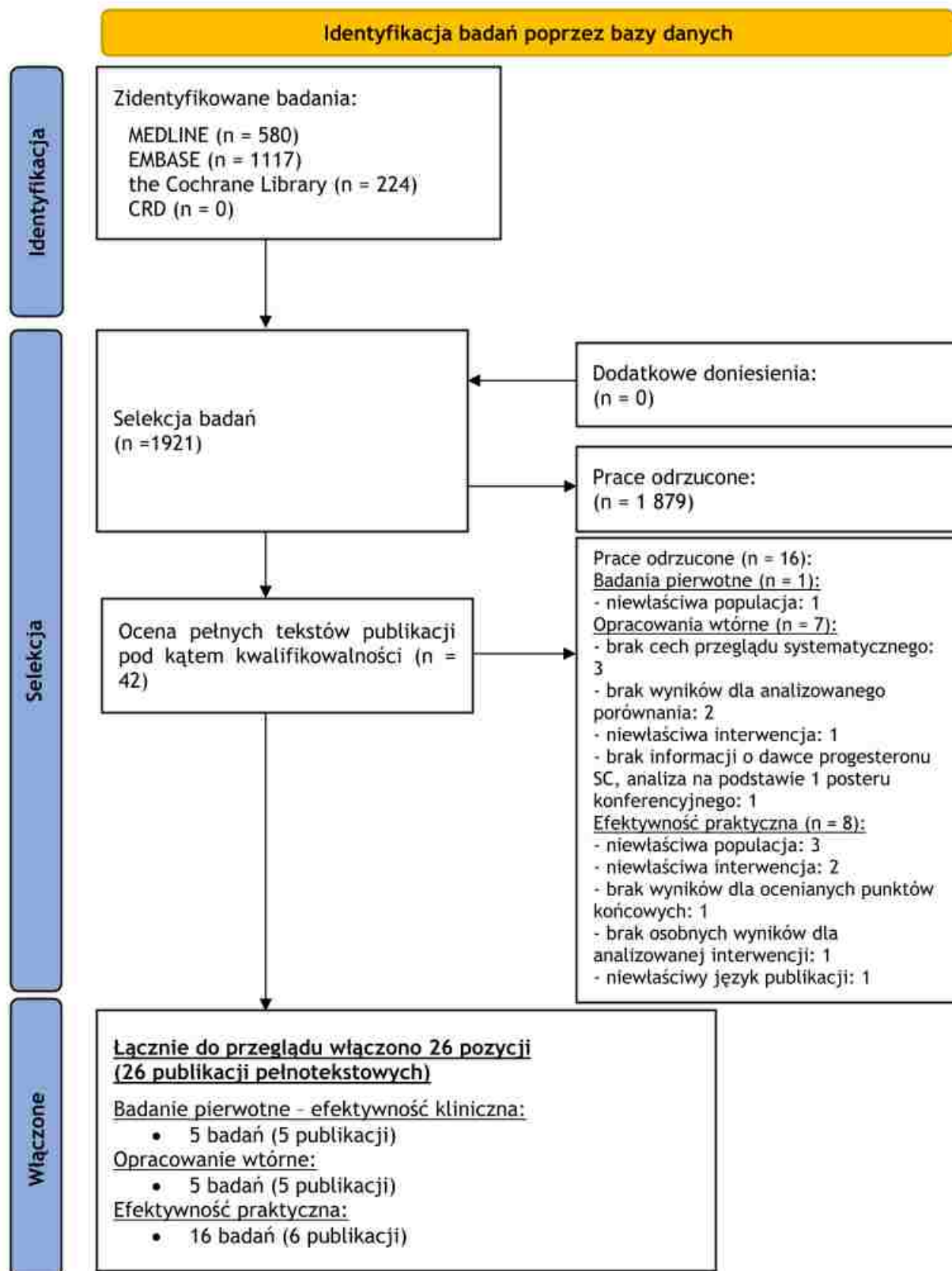
W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo, odnaleziono 4 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu (**Salehpour 2021, Tehraninejad 2024, Baker 2014, Lockwood 2014**) dotyczące porównania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych z progesteronem podawanym dopochwowo, oraz 1 randomizowane badanie kliniczne (**Oner 2025**) dotyczące porównania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo z progesteronem podawanym dopochwowo.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 13.5.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 13.6.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych stosowanego u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Progesteron SC vs progesteron VS

Do analizy włączono 4 randomizowane badania kliniczne z równoległymi grupami kontrolnymi przeprowadzone bez zaślepienia: Salehpour 2021, Tehraninejad 2024, Baker 2014, Lockwood 2014. Badania Baker 2014 i Lockwood 2014 miały charakter wieloośrodkowy (odpowiednio 8 klinik leczenia niepłodności w USA i 13 ośrodków w Europie), natomiast badania Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024 zostały przeprowadzone w 1 ośrodku w Iranie.

Celem badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych (Prolutex) w dawce 25 mg/d w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo (globulki dopochwowe Cyclogest 400 mg 2xd w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024, progesteron podawany dopochwowo Endometrin 100 mg/2xd w badaniu Baker 2014 oraz progesteron podawany dopochwowo Crinone żel 90 mg/d w badaniu Lockwood 2014) oraz progesteronem podawanym domięśniowo (50 mg/d; badanie Tehraninejad 2024).

Do badania Salehpour 2021 włączono kobiety w wieku 20-40 lat po mikroiniekcji plemnika do komórki jajowej (ICSI), do badania Tehraninejad 2024 - kobiety z niepłodnością w wieku 18-42 lata, kwalifikujące się do zapłodnienia pozaustrojowego in vitro (IVF) z możliwością transferu zamrożonych zarodków, natomiast do badań Baker 2014 i Lockwood 2014 - kobiety z niepłodnością w wieku 18-42 lata, planujące procedurę zapłodnienia in vitro z ICSI lub bez niego.

W badaniach randomizowano od 200 do 800 chorych (odpowiednio w badaniach Salehpour 2021 i Baker 2014). Progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych (Prolutex) 25 mg/d był stosowany w badaniach u 100-400 uczestniczek (odpowiednio w badaniach Salehpour 2021 i Baker 2014).

W badaniu Tehraninejad 2024 progesteron stosowano 8 tygodni po transferze zarodków, w badaniu Lockwood 2014 - do 10 tygodni, natomiast w badaniach Salehpour 2021 i Baker 2014 - odpowiednio do 10 i 12 tygodnia ciąży.

W badaniu Baker 2014 zapłodnienie in vitro i transfer zarodków przeprowadzono zgodnie z protokołami specyficznymi dla danego miejsca. U większości pacjentek stwierdzono zmniejszenie stężenia hormonów jajników za pomocą doustnych tabletek antykoncepcyjnych w cyklu poprzedzającym leczenie (95% w obu grupach). Protokoły stymulacji jajników obejmowały agonistę GnRH (protokoły długie i zastrzenia) oraz antagonistę GnRH. Leczenie gonadotropinami obejmowało rekombinowany lub moczowy FSH oraz ludzką gonadotropinę menopauzalną (HMG) w dawkach indywidualnych, zgodnie z zaleceniami lekarzy prowadzących. Ostateczne osiągnięcie dojrzałości oocytów uzyskano za pomocą dawki 5000-10 000 IU hCG, a pobranie oocytów przeprowadzono 34-36 godzin później, zgodnie z protokołem obowiązującym w każdej klinice. Transfer mógł odbyć się zarówno w stadium bruzdkowania, jak i blastocysty. Liczba transferowanych zarodków zależała od decyzji badacza i pacjentki. Grubość endometrium oceniano w dniu transferu zarodka. Dopuszczono różnice w wyborze protokołu stymulacji, dawki i rodzaju hCG stosowanego w dojrzewaniu oocytów, stadium transferu oraz liczby transferowanych zarodków, tak aby badanie mogło rzetelnie porównać dwie formy wsparcia fazy lutealnej progesteronem w praktyce w warunkach rzeczywistych. W badaniu umożliwiono lekarzom

prowadzącym leczenie wybór protokołu i stadium transferu najlepiej dostosowanych do potrzeb każdej pacjentki, opierając się na danych z ich własnej praktyki, a także z literatury medycznej.

W badaniu Lockwood 2014 pierwszą dawkę progesteronu podano w dniu pobrania oocytów. Leczenie kontynuowano do momentu transferu zarodka, który wykonywano w dniach 2-3 lub 5 (w przypadku blastocysty), zgodnie z lokalnymi zwyczajami, przez łącznie 15 dni, po czym wykonywano test ciążowy z surowicy. W przypadku pozytywnego wyniku testu ciążowego i późniejszego potwierdzenia trwającej ciąży nieektopowej, pacjentki kontynuowały leczenie przez kolejne 8 tygodni, aż do ostatniej wizyty w badaniu.

W badaniu Salehpour 2021 uczestniczkom podawano podskórnie Fostimon (75 IU/ml) od trzeciego dnia menstruacji, w zależności od wieku i rezerwy jajnikowej. Gdy pęcherzyk osiągnął średnicę 12-14 mm, wszystkie uczestniczki otrzymywały antagonistę GnRH (250 IU/ml). Dawkę Fostimonu dostosowywano do wielkości i liczby pęcherzyków obserwowanych w badaniu USG, a gdy dwa lub więcej pęcherzyków osiągnęło średnicę 17-20 mm, podawano domięśniowo 10000 jednostek HCG. Oocyty pobrano po 34-36 godzinach. Przeprowadzono tradycyjne ICSI, a transfer jednego lub dwóch ploidów 4-8-komórkowych, w zależności od wieku pacjentki, przeprowadzono trzeciego dnia inokulacji. Wsparcie fazy lutealnej rozpoczęto w dniu pozyskania oocytów.

W badaniu Tehraninejad 2024 drugiego dnia cyklu menstruacyjnego każdej uczestniczki, wszystkie trzy grupy otrzymywały doustnie 6 mg walerianianu estradiolu dziennie. Po sześciu dniach, jeśli endometrium nie było odpowiednie, podawano dodatkowo 2 mg walerianianu estradiolu do dawki i kontynuowano monitorowanie. Progesteron podawano do terapii walerianianem estradiolu po osiągnięciu grubości endometrium 8 mm, co oceniono za pomocą ultrasonografii przezpochwowej. Po tym cyklu transfer zamrożonych zarodków anulowano, jeśli endometrium nie osiągnęło wymaganej grubości 8 mm lub nie było akceptowalnej przezroczystości. Transfer zarodków przeprowadzono cztery dni po pierwszej dawce progesteronu u wszystkich uczestniczek. Zgodnie z procedurą wykonawczą, u każdej uczestniczki transferowano łącznie dwa zarodki. Zabieg przeprowadzono w fazie bruzdkowania zarodka pod kontrolą ultrasonografii przezpochwowej, wykorzystując dwa zarodki dobrej jakości (klasy A, AB lub B), transferowane cewnikiem Cooka. Po transferze zarodka przez 8 tygodni, w przypadku braku ciąży pozamacicznej, stosowano progesteron.

Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS

Do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne z równoległymi grupami kontrolnymi przeprowadzone bez zaślepienia w dwóch ośrodkach w Turcji (Oner 2025).

Celem badania była ocena skuteczności 5 protokołów u kobiet z poziomem progesteronu poniżej 10 ng/ml: progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d lub 800 mg/d, progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce 25 mg/d dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d, progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d z progesteronem podawanym domięśniowo w dawce 50 mg/d oraz progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d z dydrogesteronem podawanym doustnie w dawce 30 mg/d.

Do badania włączono 200 kobiet w wieku poniżej 35 roku życia z niewyjaśnioną nieplodnością poddawanych zastępczej terapii hormonalnej podczas transferu zamrożonych zarodków. Do badania kwalifikowano kobiety z grubością endometrium wynoszącą co najmniej 8 mm po 10

dniach przyjmowania walerianianu estradiolu doustnie (w dawce 6 mg/d) oraz stężeniem progesteronu w surowicy poniżej 1,5 ng/ml po podaniu walerianianu estradiolu.

W badaniu „dzień 1” zdefiniowano jako pierwszy dzień suplementacji estrogenem; wszystkie kolejne dni odniesiono do tej wartości wyjściowej. U wszystkich uczestniczek zastosowano jednolity protokół przygotowania endometrium, obejmujący 6 mg/d doustnego walerianianu estradiolu przez 10 dni. Po spełnieniu kryteriów włączenia rozpoczęto podawanie progesteronu dopochwowego (600 mg/d). Stężenie progesteronu w surowicy mierzono dzień przed transferem zarodka. Próbkę krwi pobierano rano, około 12 godzin po ostatniej wieczornej dawce progesteronu, w celu standaryzacji czasu pobierania próbek w poszczególnych grupach. Kobiety z poziomem progesteronu poniżej 10 ng/ml zostały losowo przydzielone do jednej z pięciu grup (po 40 kobiet w każdej). U wszystkich uczestniczących w badaniu kobiet (100%) stężenie progesteronu w surowicy wynosiło <10 ng/ml po 6 dniach stosowania progesteronu dopochwowo, co było wymagane do randomizacji. 7. dnia podawania progesteronu transferowano przeprowadzano transfer zarodków.

Szczegółową charakterystykę badań włączonych do analizy zamieszczono w poniższych tabelach.

Tab. 5. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas trwania leczenia	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
Progesteron SC vs progesteron VS							
Salehpour 2021	Badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	równoległe	1 ośrodek w Iranie	200	do 10 tygodnia potwierdzonej ciąży	Kobiety w wieku 20-40 lat po mikroiniekcji plemnika do komórki jajowej (ICSI)	• Progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych (Prolutex) 25 mg/d, N=100,* • Progesteron globulki dopochwowe (Cyclogest) 400 mg 2xd, N=100.
Tehraninejad 2024	Badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	równoległe	1 ośrodek w Iranie	310	8 tygodni po transferze zarodków	Kobiety z niepłodnością w wieku 18-42 lata, kwalifikujące się do zapłodnienia pozaustrojowego in vitro (IVF) z możliwością transferu zamrożonych zarodków	• Progesteron podawany dopochwowo (Cyclogest) 400 mg/2xd N=100, • Progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych (Prolutex) 25 mg/d, N=102, • Progesteron podawany domięśniowo, 50 mg/d, N=108.
Baker 2014	Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	równoległe	8 klinik leczenia niepłodności w USA	800	Do 12 tygodnia ciąży (łącznie 10 tygodni leczenia)	Kobiety z niepłodnością w wieku 18-42 lata, planujące procedurę zapłodnienia in vitro z ICSI lub bez niego	• Progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych (Prolutex) 25 mg/d, N=400, • Progesteron podawany

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas trwania leczenia	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
							dopochwowo (Endometrin) 100 mg/2xd, N=400.
Lockwood 2014	Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	równoległe	13 ośrodków w Europie	683	Do 10 tygodni	Kobiety z niepłodnością w wieku 18-42 lata, planujące procedurę zapłodnienia in vitro z ICSI lub bez niego	• Progesteron w postaci wstrzyknień podskórnych (Prolutex) 25 mg/d, N=339, • Progesteron podawany dopochwowo (Crinone; żel) 90 mg/d, N=344.
Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS							
Oner 2025	Badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	równoległe	2 ośrodki w Turcji	200	bd	Kobiety poniżej 35 roku życia z niepłodnością poddawane zastępczej terapii hormonalnej podczas transferu zamrożonych zarodków	• Progesteron podawany dopochwowo 600 mg/d, N=40, • Progesteron podawany dopochwowo 800 mg/d, N=40, • Progesteron podawany dopochwowo 600 mg/d + progesteron podawany domięśniowo 50 mg/d, N=40, • Progesteron podawany dopochwowo 600 mg/d + progesteron w

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas trwania leczenia	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
							postaci wstrzyknień podskórnych 25 mg/d, N=40, • Progesteron podawany dopochwowo 600 mg/d + dydrogesteron podawany doustnie 30 mg/d, N=40.

bd - brak danych; * 3 uczestniczki zostały wykluczone z analizy z uwagi na reakcję na lek.

Tab. 6. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Progesteron SC vs progesteron VS						
Salehpour 2021	Tak	Opisane	Brak	Tak*	Brak danych**	Nie
Tehranejad 2024	Tak	Opisane	Brak	Tak^	Brak danych^^	Tak
Baker 2014	Tak	Opisane	Institut Biochimique SA (IBSA)	Tak#	<i>non-inferiority</i>	Tak
Lockwood 2014	Tak	Opisane	Institut Biochimique SA (IBSA)	Tak†	<i>non-inferiority</i>	Tak
Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS						
Oner 2025	Tak	Opisane	Brak	Tak	Brak danych**	Tak

* 3 chore w grupie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych zostały wykluczone z analizy z uwagi na reakcję na lek; wyniki oceniano w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *intention to treat*); ** domyślnie przyjęto hipotezę *noninferiority*; ^ wyniki oceniano w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *intention to treat*); ^^ domyślnie przyjęto hipotezę *superiority* dla porównania postaci domięśniowej vs dopochwowa i podskórna; # wyniki oceniano u kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę leku; † wyniki skuteczności oceniano w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *intention to treat*), wyniki bezpieczeństwa oceniano u kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę leku.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Jadad oraz Cochrane. Ocenę jakości włączonych do niniejszej analizy badań wg skali Jadad przedstawiono w Tab. 7. Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono w kolejnej tabeli.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniono opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Badania Tehraninejad 2024, Baker 2014, Lockwood 2014 i Oner 2025 oceniono na 3 pkt. w skali Jadad z uwagi na brak zaślepienia. Badanie Salehpour 2021 oceniono na 2 pkt. w skali Jadad z uwagi na brak zaślepienia oraz brak opisu metod randomizacji.

Zgodnie z oceną Cochrane, dla badań w przypadku domen dotyczących niekompletności wyników, selektywnego raportowania i innych czynników we wszystkich badaniach, ryzyko oceniono jako niskie. Domeny obejmujące randomizację i ukrycie kodu randomizacji sugerują, że ryzyko wystąpienia błędu systematycznego jest niskie w badaniach Tehraninejad 2024, Baker 2014 i Lockwood 2014 i nieznane w badaniu Salehpour 2021 (z uwagi na brak opisu metod randomizacji). W badaniu Oner 2025 w domenę obejmującą randomizację ryzyko błędu systematycznego jest niskie, natomiast w domenę obejmującą ukrycie kodu randomizacji nieznane (ze względu na brak szczegółowego opisu metod randomizacji). Domeny obejmujące zaślepienie badaczy i pacjentów oraz zaślepienie oceny efektów sugerują, że ryzyko wystąpienia błędu systematycznego jest wysokie/nieznane (z uwagi na brak zaślepienia).

Tab. 7. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, AOTMiT 2016).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
Progesteron SC vs progesteron VS					
Salehpour 2021	1*	0**	1	2	IIA
Tehraninejad 2024	2^	0^^	1	3	IIA
Baker 2014	2#	0**	1	3	IIA
Lockwood 2014	2†	0**	1	3	IIA
Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS					
Oner 2025	2##	0**	1	3	IIA

* brak opisu metod randomizacji; ** badanie przeprowadzone bez zaślepienia; ^ randomizacja blokowa dla 3 grup z rozmiarem bloku 9; ^^ badanie przeprowadzone metodą pojedynczo ślepej próby (osoba odpowiedzialna za przydzielanie pacjentów do grup badawczych nie знаła stanu klinicznego ani preferencji pacjentów); # lista randomizacji wygenerowana przez statystyka badania przy użyciu oprogramowania do analizy statystycznej (SASw), przy czym lista dla każdego ośrodka obejmowała 100 osób, przydzielonych losowo w blokach po 4 do grupy otrzymującej Prolutex lub Endometrin (tj. 25 bloków po 4 osoby w każdym bloku, przy czym w każdym bloku do każdej z 2 metod leczenia przypisano 2 kobiety); ##randomizacja blokowa generowana komputerowo (z rozmiarem bloku 10); † randomizacja do jednego z dwóch ramion leczenia (stosunek 1:1) została przeprowadzona w każdym ośrodku za pomocą kolejno ponumerowanych zamkniętych kopert z wykorzystaniem losowo permutowanych bloków generowanych komputerowo z nieujawnionym stałym rozmiarem bloku wynoszącym 4.

Tab. 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
Progesteron SC vs progesteron VS							
Salehpour 2021	Nieznane*	Nieznane*	Wysokie**	Nieznane***	Niskie	Niskie	Niskie
Tehranejad 2024	Niskie^	Niskie^^	Wysokie**	Nieznane***	Niskie	Niskie	Niskie
Baker 2014	Niskie^^^	Niskie#	Wysokie**	Nieznane***	Niskie	Niskie	Niskie
Lockwood 2014	Niskie†	Niskie†	Wysokie**	Nieznane***	Niskie	Niskie	Niskie
Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS							
Oner 2025	Niskie^	Nieznane##	Wysokie**	Nieznane***	Niskie	Niskie	Niskie

* brak informacji o sposobie randomizacji;

** badanie przeprowadzone bez zaślepienia;

*** biorąc pod uwagę fakt oceny m.in. ciąży według pewnych standardów, wydaje się że ryzyko błędu systematycznego nie jest wysokie;

^ randomizacja blokowa;

^^ osoba odpowiedzialna za przydział pacjentów do grup badawczych nie знаła stanu klinicznego i preferencji pacjentów. Nieprzezroczyste, zapieczętowane koperty zawierające przydziały leczenia - czopki dopochwowe, progesteron podskórny lub domięśniowy - zostały przygotowane przez biostatystyka w ośrodku. Aby przypisać pacjentów, pielęgniarka niezwiązana z badaniem wybierała kopertę dla każdego uczestnika. Po otwarciu potwierdzano przydział pacjenta do jednej z trzech dróg podania progesteronu;

^^^ lista randomizacji wygenerowana przez statystyka badania przy użyciu oprogramowania do analizy statystycznej (SASw), przy czym lista dla każdego ośrodka obejmowała 100 osób, przydzielonych losowo w blokach po 4 do grupy otrzymującej Prolutex lub Endometrin (tj. 25 bloków po 4 osoby w każdym bloku, przy czym w każdym bloku do każdej z 2 metod leczenia przypisano 2 kobiety);

randomizację i rekrutację przeprowadzał koordynator badania w każdym ośrodku, który przydzielał numery randomizacji w kolejności sekwencyjnej/numerycznej z listy randomizacji ośrodka wygenerowanej przez statystyka badania;

† randomizacja do jednego z dwóch ramion leczenia (stosunek 1:1) została przeprowadzona w każdym ośrodku za pomocą kolejno ponumerowanych zamkniętych kopert z wykorzystaniem losowo permutowanych bloków generowanych komputerowo z nieujawnionym stałym rozmiarem bloku wynoszącym 4;

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Tab. 9. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Progesteron SC vs progesteron VS		
Salehpour 2021	- kobiety, które poddano leczeniu metodą ICSI w świeżym cyklu; - wiek 20-40 lat; - prawidłowa grubość endometrium (7-12 mm) w dniu transferu zarodka; - brak patologii endometrium w momencie włączenia do badania.	- zaawansowana endometrioza; - zrosty w przewodach miednicy mniejszej; - historia wcześniejszych niepowodzeń ICSI.
Tehraninejad 2024	- kobiety z niepłodnością, kwalifikujące się do zapłodnienia in vitro z możliwością zastosowania transferu zamrożonych zarodków; - wiek 18-42 lata; - mniej niż 3 wcześniejsze transfery zarodków; - wyjściowy poziom hormonu folikulotropowego poniżej 15 mIU/ml; - wskaźnik masy ciała (BMI) poniżej 30 kg/m²; - brak zgłoszonych nieprawidłowości macicy lub azoospermii u partnerów.	- odmowa udziału w badaniu; - brak znajomości języka perskiego; - w wywiadzie: ciężka endometrioza, mięśniaki podśluzówkowe, niekontrolowane zaburzenia nadnerczy lub tarczycy, choroby zakrzepowozatorowe, wodniak jajowodu, nawracające poronienia lub nawracające niepowodzenia implantacji w poprzednich cyklach zapłodnienia in vitro; - preimplantacyjna diagnostyka genetyczna w celu oceny jakości zarodka; - brak uczestniczenia w badaniach kontrolnych po otrzymaniu przepisanej terapii.
Baker 2014	- kobiety z niepłodnością, planujące zapłodnienie in vitro z ICSI lub bez; - wiek 18-42 lata; - BMI ≤30 kg/m²; - mniej niż trzy wcześniejsze ukończone cykle wspomaganego rozrodu (ART); - wyjściowe (dni 2-3) stężenie FSH ≤15 IU/l i estradiolu ≤80 pg/ml; - prawidłowa jama macicy, potwierdzona niedawno wykonaną histeroskopią, sonohisterografią lub histerosalpingografią; - pobranie co najmniej trzech oocytów i zaplanowanie przez pacjentkę transferu świeżego zarodka.	- mięśniaki lub polipy śródściennne o średnicy 0,1 cm zniekształcające jamę, które nie zostały usunięte przed rozpoczęciem cyklu; - endometrioza w stadium III lub IV; - nieleczony wodniak jajowodu; - wcześniejsza słaba odpowiedź na stymulację gonadotropinami skutkującą anulowaniem cyklu ART; - nawracające poronienia zdefiniowane jako trzy lub więcej samoistnych poronień po rozwinięciu się pęcherzyka ciążowego w badaniu USG przezpochwowym; - oocyty pobrane od dawczyń;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		- rozrożone zarodki; - nosicielka ciążowa; - diagnostyka genetyczna lub badania przesiewowe przed implantacją; - suplementacja estrogenem w fazie lutealnej; - nieleczona choroba tarczycy, choroba nadnerczy lub choroba zakrzepowo-zatorowa.
Lockwood 2014	- kobiety z niepłodnością, planujące zapłodnienie in vitro z ICSI lub bez; - wiek 18-42 lata; - BMI ≤ 30 kg/m²; - mniej niż trzy wcześniejsze ukończone cykle wspomaganego rozrodu (ART); - wyjściowe (dni 2-3) stężenie FSH ≤ 15 IU/l i estradiolu ≤ 80 pg/ml; - prawidłowa jama macicy, potwierdzona niedawno wykonaną histeroskopią, sonohisterografią lub histerosalpingografią; - pobranie co najmniej trzech oocytów i zaplanowanie przez pacjentkę transferu świeżego zarodka.	- mięśniaki śródściennne zniekształcające jamę; - endometrioza w stadium III lub IV; - wodniak jajowodu; - wcześniejsza słaba odpowiedź w wywiadzie; - nawracające poronienia; - choroba nadnerczy lub tarczycy; - choroba lub zaburzenie zakrzepowo-zatorowe.
Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS		
Oner 2025	- wiek <35 roku życia, - kobiety z niewyjaśnioną niepłodnością, planujące transfer zarodków, - grubość endometrium ≥ 8 mm po 10 dniach stosowania doustnego walerianianu estradiolu (6 mg/d), - stężenie progesteronu <1,5 ng/ml po podaniu estradiolu.	- nieprawidłowości macicy, - zaburzenia endokrynologiczne, takie jak dysfunkcja tarczycy lub zespół policystycznych jajników (PCOS), - więcej niż trzy wcześniejszymi nieudane próby transferu zarodka, - jakikolwiek przeciwwskazania do terapii progesteronem.

4.2.4 Charakterystyka populacji

Progesteron SC vs progesteron VS

Celem badań Salehpour 2021, Tehraninejad 2024, Baker 2014, Lockwood 2014 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych (Prolutex) w dawce 25 mg/d w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo (globulki dopochwowe Cyclogest 400 mg 2xd w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024, progesteron podawany dopochwowo Endometrin 100 mg/2xd w badaniu Baker 2014 oraz progesteron podawany dopochwowo Crinone żel 90 mg/d w badaniu Lockwood 2014) oraz, w badaniu Tehraninejad 2024, progesteronem podawanym domięśniowo (50 mg/d). Opis charakterystyki populacji przedstawiono dla grup progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo. Charakterystykę grupy progesteronu domięśniowego z badania Tehraninejad 2024 przedstawiono w tabeli.

Do badania Salehpour 2021 włączono kobiety w wieku 20-40 lat po mikroiniekcji plemnika do komórki jajowej (ICSI), do badania Tehraninejad 2024 - kobiety z niepłodnością w wieku 18-42 lata, kwalifikujące się do zapłodnienia pozaustrojowego in vitro (IVF) z możliwością transferu zamrożonych zarodków, natomiast do badań Baker 2014 i Lockwood 2014 - kobiety z niepłodnością w wieku 18-42 lata, planujące procedurę zapłodnienia in vitro z ICSI lub bez niego.

Średni wiek uczestniczek włączonych do badań Salehpour 2021, Tehraninejad 2024, Baker 2014 i Lockwood 2014 wynosił od 34 lat w badaniu Lockwood 2014 do 36 lat w badaniu Tehraninejad 2024. Czas trwania niepłodności wynosił od 3 lat w badaniu Baker 2014 do 4 lat w badaniu Tehraninejad 2024.

W badaniu Salehpour 2021 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wieku, przyczyn niepłodności pomiędzy grupami i liczby pęcherzyków. W grupie progesteronu podawanego podskórnie uczestniczki miały niższe BMI niż w grupie progesteronu dopochwowego.

W badaniu Tehraninejad 2024 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami badawczymi pod względem wieku, czasu trwania niepłodności, historii zapłodnienia in vitro ani historii poprzednich poronień ($p > 0,05$). W grupie progesteronu podawanego podskórnie uczestniczki częściej niż w grupie progesteronu dopochwowego miały pierwotny typ niepłodności (72% vs 49%) oraz miały wyższe BMI (23,4 kg/m² vs 21,6 kg/m²) i mniejszą liczbę wcześniejszych poronień (0,2 vs 0,5).

W badaniu Baker 2014 obie grupy były dobrze dopasowane pod względem charakterystyki wyjściowej. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami leczenia pod względem wieku, rasy/pochodzenia etnicznego, BMI, historii niepłodności, rozpoznania niepłodności, podstawowego poziomu FSH i estradiolu, protokołu stymulacji jajników, liczby pobranych oocytów, liczby utworzonych i przeniesionych zarodków ani etapu transferu.

W badaniu Lockwood 2014 uczestniczki były ogólnie zdrowe i zostały uznane za reprezentatywne dla populacji pacjentów poddawanych leczeniu metodą zapłodnienia in vitro. Obie grupy były dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych. Nie odnotowano istotnych różnic między grupami leczonymi m.in. w zakresie wieku, BMI, rasy, przyczyny niepłodności, FSH i E₂, stosowania leków w celu synchronizacji cyklu i stymulacji jajników oraz danych dotyczących pobrania oocytów.

Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS

Celem badania Oner 2025 była ocena skuteczności 5 protokołów: progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d lub 800 mg/d, progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w dawce 25 mg/d dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d, progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d z progesteronem podawanym domięśniowo w dawce 50 mg/d oraz progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d z dydrogesteronem podawanym doustnie w dawce 30 mg/d. Opis charakterystyki populacji przedstawiono dla grup progesteronu podawanego dopochwowo oraz grupy progesteronu podawanego w postaci wstrzyknień podskórnych oddanego do progesteronu podawanego dopochwowo.

Do badania włączono 200 kobiet w wieku poniżej 35 roku życia z niewyjaśnioną niepłodnością poddawanych zastępczej terapii hormonalnej podczas transferu zamrożonych zarodków. Do badania kwalifikowano kobiety z grubością endometrium wynoszącą co najmniej 8 mm po 10 dniach przyjmowania walerianianu estradiolu doustnie (w dawce 6 mg/d) oraz stężeniem progesteronu w surowicy poniżej 1,5 ng/ml po podaniu walerianianu estradiolu.

Średni wiek uczestniczek włączonych do badań wynosił 28,5-30,5 lat. Średnia grubość endometrium 10. Dnia wynosiła 10,0-10,4 mm. Czas trwania niepłodności wynosił 3,5-3,8 lat (w zależności od grupy).

Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie wieku matki, wskaźnika masy ciała (BMI), grubości endometrium ani poziomu progesteronu w surowicy w 10. dniu ($p>0,05$). Ponadto, czas trwania niepłodności, wcześniejsze próby zapłodnienia in vitro oraz palenie tytoniu nie wykazały statystycznie istotnych różnic między grupami ($p>0,05$). Wyniki potwierdzają porównywalność cech wyjściowych w badanych grupach.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 10. Charakterystyka pacjentów w badaniach włączonych do analizy - progesteron SC vs progesteron VS.

Badanie	Salehpour 2021		Tehranejad 2024			Baker 2014		Lockwood 2014	
	Prolutex 25 mg/d, N=97*	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Prolutex 25 mg/d, N=102	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Progesteron domięśniowy 50 mg/d, N=108	Prolutex 25 mg/d, N=400	Endometrin 100 mg/2xd, N=400	Prolutex 25 mg/d, N=339	Crinone żel 90 mg/d, N=344
Wiek, lata, średnia (SD)	Bd	Bd	35,7 (6,1)	35,5 (5,7)	36,2 (6,4)	34,3 (4,4)	34,3 (4,5)	33,8 (4,3)	33,9 (4,3)
20-25 lat, n (%)	13 (13,4)	11 (11,0)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd
25,1-30 lat, n (%)	32 (33,0)	18 (18,0)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd
30,1-35 lat, n (%)	17 (17,5)	36 (36,0)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd
35,1-40 lat, n (%)	35 (36,1)	35 (35,0)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	Bd	Bd	23,4 (3,3)	21,6 (2,8)	22,5 (3,2)	23,5 (3,1)	23,7 (3,0)	22,8 (3,2)	22,9 (3,1)
16-20 kg/m ² , n (%)	9 (9,3)	4 (4,0)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd
20,1-25 kg/m ² , n (%)	63 (64,9)	45 (45,0)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd
25,1-30 kg/m ² , n (%)	21 (21,6)	36 (36,0)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd
>30,1 kg/m ² , n (%)	4 (4,1)	15 (15,0)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd
Rasa, n (%)									
Kaukaska	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	269 (67,3)**	265 (66,3)**	312 (92,0)	315 (91,6)
Afroamerykańska	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	10 (2,5)**	14 (3,5)**	8 (2,4)	6 (1,8)
Azjatycka	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	86 (21,5)**	81 (20,3)**	15 (4,2)	16 (4,7)
Hiszpańska	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	34 (8,5)**	34 (8,5)**	Bd	Bd
Inna	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	1 (0,3)**	6 (1,5)**	4 (1,2)	7 (2,0)
Typ niepłodności, n (%)									
Pierwotna	79 (81,4)	67 (67,0)	73 (71,6)	49 (49,0)	66 (61,1)	Bd	Bd	Bd	Bd

Badanie	Salehpour 2021		Tehraninejad 2024			Baker 2014		Lockwood 2014	
	Prolutex 25 mg/d, N=97*	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Prolutex 25 mg/d, N=102	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Progesteron domięśniowy 50 mg/d, N=108	Prolutex 25 mg/d, N=400	Endometrin 100 mg/2xd, N=400	Prolutex 25 mg/d, N=339	Crinone żel 90 mg/d, N=344
Wtórna	18 (18,6)	33 (33,0)	29 (28,4)	51 (51,0)	42 (38,9)	Bd	Bd	Bd	Bd
Czas trwania niepłodności, lata, średnia (SD)	Bd	Bd	3,9 (2,9)	4,2 (2,9)	4,3 (3,6)	3,0 (2,6)***	3,0 (2,3)***	Bd	Bd
Przyczyna niepłodności, n (%)									
Czynnik męski	29 (29,9)	31 (31,0)	21 (20,6)	34 (34,0)	30 (27,0)	196 (49,0)**	203 (50,8)**	223 (65,8)	232 (67,4)
Czynnik związany z jajowodami	9 (9,3)	12 (12,0)	7 (6,9)	10 (20,0)	11 (10,2)	90 (22,5)**	90 (22,5)**	88 (26,0)	79 (23,0)
Endometrioza	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	44 (11,0)**	31 (7,8)**	20 (5,9)	22 (6,4)
Zespół policystycznych jajników	5 (5,2)	5 (5,0)	Bd	Bd	Bd	42 (10,5)**	33 (8,3)**	15 (4,4)	12 (3,5)
Brak owulacji/dysfunkcja jajników	Bd	Bd	30 (29,4)	14 (14,0)	34 (31,5)	48 (12,0)**	45 (11,3)**	17 (5,0)	12 (3,5)
Zmniejszona rezerwa jajnikowa	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	80 (20,0)**	79 (19,8)**	Bd	Bd
Defekt fazy lutealnej	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	32 (9,4)	30 (8,7)
Czynnik męski i choroba jajników	Bd	Bd	44 (43,1)	32 (32,0)	33 (30,6)	Bd	Bd	Bd	Bd
Historia zapłodnienia in vitro	Bd	Bd	57 (55,9)	47 (47,0)	53 (49,1)	Bd	Bd	Bd	Bd
Poprzednie poronienie	Bd	Bd	20 (19,6)	33 (33,0)	23 (21,3)	Bd	Bd	Bd	Bd

Badanie		Salehpour 2021		Tehraninejad 2024			Baker 2014		Lockwood 2014	
		Prolutex 25 mg/d, N=97*	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Prolutex 25 mg/d, N=102	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Progesteron domięśniowy 50 mg/d, N=108	Prolutex 25 mg/d, N=400	Endometrin 100 mg/2xd, N=400	Prolutex 25 mg/d, N=339	Crinone żel 90 mg/d, N=344
	Liczba poprzednich poronień, średnia (SD)	Bd	Bd	0,2 (0,5)	0,5 (0,8)	0,3 (0,7)	Bd	Bd	Bd	Bd
	Czynnik związany z wiekiem	3 (3,1)	6 (6,0)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd
	Czynnik związany z macicą	3 (3,1)	0 (0,0)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd
	Czynnik mieszany	30 (30,9)	36 (36,0)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd
	Niewyjaśnione	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	57 (14,3)**	66 (16,5)**	45 (13,3)	49 (14,2)
	Inne	18 (18,6)	10 (10,0)	Bd	Bd	Bd	15 (3,8)**	18 (4,5)**	11 (3,2)	14 (4,1)
	FSH, IU/L, średnia (SD)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	7,1 (2,2)	7,0 (2,2)	6,9 (2,1)	6,9 (2,1)
	E ₂ , ng/ml, średnia (SD)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	43,1 (17,8)	42,0 (17,9)
	AFC, liczba pęcherzyków, średnia (SD)	11,87 (5,97)	11,77 (6,82)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd
	Stan nieródki, n (%)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	190 (47,5)**	201 (50,3)**	Bd	Bd
Liczba wcześniejszych poronień, n (%)										
	0	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	312 (78,0)**	297 (74,3)**	Bd	Bd
	1	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	70 (17,5)**	82 (20,5)**	Bd	Bd
	2	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	18 (4,5)**	20 (5,0)**	Bd	Bd
Liczba wcześniejszych zakończonych cykli zapłodnienia in vitro, n (%)										
	0	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	320 (80,0)**	329 (82,3)**	Bd	Bd
	1	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	65 (16,3)**	55 (13,8)**	Bd	Bd

Badanie	Salehpour 2021		Tehraninejad 2024			Baker 2014		Lockwood 2014	
	Prolutex 25 mg/d, N=97*	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Prolutex 25 mg/d, N=102	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Progesteron domięśniowy 50 mg/d, N=108	Prolutex 25 mg/d, N=400	Endometrin 100 mg/2xd, N=400	Prolutex 25 mg/d, N=339	Crinone żel 90 mg/d, N=344
2	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	15 (3,8)**	14 (3,5)**	Bd	Bd
Wstępne leczenie antykoncepcją doustną, n (%)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	381 (95,3)**	382 (95,5)**	13 (3,8)	13 (3,8)
Protokół symulacji jajczkowania, n (%)									
Agonista GnRH	Bd	Bd	0 (0,0)	3 (3,0)	8 (7,4)	311 (77,7)**	306 (76,5)**	233 (68,7)	242 (70,3)
Antagonista	Bd	Bd	102 (100,0)	97 (97,0)	100 (92,6)	83 (20,8)**	87 (21,8)**	106 (31,3)	102 (29,7)
Oba	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	6 (1,5)**	7 (1,8)**	0 (0,0)	0 (0,0)
Wyzwalanie dojrzewania oocytów, n (%)									
Ludzkie (moczowe) hCG	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	344 (86,0)**	348 (87,0)**	248 (73,2)	254 (73,8)
Rekombinowane hCG	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	55 (13,8)**	51 (12,8)**	91 (26,8)	89 (25,9)
Inne	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	1 (0,3)**	1 (0,3)**		
Całkowita dawka gonadotropiny, IU, średnia (SD)									
rFSH	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	2067 (1050)	2203 (1141)	Bd	Bd
HMG	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	1081 (595)	1037 (551)	Bd	Bd
hFSH	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	2449 (1302)	1852 (944)	Bd	Bd
Stymulacja jajników, n (%)									
hFSH	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	109 (32,2)	122 (35,5)
rFSH	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	162 (47,8)	156 (45,3)
HMG	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	50 (14,7)	51 (14,8)
Inne	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	18 (5,3)	15 (4,4)

Badanie	Salehpour 2021		Tehraninejad 2024			Baker 2014		Lockwood 2014	
	Prolutex 25 mg/d, N=97*	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Prolutex 25 mg/d, N=102	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Progesteron domięśniowy 50 mg/d, N=108	Prolutex 25 mg/d, N=400	Endometrin 100 mg/2xd, N=400	Prolutex 25 mg/d, N=339	Crinone żel 90 mg/d, N=344
Liczba pobranych oocytów, średnia (SD)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	16,4 (8,9)	15,7 (8,3)	Bd	Bd
ICSI (wszystkie lub niektóre dojrzałe oocyty), n (%)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	287 (71,8)**	291 (72,8)**	Bd	Bd
Liczba utworzonych zarodków, średnia (SD)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	9,2 (5,8)	8,7 (5,6)	Bd	Bd
Grubość endometrium w dniu transferu, mm, średnia (SD)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	10,9 (2,3)	10,9 (2,6)	Bd	Bd
Liczba przeniesionych zarodków, średnia (SD)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	2,2 (0,8)	2,2 (0,8)	Bd	Bd
Liczba zamrożonych zarodków, średnia (SD)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	3,3 (4,1)	2,8 (3,9)	Bd	Bd

* 3 uczestniczki zostały wykluczone z analizy z uwagi na reakcję na lek; ** liczby uczestniczek zostały oszacowane na podstawie podanych odsetków; *** średnia w latach przeliczona z podanej średniej w miesiącach;

FSH - folikulotropina; E₂ - estradiol; AFC - *Antral Follicle Count*; GnRH - gonadoliberyna (ang. *Gonadotropin-Releasing Hormone*); rFSH - rekombinowany hormon folikulotropowy; HMG - ludzka gonadotropina menopauzalna; hFSH - ludzki hormon folikulotropowy.

Tab. 11. Charakterystyka pacjentów w badaniu włączonym do analizy - progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS.

Badanie	Oner 2025		
	Progesteron dopochwowo 600 mg/d (N=40)	Progesteron dopochwowo 800 mg/d (N=40)	Progesteron w postaci wstrzyknień podskórnych 25 mg/d+ progesteron dopochwowo 600 mg/d (N=40)
Wiek, lata, średnia (SD)	30,3 (4,9)	30,5 (4,7)	28,5 (4,4)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	25,4 (2,8)	258,7 (3,3)	24,6 (1,5)
Grubość endometrium 10. dnia, mm, średnia (SD)	10,4 (1,6)	10,2 (1,8)	10,0 (1,8)
Czas trwania niepłodności, lata, średnia (SD)	3,8 (2,1)	3,7 (2,2)	3,5 (2,3)
Poprzednie próby zapłodnienia in vitro*, %	58% / 42%	63% / 37%	60% / 40%
Palenie, %	12,5%	10%	12,5%
Poziom progesteronu 10. dnia, ng/ml, średnia (SD)	0,20 (0,1)	0,21 (0,1)	0,23 (0,1)

*brak wcześniejszych prób / ≥1 próba.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 12. Zestawienie punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
Progesteron SC vs progesteron VS		
Salehpour 2021		• ciąża kliniczna; • ciąża biochemiczna; • ciąża utrzymująca się; • przedwczesne poronienie; • tolerancja; • satysfakcja pacjentki.
Tehraninejad 2024	• ciąża biochemiczna (beta-hCG > 50 IU/ml 2 tygodnie po transferze zarodka); • ciąża kliniczna (pęcherzyki ciążowe zidentyfikowane za pomocą badania ultrasonograficznego cztery tygodnie po transferze u uczestniczek z dodatnim wynikiem ciąży biochemicznej).	• ciąża mnoga (implantacja więcej niż jednego zarodka); • ciąża pozamaciczna (implantacja poza macicą); • poronienie samoistne (strata ciąży po potwierdzeniu USG); • zdarzenia niepożądane związane z podaniem progesteronu (miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz działania niepożądane globulek dopochwowych, takie jak podrażnienie, stan zapalny, swędzenie, upławy i krwawienie); • satysfakcja pacjentki.
Baker 2014	• ciąża utrzymująca się w 10 tygodniu po rozpoczęciu leczenia progesteronem (12 tydzień ciąży).	• ciąża kliniczna (6-7 tydzień ciąży); • początkowy pozytywny wynik beta-hCG w surowicy; • urodzenia żywe; • zabranie dziecka do domu; • implantacja zarodka; • utrata ciąży biochemicznej (pozytywny wynik beta-hCG bez rozwoju pęcherzyka ciążowego); • przedwczesne poronienie (utrata ciąży do 12. tygodnia ciąży po potwierdzeniu ciąży klinicznej z czynnością serca płodu w 6.-7. tygodniu ciąży); • zdarzenia niepożądane; • stosowanie leków towarzyszących.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
Lockwood 2014	cięża utrzymująca się w 10 tygodniu po rozpoczęciu leczenia progesteronem.	- implantacja zarodka (liczba pęcherzyków ciążowych podzielona przez liczbę transferowanych zarodków na pacjentkę); - pozytywny wynik beta-hCG; - cięża kliniczna (obecność jednego lub więcej pęcherzyków ciążowych wykrytych w badaniu USG wykonanym 4 tygodnie po transferze zarodka); - utrata ciąży biochemicznej (wzrost stężenia b-hCG bez dalszych dowodów na obecność pęcherzyka ciążowego w badaniu USG); - przedwczesne poronienie (utrata ciąży do 12. tygodnia ciąży po potwierdzeniu implantacji zarodka w badaniu USG); - wskaźnik porodów; - urodzenia żywe; - stan noworodka; - zdarzenia niepożądane.
Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS		
Oner 2025	- cięża kliniczna (obecność wewnątrzmacicznego pęcherzyka ciążowego z aktywnością serca w badaniu USG w 7. tygodniu ciąży), - urodzenia żywe (urodzenie żywego dziecka w 24. tygodniu lub później),	- poziom progesteronu w surowicy mierzony w 10., 15. dniu oraz w dniu transferu zarodka, - cięża biochemiczna (poziom beta-hCG 14. dnia po transferze zarodka), - przedwczesne poronienie (utrata ciąży następująca przed 12. tygodniem ciąży)

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Odsetki chorych, którzy ukończyli badanie (w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024) lub ukończyli badanie zgodnie z protokołem (w badaniach Baker 2014 i Lockwood 2014) były porównywalne w grupach progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:

- badanie Salehpour 2021: OR=0,14 [95%CI: 0,01; 2,72], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,07; 0,01], p=ns; NNT_{10 tyg.}=na;
- badanie Tehraninejad 2024: RD=0,00 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNT_{8 tyg.}=na;
- badanie Baker 2014: OR=1,26 [95%CI: 0,49; 3,22], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNT_{10 tyg.}=na;
- badanie Lockwood 2014: OR=1,14 [95%CI: 0,62; 2,12], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns; NNT_{10 tyg.}=na.

Przyczyny przerywania badania w obu grupach przedstawiono w poniższej tabeli.

W badaniu Oner 2025 żadna z uczestniczek nie wycofała się z badania po randomizacji i wszystkie uczestniczki przestrzegały wyznaczonego protokołu.

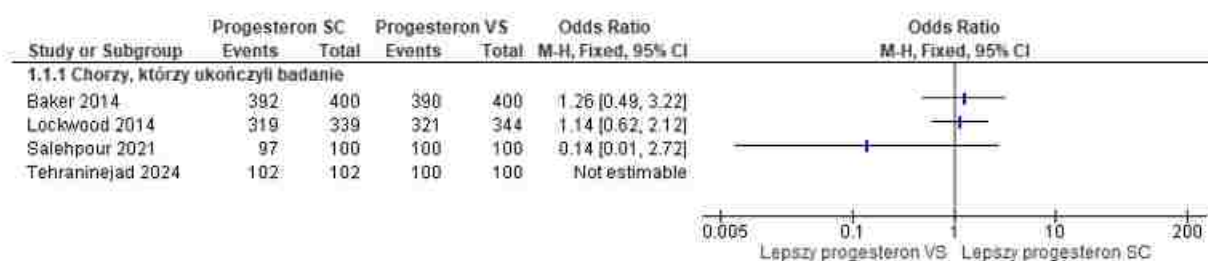
Tab. 13. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badań/nie ukończyli badań zgodnie z protokołem.

Badanie	Salehpour 2021		Tehranejad 2024			Baker 2014		Lockwood 2014	
	Prolutex 25 mg/d, N=100	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Prolutex 25 mg/d, N=102	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Progesteron domięśniowy 50 mg/d, N=108	Prolutex 25 mg/d, N=400	Endometrin 100 mg/2xd, N=400	Prolutex 25 mg/d, N=339	Crinone żel 90 mg/d, N=344
Liczba uczestniczek randomizowanych	100	100	102	100	108	400	400	339	344
Ukończenie badania, n (%)	97 (97)	100 (100)	102 (100)	100 (100)	108 (100)	392 (98)	390 (98)	319 (94)	321 (93)
Przyczyny przerwania badania/braku włączenia do analizy w ramach populacji <i>Per Protocol</i>									
Reakcje na lek, n (%)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (1)	5 (1)	0 (0)	0 (0)
Nieudane zapłodnienie, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ryzyko zespołu hiperstymulacji jajników, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1)	0 (0)	0 (0)
Brak dostępnych plemników, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Reakcja alergiczna na tetracyklinę, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
Przerwanie bez otrzymania leku, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
Brak przeprowadzenia transferu zarodka, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (5)	13 (4)
Odstępstwa od protokołu, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	10 (3)

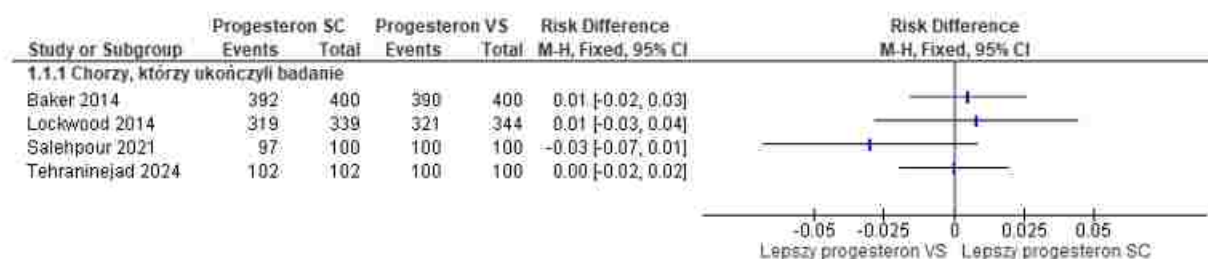
Tab. 14. Chorzy, którzy ukończyli badania/ukończyli badania zgodnie z protokołem.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Salehpour 2021	97 (97) / 100 (100)	100 / 100	0,14 [0,01; 2,72]	ns	-0,03 [-0,07; 0,01]	ns	na
Tehranejad 2024	102 (100) / 100 (100)	102 / 100	-	-	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
Baker 2014	392 (98) / 390 (98)	400 / 400	1,26 [0,49; 3,22]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
Lockwood 2014	319 (94) / 321 (93)	339 / 344	1,14 [0,62; 2,12]	ns	0,01 [-0,03; 0,04]	ns	na

Ryc. 2. Chorzy, którzy ukończyli badania/ukończyli badania zgodnie z protokołem (OR).



Ryc. 3. Chorzy, którzy ukończyli badania/ukończyli badania zgodnie z protokołem (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

W celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej przeszukano listę badań klinicznych, uzyskaną wyniku przeszukiwania rejestrów *ClinicalTrials.gov* oraz *ClinicalTrialsRegister.eu*.

Podczas przeszukiwania w obydwu bazach korzystano ze słowa kluczowego „Progesterone 25 MG subcutaneous”. W bazie *ClinicalTrials* otrzymano 18 wyników, a w bazie *ClinicalTrialsRegister* - 51 wyników. W poniższych tabelach zestawiono wyniki dotyczące badań dla progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej.

Tab. 15. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 25.02.2026 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT00828191	Efficacy and Tolerability of Subcutaneous Progesterone (IBSA) Versus Vaginal Progesterone for Luteal Phase Support in Patients Undergoing In Vitro Fertilization (IVF)	Dostępne wyniki; Badanie włączone do analizy (Baker 2014)
NCT00827983	Efficacy and Tolerability of Subcutaneous Progesterone Versus Vaginal Progesterone Gel for Luteal Phase Support in Patients Undergoing In-Vitro Fertilization (IVF)	Dostępne wyniki; Badanie włączone do analizy (Lockwood 2014)
NCT02316626	Subcutaneous Progesterone Versus Vaginal Progesterone Gel for Luteal Phase Support in Gonadotropin Ovarian Stimulation for Intrauterine Insemination: a Pilot Randomized Controlled Study	Brak wyników; Badanie zakończone
NCT03181685	Subcutaneous Versus Vaginal Progesterone as Luteal Support in IVF/ICSI Cycles: Which is the Preference Expressed by the Patients?	Brak wyników; Badanie zakończone wcześniej z uwagi na niewielką populację osób włączonych
NCT03734770	Patient's Preferences About Subcutaneous or Vaginal Progesterone Administration for Luteal Phase Support: Prospective Randomized Trial.	Brak wyników; Badanie zakończone
NCT03740568	Effect of Intervention on Progesterone Levels Before Euploid Embryo Transfer in Pregnancy Outcomes	Brak wyników; Badanie włączone do analizy (Labarta 2022)
NCT05276531	Comparison of the Effect of Subcutaneous Progesterone and Vaginal Progesterone for Luteal Phase Support in Intrauterine Insemination	Brak wyników; Badanie zakończone

Tab. 16. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 25.02.2026 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
2007-006595-11	Efficacy and Tolerability of Subcutaneous Progesterone (IBSA) versus Vaginal Progesterone Gel (Crinone) for Luteal Phase Support in Patients Undergoing In-Vitro Fertilization (IVF).	Dostępne wyniki; Badanie włączone do analizy (Lockwood 2014)
2022-000382-41	Protection of the luteal phase by means of progesterone in assisted reproduction procedures. Comparison of different routes of administration and study of predictive parameters of reproductive success.	Brak wyników; Badanie w toku

5 Ocena skuteczności

Progesteron SC vs progesteron VS

Skuteczność progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych oceniano na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych: Salehpour 2021, Tehraninejad 2024, Baker 2014, Lockwood 2014. Celem badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych (Prolutex) w dawce 25 mg/d w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo (globulki dopochwowe Cyclogest 400 mg 2xd w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024, progesteron podawany dopochwowo Endometrin 100 mg/2xd w badaniu Baker 2014 oraz progesteron podawany dopochwowo Crinone żel 90 mg/d w badaniu Lockwood 2014) oraz progesteronem podawanym domięśniowo (50 mg/d; badanie Tehraninejad 2024).

Z uwagi na różnice metodologiczne włączonych badań (różne dawki i postaci komparatora [globulki dopochwowe 400 mg/2xd w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024, żel dopochwowy 90 mg/d w badaniu Lockwood 2014, wkładka dopochwowa 100 mg/2xd w badaniu Baker 2014], różne metody zapłodnienia pozaustrojowego [m.in. transfer w fazie bruzdkowania w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024 vs w fazie bruzdkowania lub blastocysty w zależności od lokalnych zwyczajów w badaniach Baker 2014 i Lockwood 2014]) odstąpiono od przeprowadzenia metaanaliz i wyniki poszczególnych badań przedstawiono osobno.

Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS

Skuteczność progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - Oner 2025. Celem badania była ocena skuteczności 5 protokołów u kobiet z poziomem progesteronu poniżej 10 ng/ml: progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d lub 800 mg/d, progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w dawce 25 mg/d dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d, progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d z progesteronem podawanym domięśniowo w dawce 50 mg/d oraz progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d z dydrogesteronem podawanym doustnie w dawce 30 mg/d.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- ciąża kliniczna;
- ciąża biochemiczna;
- ciąża utrzymująca się;
- ciąża mnoga;
- ciąża pozamaciczna;
- utrata ciąży biochemicznej;
- implantacja zarodka;
- przedwczesne poronienie;
- urodzenia żywe;
- zabranie dziecka do domu;

- stan noworodka;
- satysfakcja uczestniczek;
- samopoczucie uczestniczek;
- ocena leczenia,
- poziom progesteronu.

5.1 Progesteron SC vs progesteron VS

Skuteczność progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych oceniano na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych: Salehpour 2021, Tehraninejad 2024, Baker 2014, Lockwood 2014. Celem badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych (Prolutex) w dawce 25 mg/d w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo (globulki dopochwowe Cyclogest 400 mg 2xd w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024, progesteron podawany dopochwowo Endometrin 100 mg/2xd w badaniu Baker 2014 oraz progesteron podawany dopochwowo Crinone żel 90 mg/d w badaniu Lockwood 2014) oraz progesteronem podawanym domięśniowo (50 mg/d; badanie Tehraninejad 2024).

Z uwagi na różnice metodologiczne włączonych badań (różne dawki i postaci komparatora [globulki dopochwowe 400 mg/2xd w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024, żel dopochwowy 90 mg/d w badaniu Lockwood 2014, wkładka dopochwowa 100 mg/2xd w badaniu Baker 2014], różne metody zapłodnienia pozaustrojowego [m.in. transfer w fazie bruzdkowania w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024 vs w fazie bruzdkowania lub blastocysty w zależności od lokalnych zwyczajów w badaniach Baker 2014 i Lockwood 2014]) odstąpiono od przeprowadzenia metaanaliz i wyniki poszczególnych badań przedstawiono osobno.

Skuteczność stosowania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo oceniono w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *intention to treat*). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności raportowane w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 17. Analiza skuteczności w badaniach włączonych do analizy: progesteron SC vs progesteron VS.

Punkt końcowy	Salehpour 2021		Tehraninejad 2024		Baker 2014		Lockwood 2014	
	Prolutex 25 mg/d, N=100	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Prolutex 25 mg/d, N=102	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Prolutex 25 mg/d, N=400	Endometrin 100 mg/2xd, N=400	Prolutex 25 mg/d, N=339	Crinone żel 90 mg/d, N=344
Ciąża kliniczna, n (%)	36 (36)	36 (36)	22 (22)	23 (23)	167 (42)	181 (45)	103 (30)	113 (33)
Ciąża biochemiczna, n (%)	40 (40)	42 (42)	28 (27)	26 (26)	221 (55)	230 (58)	134 (40)	148 (43)
Ciąża utrzymująca się, n (%)	36 (36)	36 (36)	Bd	Bd	163 (41)	173 (43)	93 (27)	105 (31)
Ciąża mnoga, n (%)	Bd	Bd	2 (2)	3 (3)	Bd	Bd	75 (22)	74 (22)
Ciąża pozamaciczna, n (%)	Bd	Bd	0 (0)	0 (0)	Bd	Bd	Bd	Bd
Utrata ciąży biochemicznej, n (%)	Bd	Bd	Bd	Bd	54 (24)	49 (21)	Bd	Bd
Implantacja zarodka*	Bd	Bd	Bd	Bd	33,2 (42,0)/392	35,1 (40,9)/390	22,6 (35,0)	23,1 (33,1)
					-1,8 [-7,6; 4,0], p=ns		MD=-0,52 [-5,75; 4,72], p=ns	
Przedwczesne poronienie, n (%)	4 (4)	4 (4)	7 (7)	1 (1)	4 (1)	8 (2)	14 (4)	14 (4)
Urodzenia żywe, n (%)	Bd	Bd	Bd	Bd	161 (40)	168 (42)	91 (27)	103 (30)
Zabranie dziecka do domu, n (%)	Bd	Bd	Bd	Bd	161 (40)	166 (42)	Bd	Bd
Satysfakcja uczestniczek								
Zadowolona z leczenia lub bardzo	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	263 (77,6)**	271 (78,7)**

Punkt końcowy	Salehpour 2021		Tehraninejad 2024		Baker 2014		Lockwood 2014	
	Prolutex 25 mg/d, N=100	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Prolutex 25 mg/d, N=102	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Prolutex 25 mg/d, N=400	Endometrin 100 mg/2xd, N=400	Prolutex 25 mg/d, N=339	Crinone żel 90 mg/d, N=344
zadowolona z leczenia, n (%)								
Satysfakcja poziom 1, ^ n (%)	95 (95)	98 (98)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd
Satysfakcja poziom 2, ^ n (%)	2 (2)	1 (1)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd
Całkowita satysfakcja, ^^ n (%)	Bd	Bd	73 (72)	73 (73)	Bd	Bd	Bd	Bd
Częściowa satysfakcja, ^^ n (%)	Bd	Bd	29 (28)	27 (27)	Bd	Bd	Bd	Bd
Brak satysfakcji, ^^ n (%)	Bd	Bd	0 (0)	0 (0)	Bd	Bd	Bd	Bd
Ocena leczenia								
Komfortowe lub bardzo komfortowe, n (%)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	242 (71,4)**	242 (70,3)**

* liczba pęcherzyków ciążowych podzielona przez liczbę transferów zarodka; ** liczby uczestniczek zostały oszacowane na podstawie podanych odsetków; ^ brak informacji o skali oceny; ^^ ocena 12 tygodni po transferze zarodka przy pomocy skali Likerta.

5.1.1 Cięża kliniczna

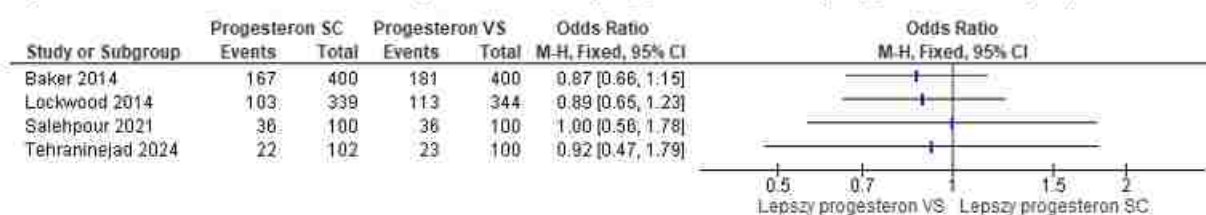
W badaniach obserwowano porównywalne odsetki ciąż klinicznych w grupach progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:

- Baker 2014: OR=0,87 [95%CI: 0,66; 1,15], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,10; 0,03], p=ns; NNT_{6-7 tyg.}=na;
- Lockwood 2014: OR=0,89 [95%CI: 0,65; 1,23], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,09; 0,05], p=ns; NNT_{4 tyg.}=na;
- Salehpour 2021: OR=1,00 [95%CI: 0,56; 1,78], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,13; 0,13], p=ns; NNT_{5-6 tyg.}=na;
- Tehraninejad 2024: OR=0,92 [95%CI: 0,47; 1,79], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,13; 0,10], p=ns; NNT_{4 tyg.}=na.

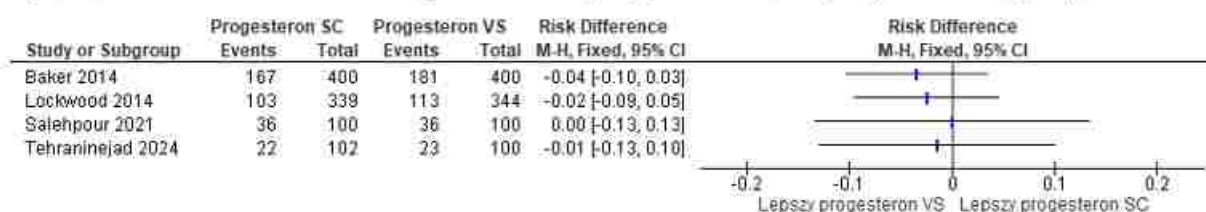
Tab. 18. Analiza skuteczności - ciąża kliniczna: progesteron SC vs progesteron VS.

Punkt końcowy	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Baker 2014	167 (42)/ 181 (45)	400/ 400	0,87 [0,66; 1,15]	ns	-0,04 [-0,10; 0,03]	ns	na
Lockwood 2014	103 (30)/ 113 (33)	339/ 344	0,89 [0,65; 1,23]	ns	-0,02 [-0,09; 0,05]	ns	na
Salehpour 2021	36 (36)/ 36 (36)	100/ 100	1,00 [0,56; 1,78]	ns	0,00 [-0,13; 0,13]	ns	na
Tehraninejad 2024	22 (22)/ 23 (23)	102/ 100	0,92 [0,47; 1,79]	ns	-0,01 [-0,13; 0,10]	ns	na

Ryc. 4. Analiza skuteczności - ciąża kliniczna: progesteron SC vs progesteron VS (OR).



Ryc. 5. Analiza skuteczności - ciąża kliniczna: progesteron SC vs progesteron VS (RD).



5.1.2 Cięża biochemiczna

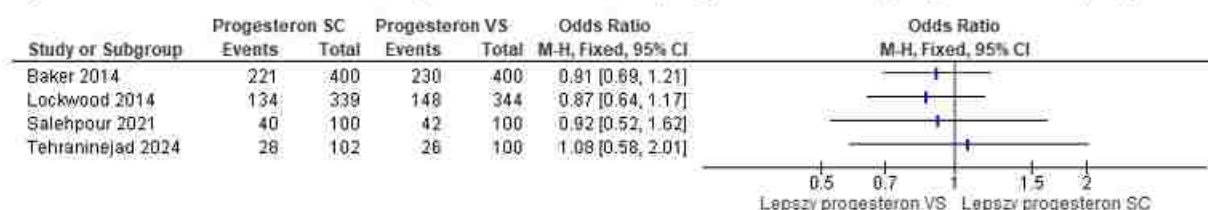
Ciąża biochemiczna występowała z porównywalną częstością w grupach progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:

- Baker 2014: OR=0,91 [95%CI: 0,69; 1,21], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,09; 0,05], p=ns; NNT_{2 tyg.}=na;
- Lockwood 2014: OR=0,87 [95%CI: 0,64; 1,17], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,11; 0,04], p=ns; NNT_{2 tyg.}=na;
- Salehpour 2021: OR=0,92 [95%CI: 0,52; 1,62], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,16; 0,12], p=ns; NNT_{2 tyg.}=na;
- Tehraninejad 2024: OR=1,08 [95%CI: 0,58; 2,01], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,11; 0,14], p=ns; NNT_{2 tyg.}=na.

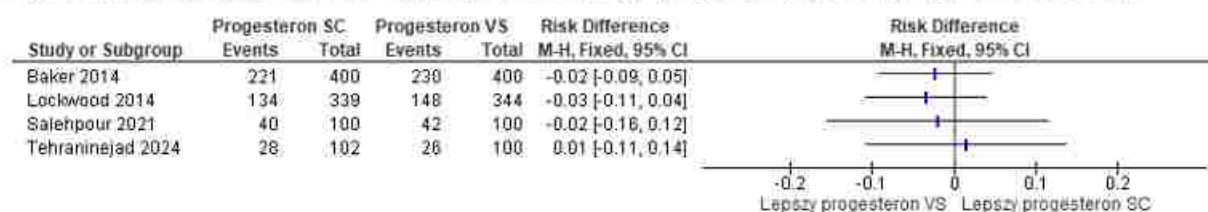
Tab. 19. Analiza skuteczności - ciąża biochemiczna: progesteron SC vs progesteron VS.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Baker 2014	221 (55) / 230 (58)	400 / 400	0,91 [0,69; 1,21]	ns	-0,02 [-0,09; 0,05]	ns	na
Lockwood 2014	134 (40) / 148 (43)	339 / 344	0,87 [0,64; 1,17]	ns	-0,03 [-0,11; 0,04]	ns	na
Salehpour 2021	40 (40) / 42 (42)	100 / 100	0,92 [0,52; 1,62]	ns	-0,02 [-0,16; 0,12]	ns	na
Tehraninejad 2024	28 (27) / 26 (26)	102 / 100	1,08 [0,58; 2,01]	ns	0,01 [-0,11; 0,14]	ns	na

Ryc. 6. Analiza skuteczności - ciąża biochemiczna: progesteron SC vs progesteron VS (OR).



Ryc. 7. Analiza skuteczności - ciąża biochemiczna: progesteron SC vs progesteron VS (RD).



5.1.3 Ciąża utrzymująca się

Częstości występowania ciąży utrzymującej się były zbliżone w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:

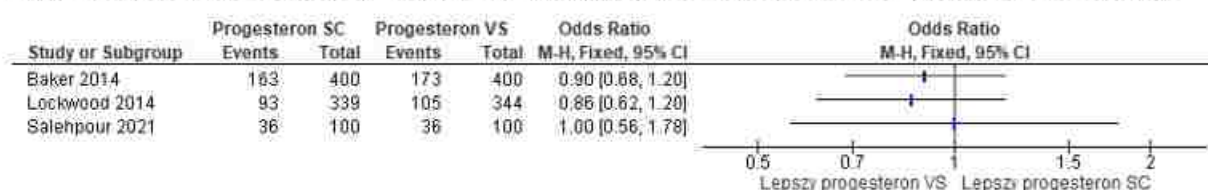
- Baker 2014: OR=0,90 [95%CI: 0,68; 1,20], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,09; 0,04], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na;
- Lockwood 2014: OR=0,86 [95%CI: 0,62; 1,20], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns; NNT_{10 tyg.}=na;

- Salehpour 2021: OR=1,00 [95%CI: 0,56; 1,78], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,13; 0,13], p=ns; NNT_{10 tyg.}=na.

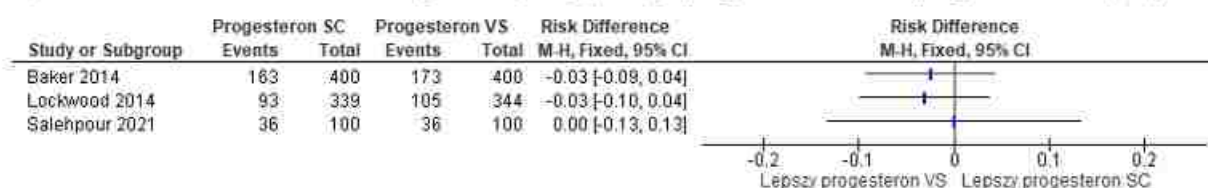
Tab. 20. Analiza skuteczności - ciąża utrzymująca się: progesteron SC vs progesteron VS.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Baker 2014	163 (41) / 173 (43)	400 / 400	0,90 [0,68; 1,20]	ns	-0,03 [-0,09; 0,04]	ns	na
Lockwood 2014	93 (27) / 105 (31)	339 / 344	0,86 [0,62; 1,20]	ns	-0,03 [-0,10; 0,04]	ns	na
Salehpour 2021	36 (36) / 36 (36)	100 / 100	1,00 [0,56; 1,78]	ns	0,00 [-0,13; 0,13]	ns	na

Ryc. 8. Analiza skuteczności - ciąża utrzymująca się: progesteron SC vs progesteron VS (OR).



Ryc. 9. Analiza skuteczności - ciąża utrzymująca się: progesteron SC vs progesteron VS (RD).



5.1.4 Ciąża mnoga

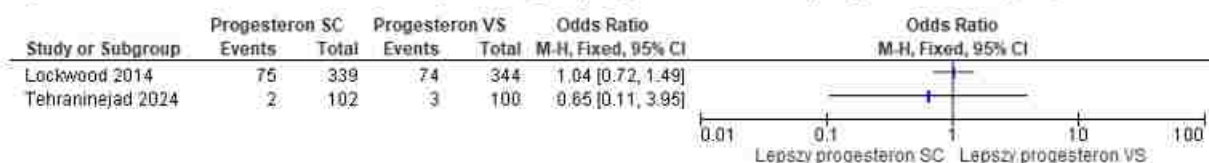
W badaniach obserwowano porównywalne odsetki ciąż mnogich w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:

- Lockwood 2014: OR=1,04 [95%CI: 0,72; 1,49], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,07], p=ns; NNT_{40 tyg.}=na;
- Tehraninejad 2024: OR=0,65 [95%CI: 0,11; 3,95], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns; NNT_{4 tyg.}=na.

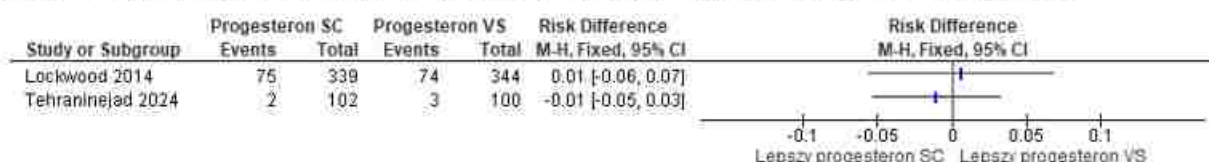
Tab. 21. Analiza skuteczności - ciąża mnoga: progesteron SC vs progesteron VS.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Lockwood 2014	75 (22) / 74 (22)	339 / 344	1,04 [0,72; 1,49]	ns	0,01 [-0,06; 0,07]	ns	na
Tehraninejad 2024	2 (2) / 3 (3)	102 / 100	0,65 [0,11; 3,95]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na

Ryc. 10. Analiza skuteczności - ciąża mnoga: progesteron SC vs progesteron VS (OR).



Ryc. 11. Analiza skuteczności - ciąża mnoga: progesteron SC vs progesteron VS (RD).



5.1.5 Ciąża pozamaciczna

W badaniu Tehranejad 2024 ciąża pozamaciczna nie wystąpiła w grupach progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo.

5.1.6 Utrata ciąży biochemicznej

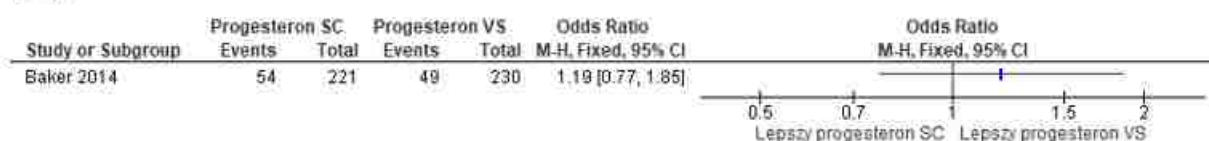
Utrata ciąży biochemicznej występowała z porównywalną częstością w grupach progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:

- Baker 2014: OR=1,19 [95%CI: 0,77; 1,85], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,05; 0,11], p=ns; NNH₆₋₇ tyg.=na.

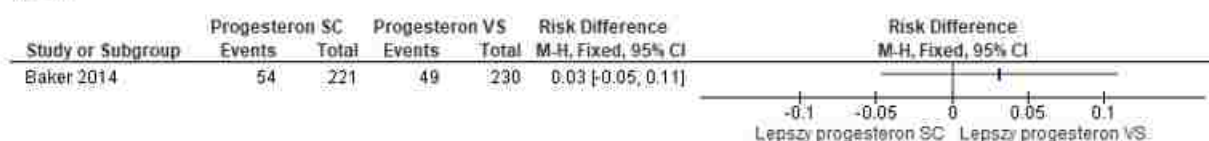
Tab. 22. Analiza skuteczności - utrata ciąży biochemicznej: progesteron SC vs progesteron VS.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Baker 2014	54 (24) / 49 (21)	221 / 230	1,19 [0,77; 1,85]	ns	0,03 [-0,05; 0,11]	ns	na

Ryc. 12. Analiza skuteczności - utrata ciąży biochemicznej: progesteron SC vs progesteron VS (OR).



Ryc. 13. Analiza skuteczności - utrata ciąży biochemicznej: progesteron SC vs progesteron VS (RD).



5.1.7 Implantacja zarodka

Implantacja zarodka (liczba pęcherzyków ciążowych podzielona przez liczbę transferów zarodka) występowała z porównywalną częstością w grupach progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo (Baker 2014: MD=-1,8 [95%CI: -7,6; 4,0], p=ns; Lockwood 2014: MD=-0,52 [95%CI: -5,75; 4,72], p=ns).

Tab. 23. Analiza skuteczności - implantacja zarodka: progesteron SC vs progesteron VS.

Punkt końcowy - badanie	Parametr	Progesteron SC (N=339)	N	Progesteron VS (N=344)	N
Implantacja zarodka - Lockwood 2014	Średnia (SD)	22,6 (35,0)	339	23,1 (33,1)	344
	MD [95%CI]: Progesteron SC vs Progesteron VS	-0,52 [-5,75; 4,72], p=ns			
Implantacja zarodka - Baker 2014	Średnia (SD)	33,2 (42,0)	392	35,1 (40,9)	390
	MD [95%CI]: Progesteron SC vs Progesteron VS	-1,8 [-7,6; 4,0], p=ns			

5.1.8 Przedwczesne poronienie

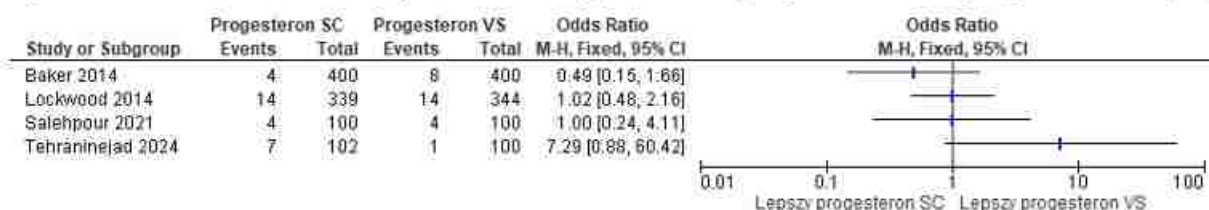
Częstości występowania przedwczesnego poronienia były zbliżone w grupach progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:

- Baker 2014: OR=0,49 [95%CI: 0,15; 1,66], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- Lockwood 2014: OR=1,02 [95%CI: 0,48; 2,16], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
- Salehpour 2021: OR=1,00 [95%CI: 0,24; 4,11], p=ns; RD=0,000 [95%CI: -0,05; 0,05], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na;
- Tehraninejad 2024: OR=7,29 [95%CI: 0,88; 60,42], p=ns; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,03; NNH_{12 tyg.}=17 [95%CI: 8; 171] (wartość parametru bezwzględnego istotnie statystycznie na korzyść progesteronu podawanego dopochwowo).

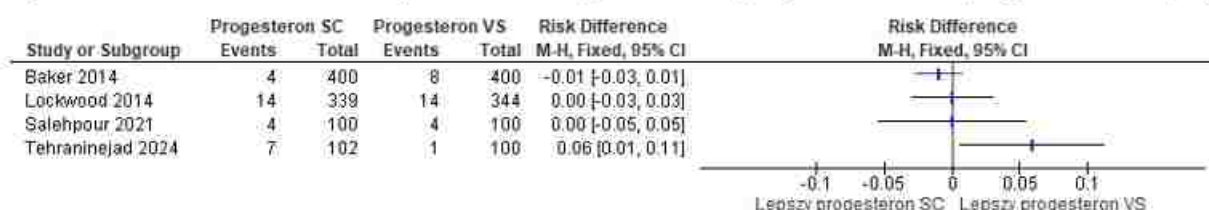
Tab. 24. Analiza skuteczności - przedwczesne poronienie: progesteron SC vs progesteron VS.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Baker 2014	4 (1) / 8 (2)	400 / 400	0,49 [0,15; 1,66]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Lockwood 2014	14 (4) / 14 (4)	339 / 344	1,02 [0,48; 2,16]	ns	0,001 [-0,03; 0,03]	ns	na
Salehpour 2021	4 (4) / 4 (4)	100 / 100	1,00 [0,24; 4,11]	ns	0,000 [-0,05; 0,05]	ns	na
Tehraninejad 2024	7 (7) / 1 (1)	102 / 100	7,29 [0,88; 60,42]	ns	0,06 [0,01; 0,11]	0,03	17 [8; 171]

Ryc. 14. Analiza skuteczności - przedwczesne poronienie: progesteron SC vs progesteron VS (OR).



Ryc. 15. Analiza skuteczności - przedwczesne poronienie: progesteron SC vs progesteron VS (RD).



5.1.9 Urodzenia żywe

W badaniach obserwowano porównywalne odsetki urodzeń żywych w grupach progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:

- Baker 2014: OR=0,93 [95%CI: 0,70; 1,23], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,09; 0,05], p=ns; NNT_{40 tyg.}=na;
- Lockwood 2014: OR=0,86 [95%CI: 0,62; 1,20], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns; NNT_{40 tyg.}=na.

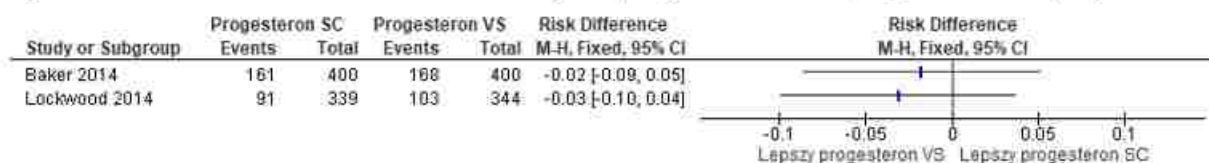
Tab. 25. Analiza skuteczności - urodzenia żywe: progesteron SC vs progesteron VS.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Baker 2014	161 (40) / 168 (42)	400 / 400	0,93 [0,70; 1,23]	ns	-0,02 [-0,09; 0,05]	ns	na
Lockwood 2014	91 (27) / 103 (30)	339 / 344	0,86 [0,62; 1,20]	ns	-0,03 [-0,10; 0,04]	ns	na

Ryc. 16. Analiza skuteczności - urodzenia żywe: progesteron SC vs progesteron VS (OR).



Ryc. 17. Analiza skuteczności - urodzenia żywe: progesteron SC vs progesteron VS (RD).



5.1.10 Zabranie dziecka do domu

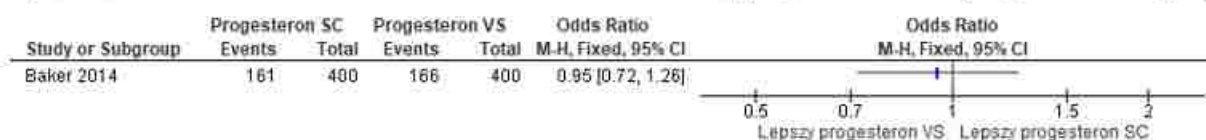
Zabranie dziecka do domu obserwowano z porównywalną częstością w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:

- Baker 2014: OR=0,95 [95%CI: 0,72; 1,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,08; 0,06], p=ns; NNT_{40 tyg.}=na.

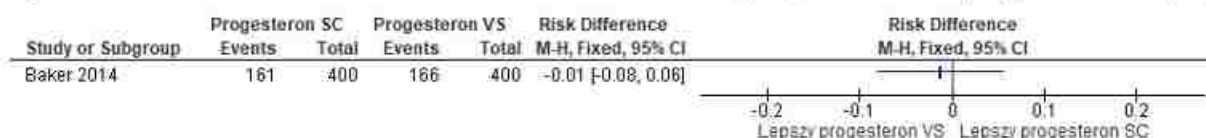
Tab. 26. Analiza skuteczności - zabranie dziecka do domu: progesteron SC vs progesteron VS.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Baker 2014	161 (40) / 166 (42)	400 / 400	0,95 [0,72; 1,26]	ns	-0,01 [-0,08; 0,06]	ns	na

Ryc. 18. Analiza skuteczności - zabranie dziecka do domu: progesteron SC vs progesteron VS (OR).



Ryc. 19. Analiza skuteczności - zabranie dziecka do domu: progesteron SC vs progesteron VS (RD).



5.1.11 Stan noworodka

W badaniu Baker 2014 zebrano informacje dotyczące 223 noworodków (urodzonych przez 163 matki) w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i 228 noworodków (urodzonych przez 173 matki) w grupie progesteronu podawanego dopochwowo. W grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych odnotowano jedno martwe urodzenie, a w grupie progesteronu podawanego dopochwowo pięć martwych urodzeń (z trzech ciąży). Zgon noworodka po urodzeniu żywego odnotowano u jednego dziecka w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i u czterech dzieci (z dwóch ciąży bliźniaczych) w grupie progesteronu podawanego dopochwowo. Nieprawidłowości odnotowano u ośmiu dzieci w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych (w tym stopę końsko-szpotawą, nieprawidłowości Epsteina, szmer serca, wodonercze, krwotok śródkomorowy i przetrwały przewód tętniczy) oraz u dwojga dzieci w grupie progesteronu podawanego dopochwowo (zespół Downa, ząb noworodkowy). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w przypadku żadnego z tych wyników, chociaż należy przyznać, że badanie nie miało konkretnej mocy obliczeniowej pozwalającej na wykrycie różnic we wskaźnikach martwych urodzeń, zgonów noworodków lub wad wrodzonych.

W badaniu Lockwood 2014 raportowano 91 porodów (118 urodzonych dzieci) w grupie progesteronu podawanego dopochwowo i 103 porodów (125 urodzonych dzieci) w grupie progesteronu podawanego dopochwowo (populacja ITT). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie wieku ciążowego w tygodniach w chwili porodu (38,3 [SD=2,7]

vs 38,5 [SD=2,6]; $p=0,67$) ani masy urodzeniowej (2,84 [SD=0,75] kg vs 2,93 [SD=0,75] kg; $p=0,33$). Odsetek dzieci z nieprawidłowościami był zbliżony w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo (7 dzieci vs 2 dzieci; $p=0,09$).

5.1.12 Satysfakcja uczestniczek

W grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo obserwowano zbliżone poziomy satysfakcji uczestniczek z leczenia:

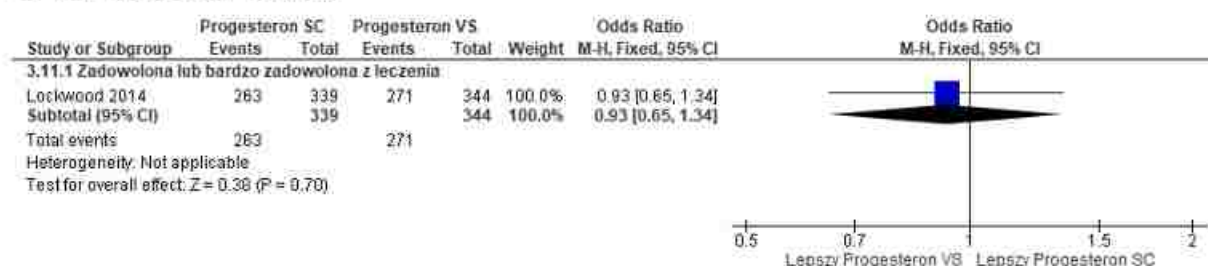
- Lockwood 2014: zadowolona lub bardzo zadowolona z leczenia OR=0,93 [95%CI: 0,65; 1,34], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,05], $p=ns$; NNT_{10 tyg.}=na;
- Salehpour 2021: satysfakcja poziom 1 OR=0,39 [95%CI: 0,07; 2,05], $p=ns$; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], $p=ns$; NNT_{10 tyg.}=na; satysfakcja poziom 2 OR=2,02 [95%CI: 0,18; 22,65], $p=ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], $p=ns$; NNT_{10 tyg.}=na (brak informacji o skali oceny);
- Tehraninejad 2024: całkowita satysfakcja OR=0,93 [95%CI: 0,50; 1,72], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,14; 0,11], $p=ns$; NNT_{12 tyg.}=na; częściowa satysfakcja OR=1,07 [95%CI: 0,58; 1,99], $p=ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,11; 0,14], $p=ns$; NNT_{12 tyg.}=na.

Tab. 27. Analiza skuteczności - satysfakcja uczestniczek w badaniu Lockwood 2014: progesteron SC vs progesteron VS.

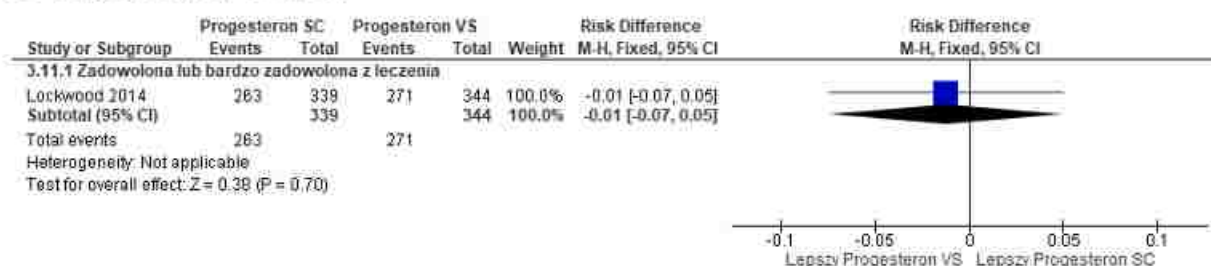
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zadowolona lub bardzo zadowolona z leczenia*	263 (78) / 271 (79)	339 / 344	0,93 [0,65; 1,34]	ns	-0,01 [-0,07; 0,05]	ns	na

* liczby uczestniczek zostały oszacowane na podstawie podanych odsetków.

Ryc. 20. Analiza skuteczności - satysfakcja uczestniczek w badaniu Lockwood 2014: progesteron SC vs progesteron VS (OR).



Ryc. 21. Analiza skuteczności - satysfakcja uczestniczek w badaniu Lockwood 2014: progesteron SC vs progesteron VS (RD).

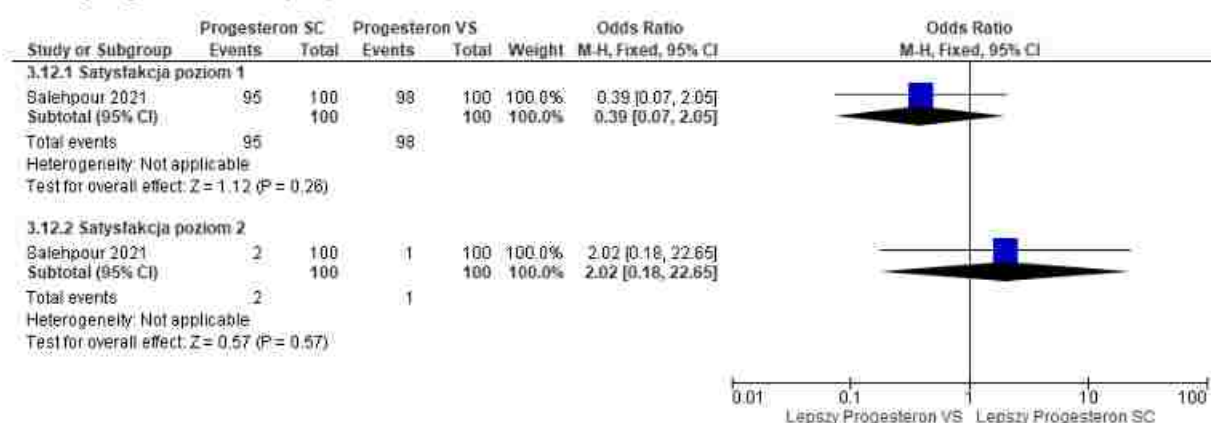


Tab. 28. Analiza skuteczności - satysfakcja uczestniczek w badaniu Salehpour 2021: progesteron SC vs progesteron VS.

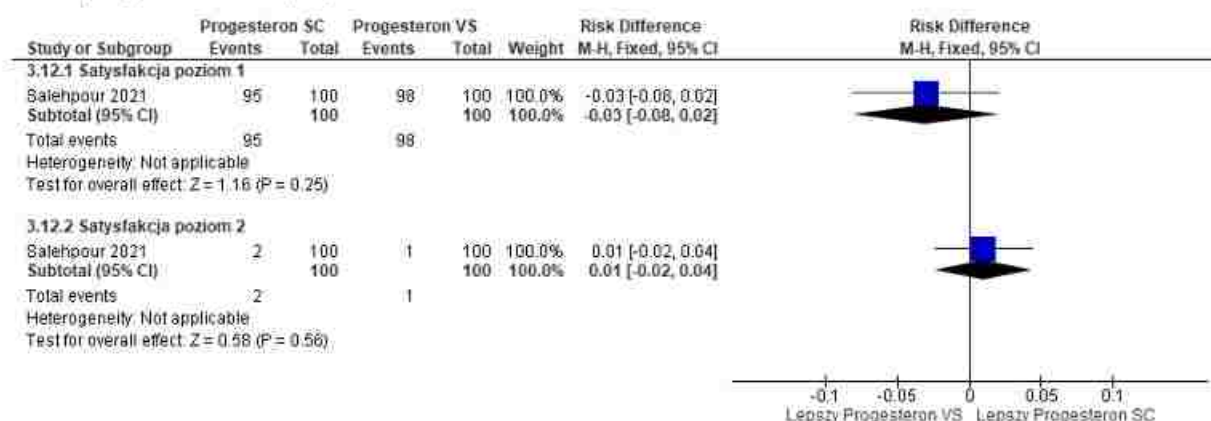
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Satysfakcja poziom 1 ^	95 (95) / 98 (98)	100 / 100	0,39 [0,07; 2,05]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	na
Satysfakcja poziom 2 ^	2 (2) / 1 (1)	100 / 100	2,02 [0,18; 22,65]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na

^ brak informacji o skali oceny.

Ryc. 22. Analiza skuteczności - satysfakcja uczestniczek w badaniu Salehpour 2021: progesteron SC vs progesteron VS (OR).



Ryc. 23. Analiza skuteczności - satysfakcja uczestniczek w badaniu Salehpour 2021: progesteron SC vs progesteron VS (RD).

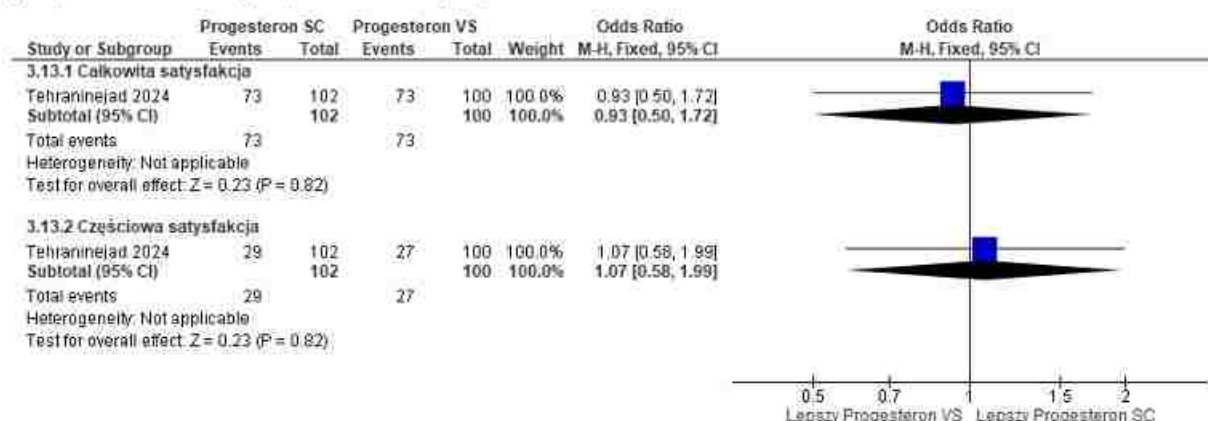


Tab. 29. Analiza skuteczności - satysfakcja uczestniczek w badaniu Tehraninejad 2024: progesteron SC vs progesteron VS.

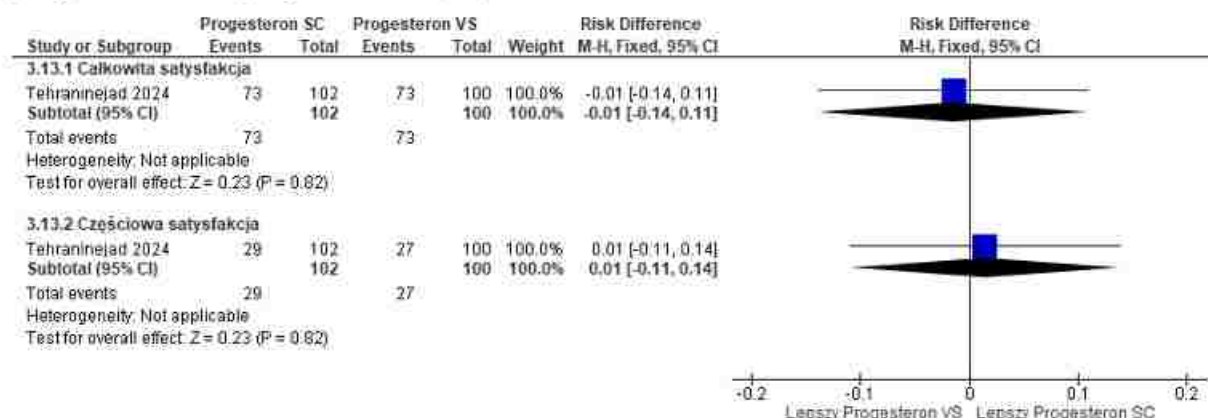
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Całkowita satysfakcja#	73 (22) / 73 (23)	102 / 100	0,93 [0,50; 1,72]	ns	-0,01 [-0,14; 0,11]	ns	na
Częściowa satysfakcja#	29 (22) / 27 (23)	102 / 100	1,07 [0,58; 1,99]	ns	0,01 [-0,11; 0,14]	ns	na

ocena 12 tygodni po transferze zarodka przy pomocy skali Likerta.

Ryc. 24. Analiza skuteczności - satysfakcja uczestniczek w badaniu Tehraninejad 2024: progesteron SC vs progesteron VS (OR).



Ryc. 25. Analiza skuteczności - satysfakcja uczestniczek w badaniu Tehraninejad 2024: progesteron SC vs progesteron VS (RD).



5.1.13 Samopoczucie uczestniczek

W badaniu Lockwood 2014 samopoczucie uczestniczek utrzymywało się na wysokim poziomie przez cały okres badania w obu grupach leczonych. Ponad 78% uczestniczek zostało uznanych za „bardzo zdrowe” podczas wszystkich ocen klinicznych. W trakcie badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między dwoma grupami leczonymi ($p > 0,05$) podczas żadnej oceny, z wyjątkiem wizyty 4., gdzie więcej uczestniczek z grupy progesteronu podawanego dopochwowo zgłosiło uczucie „lekko złego stanu zdrowia” (odpowiednio 7,3% vs 19,6% w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo; $p = 0,012$).

5.1.14 Ocena leczenia

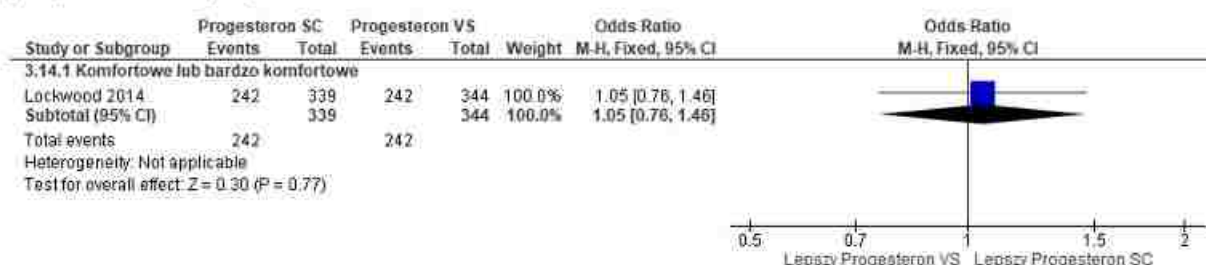
W badaniu Lockwood 2014 zbliżone odsetki uczestniczek oceniały leczenie jako komfortowe lub bardzo komfortowe: OR=1,05 [95%CI: 0,76; 1,46], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,08], p=ns; NNT_{10 tyg.}=na.

Tab. 30. Analiza skuteczności - ocena leczenia w badaniu Lockwood 2014: progesteron SC vs progesteron VS.

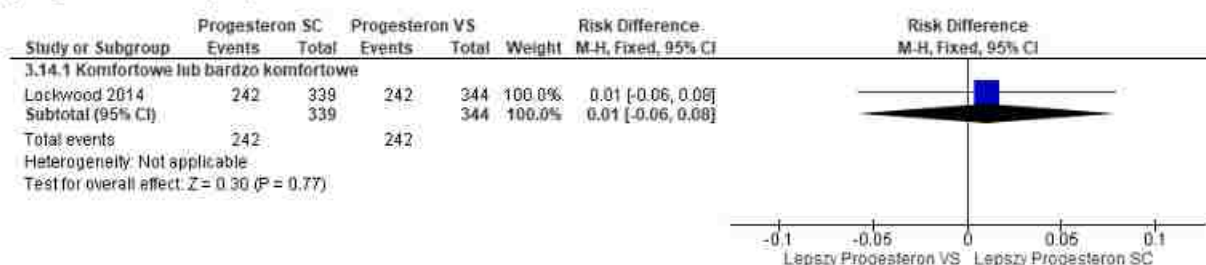
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Komfortowe lub bardzo komfortowe*	242 (71) / 242 (70)	339 / 344	1,05 [0,76; 1,46]	ns	0,01 [-0,06; 0,08]	ns	na

* liczby uczestniczek zostały oszacowane na podstawie podanych odsetków.

Ryc. 26. Analiza skuteczności - ocena leczenia w badaniu Lockwood 2014: progesteron SC vs progesteron VS (OR).



Ryc. 27. Analiza skuteczności - ocena leczenia w badaniu Lockwood 2014: progesteron SC vs progesteron VS (RD).



5.2 Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS

Skuteczność progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - Oner 2025. Celem badania była ocena skuteczności 5 protokołów u kobiet z poziomem progesteronu poniżej 10 ng/ml: progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d lub 800 mg/d, progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w dawce 25 mg/d dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d, progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d z progesteronem podawanym domięśniowo w dawce 50

mg/d oraz progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d z dydrogesteronem podawanym doustnie w dawce 30 mg/d.

Skuteczność stosowania progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo oceniono w populacji ITT. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności raportowane w badaniu włączonym do analizy.

Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniach włączonych do analizy: progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS.

Punkt końcowy	Oner 2025		
	Progesteron dopochwowo 600 mg/d (N=40)	Progesteron dopochwowo 800 mg/d (N=40)	Progesteron w postaci wstrzyknień podskórnych 25 mg/d + progesteron dopochwowo 600 mg/d (N=40)
Poziom progesteronu 15. dnia, ng/ml, średnia (SD)	7,7 (1,0)	7,9 (1,0)	7,5 (1,0)
Poziom progesteronu w dniu pomiaru beta-hCG, ng/ml, średnia (SD)	26,5 (6,2)	31,8 (9,2)	39,9 (7,0)
Ciąża kliniczna, n (%)	21 (53)	23 (58)	30 (75)
Ciąża biochemiczna, n (%)	14 (35)	17 (43)	27 (68)
Wczesna utrata ciąży, n/N (%)	7 (18)	6 (15)	3 (8)
Urodzenia żywe, n/N (%)	13 (33)	16 (40)	25 (63)

5.2.1 Cięża kliniczna

W badaniu Oner 2025 obserwowano istotnie statystycznie wyższe odsetki cięż klinicznych w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodawanego do progesteronu podawanego dopochwowo niż w obu analizowanych grupach progesteronu podawanego dopochwowo (600 mg/d: OR=3,86 [95%CI: 1,53; 9,75], $p=0,004$; RD=0,33 [95%CI: 0,12; 0,53], $p=0,002$; NNT_{7 tyg.} = 3 [95%CI: 1; 8]; 800 mg/d: OR=2,81 [95%CI: 1,13; 6,99], $p=0,03$; RD=0,25 [95%CI: 0,04; 0,46], $p=0,02$; NNT_{7 tyg.} = 4 [95%CI: 2; 25]).

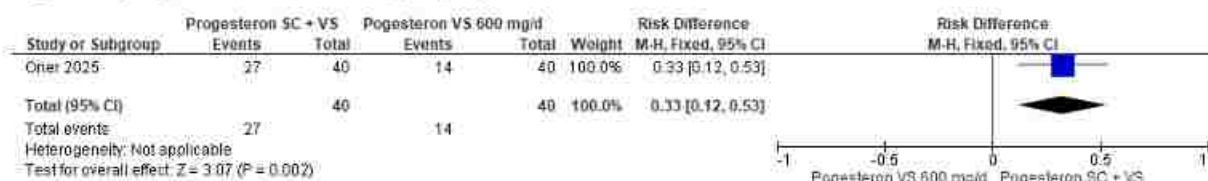
Tab. 32. Analiza skuteczności - cięża kliniczna: progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Progesteron SC 25 mg/d+ progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 m/d							
Cięża kliniczna	27 (68) / 14 (35)	40 / 40	3,86 [1,53; 9,75]	0,004	0,33 [0,12; 0,53]	0,002	3 [1; 8]
Progesteron SC 25 mg/d+ progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 m/d							
Cięża kliniczna	27 (68) / 17 (43)	40 / 40	2,81 [1,13; 6,99]	0,03	0,25 [0,04; 0,46]	0,02	4 [2; 25]

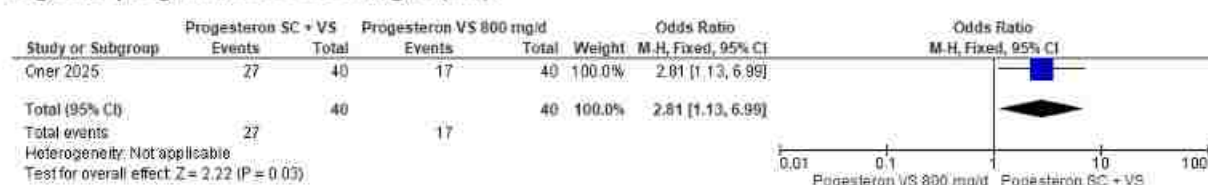
Ryc. 28. Analiza skuteczności - cięża kliniczna: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 mg/d (OR).

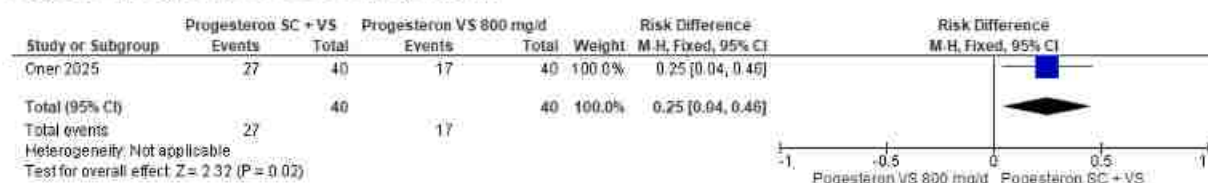


Ryc. 29. Analiza skuteczności - cięża kliniczna: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 mg/d (RD).



Ryc. 30. Analiza skuteczności - cięża kliniczna: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 mg/d (OR).



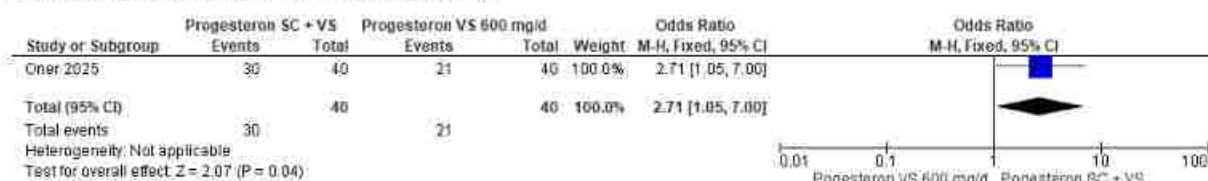
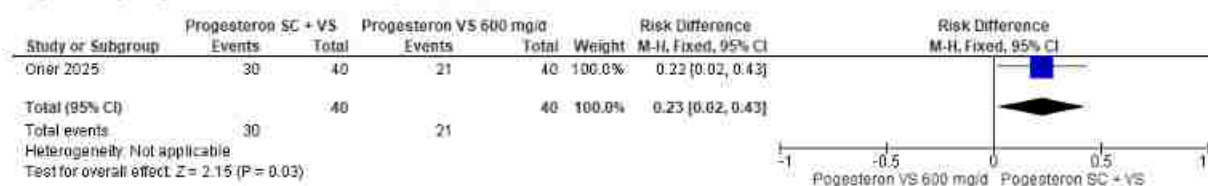
Ryc. 31. Analiza skuteczności - ciąża kliniczna: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 mg/d (RD).

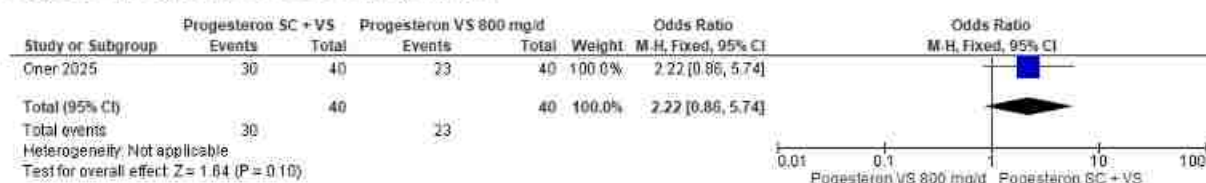
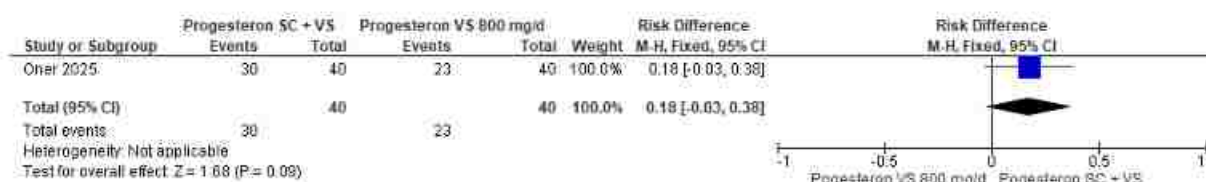
5.2.2 Ciąża biochemiczna

Ciąża biochemiczna występowała istotnie statystycznie częściej w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodawanego do progesteronu podawanego dopochwowo niż w grupie progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d (OR=2,71 [95%CI: 1,05; 7,00], p=0,04; RD=0,22 [95%CI: 0,02; 0,43], p=0,03; NNT_{2 tyg.}=4 [95%CI: 2; 49] oraz z porównywalną częstością w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodawanego do progesteronu podawanego dopochwowo i w grupie progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 800 mg/d (OR=2,22 [95%CI: 0,86; 5,74], p=ns; RD=0,18 [95%CI: -0,03; 0,38], p=ns; NNT_{2 tyg.}=na).

Tab. 33. Analiza skuteczności - ciąża biochemiczna: progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Progesteron SC 25 mg/d+ progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 m/d							
Ciąża biochemiczna	30 (75) / 21 (53)	40 / 40	2,71 [1,05; 7,00]	0,04	0,22 [0,02; 0,43]	0,03	4 [2; 49]
Progesteron SC 25 mg/d+ progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 m/d							
Ciąża biochemiczna	30 (75) / 23 (58)	40 / 40	2,22 [0,86; 5,74]	ns	0,18 [-0,03; 0,38]	ns	na

Ryc. 32. Analiza skuteczności - ciąża biochemiczna: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 mg/d (OR).**Ryc. 33. Analiza skuteczności - ciąża biochemiczna: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 mg/d (RD).**

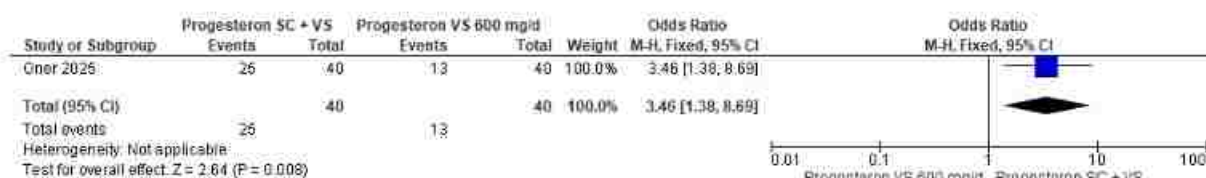
Ryc. 34. Analiza skuteczności - ciąża biochemiczna: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 mg/d (OR).**Ryc. 35. Analiza skuteczności - ciąża biochemiczna: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 mg/d (RD).**

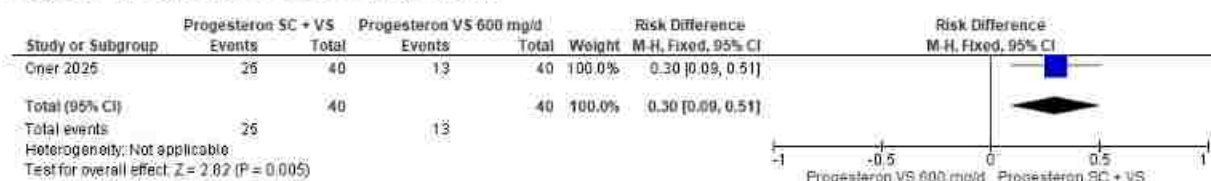
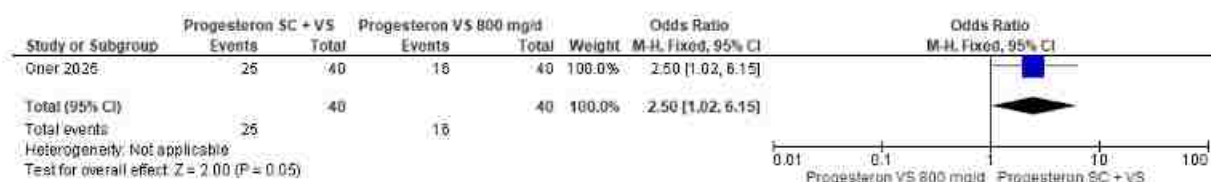
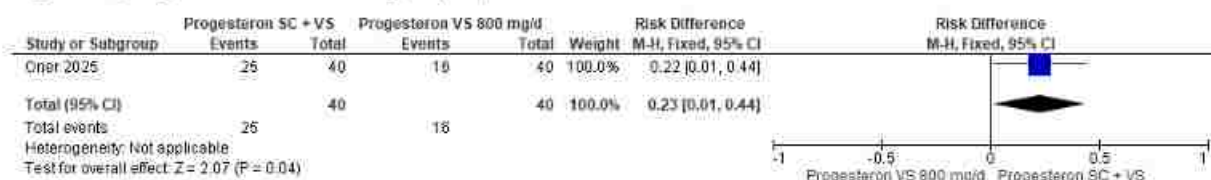
5.2.3 Urodzenia żywe

W badaniu Oner 2025 obserwowano istotnie statystycznie wyższe odsetki żywych urodzeń w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodawanego do progesteronu podawanego dopochwowo niż w obu analizowanych grupach progesteronu podawanego dopochwowo (600 mg/d: OR=3,46 [95%CI: 1,38; 8,69], $p=0,008$; RD=0,30 [95%CI: 0,09; 0,51], $p=0,005$; NNT_{24 tyg.}=3 [95%CI: 1; 10]; 800 mg/d: OR=2,50 [95%CI: 1,02; 6,15], $p=0,046$; RD=0,22 [95%CI: 0,01; 0,44], $p=0,04$; NNT_{24 tyg.}=4 [95%CI: 2; 86]).

Tab. 34. Analiza skuteczności - urodzenia żywe: progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Progesteron SC 25 mg/d+ progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 m/d							
Urodzenia żywe	25 (63) / 13 (33)	40 / 40	3,46 [1,38; 8,69]	0,008	0,30 [0,09; 0,51]	0,005	3 [1; 10]
Progesteron SC 25 mg/d+ progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 m/d							
Urodzenia żywe	25 (63) / 16 (40)	40 / 40	2,50 [1,02; 6,15]	0,046	0,22 [0,01; 0,44]	0,04	4 [2; 86]

Ryc. 36. Analiza skuteczności - urodzenia żywe: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 mg/d (OR).

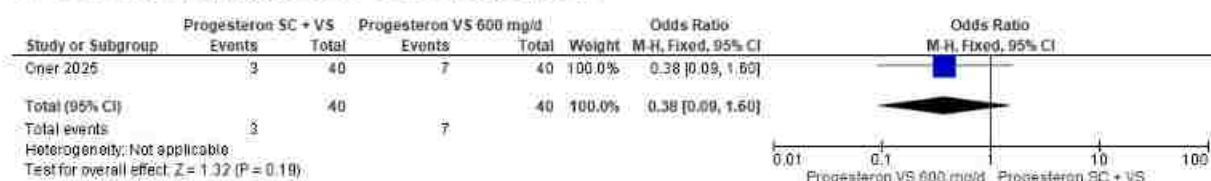
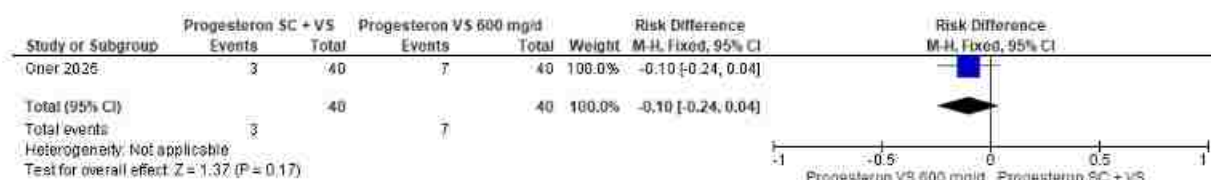
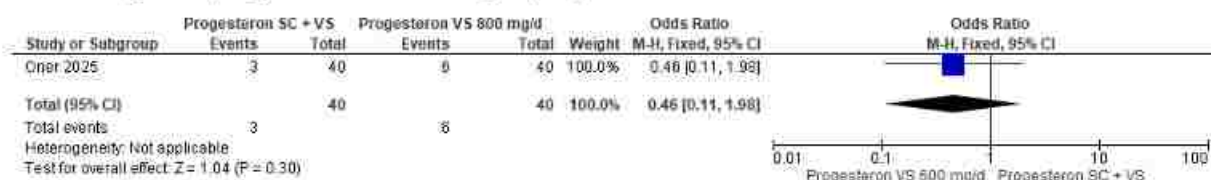
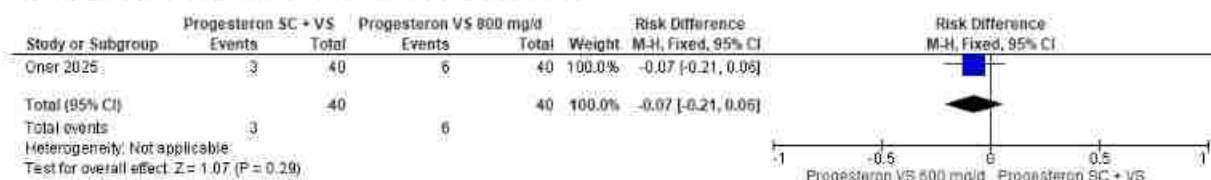
Ryc. 37. Analiza skuteczności - urodzenia żywe: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 mg/d (RD).**Ryc. 38. Analiza skuteczności - urodzenia żywe: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 mg/d (OR).****Ryc. 39. Analiza skuteczności - urodzenia żywe: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 mg/d (RD).**

5.2.4 Przedwczesne poronienie

Częstości występowania przedwczesnego poronienia była porównywalna w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodawanego do progesteronu podawanego dopochwowo oraz w obu grupach progesteronu podawanego dopochwowo (600 mg/d: OR=0,38 [95%CI: 0,09; 1,60], p=ns; RD=-0,10 [95%CI: -0,24; 0,04], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na; 800 mg/d: OR=0,46 [95%CI: 0,11; 1,98], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,21; 0,06], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na).

Tab. 35. Analiza skuteczności - przedwczesne poronienie: progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Progesteron SC 25 mg/d+ progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 m/d							
Przedwczesne poronienie	3 (8) / 7 (18)	40 / 40	0,38 [0,09; 1,60]	ns	-0,10 [-0,24; 0,04]	ns	na
Progesteron SC 25 mg/d+ progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 m/d							
Przedwczesne poronienie	3 (8) / 6 (15)	40 / 40	0,46 [0,11; 1,98]	ns	-0,07 [-0,21; 0,06]	ns	na

Ryc. 40. Analiza skuteczności - przedwczesne poronienia: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 mg/d (OR).**Ryc. 41. Analiza skuteczności - przedwczesne poronienia: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 mg/d (RD).****Ryc. 42. Analiza skuteczności - przedwczesne poronienia: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 mg/d (OR).****Ryc. 43. Analiza skuteczności - przedwczesne poronienia: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 mg/d (RD).**

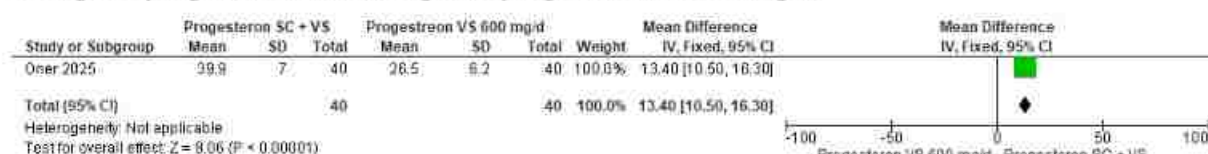
5.2.5 Poziom progesteronu

W badaniu Oner 2025 poza punktami końcowymi określającymi skuteczność zapłodnienia *in vitro* analizowano również poziom progesteronu w trakcie badania (analiza *post-hoc*). Poziom progesteronu w surowicy w dniu pomiaru bet-HCG (14 dni po transferze zarodków) był istotnie statystycznie wyższy w grupie progesteronu podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo niż w obu grupach progesteronu podawanego dopochwowo (MD=13,40 [95%CI: 10,50; 16,30], $p<0,00001$; MD=8,10 [95%CI: 4,52; 11,68], $p<0,00001$).

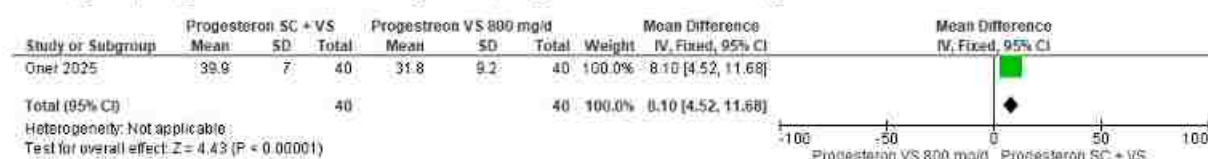
Tab. 36. Analiza skuteczności - poziom progesteronu w dniu pomiaru beta-HCG: progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS.

Punkt końcowy	Parametr	Progesteron SC + progesteron VS	N	Progesteron VS	N
Progesteron SC 25 mg/d+ progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 m/d					
Poziom progesteronu w dniu pomiaru beta-HCG	Średnia (SD)	39,9 (7,0)	40	26,5 (6,2)	40
	MD [95%CI]:	13,40 [10,50; 16,30], p<0,00001			
Progesteron SC 25 mg/d+ progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 m/d					
Poziom progesteronu w dniu pomiaru beta-HCG	Średnia (SD)	39,9 (7,0)	40	31,8 (9,2)	40
	MD [95%CI]:	8,10 [4,52; 11,68], p<0,00001			

Ryc. 44. Analiza skuteczności - poziom progesteronu w dniu pomiaru beta-HCG: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 mg/d.



Ryc. 45. Analiza skuteczności - poziom progesteronu w dniu pomiaru beta-HCG: progesteron SC 25 mg/d+ progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 mg/d.



6 Ocena bezpieczeństwa

Progesteron SC vs progesteron VS

Bezpieczeństwo progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych oceniano na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych: Salehpour 2021, Tehraninejad 2024, Baker 2014, Lockwood 2014. Celem badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych (Prolutex) w dawce 25 mg/d w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo (globulki dopochwowe Cyclogest 400 mg 2xd w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024, progesteron podawany dopochwowo Endometrin 100 mg/2xd w badaniu Baker 2014 oraz progesteron podawany dopochwowo Crinone żel 90 mg/d w badaniu Lockwood 2014) oraz progesteronem podawanym domięśniowo (50 mg/d; badanie Tehraninejad 2024).

Z uwagi na różnice metodologiczne włączonych badań (różne dawki i postaci komparatora [globulki dopochwowe 400 mg/2xd w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024, żel dopochwowy 90 mg/d w badaniu Lockwood 2014, wkładka dopochwowa 100 mg/2xd w badaniu Baker 2014], różne metody zapłodnienia pozaustrojowego [m.in. transfer w fazie bruzdkowania w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024 vs w fazie bruzdkowania lub blastocysty w zależności od lokalnych zwyczajów w badaniach Baker 2014 i Lockwood 2014]) odstąpiono od przeprowadzenia metaanaliz i wyniki poszczególnych badań przedstawiono osobno.

Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS

W niniejszym rozdziale nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo, ponieważ w badaniu Oner 2025 oceniano jedynie skuteczność poszczególnych schematów (patrz rozdz. 5).

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów - inne niż ciężkie;
- zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów - ciężkie;
- zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku;
- poszczególne zdarzenia niepożądane - inne niż ciężkie;
- poszczególne zdarzenia niepożądane - ciężkie.

6.1 Progesteron SC vs progesteron VS

Bezpieczeństwo progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych oceniano na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych: Salehpour 2021, Tehraninejad 2024, Baker 2014, Lockwood 2014. Celem badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych (Prolutex) w dawce 25 mg/d w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo (globulki dopochwowe Cyclogest 400 mg 2xd w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024, progesteron podawany dopochwowo Endometrin 100 mg/2xd w badaniu Baker 2014 oraz progesteron podawany dopochwowo Crinone żel 90 mg/d w badaniu Lockwood 2014) oraz progesteronem podawanym domięśniowo (50 mg/d; badanie Tehraninejad 2024).

Z uwagi na różnice metodologiczne włączonych badań (różne dawki i postaci komparatora [globulki dopochwowe 400 mg/2xd w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024, żel dopochwowy 90 mg/d w badaniu Lockwood 2014, wkładka dopochwowa 100 mg/2xd w badaniu Baker 2014], różne metody zapłodnienia pozaustrojowego [m.in. transfer w fazie bruzdkowania w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024 vs w fazie bruzdkowania lub blastocysty w zależności od lokalnych zwyczajów w badaniach Baker 2014 i Lockwood 2014]) odstąpiono od przeprowadzenia metaanaliz i wyniki poszczególnych badań przedstawiono osobno.

Bezpieczeństwo stosowania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo oceniono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki bezpieczeństwa raportowane w badaniach włączonych do analizy.

W ramach niniejszego przeglądu w zakresie wyników badania Lockwood 2014 uwzględniono zdarzenia niepożądane, które raportowano u co najmniej 2% chorych w którejkolwiek z grup. Uwzględniono liczby chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie.

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniach włączonych do analizy: Progesteron SC vs Progesteron VS.

Punkt końcowy, n (%)	Salehpour 2021		Tehraninejad 2024		Baker 2014		Lockwood 2014	
	Prolutex 25 mg/d, N=97	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Prolutex 25 mg/d, N=102	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Prolutex 25 mg/d, N=400	Endometrin 100 mg/2xd, N=400	Prolutex 25 mg/d, N=338	Crinone żel 90 mg/d, N=344
Zdarzenia niepożądane łącznie								
Zdarzenia niepożądane	Bd	Bd	15 (15)	17 (17)	Bd	Bd	Bd	Bd
Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	144 (43)	157 (46)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	14 (4)	20 (6)
Zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku łącznie	Bd	Bd	Bd	Bd	88 (22)**	58 (14,5)**	193 (57)	108 (31)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	0 (0)	2 (1)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	Bd	Bd	Bd	Bd	2 (1)	2 (1)	Bd	Bd
Ciężkie zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	Bd	Bd	Bd	Bd	13 (3)	13 (3)	Bd	Bd
Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów - inne niż ciężkie								
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	56 (17)	63 (18)

Punkt końcowy, n (%)	Salehpour 2021		Tehraninejad 2024		Baker 2014		Lockwood 2014	
	Prolutex 25 mg/d, N=97	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Prolutex 25 mg/d, N=102	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Prolutex 25 mg/d, N=400	Endometrin 100 mg/2xd, N=400	Prolutex 25 mg/d, N=338	Crinone żel 90 mg/d, N=344
Zakażenia i infekcje	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	5 (1)	13 (4)
Zaburzenia układu nerwowego	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	21 (6)	20 (6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	99 (29)	139 (40)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	13 (4)	4 (1)
Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów - ciężkie								
Ciąża, poród i stany okołoporodowe	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	10 (3)	8 (2)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	4 (1)	9 (3)
Zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku								
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	184 (54)	71 (21)
Podrażnienie w miejscu podania	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	45 (13)	2 (1)
Ból w miejscu podania	7 (7)	0 (0)	Bd	Bd	Bd	Bd	168 (50)	25 (7)
Świąd w miejscu podania	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	41 (12)	33 (10)
Obrzęk w miejscu podania	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	37 (11)	1 (<1)
Dyskomfort w miejscu podania	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	0 (0)	28 (8)
Krwiak w miejscu wstrzyknięcia	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	7 (2)	0 (0)

Punkt końcowy, n (%)	Salehpour 2021		Tehraninejad 2024		Baker 2014		Lockwood 2014	
	Prolutex 25 mg/d, N=97	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Prolutex 25 mg/d, N=102	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Prolutex 25 mg/d, N=400	Endometrin 100 mg/2xd, N=400	Prolutex 25 mg/d, N=338	Crinone żel 90 mg/d, N=344
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	7 (2)	0 (0)
Zapalenie pochwy	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	0 (0)	26 (8)
Nadwrażliwość skóry	5 (5)	0 (0)	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd
Podrażnienie krocza	Bd	Bd	1 (1)	3 (3)	Bd	Bd	Bd	Bd
Swędzenie odbytu	Bd	Bd	0 (0)	4 (4)	Bd	Bd	Bd	Bd
Podrażnienie skóry	Bd	Bd	9 (9)	0 (0)	Bd	Bd	Bd	Bd
Poszczególne zdarzenia niepożądane - inne niż ciężkie								
Wzdęcia brzucha	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	22 (7)	26 (8)
Ból brzucha	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	19 (6)	22 (6)
Ból dolnej części brzucha	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	3 (1)	8 (2)
Ból górnej części brzucha	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	7 (2)	3 (1)
Zaparcia	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	5 (1)	9 (3)
Biegunka	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	0 (0)	8 (2)
Nudności	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	17 (5)	16 (5)
Ból głowy	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	18 (5)	17 (5)
Ból piersi	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	11 (3)	12 (3)
Tkliwość piersi	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	23 (7)	21 (6)
Skurcze macicy	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	42 (12)	60 (17)
Uptawy	0 (0)*	3 (3)*	0 (0)*	6 (6)*	Bd	Bd	13 (4)	60 (17)
Krwawienie/plamienie z pochwy	Bd	Bd	5 (5)*	4 (4)*	Bd	Bd	48 (14)	63 (18)

Punkt końcowy, n (%)	Salehpour 2021		Tehraninejad 2024		Baker 2014		Lockwood 2014	
	Prolutex 25 mg/d, N=97	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Prolutex 25 mg/d, N=102	Cyclogest 400 mg 2xd, N=100	Prolutex 25 mg/d, N=400	Endometrin 100 mg/2xd, N=400	Prolutex 25 mg/d, N=338	Crinone żel 90 mg/d, N=344
Dyskomfort sromu i pochwy	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	10 (3)	0 (0)
Świąd sromu i pochwy	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	11 (3)	0 (0)
Poszczególne zdarzenia niepożądane - ciężkie								
Zespół hiperstymulacji jajników	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	4 (1)	7 (2)

* niezależnie od ciężkości; ** liczby uczestniczek zostały oszacowane na podstawie podanych odsetków.

6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo związane było z porównywalną częstością występowania:

- zdarzeń niepożądanych łącznie (Tehraninejad 2024: OR=0,84 [95%CI: 0,39; 1,79], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,12; 0,08], p=ns; NNH_{8 tyg.}=na);
- zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie łącznie (Lockwood 2014: OR=0,88 [95%CI: 0,65; 1,20], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie (Lockwood 2014: OR=0,70 [95%CI: 0,35; 1,41], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,02], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (Lockwood 2014: OR=0,20 [95%CI: 0,01; 4,23], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,004], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na);
- zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia łącznie (Baker 2014: OR=1,00 [95%CI: 0,14; 7,13], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia łącznie (Baker 2014: OR=1,00 [95%CI: 0,46; 2,18], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na).

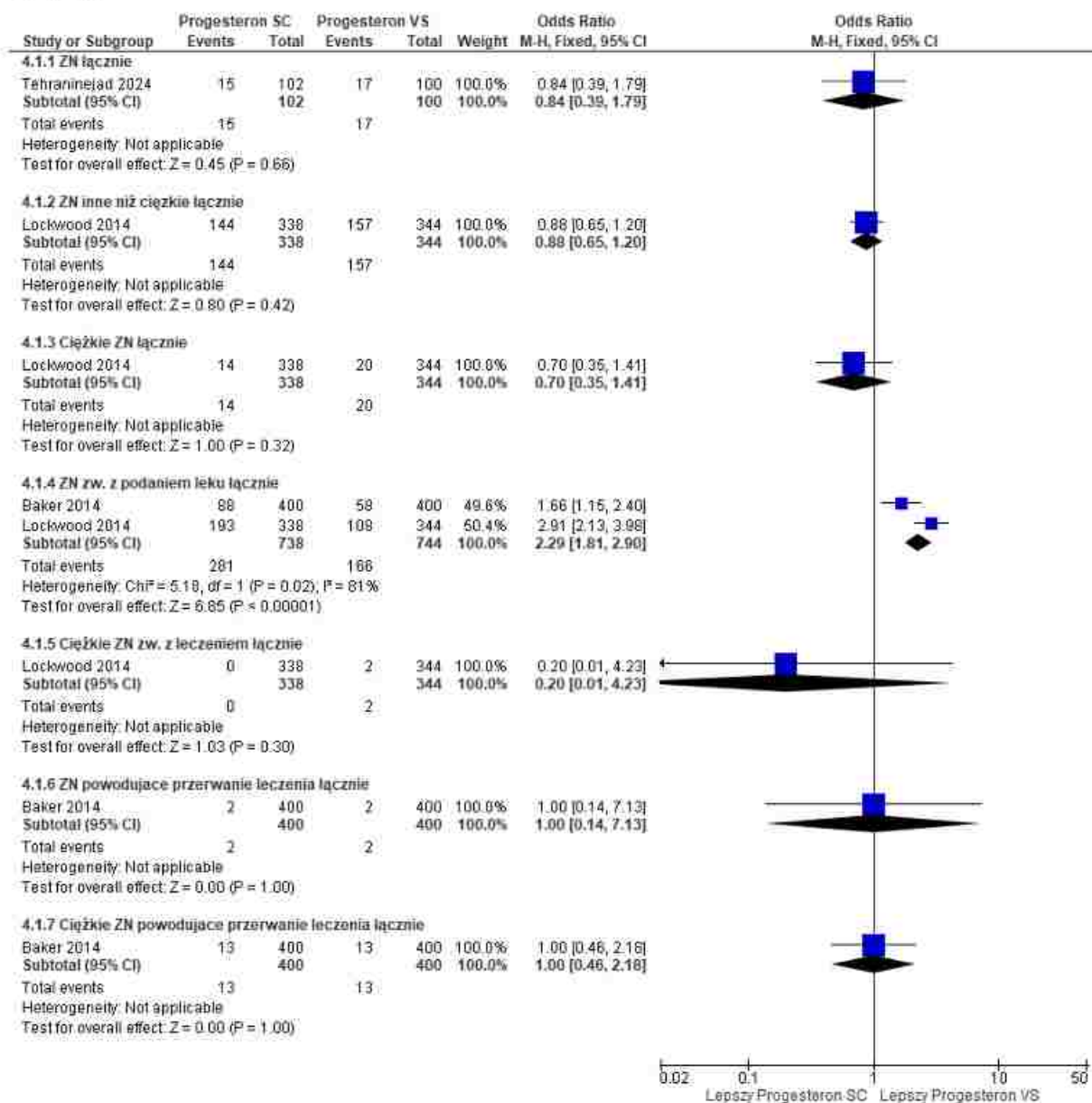
W grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie progesteronu podawanego dopochwowo częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku łącznie (Baker 2014: OR=1,66 [95%CI: 1,15; 2,40], p=0,006; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,13], p=0,04; NNH_{10 tyg.}=13 [95%CI: 7; 46]; Lockwood 2014: OR=2,91 [95%CI: 2,13; 3,98], p<0,00001; RD=0,26 [95%CI: 0,19; 0,33], p<0,00001; NNH_{10 tyg.}=3 [95%CI: 3; 5]).

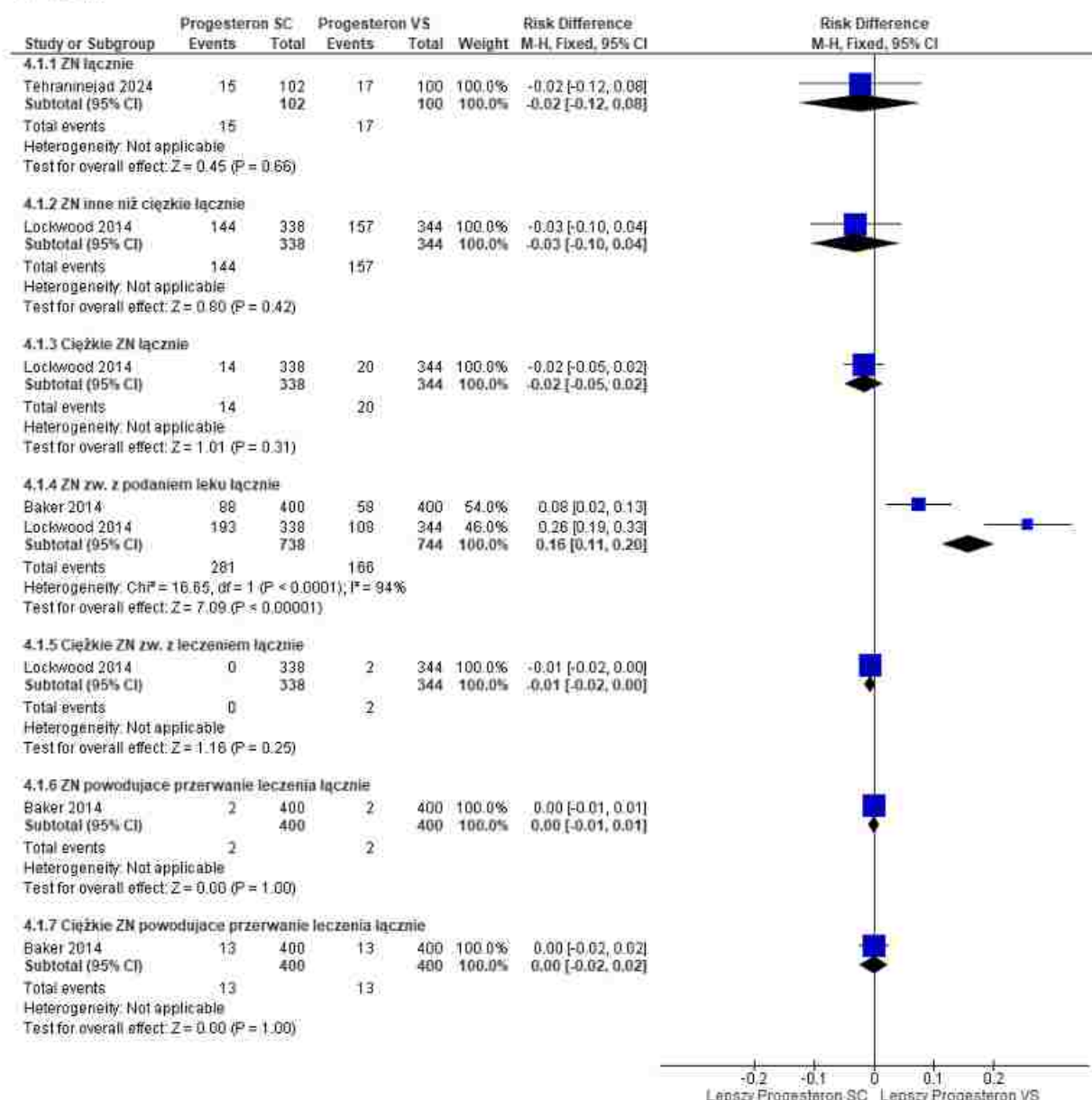
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane łącznie: Progesteron SC vs Progesteron VS.

Punkt końcowy	Badanie	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	Tehraninejad 2024	0,84 [0,39; 1,79]	ns	-0,02 [-0,12; 0,08]	ns	na
ZN inne niż ciężkie łącznie	Lockwood 2014	0,88 [0,65; 1,20]	ns	-0,03 [-0,10; 0,04]	ns	na
Ciężkie ZN łącznie	Lockwood 2014	0,70 [0,35; 1,41]	ns	-0,02 [-0,05; 0,02]	ns	na
ZN związane z podaniem leku łącznie	Baker 2014	1,66 [1,15; 2,40]	0,006	0,08 [0,02; 0,13]	0,04	13 [7; 46]
	Lockwood 2014	2,91 [2,13; 3,98]	<0,00001	0,26 [0,19; 0,33]	<0,00001	3 [3; 5]
Ciężkie ZN związane z leczeniem łącznie	Lockwood 2014	0,20 [0,01; 4,23]	ns	-0,01 [-0,02; 0,004]	ns	na
ZN powodujące	Baker 2014	1,00 [0,14; 7,13]	ns	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na

Punkt końcowy	Badanie	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
przerwanie leczenia						
Ciężkie ZN powodujące przerwanie leczenia	Baker 2014	1,00 [0,46; 2,18]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na

Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane łącznie: Progesteron SC vs Progesteron VS (OR).



Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane łącznie: Progesteron SC vs Progesteron VS (RD).

6.1.2 Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów - inne niż ciężkie

W badaniu Lockwood 2014 w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo obserwowano zbliżone częstości występowania następujących innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych z poszczególnych układów:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (Lockwood 2014: OR=0,89 [95%CI: 0,60; 1,32], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,04], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na);
- zakażenia i infekcje (Lockwood 2014: OR=0,38 [95%CI: 0,13; 1,08], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,001], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na);

- zaburzenia układu nerwowego (Lockwood 2014: OR=1,07 [95%CI: 0,57; 2,02], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na).

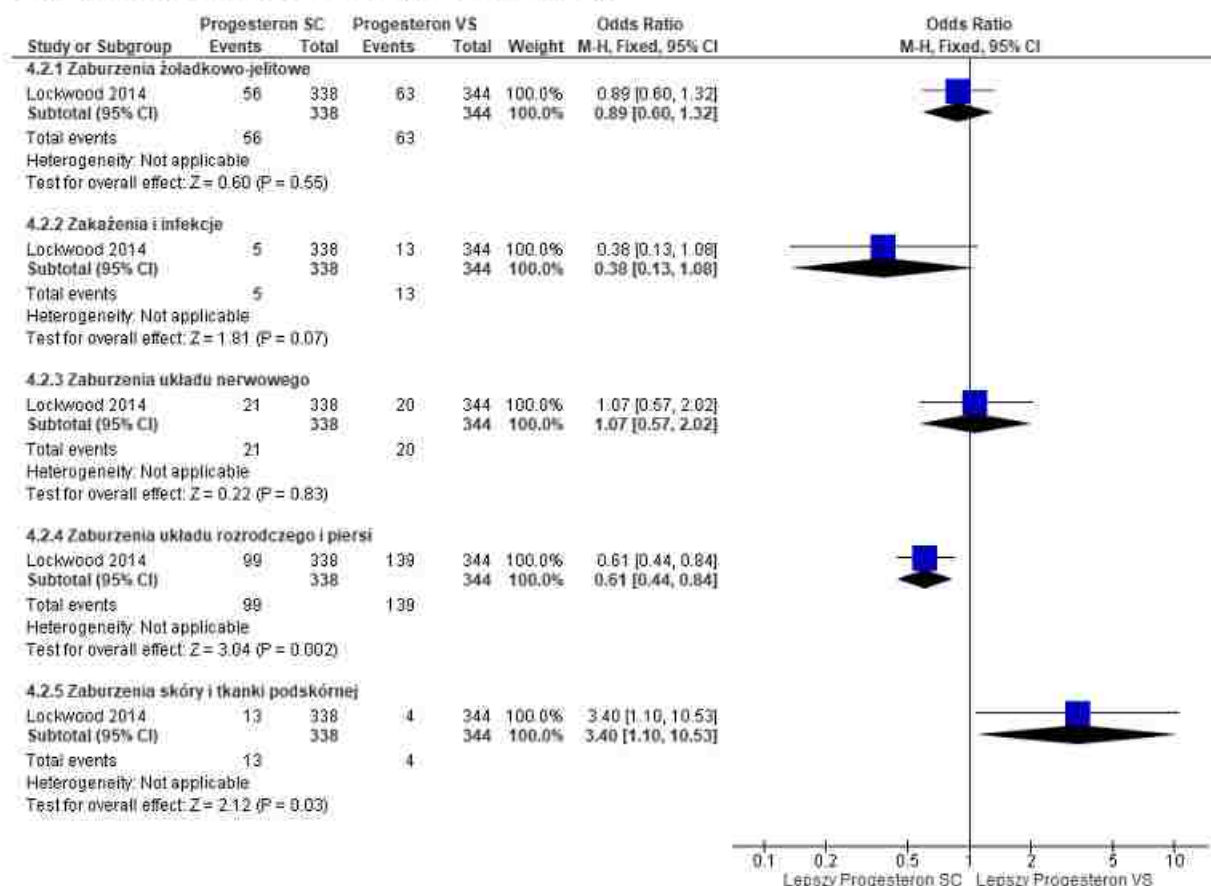
Stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych związane było z istotnie statystycznie mniejszą niż stosowanie progesteronu podawanego dopochwowo częstością występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi (Lockwood 2014: OR=0,61 [95%CI: 0,44; 0,84], p=0,002; RD=-0,11 [95%CI: -0,18; -0,04], p=0,002; NNH_{10 tyg.}=na).

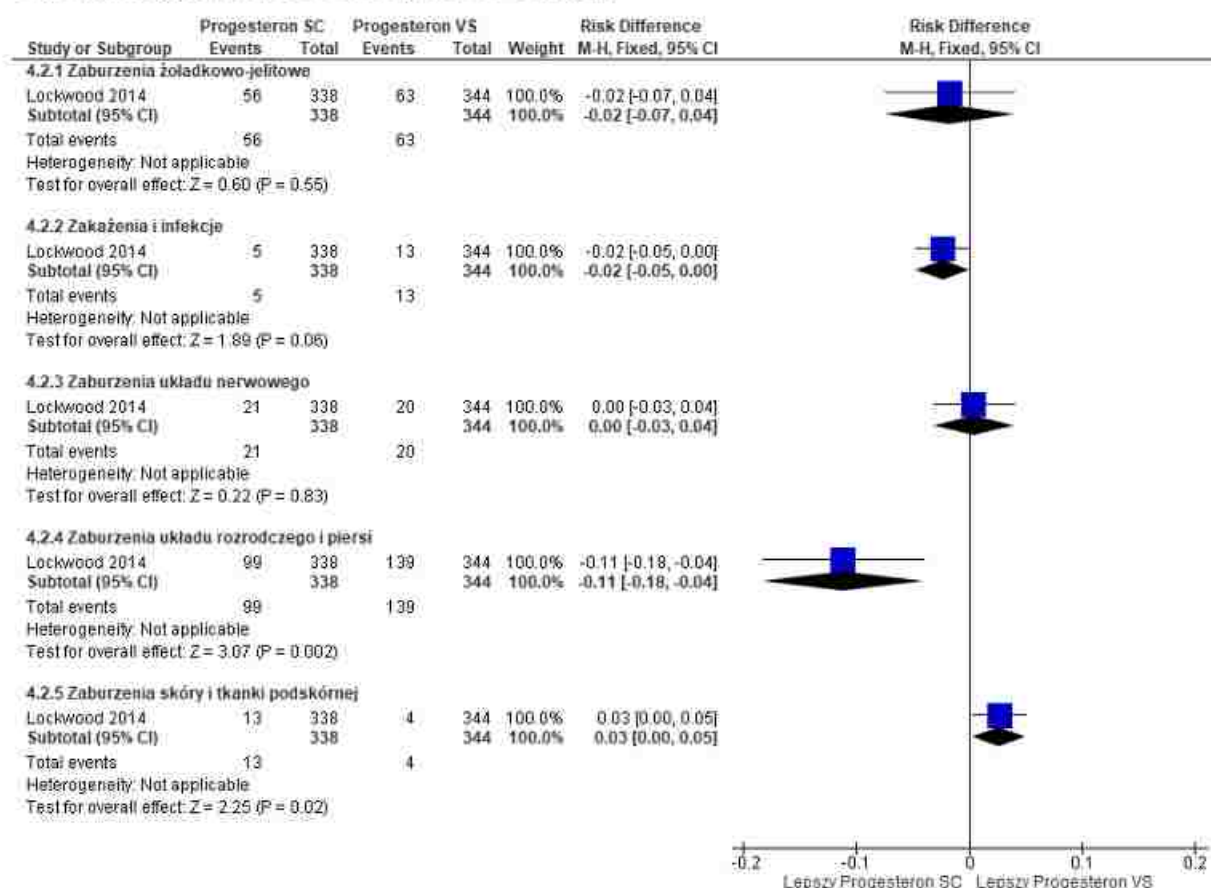
W grupie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych obserwowano istotnie statystycznie większą niż w grupie progesteronu podawanego dopochwowo częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (Lockwood 2014: OR=3,40 [95%CI: 1,10; 10,53], p=0,03; RD=0,03 [95%CI: 0,00; 0,05], p=0,02; NNH_{10 tyg.}=37 [95%CI: 19; 293]).

Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów inne niż ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS.

Punkt końcowy	Badanie	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Lockwood 2014	0,89 [0,60; 1,32]	ns	-0,02 [-0,07; 0,04]	ns	na
Zakażenia i infekcje	Lockwood 2014	0,38 [0,13; 1,08]	ns	-0,02 [-0,05; 0,001]	ns	na
Zaburzenia układu nerwowego	Lockwood 2014	1,07 [0,57; 2,02]	ns	0,004 [-0,03; 0,04]	ns	na
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Lockwood 2014	0,61 [0,44; 0,84]	0,002	-0,11 [-0,18; -0,04]	0,002	na
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Lockwood 2014	3,40 [1,10; 10,53]	0,03	0,03 [0,00; 0,05]	0,02	37 [19; 293]

Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów inne niż ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS (OR).



Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów inne niż ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS (RD).

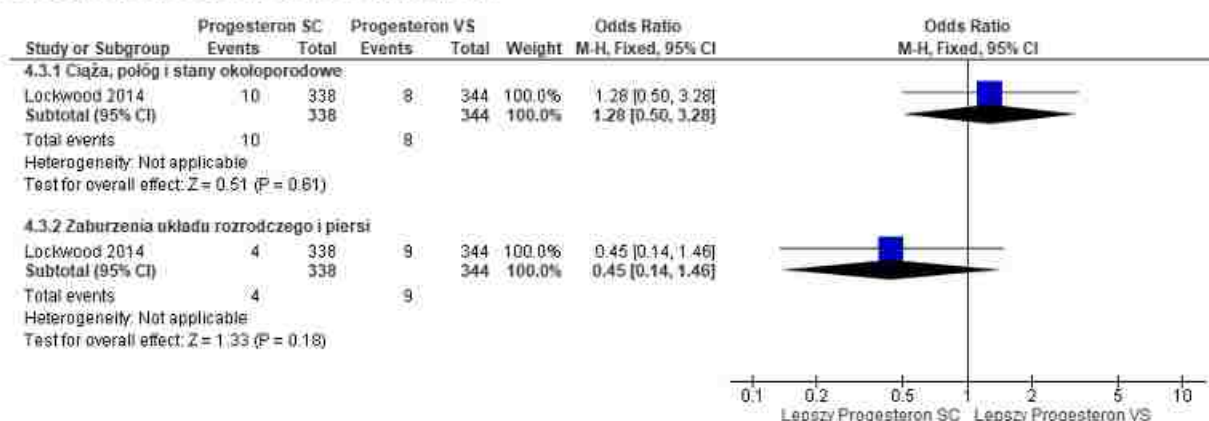
6.1.3 Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów - ciężkie

Stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo związane było z porównywalną częstością wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (Lockwood 2014: OR=1,28 [95%CI: 0,50; 3,28], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na) i ciężkich zakażeń i infekcji (Lockwood 2014: OR=0,45 [95%CI: 0,14; 1,46], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na).

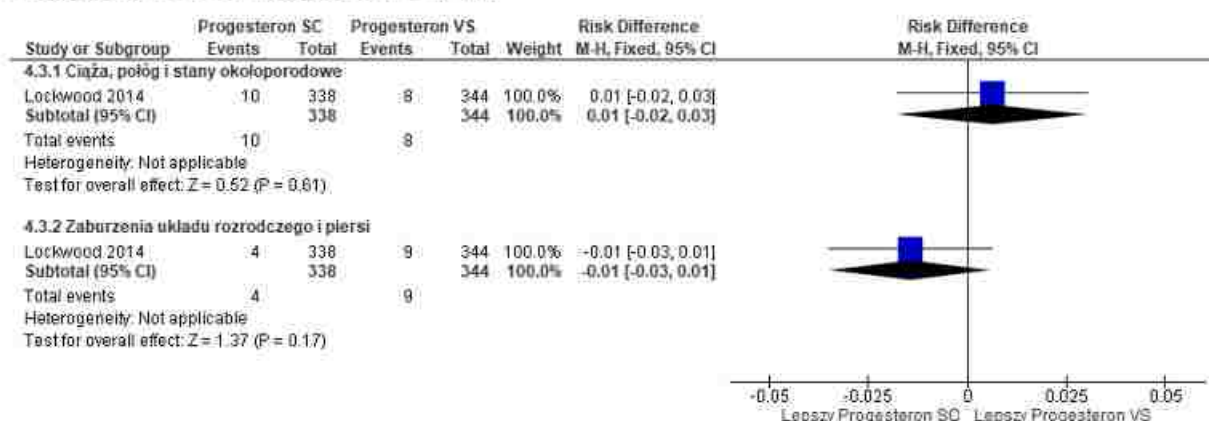
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS.

Punkt końcowy	Badanie	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Lockwood 2014	1,28 [0,50; 3,28]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
Zakażenia i infekcje	Lockwood 2014	0,45 [0,14; 1,46]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na

Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS (OR).



Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS (RD).



6.1.4 Zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku

W grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie progesteronu podawanego dopochwowo częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (Lockwood 2014: OR=4,59 [95%CI: 3,28; 6,44], $p<0,00001$; RD=0,34 [95%CI: 0,27; 0,41], $p<0,00001$; NNH_{10 tyg.}=2 [95%CI: 2; 3]);
- podrażnienie w miejscu podania (Lockwood 2014: OR=26,26 [95%CI: 6,32; 109,19], $p<0,00001$; RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,16], $p<0,00001$; NNH_{10 tyg.}=7 [95%CI: 6; 11]);
- ból w miejscu podania (Lockwood 2014: OR=12,61 [95%CI: 7,96; 19,97], $p<0,00001$; RD=0,42 [95%CI: 0,36; 0,48], $p<0,00001$; NNH_{10 tyg.}=2 [95%CI: 2; 2]; Salehpour 2021: OR=16,66 [95%CI: 0,94; 295,78], $p=0,06$; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,13], $p=0,02$; NNH_{10 tyg.}=13 [95%CI: 7; 56]);
- obrzęk w miejscu podania (Lockwood 2014: OR=42,16 [95%CI: 5,75; 309,15], $p=0,0002$; RD=0,11 [95%CI: 0,07; 0,14], $p<0,00001$; NNH_{10 tyg.}=9 [95%CI: 7; 13]);
- krwiak w miejscu wstrzyknięcia (Lockwood 2014: OR=15,59 [95%CI: 0,89; 274,02], $p=ns$; RD=0,02 [95%CI: 0,005; 0,04], $p=0,01$; NNH_{10 tyg.}=48 [95%CI: 27; 219]);

- stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (Lockwood 2014: OR=15,59 [95%CI: 0,89; 274,02], p=0,06; RD=0,02 [95%CI: 0,005; 0,04], p=0,01; NNH_{10 tyg.}=48 [95%CI: 27; 219]);
- nadwrażliwość skóry (Salehpour 2021: OR=11,95 [95%CI: 0,65; 219,13], p=ns; RD=0,05 [95%CI: 0,004; 0,10], p=0,03; NNH_{10 tyg.}=19 [95%CI: 10; 252]);
- podrażnienie skóry (Tehraninejad 2024: OR=20,42 [95%CI: 1,17; 355,80], p=0,04; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,15], p=0,003; NNH_{8 tyg.}=11 [95%CI: 6; 32]).

Stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych związane było z istotnie statystycznie mniejszą niż stosowanie progesteronu podawanego dopochwowo częstością występowania dyskomfortu w miejscu podania (Lockwood 2014: OR=0,02 [95%CI: 0,001; 0,27], p=0,004; RD=-0,08 [95%CI: -0,11; -0,05], p<0,00001; NNH_{10 tyg.}=na) i zapalenia pochwy (Lockwood 2014: OR=0,02 [95%CI: 0,001; 0,29], p=0,005; RD=-0,08 [95%CI: -0,10; -0,05], p<0,00001; NNH_{10 tyg.}=na).

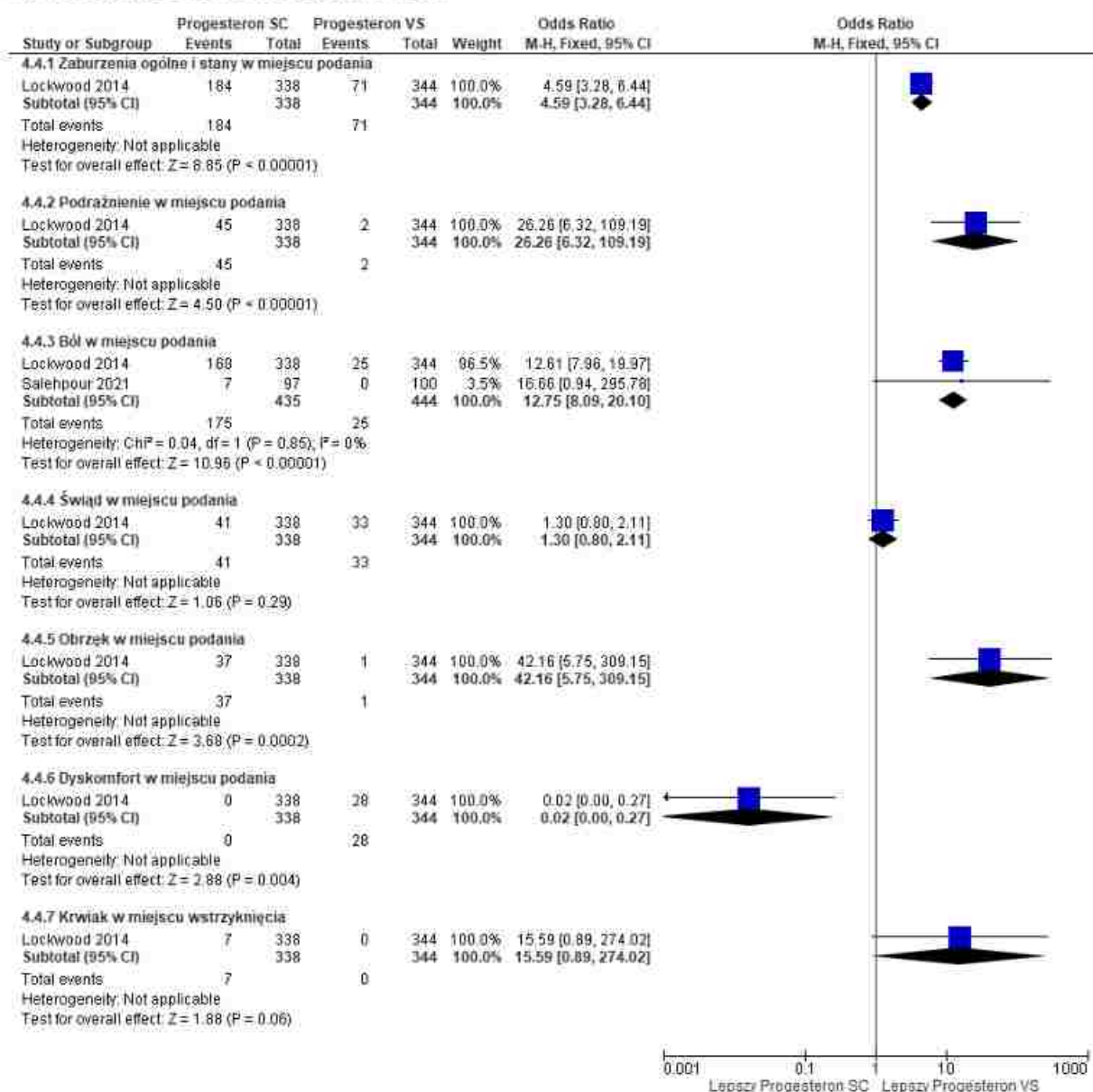
W grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo obserwowano zbliżone częstości występowania świądu w miejscu podania (Lockwood 2014: OR=1,30 [95%CI: 0,80; 2,11], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,02; 0,07], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na), podrażnienia krocza (Tehraninejad 2024: OR=0,32 [95%CI: 0,03; 3,13], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,02], p=ns; NNH_{8 tyg.}=na) i swędzenia odbytu (Tehraninejad 2024: OR=0,10 [95%CI: 0,01; 1,97], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,00], p=ns; NNH_{8 tyg.}=na).

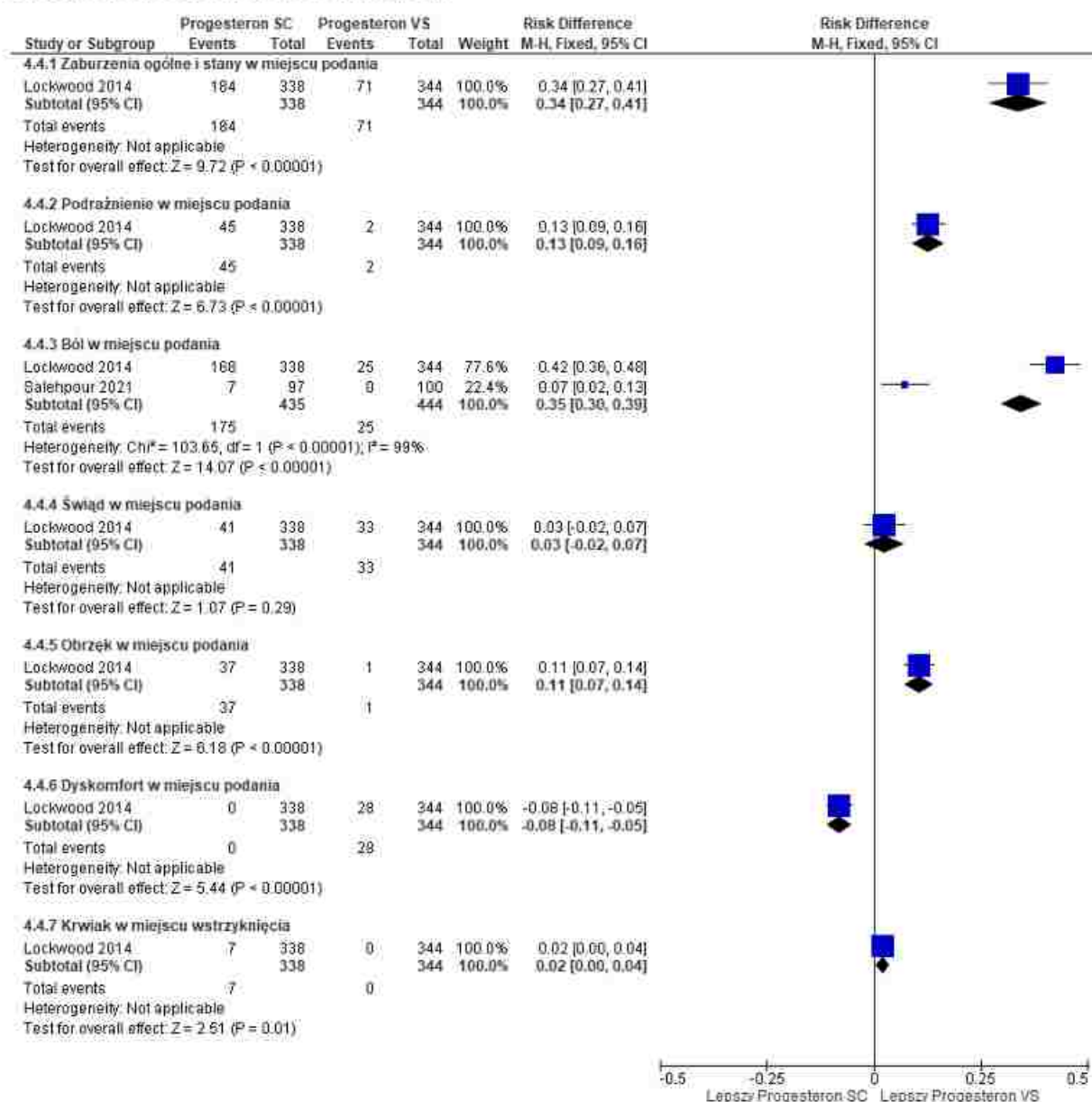
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku: Progesteron SC vs Progesteron VS.

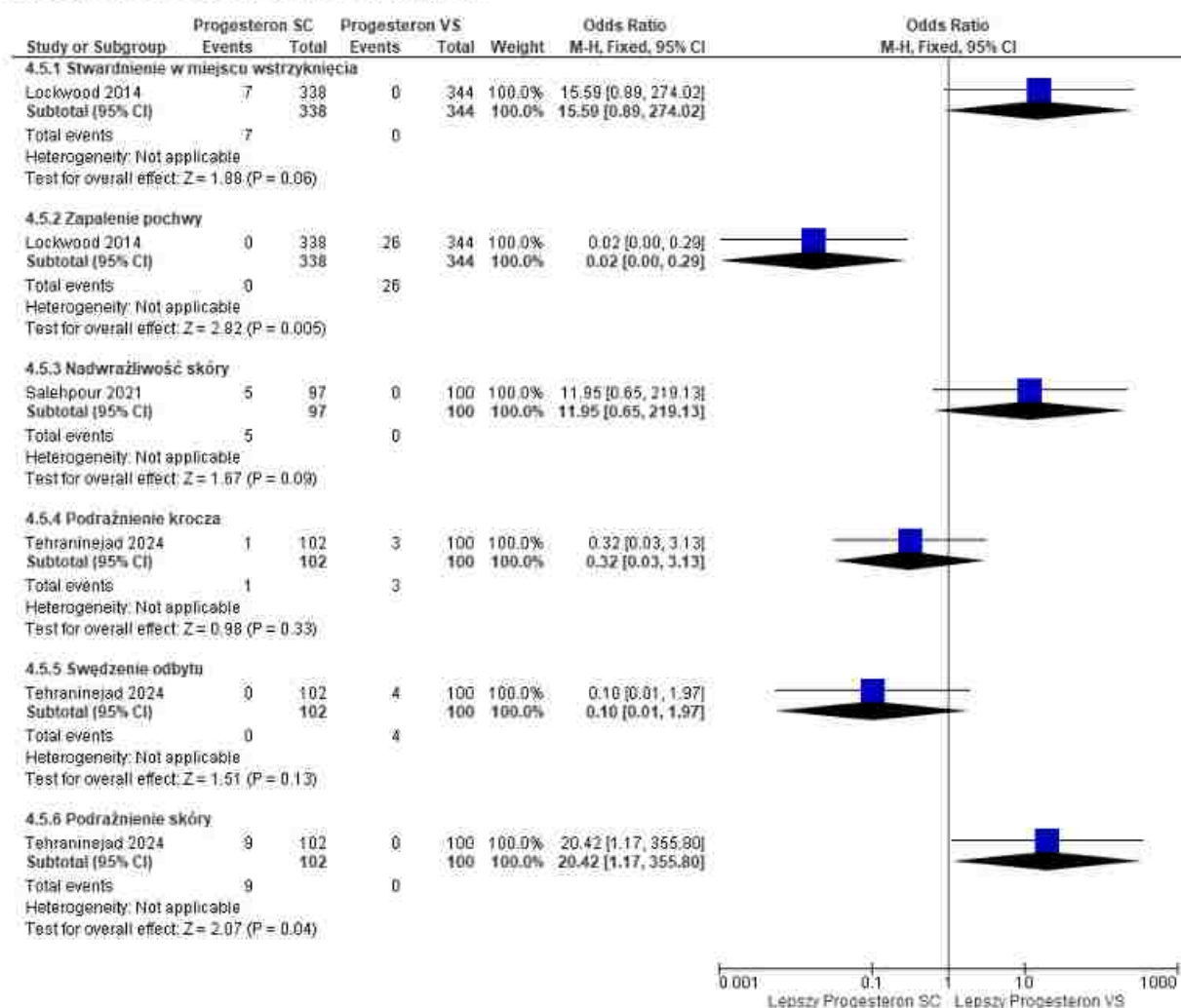
Punkt końcowy	Badanie	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Lockwood 2014	4,59 [3,28; 6,44]	<0,00001	0,34 [0,27; 0,41]	<0,00001	2 [2; 3]
Podrażnienie w miejscu podania	Lockwood 2014	26,26 [6,32; 109,19]	<0,00001	0,13 [0,09; 0,16]	<0,00001	7 [6; 11]
Ból w miejscu podania	Lockwood 2014	12,61 [7,96; 19,97]	<0,00001	0,42 [0,36; 0,48]	<0,00001	2 [2; 2]
	Salehpour 2021	16,66 [0,94; 295,78]	0,06	0,07 [0,02; 0,13]	0,02	13 [7; 56]
Świąd w miejscu podania	Lockwood 2014	1,30 [0,80; 2,11]	ns	0,03 [-0,02; 0,07]	ns	na
Obrzęk w miejscu podania	Lockwood 2014	42,16 [5,75; 309,15]	0,0002	0,11 [0,07; 0,14]	<0,00001	9 [7; 13]
Dyskomfort w miejscu podania	Lockwood 2014	0,02 [0,001; 0,27]	0,004	-0,08 [-0,11; -0,05]	<0,00001	na
Krwiak w miejscu wstrzyknięcia	Lockwood 2014	15,59 [0,89; 274,02]	ns	0,02 [0,005; 0,04]	0,01	48 [27; 219]
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	Lockwood 2014	15,59 [0,89; 274,02]	0,06	0,02 [0,005; 0,04]	0,01	48 [27; 219]

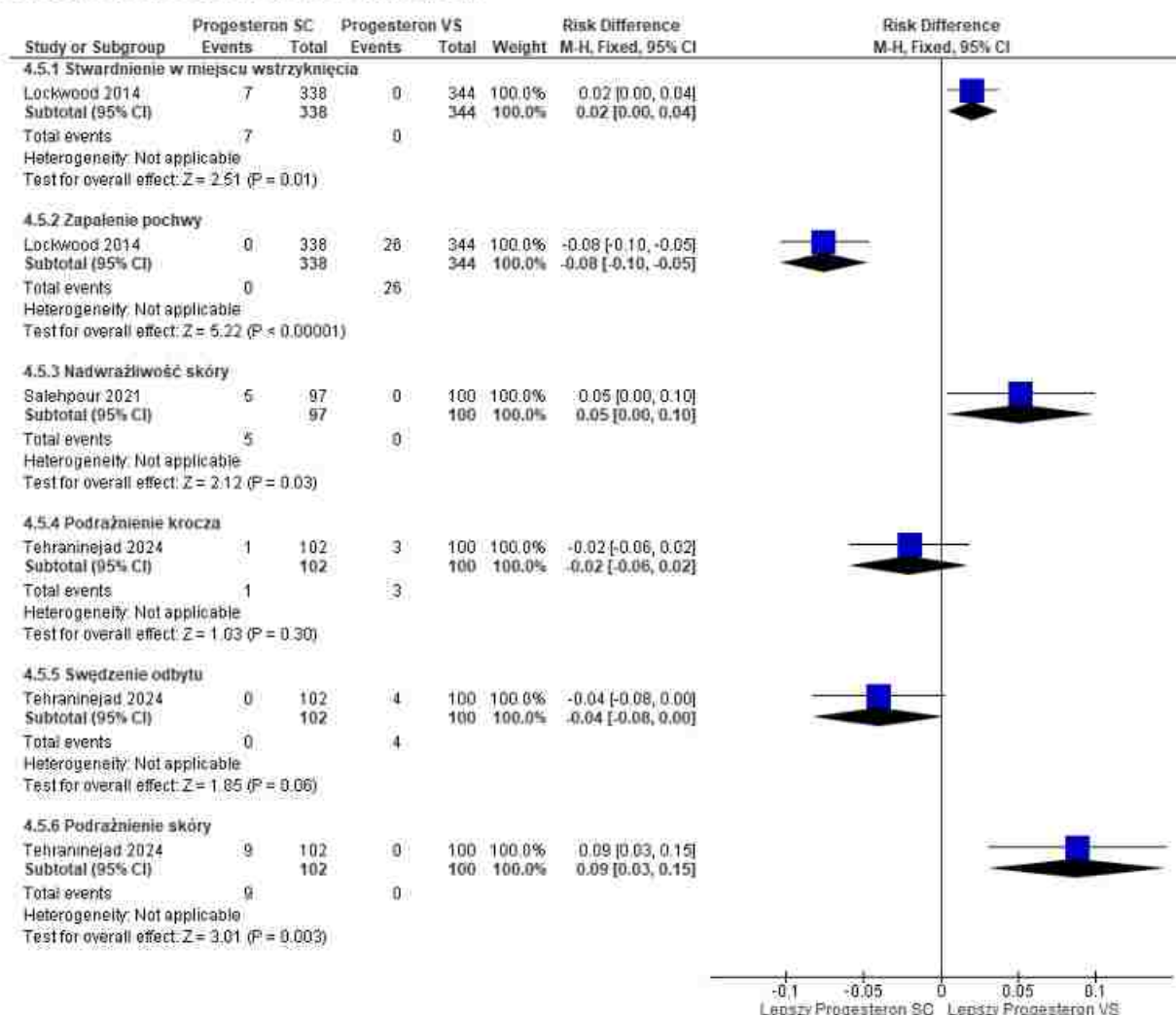
Punkt końcowy	Badanie	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie pochwy	Lockwood 2014	0,02 [0,001; 0,29]	0,005	-0,08 [-0,10; -0,05]	<0,00001	na
Nadwrażliwość skóry	Salehpour 2021	11,95 [0,65; 219,13]	ns	0,05 [0,004; 0,10]	0,03	19 [10; 252]
Podrażnienie krocza	Tehranejad 2024	0,32 [0,03; 3,13]	ns	-0,02 [-0,06; 0,02]	ns	na
Swędzenie odbytu	Tehranejad 2024	0,10 [0,01; 1,97]	ns	-0,04 [-0,08; 0,00]	ns	na
Podrażnienie skóry	Tehranejad 2024	20,42 [1,17; 355,80]	0,04	0,09 [0,03; 0,15]	0,003	11 [6; 32]

Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku cz.1: Progesteron SC vs Progesteron VS (OR).



Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku cz.1: Progesteron SC vs Progesteron VS (RD).

Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku cz.2: Progesteron SC vs Progesteron VS (OR).

Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku cz.2: Progesteron SC vs Progesteron VS (RD).

6.1.5 Poszczególne zdarzenia niepożądane - inne niż ciężkie

Stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych związane było z istotnie statystycznie większą niż stosowanie progesteronu podawanego dopochwowo częstością występowania innego niż ciężkiego dyskomfortu sromu i pochwy (Lockwood 2014: OR=22,02 [95%CI: 1,29; 377,34], p=0,03; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,002; NNH_{10 tyg.}=33 [95%CI: 20; 93]) i innego niż ciężkiego świądu sromu i pochwy (Lockwood 2014: OR=24,19 [95%CI: 1,42; 412,22], p=0,03; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,001; NNH_{10 tyg.}=30 [95%CI: 19; 77]).

W grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych związane z istotnie statystycznie mniejszą częstością niż w grupie progesteronu podawanego dopochwowo obserwowano biegunkę inną niż ciężka (Lockwood 2014: OR=0,06 [95%CI: 0,003; 1,02], p=0,05; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,07; NNH_{10 tyg.}=na) oraz upławy (inne niż ciężkie Lockwood 2014: OR=0,19 [95%CI: 0,10; 0,35], p<0,00001; RD=-0,14 [95%CI: -0,18; -0,09], p<0,00001; NNH_{10 tyg.}=na; niezależnie od ciężkości Tehraninejad 2024: RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,01], p=0,02; NNH_{8 tyg.}=na).

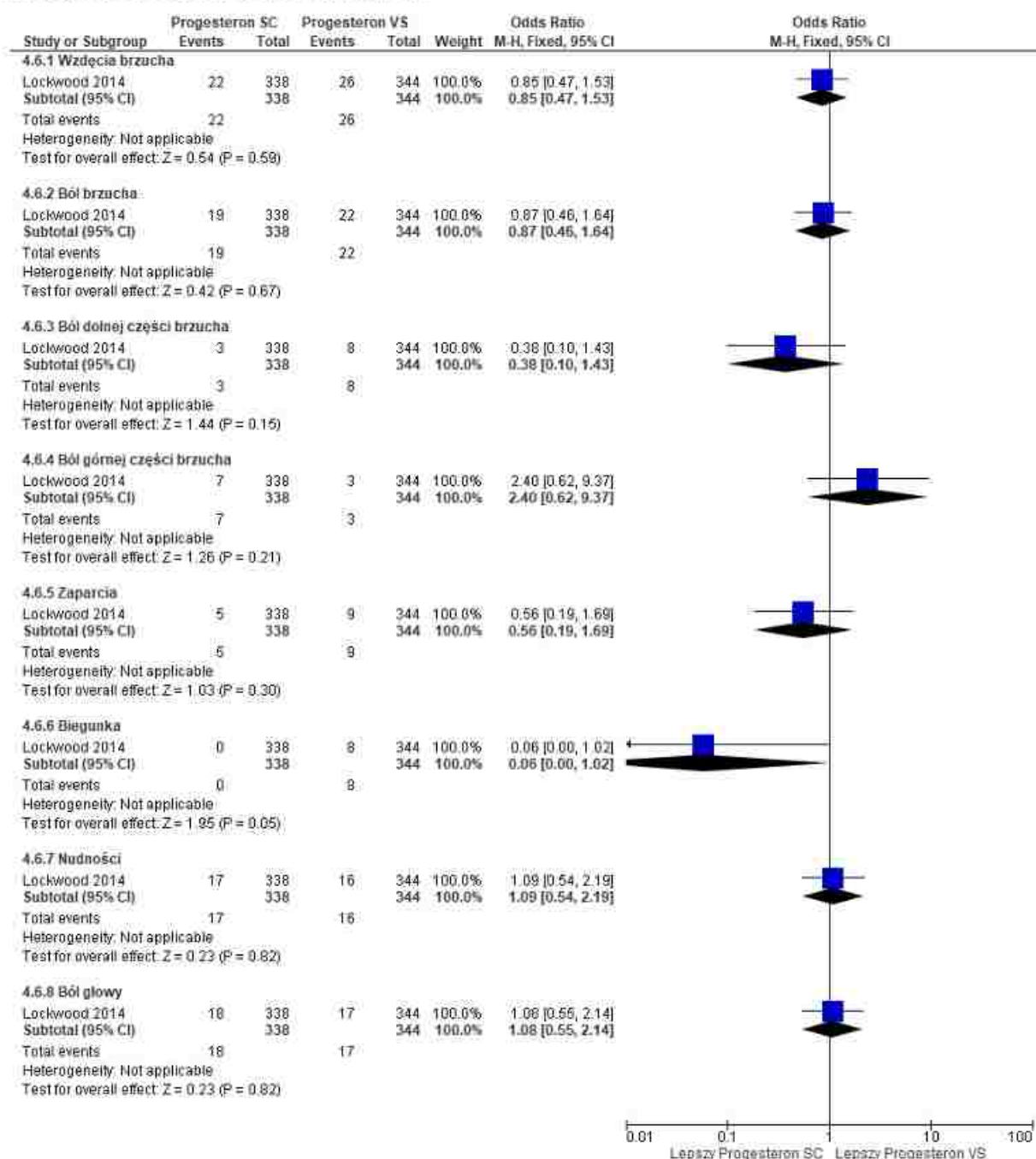
Stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo związane było z porównywalną częstością występowania pozostałych innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych.

Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa - poszczególne zdarzenia niepożądane - inne niż ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS.

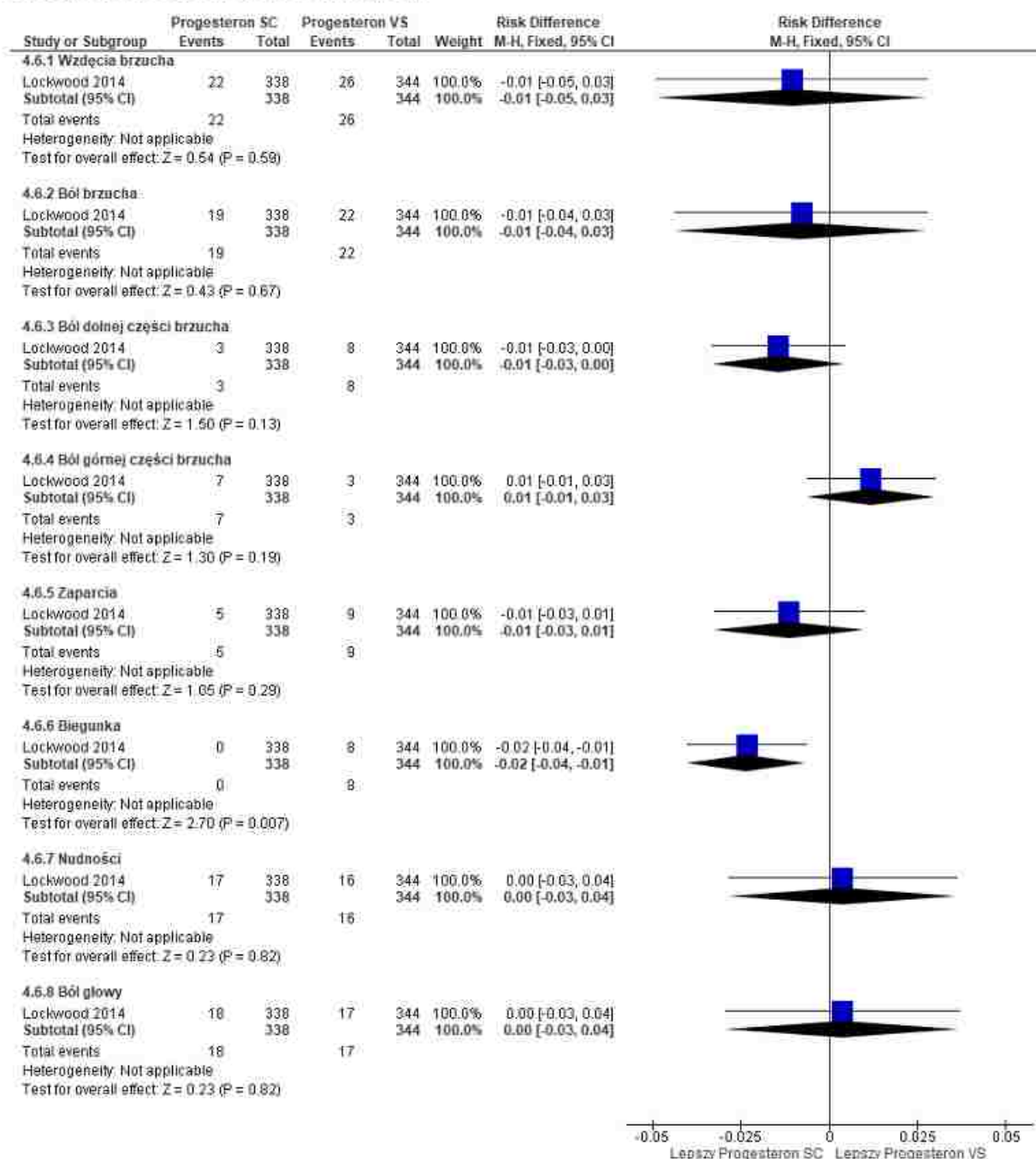
Punkt końcowy	Badanie	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Wzdęcia brzucha	Lockwood 2014	0,85 [0,47; 1,53]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
Ból brzucha	Lockwood 2014	0,87 [0,46; 1,64]	ns	-0,01 [-0,04; 0,03]	ns	na
Ból dolnej części brzucha	Lockwood 2014	0,38 [0,10; 1,43]	ns	-0,01 [-0,03; 0,004]	ns	na
Ból górnej części brzucha	Lockwood 2014	2,40 [0,62; 9,37]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Zaparcia	Lockwood 2014	0,56 [0,19; 1,69]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Biegunka	Lockwood 2014	0,06 [0,003; 1,02]	0,05	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,07	na
Nudności	Lockwood 2014	1,09 [0,54; 2,19]	ns	0,004 [-0,03; 0,04]	ns	na
Ból głowy	Lockwood 2014	1,08 [0,55; 2,14]	ns	0,004 [-0,03; 0,04]	ns	na
Ból piersi	Lockwood 2014	0,93 [0,40; 2,14]	ns	-0,002 [-0,03; 0,02]	ns	na
Tkliwość piersi	Lockwood 2014	1,12 [0,61; 2,07]	ns	0,01 [-0,03; 0,04]	ns	na
Skurcze macicy	Lockwood 2014	0,67 [0,44; 1,03]	ns	-0,05 [-0,10; 0,00]	ns	na
Uplawy	Lockwood 2014	0,19 [0,10; 0,35]	<0,00001	-0,14 [-0,18; -0,09]	<0,00001	na
	Salehpour 2021*	0,14 [0,01; 2,80]	ns	-0,03 [-0,07; 0,01]	ns	na
	Tehraninejad 2024*	0,07 [0,004; 1,28]	ns	-0,06 [-0,11; -0,01]	0,02	na
Krwawienie/ plamienie z pochwy	Lockwood 2014	0,74 [0,49; 1,11]	ns	-0,04 [-0,10; 0,01]	ns	na
	Tehraninejad 2024*	1,24 [0,32; 4,75]	ns	0,01 [-0,05; 0,07]	ns	na
Dyskomfort sromu i pochwy	Lockwood 2014	22,02 [1,29; 377,34]	0,03	0,03 [0,01; 0,05]	0,002	33 [20; 93]
Świąd sromu i pochwy	Lockwood 2014	24,19 [1,42; 412,22]	0,03	0,03 [0,01; 0,05]	0,001	30 [19; 77]

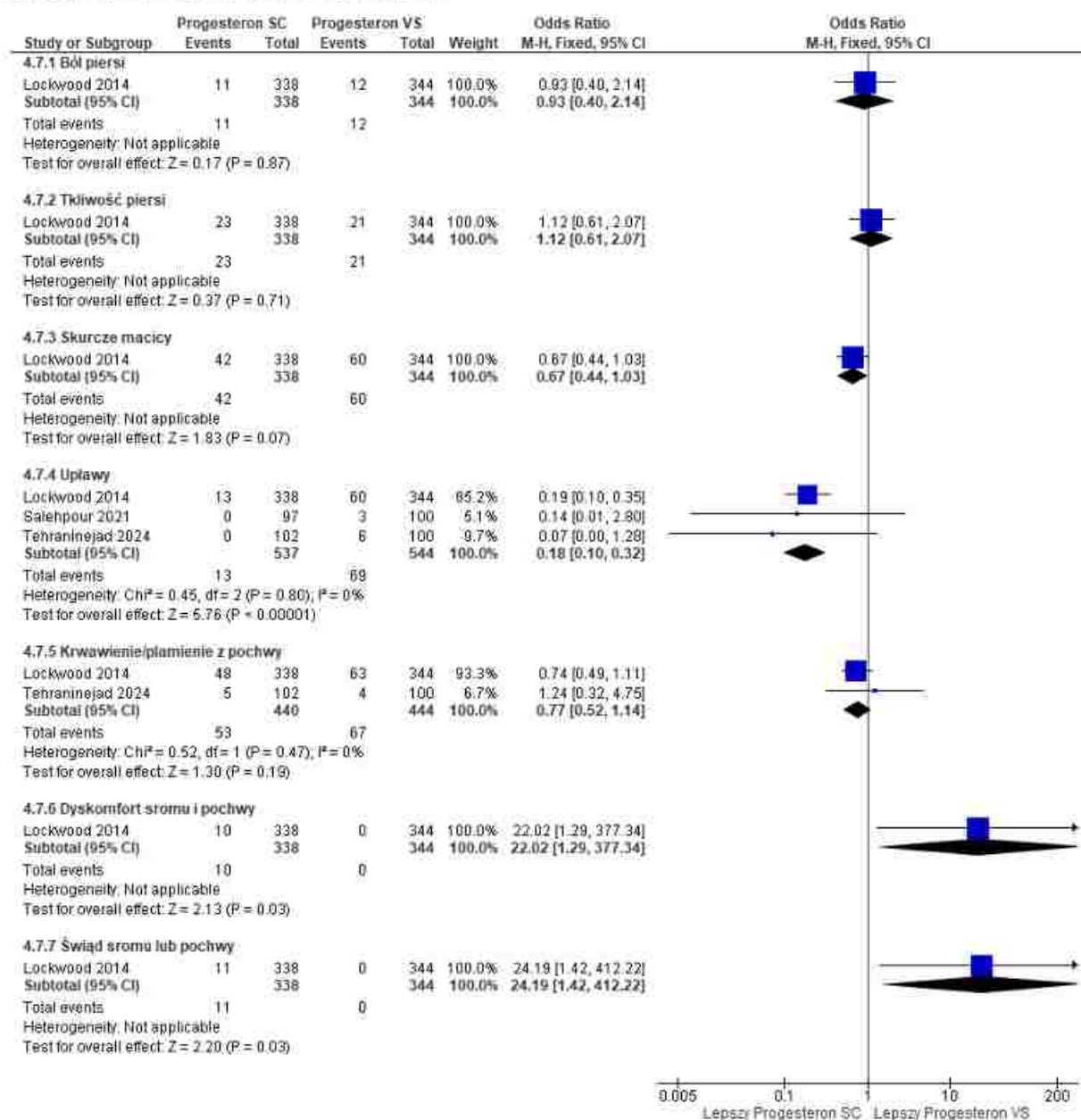
* niezależnie od ciężkości.

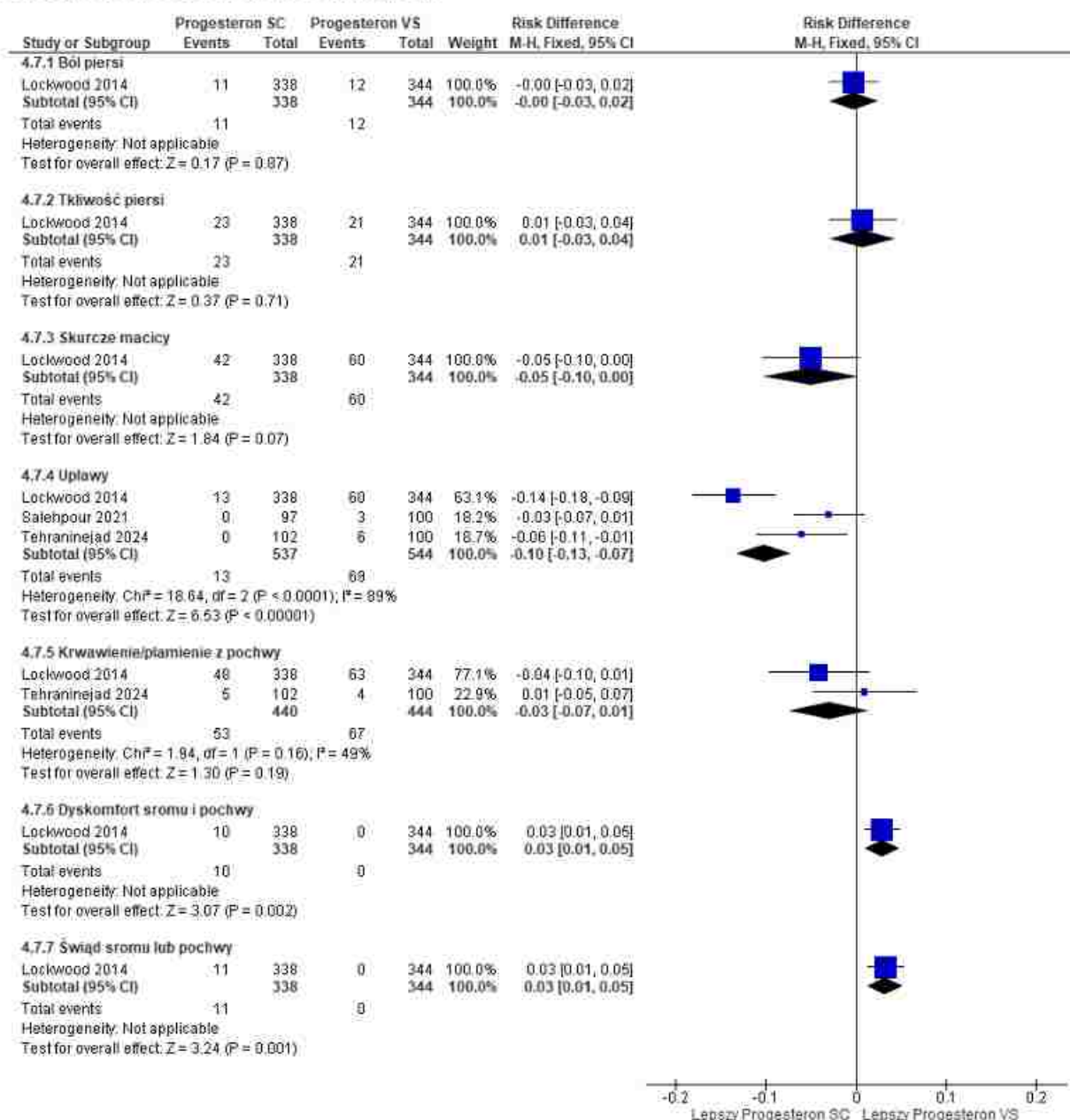
Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa - poszczególne zdarzenia niepożądane - inne niż ciężkie cz.1: Progesteron SC vs Progesteron VS (OR).



Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa - poszczególne zdarzenia niepożądane - inne niż ciężkie cz.1: Progesteron SC vs Progesteron VS (RD).



Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa - poszczególne zdarzenia niepożądane - inne niż ciężkie cz.1: Progesteron SC vs Progesteron VS (OR).

Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa - poszczególne zdarzenia niepożądane - inne niż ciężkie cz.2: Progesteron SC vs Progesteron VS (RD).

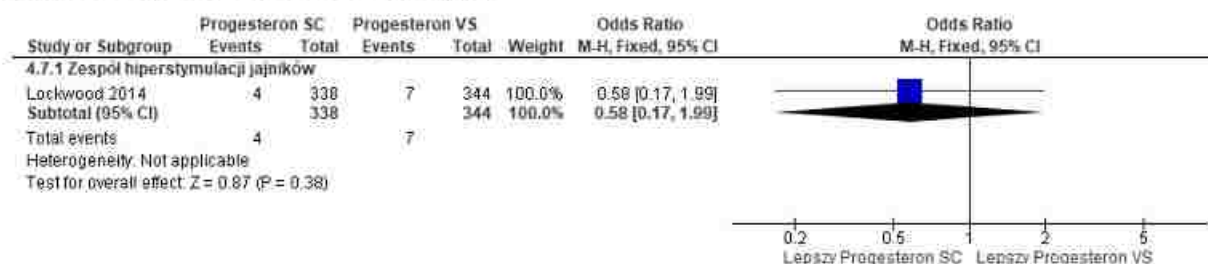
6.1.6 Poszczególne zdarzenia niepożądane - ciężkie

W badaniu Lockwood 2014 w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo obserwowano zbliżone częstości występowania ciężkiego zespołu hiperstymulacji jajników (Lockwood 2014: OR=0,58 [95%CI: 0,17; 1,99], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na).

Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS.

Punkt końcowy	Badanie	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zespół hiperstymulacji jajników	Lockwood 2014	0,58 [0,17; 1,99]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na

Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS (OR).



Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS (RD).



6.2 Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS

Nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo, ponieważ w badaniu Oner 2025 oceniano jedynie skuteczność poszczególnych schematów (patrz rozdz. 5).

7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonych w populacji co najmniej 20 kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej. Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 24 lutego 2026 r. (patrz rozdz. 3.2 i 13.1). Zidentyfikowano 24 publikacje, spośród których 8 nie spełniło kryteriów włączenia.

Do analizy włączono 16 badań oceniających efektywność praktyczną progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej (5 badań oceniających stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych oraz 12 badań¹ oceniających stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo).

Charakterystykę, jakość i wyniki badań włączonych do analizy efektywności praktycznej przedstawiono w tabelach poniżej.

¹ W 1 badaniu (Melo 2022) przedstawiono oba porównania.

Tab. 44. Charakterystyka badań efektywności praktycznej włączonych do przeglądu.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
Progesteron SC vs progesteron VS							
Aflatoonian 2021	Retrospektywne	Przekrojowe	1 ośrodek w Iranie	N=77	Co najmniej 20 tyg.*	Pacjentki z IVF lub ICSI w wywiadzie, które miały zamrożone zarodki i w okresie od marca do września 2019 r. przeszły FET.	• Prolutex® 25 mg s.c. 1xd, N=27 • P_{p.v.}[#], N=50
Domirel 2023	Retrospektywne	Kohortowe	1 ośrodek w Turcji	N=181	Co najmniej 12 tyg.***	Pacjentki, które w okresie od sierpnia 2022 do kwietnia 2023 przeszły naturalne cykle transferu zarodków rozmrożonych (tNC-FET) w szpitalu w Stambule.	• Prolutex® 25 mg s.c. 1xd (P <10 ng/ml), N=91 • bp (P ≥10 ng/ml), N=90
Erden 2025	Retrospektywne	Kohortowe	1 ośrodek w Turcji	N=192	Do porodu**	Pacjentki, które w okresie od lipca 2017 do grudnia 2023 roku poddano transferowi rozmrożonej blastocysty w cyklu naturalnym modyfikowanym (t-NC) w <i>Anatolia IVF and Women's Health Center</i> w Ankarze (Turcja).	• Prolutex® 25 mg s.c. 1xd (P: 7-10 ng/ml), N=24 • bp (P: 7-10 ng/ml), N=17 • bp (P >10 ng/ml), N=151
Melo 2022	Prospektywna	Kohortowe	8 ośrodków w Wielkiej Brytanii	N=402	Do porodu**	Pacjentki, które w okresie od stycznia 2020 do lutego 2021 roku poddawano procedurze transferu zamrożonych zarodków (FET) na etapie blastocysty	• P_{p.v.} 400 mg 2/3xd[§] (P <7,83 ng/ml), N=32 • P_{s.c.} 25 mg 2xd†^{§§} (P <7,83 ng/ml), N=2 • P_{p.v.} 400 mg 2xd[§] + P_{s.c.} 25 mg 1xd^{§§} (P <7,83 ng/ml), N=3 • bp (P <7,83 ng/ml), N=2 • P_{p.v.} 400 mg 2/3xd[§] (P ≥7,83 ng/ml), N=224

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
							• P_{s.c.} 25 mg 2xd^{§§} (P ≥7,83 ng/ml), N=55 • P_{p.v.} 400 mg 2xd[§] + P_{s.c.} 25 mg 1xd^{§§} (P ≥7,83 ng/ml), N=51 • bp (P ≥7,83 ng/ml), N=33
Schütt 2021	Retrospektywne	Kohortowe	1 ośrodek w Niemczech	N=273	Do porodu**	Pacjentki poddane cykлом stymulacji w ramach leczenia IVF lub ICSI w okresie od 23.07.2015 do 11.02.2017 z co najmniej 1 transferem zarodka w szpitalu w Marburgu.	• Prolutex® 25 mg s.c. 1xd, N=76 • P_{p.v.} 200 mg 3xd^{##}, N=197
Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS							
Arik Alpcetin 2025	Retrospektywne	Kohortowe	1 ośrodek w Turcji	N=942	Co najmniej 20 tyg.*	Pacjentki, które w okresie od stycznia 2019 r. do grudnia 2022 r. przeszły transfer uprzednio zamrożonych, a następnie rozmrożonych blastocyst przy użyciu standardowego protokołu HRT.	• P_{p.v.} 200 mg 2xd (P₄ ≥10 ng/ml), N=247 • P_{p.v.} 400 mg 2xd (P₄ <10 ng/ml), N=155 • P_{p.v.} 200 mg 2xd + P_{s.c.} 25 mg 1xd (P₄ ≥10 ng/ml), N=462 • P_{p.v.} 200 mg 2xd + P_{s.c.} 25 mg 2xd (P₄ <10 ng/ml), N=78
Alvarez 2021	Prospektywna	Kohortowe	1 ośrodek w Hiszpanii	N=574 ^{§§}	Do porodu**	Pacjentki, które w okresie od listopada 2018 r. do stycznia 2020 r. poddawano cykлом zapłodnienia pozaustrojowego (IVF) z zastosowaniem diagnostyki preimplantacyjnej w kierunku aneuploidii (PGT-A), a następnie FET przeprowadzanemu w cyklu z HRT.	• P_{p.v.} 200 mg 3xd + Prolutex® 25 mg s.c. 1xd (P <10,6 ng/ml), N=226^{§§} • P_{p.v.} 200 mg 3xd (P >10,6 ng/ml), N=348^{§§}

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
Bozdag 2025	Retrospektywne	Kohortowe	Ośrodki w Turcji	N=470	Co najmniej 20 tyg.*	Pacjentki, które w okresie styczeń 2021 - sierpień 2024 były leczone metodą łagodnej stymulacji jajników (ang. <i>mild-OS</i>) i przeszły cykle transferu zamrożonych zarodków (FET).	• P_{s.c.} 25 mg 1xd^{####} ± P_{p.v.} 200 mg 2xd^{####}, N=bd • P_{p.v.} 200 mg 2xd^{SSS}, N=bd
Gonzalez-Foruria 2023	Retrospektywne	Kohortowe	1 ośrodek w Hiszpanii	N=3 183	Do porodu**	Pacjentki poddawane mrożonemu transferowi zarodków (FET) w okresie od marca 2009 do grudnia 2020	• Prolutex® 25 mg s.c. 1xd + P_{p.v.} 200 mg 3xd^{****}, N=610 • P_{p.v.} 200 mg 3xd, N=2 573
Labarta 2022	Retrospektywne	Kohortowe	1 ośrodek w Hiszpanii	N=2 275	Do porodu**	Pacjentki, które w okresie od 1 grudnia 2018 r. do 30 maja 2019 r. przeszły transfer uprzednio witrifikowanych, a następnie rozmrożonych blastocyst przy użyciu standardowego protokołu HRT.	• Prolutex® 25 mg s.c. 1xd[§] + P_{p.v.} 400 mg 2xd (P <9,2 ng/ml)[§], N=550 • P_{p.v.} 400 mg 2xd (P ≥9,2 ng/ml)[§], N=1 299 • P_{p.v.} 400 mg 2xd (P <9,2 ng/ml)[§], N=426
Melo 2022	Badanie to zostało już scharakteryzowane w części powyżej - dotyczącej porównania Progesteron SC vs progesteron VS, gdyż zawiera obydwa porównywane schematy.						
Ozcan 2022	Prospektywna	Kohortowe	Ośrodki w Turcji	N=222	Co najmniej 12 tyg.***	Pacjentki, które w okresie od lutego 2021 do września 2021 roku poddano programowanym, sztucznie przygotowanym cyklom transferu zamrożonych i rozmrożonych zarodków (FET)	• Prolutex® 25 mg s.c. 1xd P_{p.v.} 100 mg 2xd^{SSS} + OHCP 250 mg 2xtydz. ^{SSS} (P <10 ng/ml), N=65 • P_{p.v.} 100 mg 2xd^{SSS} + OHCP 250 mg 2xtydz. ^{SSS} (P ≥10 ng/ml), N=157
Ozmen 2025	Retrospektywne	Kohortowe	1 ośrodek w Turcji	N=3 202	Co najmniej 12 tyg.***	Pacjentki, które przeszły transfer pojedynczej, witrifikowanej i rozmrożonej blastocysty euploidalnej w cyklu mNC/FET	• bp, N=418 • P_{p.v.} 90 mg (żel) /100 mg (tabl.) 2xd^{###}, N=1 995

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
						(ang. <i>modified Natural Cycle / Frozen Embryo Transfer</i>) w okresie od stycznia 2014 do maja 2023 roku.	• P_{s.c.} 25 mg 1xd^{####} + P_{p.v.} 90 mg (żel)/100 mg (tabl.) 2xd^{###}, N=789
Ramos 2021	Retrospektywne	Kohortowe	1 ośrodek we Francji	N=213	Co najmniej 22 tyg.****	Pacjentki z anatomicznie prawidłową macicą, które przeszły transfery zamrożonych zarodków (FET) w okresie od lutego 2019 do grudnia 2019 roku.	• P_{p.v.} 800 mg/d⁵ + P_{s.c.} 25 mg/d⁵⁵ (P <14,53 ng/ml), N=79 • P_{p.v.} 800 mg/d⁵ + P_{s.c.} 25 mg/d⁵⁵ (P=14,53-21,94 ng/ml), N=81 • P_{p.v.} 800 mg/d⁵ + P_{s.c.} 25 mg/d⁵⁵ (P=21,95-45,32 ng/ml), N=80 • P_{p.v.} 800 mg/d⁵ + P_{s.c.} 25 mg/d⁵⁵ (P >45,33 ng/ml), N=80
Sachs-Guedj 2025	Retrospektywne	Kohortowe	1 ośrodek w Hiszpanii	N=777	Do porodu**	Pacjentki, które w okresie od stycznia 2019 do grudnia 2022 przechodziły cykl AC-FET z transferem mrożonej blastocysty	• P_{p.v.} 600 mg/d + P_{s.c.} 25 mg/d (P <10,6 ng/ml) (z endometriozą), N=41 • P_{p.v.} 600 mg/d (P ≥10,6 ng/ml) (z endometriozą), N=87 • P_{p.v.} 600 mg/d + P_{s.c.} 25 mg/d (P <10,6 ng/ml) (bez endometriozy), N=202 • P_{p.v.} 600 mg/d (P ≥10,6 ng/ml) (bez endometriozy), N=447
Yarali 2021	Retrospektywne	Kliniczno-kontrolne	1 ośrodek w Turcji	N=160	Co najmniej 12 tyg.***	Pacjentki, które w okresie od listopada 2019 r. do października 2020 r. przeszły transfer uprzednio zamrożonych, a następnie	• P_{p.v.-żel} + Prolutex® 25 mg s.c. 1xd, N=40 • P_{p.v.-żel}, N=120

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
						rozrożonych blastocyst przy użyciu standardowego protokołu HRT.	
Yazbeck 2025	Retrospektywne	Kohortowe	1 ośrodek we Francji	N=433	Do porodu**	Pacjentki poddane cykлом stymulacji w ramach leczenia IVF z zastosowaniem HRT do przygotowania endometrium, a następnie FET w okresie od stycznia 2019 r. do września 2022 r.	• P_{p.v.} 400 mg 2xd + P_{s.c.} 25 mg 1xd^{SS} (P <11 ng/ml), N=198 • P_{p.v.} 400 mg 2xd^{SS} (P ≥11 ng/ml), N=235

AC-FET - transfer mrożonego zarodka w cyklu sztucznie przygotowanym hormonalnie (ang. *artificial cycle - frozen embryo transfer*); bp - brak suplementacji progesteronu; FET - transfer zamrożonych zarodków; HRT - hormonalna terapia zastępcza; ICSI - iniekcja wewnątrzcytoplazmatyczna plemnika (ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection*); IVF - zapłodnienie in vitro (ang. *In Vitro Fertilization*); OHCP - kapronian hydroksyprogesteronu w postaci oleistej (ang. *hydroxyprogesterone caproate in oil*); P_{p.v.} - progesteron podawany dopochwowo; P_{s.c.} - progesteron podawany podskórnie; * poronienie raportowano do 20 tyg. ciąży; ** raportowano liczbę żywych urodzeń; *** ciążę trwającą raportowano po co najmniej 12 tyg. ciąży; **** ciążę trwającą raportowano po co najmniej 22 tyg. ciąży; ***** pacjentki z poziomem progesteronu <10,6 ng/ml w dniu poprzedzającym FET; # Cyclogest® 400 mg 2xd lub Endometrin® 100 mg 3xd; ## Progesteron, Utrogestan lub Famenita; ### w grupie otrzymującej dopochwowe wsparcie progesteronem stosowano dopochwowy żel progesteronowy (90 mg, 8%; Crinone®) dwa razy dziennie do listopada 2020 roku, jednak od listopada 2020 roku, kiedy żel dopochwowy Crinone stał się niedostępny na rynku, w ramach wsparcia fazy lutealnej (LPS) podawano dopochwowe tabletki progesteronu (100 mg progesteronu; Lutin®) dwa razy dziennie, rozpoczynając 36 godzin po podaniu r-hCG; #### Progesteron Dex®; 5 Utrogestan®; 55 Progiron®; 555 Progesteron®; 6 preparat Prolutex® dodawano do progesteronu podawanego dopochwowo u pacjentek, u których stężenie progesteronu w surowicy w połowie fazy lutealnej wynosiło <9,2 ng/mL; 66 w badaniu dane raportowano z uwzględnieniem liczby cykli - łączna liczba pacjentek wynosiła 453 - nie podano liczby pacjentek przyporządkowanych do poszczególnych grup, stąd w ramach niniejszego raportu uwzględniono raportowaną w badaniu liczbę cykli; 666 nie podano jaki odsetek pacjentek, raportowanych w ramach tej grupy, stosował suplementację progesteronem p.v.; † wyników dotyczących tej grupy nie analizowano w ramach porównania progesteron SC vs progesteron VS ze względu na dawkowanie niezgodne z ChPL - progesteron s.c. podawano w dawce 50 mg/dzień; 5 Utrogestan® lub Cyclogest®; 55 Lubion®; 555 Lutin®; 5555 Proluton Depot®.

Tab. 45. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach efektywności praktycznej.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Progesteron SC vs progesteron VS		
Aflatoonian 2021	Pacjentki z IVF lub ICSI w wywiadzie, które miały zamrożone zarodki i w okresie od marca do września 2019 r. przeszły FET.	- Kobiety w wieku powyżej 40 lat, - BMI powyżej 30 kg/m², - cukrzyca w wywiadzie, - nadciśnienie w wywiadzie, - ciężka endometrioza, - mięśniaki macicy, >2 nieudane implantacje.
Domirel 2023	Pacjentki, które w okresie od sierpnia 2022 do kwietnia 2023 przeszły naturalne cykle transferu zarodków rozmrożonych (tNC-FET) w szpitalu w Stambule.	- Pacjentki, u których cykl został anulowany z powodu braku żywotnego zarodka, - pacjentki z niekorygowanymi chirurgicznie^ anomaliami macicy typu Mullerowskiego, takimi jak: macica dwurożna, macica jednoróżna, macica podwójna, - historia nawracających poronień, - wodniak jajowodu.
Erden 2025	- Pacjentki, które w okresie od lipca 2017 do grudnia 2023 roku poddano transferowi rozmrożonej blastocysty w cyklu naturalnym modyfikowanym (t-NC) w Anatolia IVF and Women's Health Center w Ankarze (Turcja), - wiek ≤ 45 lat, - regularne cykle menstruacyjne, - miejsce zamieszkania w mieście, pozwalające na regularne przeprowadzanie badań hormonalnych i ultrasonograficznych, - dostępny wynik stężenia progesteronu (P) w surowicy oznaczony dzień przed transferem rozmrożonej blastocysty (dzień FET-1).	bd.
Melo 2022	Pacjentki, które w okresie od stycznia 2020 do lutego 2021 roku poddawano procedurze transferu zamrożonych zarodków (FET) na etapie blastocysty,	Pacjentki, u których lekarz zaplanował oznaczenie stężenia progesteronu w surowicy podczas leczenia FET bez zastosowania zaślepienia,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	BMI <35 kg/m².	- pacjentki poddawane badaniu oceniającemu receptywność endometrium (gotowość błony śluzowej macicy do przyjęcia zarodka) (ang. <i>Endometrial Receptivity Array</i>, ERA), - kolejne cykle FET tej samej pacjentki w trakcie trwania badania (analizowano tylko pierwszy cykl).
Schütt 2021	- Pacjentki poddane wszystkim cyklom stymulacji w ramach leczenia IVF lub ICSI w okresie od 23.07.2015 do 11.02.2017 z co najmniej 1 transferem zarodka w szpitalu w Marburgu. - Pacjentki włączono niezależnie od poprzednich cykli leczenia, chorób podstawowych, aktualnych schematów stymulacji lub dawkowania.	- Grubość endometrium <6mm, - transfer zamrożonych zarodków.
Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS		
Arik Alpcetin 2025	- Pacjentki w wieku 20-45 lat, które ukończyły cykl FET, - BMI poniżej 40 kg/m², - brak chorób ogólnoustrojowych, - własne zarodki, - prawidłowy wzór (potrójna warstwa) i grubość (> 6,5 mm) endometrium.	- poważne anomalie macicy, które nie były leczone chirurgicznie, - zmiany wewnątrzmaciczne, takie jak polipy, mięśniaki lub wodniak jajowodu, - cykle przerwane u pacjentek z podwyższonym poziomem P4 przed wsparciem lutealnym, - krwawienie z macicy, - nieprawidłowości endometrium, w tym cienkie lub echogeniczne endometrium, - perystaltyka macicy zdiagnozowana za pomocą ultrasonografii w czasie rzeczywistym, - nagromadzenie płynu w jamie macicy, - niski poziom estradiolu w surowicy po podaniu egzogennej estrogenu, - inne przyczyny (zakażenie COVID, prośba pacjentki itp.).
Alvarez 2021*	- Transfer zamrożonego zarodka (FET) obejmujący co najmniej jeden pojedynczy zarodek oraz zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HRT) w okresie od listopada 2018 r. do stycznia 2020 r., - wiek 18-50 lat,	- Pacjentki z zarodkami mozaikowymi, - nieprawidłowości macicy, - protokół w cyklu naturalnym tj. transfer zarodka (FET) o w oparciu o naturalny cykl miesięczkowy pacjentki, bez

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	grubość endometrium ≥ 6 mm mierzona w 4. dniu suplementacji progesteronem.	sztucznego przygotowania endometrium hormonalną terapią zastępczą (HRT).
Bozdag 2025	- Pacjentki, które w okresie styczeń 2021 - sierpień 2024 były leczone metodą łagodnej stymulacji jajników (ang. <i>mild-OS</i>) i przeszły cykle transferu zamrożonych zarodków (FET), - wiek 19-45 lat, - BMI 17-45 kg/m², - prawidłowa anatomia macicy potwierdzona badaniem ultrasonograficznym w wczesnej fazie folikularnej cyklu FET z łagodną stymulacją (ang. <i>mild-OS</i>), - posiadanie co najmniej jednego przeżywającego zarodka na etapie blastocysty lub stadium podziału (ang. <i>cleavage</i>).	- Poziom progesteronu we wczesnej fazie folikularnej $>1,5$ ng/ml, - grubość endometrium <5 mm w dniu owulacji/indukcji owulacji, - brak możliwości dokładnego określenia czasu owulacji, - brak przeżywających zarodków po rozmrożeniu, - płyn w jamie macicy w dniu transferu, - cykl wspierany progestynami+ w fazie lutealnej - zarówno doustnymi, jak i domięśniowymi.
Gonzalez-Foruria 2023	- Pacjentki, które zostały poddane mrożonemu transferowi zarodków (FET) w cyklu przygotowanym hormonalną terapią zastępczą (HRT) w okresie od marca 2009 do grudnia 2020; - Stężenie progesteronu w surowicy w dniu poprzedzającym transfer blastocysty $\geq 10,6$ ng/mL.	- Nieprawidłowości macicy, - zarodki mozaikowe, - grubość endometrium <6 mm. - Pacjentki, u których pobranie krwi do oznaczenia poziomu progesteronu odbyło się po godzinie 11:00.
Labarta 2022	- Pacjentki, które w okresie od 1 grudnia 2018 r. do 30 maja 2019 r. przeszły transfer uprzednio witrifikowanych, a następnie rozmrożonych blastocyst przy użyciu standardowego protokołu HRT, - wiek ≤ 50 lat, - odpowiedni obraz (potrójna warstwa) i grubość ($\geq 6,5$ mm) endometrium po zastosowaniu estrogenów w fazie proliferacyjnej oraz wsparcia fazy lutealnej (ang. <i>luteal phase support</i>, LPS).	- Pacjentki, u których rozpoczęcie podawania egzogenego progesteronu było dopasowane indywidualnie według testu receptywności endometrium (ERA), - polipy, mięśniaki w jamie macicy, które zaburzają funkcjonowanie endometrium, - wodniak jajowodów (łac. <i>hydrosalpinx</i>).
Melo 2022	Kryteria włączenia i wykluczenia zostały już opisane w części dotyczącej porównania Progesteron SC vs progesteron VS.	
Ozcan 2022	Pacjentki, które w okresie od lutego 2021 do września 2021 roku poddano programowanym, sztucznie	- Przerwanie cyklu z powodu brak zarodka zdolnego do implantacji, - odmowa udziału w badaniu przez pacjentkę,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- przygotowanym cykлом transferu zamrożonych i rozmrożonych zarodków (FET), - pisemna zgoda na udział w badaniu, - wiek 18-41 lat, - BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$.	- niekorygowane chirurgicznie** wady strukturalne macicy, takie jak: macica dwurożna, macica jednorożna, macica podwójna, - nawracające poronienia, - wodniak jajowodu.
Ozmen 2025	- Pacjentki, które przeszły transfer pojedynczej, witrifikowanej i rozmrożonej blastocysty euploidalnej w cyklu mNC/FET (ang. <i>modified Natural Cycle / Frozen Embryo Transfer</i>) w okresie od stycznia 2014 do maja 2023 roku; - pacjentki z dobrą rezerwą jajnikową oraz przypadki, w których występowały wyłącznie zarodki euploidalne najwyższej jakości.	- Wszelkie nieprawidłowości macicy, takie jak zrosty czy wady wrodzone, - ciężkie zaburzenia metaboliczne, - cykle, które zakończyły się ciążą mnogą, - pacjentki poddane cyklowi całkowicie naturalnemu, - pacjentki zakwalifikowane do cyklu sztucznego.
Ramos 2021	- Pacjentki, które przeszły transfery zamrożonych zarodków (FET) w okresie od lutego 2019 do grudnia 2019 roku, - wiek 18-42 lata, - BMI (wskaźnik masy ciała) >18 i $<30 \text{ kg/m}^2$, - morfologicznie prawidłowa macica potwierdzona histerosonografią i/lub histeroskopia.	- Pacjentki, które wymagały fazowego podawania estrogeny (E2) dłużej niż 28 dni, - FET zaprogramowany w cyklach stymulowanych tj. transfer zamrożonych zarodków przeprowadzony w cyklu, w którym jajczkowanie było stymulowane lekami, - pacjentki z poronieniami nawracającymi (ang. <i>recurrent pregnancy loss</i>, RPL) zgodnie z kryteriami ESHRE (dwa lub więcej poronień po potwierdzeniu ciąży w USG), - wrodzone nieprawidłowości macicy, - endometrium $<7 \text{ mm}$ po estrogenizacji.
Sachs-Guedj 2025	- Pacjentki, które w okresie od stycznia 2019 do grudnia 2022 przechodziły cykl AC-FET z transferem mrożonej blastocysty, - badanie obejmowało wyłącznie dane z cykli sztucznych oraz autologicznych, w których nie wykonywano przedimplantacyjnego badania genetycznego w kierunku aneuploidii (PGT-A).	- Świeży transfer zarodka (ang. <i>fresh embryo transfer</i>), - przygotowanie do transferu zamrożonej blastocysty w naturalnym cyklu, - przygotowanie do transferu zamrożonej blastocysty w zmodyfikowanym cyklu naturalnym, - wodniak jajowodu, - jakakolwiek patologia wewnątrz jamy macicy, np.: polip endometrialny czy mięśniak podśluzówkowy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Yarali 2021	- Kobiety, które w okresie od listopada 2019 r. do października 2020 r. przeszły transfer rozmrożonych blastocyst z dnia 5 lub 6 przy użyciu standardowego protokołu HRT. - Stężenie progesteronu w surowicy <8,75 ng/ml w 5. dniu podawania progesteronu, tj. 1 dzień przed FET.	- Przedimplantacyjne badania genetyczne pod kątem aneuploidii, zaburzeń monogenicznych lub rearanżacji strukturalnych, - BMI kobiet powyżej 35 kg/m², - więcej niż cztery nieudane próby IVF w przeszłości.
Yazbeck 2025	- Pacjentki poddane cykлом stymulacji w ramach leczenia IVF z zastosowaniem HRT do przygotowania endometrium, a następnie FET (po nieudanym transferze świeżych zarodków (ang. <i>fresh ET</i>), cyklu IVF typu „freeze-all” lub po udanym porodzie (powrót po drugie dziecko)) w okresie od stycznia 2019 r. do września 2022 r., - wiek 18-43 lata, - nieudany świeży transfer zarodków (ang. <i>fresh ET</i>), - pojedyncze lub podwójne transfery zarodków w stadium blastocysty.	bd.

BMI - wskaźnik masy ciała; FET - transfer zamrożonych zarodków; HRT - hormonalna terapia zastępcza; ICSI - iniekcja wewnątrzcytoplazmatyczna plemnika (ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection*); IVF - zapłodnienie in vitro (ang. *In Vitro Fertilization*).

* Opis kryteriów włączenia i wykluczenia uzupełniono o informacje uwzględnione na stronie *clinicaltrials.gov*; ** z badania nie wykluczano pacjentek z wadami macicy skorygowanymi chirurgicznie tj.: przegroda macicy, mięśniaki podśluzówkowe, polipy endometrialne; ^ z badania nie wykluczano pacjentek ze skorygowanymi wadami macicy tj.: przegroda macicy, mięśniaki podśluzówkowe, polipy endometrium.

Tab. 46. Charakterystyka pacjentów w badaniach efektywności praktycznej włączonych do przeglądu.

Badanie	Wiek, lata, średnia (SD)	BMI, kg/m ² , średnia (SD)	Czas niepłodności, lata, średnia (SD)	Grubość endometrium, mm, średnia (SD)	Liczba zarodków, średnia (SD)
Progesteron SC vs progesteron VS					
Aflatoonian 2021					
P _{s.c.} , N=27	29,48 (4,79)	23,73 (2,03)	5,55 (3,35)	9,75 (1,15)	7,51 (4,29)
P _{p.v.} , N=50	31,30 (4,35)	23,13 (1,66)	5,60 (2,86)	9,26 (0,85)	6,18 (3,14)
Domirel 2023					
Prolutex® 25 mg s.c. 1xd (P <10 ng/ml), N=91	35,35 (5,3)	bd	bd	9,29 (1,54) [^]	bd
bp (P ≥10 ng/ml), N=90	35,37 (4,72)	bd	bd	9,05 (1,6) [^]	bd
Erden 2025					
Prolutex® 25 mg s.c. 1xd (P: 7-10 ng/ml), N=24	36,50 (32,00-39,00)*	25,40 (22,38-28,50)*	3,21 (1,88-4,23)*	10,70 (2,26) ^{^^}	bd
bp (P: 7-10 ng/ml), N=17	37,00 (34,00-41,00)*	26,50 (25,40-28,30)*	3,17 (2,17-4,17)*	10,55 (2,05) ^{^^}	bd
bp (P >10 ng/ml), N=151	35,00 (32,00-40,00)*	22,40 (20,80-25,15)*	2,33 (1,50-4,00)*	10,36 (1,92) ^{^^}	bd
Melo 2022					
P (p <7,83 ng/ml), N=39	P (p <7,83 ng/ml), N=39	P (p <7,83 ng/ml), N=39	P (p <7,83 ng/ml), N=39	P (p <7,83 ng/ml), N=39	P (p <7,83 ng/ml), N=39
P (p ≥7,83 ng/ml), N=363	P (p ≥7,83 ng/ml), N=363	P (p ≥7,83 ng/ml), N=363	P (p ≥7,83 ng/ml), N=363	P (p ≥7,83 ng/ml), N=363	P (p ≥7,83 ng/ml), N=363
Schütt 2021					
P _{s.c.} , N=76	35,2 (3,63)	24,8 (4,94)	bd	bd	6,70 (3,56)
P _{p.v.} , N=197	36,2 (4,21)	24,4 (4,48)	bd	bd	6,09 (3,90)
Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS					
Arik Alpcetin 2025					
P _{p.v.} , N=247	32 (28-37)*	22 (22-25)*	4 (2-7)*	9,8 (8,5-11,0)*	bd
P _{p.v.x2} , N=155	31 (28-34)*	22 (22-25)*	4 (2,5-7)*	10,0 (9-11)*	bd

Badanie	Wiek, lata, średnia (SD)	BMI, kg/m ² , średnia (SD)	Czas niepłodności, lata, średnia (SD)	Grubość endometrium, mm, średnia (SD)	Liczba zarodków, średnia (SD)
P _{p.v.} + P _{s.c.} , N=462	32 (29-36)*	24 (22-27,9)*	4 (2-7)*	9,5 (8,5-11,0)*	bd
P _{p.v.} + P _{s.c.x2} , N=78	32 (29-35)*	23,3 (22-25)*	5 (3-8)*	10 (9-11)*	bd
Alvarez 2021					
P _{p.v.} 200 mg 3xd + Prolutex® 25 mg s.c. 1xd (P <10,6 ng/ml), N=226†	39,2 (3,6)	bd	bd	10,5 (2,0)	bd
P _{p.v.} 200 mg 3xd (P >10,6 ng/ml), N=348†	40,0 (3,9)	bd	bd	10,5 (1,9)	bd
Bozdag 2025					
P _{s.c.} 25 mg 1xd ± P _{p.v.} 200 mg 2xd/ P _{p.v.} 200 mg 2xd, N=470	31,0 (5,1)	26,3 (5,2)	bd	bd	bd
P _{s.c.} 25 mg 1xd ± P _{p.v.} 200 mg 2xd/ P _{p.v.} 200 mg 2xd (ciąża biochemiczna), N=286‡	30,5 (5,2)	26,1 (5,0)	bd	9,1 (1,6)	bd
P _{s.c.} 25 mg 1xd ± P _{p.v.} 200 mg 2xd/ P _{p.v.} 200 mg 2xd (brak ciąży), N=203‡	31,7 (5,1)	26,6 (5,6)	bd	8,6 (1,6)	bd
Gonzalez-Foruria 2023					
P _{p.v.} + P _{s.c.} , N=610	38,40 (4,15)	24,10 (4,43)	bd	10,40 (2,02)	bd
P _{p.v.} , N=2 573	38,62 (4,01)	23,03 (3,92)	bd	10,43 (1,98)	bd
Labarta 2022					
Prolutex® 25 mg s.c. 1xd + P _{p.v.} 400 mg 2xd (P <9,2 ng/ml), N=550	40,5 (5,0)	24,1 (4,5)	bd	8,8 (1,8)	bd
P _{p.v.} 400 mg 2xd (P ≥9,2 ng/ml), N=1 299	40,5 (4,9)	23,9 (3,9)	bd	8,7 (1,8)	bd
P _{p.v.} 400 mg 2xd (P <9,2 ng/ml), N=426	39,5 (4,6)	24,2 (4,4)	bd	8,8 (1,5)	bd
Melo 2022					
Charakterystyka populacji z badania Melo 2022 została już opisana w części dotyczącej porównania Progesteron SC vs progesteron VS. UWAGA - w badaniu nie uwzględniono charakterystyki pacjentów z podziałem na schemat dawkowania progesteronu.					
Ozcan 2022					
Prolutex® 25 mg s.c. 1xd P _{p.v.} 100 mg 2xd + OHCP 250 mg 2tydz. (P <10 ng/ml), N=65	36 (4,6)	23,44 (3,15)	3 (3,06)	9,9^ (2,18)	bd

Badanie	Wiek, lata, średnia (SD)	BMI, kg/m ² , średnia (SD)	Czas niepłodności, lata, średnia (SD)	Grubość endometrium, mm, średnia (SD)	Liczba zarodków, średnia (SD)
P _{p.v.} 100 mg 2xd + OHCP 250 mg 2xtydz. (P ≥10 ng/ml), N=157	34 (4,5)	23,18 (3,47)	3 (2,78)	9,6 [^] (2,20)	bd
Ozmen 2025					
bp, N=418	34,72 (4,94)	24,58 (4,73)	4,18 (3,58)	10,44 (4,03)	5,24** (3,59)
P _{p.v.} 90 mg (żel)/100 mg (tabl.) 2xd, N=1 995	34,22 (4,69)	24,18 (4,36)	3,89 (3,34)	10,41 (1,82)	5,34** (3,34)
P _{s.c.} 25 mg 1xd + P _{p.v.} żel 90 mg /100 mg (p.o.) 2xd, N=789	34,32 (4,72)	24,57 (4,40)	4,08 (3,49)	10,49 (2,05)	5,67** (3,88)
Ramos 2021					
P _{p.v.} 800 mg/d + P _{s.c.} 25 mg/d (P <14,53 ng/ml), N=79	32,55 (3,42)	23,23 (3,28)	bd	bd	bd
P _{p.v.} 800 mg/d + P _{s.c.} 25 mg/d (P=14,53-21,94 ng/ml), N=81	33,50 (5,06)	23,46 (3,47)	bd	bd	bd
P _{p.v.} 800 mg/d + P _{s.c.} 25 mg/d (P=21,95-45,32 ng/ml), N=80	33,16 (4,62)	23,87 (3,54)	bd	bd	bd
P _{p.v.} 800 mg/d + P _{s.c.} 25 mg/d (P >45,33 ng/ml), N=80	34,13 (3,93)	22,21 (3,14)	bd	bd	bd
Sachs-Guedj 2025					
P _{p.v.} 600 mg/d ± P _{s.c.} 25 mg/d (bez endometriozy), N=817 ^{†^^^}	36,08 (4,03)	23,43 (4,87)	bd	10,44 (1,95)	bd
P _{p.v.} 600 mg/d ± P _{s.c.} 25 mg/d (z endometriozą), N=168 ^{†^^^}	36,25 (3,94)	23,51 (4,72)	bd	10,10 (2,1)	bd
Yarali 2021					
P _{p.v.} + P _{s.c.} , N=40	31,7 (4,8)	25,2 (3,8)	3,8 (2,3)	9,7 (1,8)	bd
P _{p.v.} , N=120	31,6 (4,7)	24,6 (3,7)	3,7 (2,4)	10,1 (2,3)	bd
Yazbeck 2025					
P _{p.v.} 400 mg 2xd + P _{s.c.} 25 mg 1xd (P <11 ng/ml), N=198	35,4 (4,3)	23,0 (3,9)	bd	8,7 (1,3)	bd

Badanie	Wiek, lata, średnia (SD)	BMI, kg/m ² , średnia (SD)	Czas niepłodności, lata, średnia (SD)	Grubość endometrium, mm, średnia (SD)	Liczba zarodków, średnia (SD)
P _{p.v.} 400 mg 2xd (P ≥11 ng/ml), N=235	36,1 (3,9)	23,2 (4,0)	bd	8,7 (1,3)	bd

bp - brak suplementacji progesteronu; P_{p.v.} - progesteron podawany dopochwowo; P_{s.c.} - progesteron podawany podskórnym; * mediana (kwartyl dolny-kwartyl górny); ** liczba zamrożonych metodą witrifikacji zarodków w stadium blastocysty; † W badaniu dane raportowano z uwzględnieniem liczby cykli - łączna liczba pacjentek wynosiła 453 - nie podano liczby pacjentek przyporządkowanych do poszczególnych grup, stąd w ramach niniejszego raportu uwzględniono raportowaną w badaniu liczbę cykli; ‡ uwzględniono liczbę cykli; ^ w dniu transferu zarodków; ^^ dzień przed owulacją; ^^^ liczba pacjentek w grupie bez endometriozy wynosiła 649, a w grupie z endometriozą 128.

Tab. 47. Zestawienie punktów końcowych w badaniach efektywności praktycznej.

Badanie	Punkty końcowe
Progesteron SC vs progesteron VS	
Aflatoonian 2021	• pierwszorzędowe: odsetek ciąż biochemicznych, • drugorzędowe: odsetek implantacji, ciąż klinicznych, ciąż trwających, poronień.
Domirel 2023	• odsetek ciąż trwających (OPR), odsetek ciąż w tym ciąż klinicznych (CPR) i biochemicznych (BPR), odsetek poronień (MR), odsetek ciąż mnogich (ang. <i>multiple pregnancy rate</i>, MPR).
Erden 2025	• pierwszorzędowe: odsetek żywych urodzeń (ang. <i>live birth rate</i>, LBR), • pozostałe odsetek ciąż klinicznych (CPR), poronień (MR), pozytywny wynik testu ciążowego, wyrażony poprzez poziom b-HCG >20 IU/l.
Melo 2022	• pierwszorzędowe: odsetek żywych urodzeń (LBR), • drugorzędowe: odsetek ciąż biochemicznych (BPR) i klinicznych (CPR), odsetek implantacji (ang. <i>implantation rate</i>, IR), odsetek poronień w przeliczeniu na ciążę biochemiczną, odsetek ciąż ektopowych w przeliczeniu na ciążę biochemiczną.
Schütt 2021	• odsetek ciąż na cykl, żywych urodzeń na transfer zarodka, implantacji, wczesnych poronień samoistnych.
Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS	
Arik Alpcetin 2025	• pierwszorzędowe: odsetek ciąż trwających (OPR), • drugorzędowe: odsetek ciąż klinicznych, ciąż mnogich, poronień.
Alvarez 2021	• pierwszorzędowe: odsetek ciąż trwających (ang. <i>Ongoing Pregnancy Rate</i>, OPR), • drugorzędowe i pozostałe: odsetek ciąż (ang. <i>Pregnancy Rate</i>, PR) w tym ciąż klinicznych (ang. <i>Clinical Pregnancy Rate</i>, CPR) i biochemicznych (ang. <i>Biochemical Pregnancy Rate</i>, BPR), odsetek poronień (ang. <i>Miscarriage Rate</i>, MR), odsetek żywych urodzeń (LBR), odsetek „uratowanych” cykli, w których prawidłowe stężenie (P) osiągnięto po dodatkowej suplementacji progesteronem, odsetek anulowanych transferów FET, gdy nie uzyskano prawidłowego stężenia P mimo zastosowania dodatkowej suplementacji progesteronem.
Bozdag 2025	• pierwszorzędowe: odsetek ciąż trwających (ang. <i>Ongoing Pregnancy Rate</i>, OPR), odsetek żywych urodzeń (LBR), • drugorzędowe: odsetek ciąż biochemicznych (BPR), odsetek poronień przedklinicznych i klinicznych.
Gonzalez-Foruria 2023	• pierwszorzędowe: odsetek żywych urodzeń, zdefiniowany jako liczba porodów, które doprowadziły do narodzin co najmniej jednego żywego noworodka na transfer (LBR), • drugorzędowe: odsetek ciąż klinicznych, poronień.
Labarta 2022	• pierwszorzędowe: odsetek żywych urodzeń (LBR),

Badanie	Punkty końcowe
	drugorzędowe: pozytywny test beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (b-hCG) - stężenie b-hCG w surowicy >10 IU/mL 11 dni po ET, odsetek ciąż klinicznych, trwających, pozamacicznych, odsetek poronień biochemicznych i klinicznych.
Melo 2022	Punkty końcowe zostały już opisane w części dotyczącej porównania Progesteron SC vs progesteron VS.
Ozcan 2022	- pierwszorzędowe: odsetek ciąż trwających (OPR), - pozostałe: odsetek ciąż klinicznych (CPR), odsetek poronień (MR).
Ozmen 2025	- pierwszorzędowe: odsetek żywych urodzeń (LBR), - drugorzędowe: odsetek poronień biochemicznych i klinicznych, - dodatkowe: odsetek ciąż trwających, odsetek ciąż biochemicznych i klinicznych.
Ramos 2021	- pierwszorzędowe: odsetek implantacji (tj. liczba pęcherzyków ciążowych w przeliczeniu na przeniesione zarodki), odsetek ciąż w tym ciąż klinicznych i trwających, odsetek poronień, - drugorzędowe: stężenia progesteronu w surowicy 1-2 dni przed FET.
Sachs-Guedj 2025	- pierwszorzędowe: odsetek żywych urodzeń (LBR) na cykl, - drugorzędowe: odsetek ciąż klinicznych (CPR), odsetek poronień (MR), stężenie progesteronu w dniu poprzedzającym AC-FET.
Yarali 2021	- pierwszorzędowe: odsetek ciąż trwających (OPR), - drugorzędowe: odsetek pacjentów z pozytywnym wynikiem HCG, implantacji, pacjentów z utratą ciąży, ciąż klinicznych, poronień, ciąż mnogich.
Yazbeck 2025	- pierwszorzędowe: odsetek żywych urodzeń (LBR), - drugorzędowe: odsetek ciąż w tym ciąż biochemicznych i klinicznych, odsetek poronień.

Tab. 48. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
Progesteron SC vs progesteron VS									
Aflatoonian 2021	w sposób właściwy reprezentuje kobiety z problemem niepłodności w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem grubości endometrium (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek, BMI, czas trwania niepłodności, itp. (b*)	tak, obiektywne punkty końcowe, tj. ciąża (a*)	tak (co najmniej 20 tyg., tj. pod kątem obserwacji liczby poronień) (a*)	nie podano (d)	8/9
Domirel 2023	w sposób właściwy reprezentuje kobiety z problemem niepłodności w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem grubości endometrium (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek, itp. (b*)	tak, obiektywne punkty końcowe, tj. ciąża (a*)	tak (co najmniej 12 tyg., tj. w celu stwierdzenia ciąży trwającej) (a*)	nie podano (d)	8/9
Erden 2025	w sposób właściwy reprezentuje kobiety z problemem niepłodności w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem grubości endometrium (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników	tak, obiektywne punkty końcowe, tj. ciąża (a*)	tak (do porodu, tj. w celu określenia odsetka żywych urodzeń)	nie podano (d)	8/9

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
					zakłócających, tj. BMI, wiek, itp. (b*)				
Melo 2022	w sposób właściwy reprezentuje kobiety z problemem niepłodności w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem grubości endometrium (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. BMI itp. (b*)	tak, obiektywne punkty końcowe, tj. ciąża (a*)	tak (do porodu, tj. w celu określenia odsetka żywych urodzeń) (a*)	nie podano (d)	8/9
Schütt 2021	w sposób właściwy reprezentuje kobiety z problemem niepłodności w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem średniej liczby zarodków (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek, BMI, itp. (b*)	tak, obiektywne punkty końcowe, tj. ciąża (a*)	tak (do porodu, tj. w celu określenia odsetka żywych urodzeń) (a*)	nie podano (d)	8/9
Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS									
Arik Alpcetin 2025	w sposób właściwy reprezentuje kobiety z problemem niepłodności w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem grubości endometrium (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek,	tak, obiektywne punkty końcowe, tj. ciąża (a*)	tak (co najmniej 20 tyg., tj. pod kątem obserwacji liczby poronień) (a*)	nie podano (d)	8/9

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
					BMI, czas trwania niepłodności itp. (b*)				
Alvarez 2021	w sposób właściwy reprezentuje kobiety z problemem niepłodności w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem grubości endometrium (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek, masa ciała itp. (b*)	tak, obiektywne punkty końcowe, tj. ciąża (a*)	tak (do porodu, tj. w celu określenia odsetka żywych urodzeń) (a*)	niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek cykli, które ukończyły badanie >93% (b*)	9/9
Bozdag 2025	w sposób właściwy reprezentuje kobiety z problemem niepłodności w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem grubości endometrium (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. BMI itp. (b*)	tak, obiektywne punkty końcowe, tj. ciąża (a*)	tak (do porodu, tj. w celu określenia odsetka żywych urodzeń) (a*)	niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek cykli, które ukończyły badanie >89% (b*) (d)	9/9
Gonzalez-Foruria 2023	w sposób właściwy reprezentuje kobiety z problemem niepłodności w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem grubości endometrium (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników	tak, obiektywne punkty końcowe, tj. ciąża (a*)	tak (do porodu, tj. w celu określenia odsetka żywych urodzeń) (a*)	nie podano (d)	8/9

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
					zakłócających, tj. wiek itp. (b*)				
Labarta 2022	w sposób właściwy reprezentuje kobiety z problemem niepłodności w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem grubości endometrium (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek, BMI itp. (b*)	tak, obiektywne punkty końcowe, tj. ciąża (a*)	tak (do porodu, tj. w celu określenia odsetka żywych urodzeń) (a*)	nie podano (d)	8/9
Melo 2022	Ocena jakości została już opisana w części dotyczącej porównania Progesteron SC vs progesteron VS.								
Ozcan 2022	w sposób właściwy reprezentuje kobiety z problemem niepłodności w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem grubości endometrium (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. BMI, czas niepłodności itp. (b*)	tak, obiektywne punkty końcowe, tj. ciąża (a*)	tak (co najmniej 12 tyg., tj. w celu stwierdzenia ciąży trwającej) (a*)	nie podano (d)	8/9
Ozmen 2025	w sposób właściwy reprezentuje kobiety z problemem niepłodności w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem grubości endometrium (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników	tak, obiektywne punkty końcowe, tj. ciąża (a*)	tak (do porodu, tj. w celu określenia odsetka żywych urodzeń) (a*)	nie podano (d)	8/9

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
					zakłócających, tj. wiek, BMI, liczba zarodków itp. (b*)				
Ramos 2021	w sposób właściwy reprezentuje kobiety z problemem niepłodności w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem wieku (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. BMI itp. (b*)	tak, obiektywne punkty końcowe, tj. ciąża (a*)	tak (do 22 tygodnia ciąży) (a*)	nie podano (d)	8/9
Sachs-Guedj 2025	w sposób właściwy reprezentuje kobiety z problemem niepłodności w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem grubości endometrium (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. BMI itp. (b*)	tak, obiektywne punkty końcowe, tj. ciąża (a*)	tak (do porodu, tj. w celu określenia odsetka żywych urodzeń) (a*)	nie podano (d)	8/9
Yarali 2021	w sposób właściwy reprezentuje kobiety z problemem niepłodności w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem grubości endometrium (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek,	tak, obiektywne punkty końcowe, tj. ciąża (a*)	tak (co najmniej 12 tyg., tj. w celu stwierdzenia ciąży trwającej) (a*)	nie podano (d)	8/9

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
					BMI, czas trwania niepłodności, itp. (b*)				
Yazbeck 2025	w sposób właściwy reprezentuje kobiety z problemem niepłodności w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem grubości endometrium (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. BMI itp. (b*)	tak, obiektywne punkty końcowe, tj. ciąża (a*)	tak (do porodu, tj. w celu określenia odsetka żywych urodzeń) (a*)	nie podano (d)	8/9

7.1 Progesteron SC vs progesteron VS

7.1.1 Aflatoonian 2021

W badaniu Aflatoonian 2021 w grupie progesteronu podawanego dopochwowo w porównaniu do preparatu Prolutex® podawanego podskórnie obserwowano wyższy odsetek ciąż chemicznych (40% vs 29,6%) i klinicznych (28% vs 22,2%), przy wyższym odsetku poronień (12% vs 7,4%), jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 49. Wyniki badania Aflatoonian 2021.

Wyniki	Prolutex® 25 mg s.c. 1xd, N=27	P _{p.v.} *, N=50
% implantacji	6/54 (11,1)	14/100 (14)
% ciąż biochemicznych	8 (29,6)	20 (40)
% ciąż klinicznych	6 (22,2)	14 (28)
% ciąż trwających	6 (22,2)	14 (28)
% poronień	2 (7,4)	6 (12)

P_{p.v.} - progesteron podawany dopochwowo; * Cyclogest® 400 mg 2xd lub Endometrin® 100 mg 3xd.

7.1.2 Domirel 2023

W badaniu Domirel 2023 odnotowano zbliżone odsetki ciąż trwających, ciąż mnogich oraz poronień. W grupie pacjentek przyjmujących Prolutex® ($p < 10$ ng/ml) odnotowano istotnie statystycznie ($p=0,02$) wyższy odsetek ciąż biochemicznych oraz istotnie statystycznie (0,03) niższy odsetek ciąż klinicznych - patrz tabela poniżej.

Badanie wykazało, że progesteron podawany podskórnie w dawce dobowej 25 mg pozwala skutecznie „uratować” fazę lutealną u pacjentek z niskimi wyjściowymi poziomami progesteronu (<10 ng/ml) - tj. pozwala uzyskać wyniki zbliżone do pacjentek z wyższymi poziomami progesteronu (niesuplementujących progesteronu) m.in. w zakresie odsetka ciąż trwających, odsetka ciąż mnogich i odsetka poronień w ramach procedury zapłodnienia pozaustrojowego.

Tab. 50. Wyniki badania Domirel 2023.

Wyniki	bp ($P \geq 10$ ng/ml), N=90	Prolutex® 25 mg s.c. 1xd ($P < 10$ ng/ml), N=91	p
% ciąż trwających	34,4	29,7	0,57
% ciąż klinicznych	54,4	40,7	0,03
% ciąż biochemicznych	3,3	12,1	0,02
% poronień	7,8	5,5	0,57
% ciąż mnogich	1,1	2,2	0,63

7.1.3 Erden 2025

We wszystkich ocenianych grupach w badaniu Erden 2025 odnotowano zbliżone odsetki żywych urodzeń, ciąż klinicznych i pozytywnych wyników testu ciążowego - najniższe odsetki odnotowano w grupie niesuplementującej progesteronu przy jego poziomie w granicach 7-10 ng/ml. Autorzy badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy którąkolwiek z grup w zakresie LBR. Odsetek poronień był najniższy w grupie, która nie suplementowała progesteronu, a jego poziom wynosił >10 ng/ml (7%) - w pozostałych grupach odsetek poronień był zbliżony i wynosił 21-22% (odpowiednio grupa przyjmująca Prolutex® z p:7-10 ng/ml i grupa nie suplementująca progesteronu przy poziomie P: 7-10 ng/ml).

Stężenia progesteronu w surowicy powyżej 7 ng/mL wydają się zapewniać odpowiedni wskaźnik urodzeń żywych u pacjentek poddawanych transferowi rozmrożonej blastocysty w cyklu naturalnym modyfikowanym (t-NC FET). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odsetku żywych urodzeń między pacjentkami ze stężeniem progesteronu 7-10 ng/ml, u których zastosowano ratunkową suplementację progesteronem podskórnym w dawce 25 mg/dobę, a pacjentkami o podobnym stężeniu progesteronu bez takiej interwencji. Interpretację wyników należy jednak prowadzić ostrożnie ze względu na niewielką liczebność analizowanych podgrup.

Tab. 51. Wyniki badania Erden 2025.

Wyniki	Prolutex® 25 mg s.c. 1xd (P: 7-10 ng/ml), N=24	bp (P: 7-10 ng/ml), N=17	bp (P >10 ng/ml), N=151
% żywych urodzeń na transfer zarodka	46	41	52
% ciąż klinicznych	58	53	56
% poronień	22	21	7
% pacjentek z pozytywnym wynikiem HCG	63	59	59

7.1.4 Melo 2022

Odnosząc się do porównania progesteron SC vs progesteron VS w badaniu Melo 2022, analiza wyników wskazuje na wyższą skuteczność kliniczną progesteronu podawanego drogą dopochwową w porównaniu z monoterapią podskórną. Pacjentki stosujące preparat dopochwowy osiągnęły lepsze wskaźniki żywych urodzeń (43,1%) oraz ciąż klinicznych (47,8%) niż te przyjmujące wyłącznie zastrzyki podskórne (odpowiednio 28,1% i 28,3%). Podobną przewagę drogi dopochwowej odnotowano w przypadku skuteczności implantacji zarodków, która wyniosła 51,0% przy zaledwie 29,8% dla grupy podskórnej.

Tab. 52. Wyniki badania Melo 2022.

Parametr	NC-FET bp, N=35	NC-FET P _{p.v.} 400 mg 2/3xd*, N=10	HRT-FET P _{p.v.} 400 mg 2/3xd*, N=245	HRT-FET P _{s.c.} 25 mg 2xd**, N=57	HRT-FET: P _{s.c.} 25 mg 2xd** vs P _{p.v.} 400 mg 2/3xd*, p	HRT-FET P _{p.v.} 400 mg 2xd* + P _{s.c.} 25 mg 1xd**, N=54	HRT-FET: P _{p.v.} 400 mg 2xd* + P _{s.c.} 25 mg 1xd** vs P _{p.v.} 400 mg 2/3xd*, p
% żywych urodzeń	28,6	0	43,1	28,1	0,02	37,0	ns
% ciąż klinicznych	28,6	0	47,8	28,3	0,005	37,1	ns
% ciąż biochemicznych	40,0	20,0	60,8	47,4	ns	57,4	ns
% implantacji	28,6	0	51,0	29,8	0,002	42,6	ns
% poronień w przeliczeniu na ciążę biochemiczną	28,6	100	25,5	40,7	ns	35,5	ns

W przebiegu badania w żadnej z grup nie odnotowano ciąży ektopowej. * Utrogestan® lub Cyclogest®; ** Lubion®; NC - cykl naturalny; HRT - hormonalna terapia zastępcza.

7.1.5 Schütt 2021

W badaniu Schütt 2021 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w wynikach uzyskiwanych u pacjentek leczonych progesteronem podawanym podskórnie i dopochwowo, w tym odsetek ciąż klinicznych był porównywalny - patrz tabela poniżej. Badanie wykazało, że progesteron podawany podskórnie jest równie skuteczny jak progesteron podawany dopochwowo w codziennej praktyce klinicznej w nieselekcjonowanej populacji pacjentów.

Tab. 53. Wyniki badania Schütt 2021.

Wyniki	Prolutex® 25 mg s.c. 1xd, N=76	P _{p.v.} 200 mg 3xd*, N=197	p
% ciąż na cykl	39,9	36,5	0,630
% żywych urodzeń na transfer zarodka	30,2	28,9	0,887
% implantacji	32,2	25,8	0,261
% wczesnych poronień samoistnych	39,5	35,0	0,386

P_{p.v.} - progesteron podawany dopochwowo; * Progestan, Utrogestan lub Famenita.

7.1.6 Podsumowanie

W odnalezionych badaniach efektywności praktycznej (Aflatoonian 2021, Schütt 2021) wykazano, że progesteron podawany podskórnie i progesteron podawany dopochwowo wykazują zbliżoną skuteczność we wsparciu fazy lutealnej. W badaniach Aflatoonian 2021 i Schütt 2021 stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach ciąż biochemicznych, ciąż klinicznych, ciąż trwających i żywych urodzeń. Progesteron

w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce 25 mg/dobę może dodatkowo skutecznie wspierać fazę lutealną u pacjentek z niskim stężeniem progesteronu (<10 ng/mL) (Domirel 2023, Erden 2025), zapewniając wyniki porównywalne z obserwowanymi u kobiet o wyższych poziomach progesteronu. Wyniki badania Melo 2022 wskazują, że w określonych warunkach monoterapia dopochwowa może osiągać nieco wyższe wskaźniki żywych urodzeń i ciąż klinicznych, a także lepszą skuteczność implantacji, niż wyłączone stosowanie progesteronu podskórnego. Celem badania Melo 2022 była jednak ocena wpływu stężenia progesteronu na częstości żywych urodzeń, a zatem różnice obserwowane dla poszczególnych form podania progesteronu należy interpretować z ostrożnością, ponieważ mogą wynikać z różnic w zakresie charakterystyki porównywanych grup, protokołu leczenia lub ograniczonej liczebności grup.

7.2 Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS

7.2.1 Arik Alpcetin 2025

W grupie, która rozpoczęła stosowanie progesteronu dopochwowego, odnotowano wyższy odsetek osób z niskim poziomem progesteronu we krwi, tj. $P_4 < 10$ ng/ml przed transferem zarodka (15,8%) w porównaniu z osobami, które dodatkowo stosowały progesteron podskórnie (8,9%). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w otrzymywanych wynikach. Indywidualizacja wsparcia fazy lutealnej w oparciu o poziom progesteronu we krwi w cyklach FET z HRT może poprawić wyniki ciąży poprzez podwojenie dawki leku podawanego dopochwowo lub zwiększenie dawki leku podawanego podskórnie. Wdrożony protokół ratunkowy pozwolił pacjentkom z niskim poziomem progesteronu we krwi osiągnąć wyniki podobne do tych z wyższym poziomem progesteronu.

Tab. 54. Wyniki badania Arik Alpcetin 2025.

Parametr	P _{d.v.} 200 mg 2xd ($P_4 \geq 10$ ng/l), N=247	P _{d.v.} 400 mg 2xd ($P_4 < 10$ ng/l), N=155	P _{d.v.} 200 mg 2xd + P _{s.c.} 25 mg/1xd ($P_4 \geq 10$ ng/l), N=462	P _{d.v.} 200 mg 2xd + P _{s.c.} 25 mg/2xd ($P_4 < 10$ ng/l), N=78
% ciąż klinicznych	186 (57,1)	105 (53)	327 (52,7)	68 (60,7)
% ciąż trwających	138 (42,3)	82 (41,4)	248 (39,9)	57 (50,9)
% ciąż mnogich	19 (5,8)	13 (6,6)	25 (8,9)	9 (9)
% poronień	48 (14,7)	23 (11,6)	76 (12,2)	10 (8,9)
Skorygowany % ciąż trwających	43%	42%	44%	50%

P₄ - stężenie progesteronu we krwi; P_{d.v.} - progesteron podawany dopochwowo.

7.2.2 Alvarez 2021

W badaniu Alvarez 2021 w grupach pacjentek przyjmujących suplementację progesteronem dopochwowym ($P > 10,6$ ng/ml) oraz dopochwowym i podskórnym ($P < 10,6$ ng/ml) odnotowano zbliżone odsetki ciąż, w tym również ciąż trwających, klinicznych

i biochemicznych, a także poronień - różnice między grupami były nieistotne statystycznie w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami, intensywne wsparcie fazy lutealnej poprzez jednoczesne podawanie progesteronu podskórnego razem z progesteronem dopochwowym u pacjentek z niskimi wartościami progesteronu w surowicy przed FET w cyklu z hormonalną terapią zastępczą może prowadzić do bardzo dobrych wyników w zakresie odsetka ciąż trwających oraz odsetka żywych urodzeń, porównywalnych z tymi uzyskanymi w grupie pacjentek z poziomem progesteronu uznawanym za prawidłowy (bez dodatkowej suplementacji progesteronem podskórnym).

Tab. 55. Wyniki badania Alvarez 2021.

Parametr	P _{p.v.} 200 mg 3xd + Prolutex® 25 mg 1xd (P <10,6 ng/ml), N=226†	P _{p.v.} 200 mg 3xd (P >10,6 ng/ml), N=348†	p
% ciąż trwających	53,6	49,4	ns
% ciąż	64,5	62,3	ns
% ciąż klinicznych	59,1	56,4	ns
% ciąż biochemicznych	5,5	5,9	ns
% poronień	10,8	12,4	ns
% żywych urodzeń	52,3	49,1	ns

† W badaniu dane raportowano z uwzględnieniem liczby cykli - łączna liczba pacjentek wynosiła 453 - nie podano liczby pacjentek przyporządkowanych do poszczególnych grup, stąd w ramach niniejszego raportu uwzględniono raportowaną w badaniu liczbę cykl.

7.2.3 Bozdag 2025

Odsetek ciąż biochemicznych w badaniu Bozdag 2025 był istotnie statystycznie wyższy w grupie z progesteronem podawanym podskórnym (z lub bez dodatkowego progesteronu dopochwowego) w porównaniu do grupy z progesteronem wyłącznie dopochwowym (67,1% vs 52,7%; p = 0,008). Natomiast odsetek ciąż trwających wynosił odpowiednio 53,0% i 47,0%, a różnica ta nie była istotna statystycznie (p=0,22).

W cyklach FET z łagodną stymulacją jajników wsparcie progesteronem podawanym podskórnym poprawia wczesne wyniki implantacji.

Tab. 56. Wyniki badania Bozdag 2025.

Parametr*	P _{s.c.} 25 mg 1xd [^] ± P _{p.v.} 200 mg 2xd ^{^^} , N=bd	P _{p.v.} 200 mg 2xd ^{^^} , N=bd	p
% ciąż trwających	53,0	47,0	0,22
% ciąż biochemicznych	67,1	52,7	0,008

* Pozostałe punkty końcowe przyjęte w badaniu tj. % żywych urodzeń, % poronień raportowaniu w grupach uwzględniających zmienność innych parametrów niż rodzaj stosowanego progesteronu, stąd nie mają one wpływu na niniejsze analizy i w związku z tym nie zostały uwzględnione; **nie podano jaki odsetek pacjentek, raportowanych w ramach tej grupy, stosował dodatkową suplementację progesteronem p.v.; [^] Progestan Dex[®]; ^{^^}Progestan[®].

7.2.4 Gonzalez-Foruria 2023

W badaniu Gonzalez-Foruria 2023 odnotowano zbliżone odsetki ciąż klinicznych, poronień i żywych urodzeń zarówno u pacjentek suplementujących progesteron dopochwowo jak i oprócz dopochwowego - podskórnie. Po podzieleniu pacjentek na decyle według stężenia progesteronu w surowicy również nie zaobserwowano różnic w odsetku żywych urodzeń między grupami - patrz tabela poniżej.

Zgodnie z wnioskami autorów podwyższone stężenia progesteronu w surowicy przed transferem mrożonego zarodka (FET) nie pogarszają wyników reprodukcyjnych u pacjentek poddawanych sztucznie przygotowanym cyklom z zastosowaniem progesteronu dopochwowego lub dopochwowego w połączeniu z podskórnym. Wyniki te wskazują, że oba schematy suplementacji prowadzą do porównywalnych rezultatów klinicznych.

Tab. 57. Wyniki badania Gonzalez-Foruria 2023.

Parametr	P _{p.v.} + P _{s.c.} , N=610*				P _{p.v.} , N=2 573*			
	P <90. centyla	P ≥90. centyla	P <95. centyla	P ≥95. centyla	P <90. centyla	P ≥90. centyla	P <95. centyla	P ≥95. centyla
% żywych urodzeń na transfer	41,7	42,6	42,0	38,7	41,3	43,6	41,4	44,5
% ciąż klinicznych	51,7	54,1	52,2	48,4	52,3	52,1	52,4	51,6
% poronień	18,0	12,1	18,2	20,0	20,0	15,7	19,8	13,6

* W badaniu nie raportowano liczebności poszczególnych subpopulacji wyodrębnionych w oparciu o grupę centylową progesteronu; 90. centyl poziomu progesteronu przed ustalono na ≥ 22,33 ng/ml, a 95. centyl na 31,27 ng/ml.

7.2.5 Labarta 2022

W badaniu Labarta 2022 odnotowano, że pacjentki z niskim poziomem progesteronu w surowicy (P <9,2 ng/ml) bez dodatkowej suplementacji wykazywały istotnie statystycznie niższe wskaźniki żywych urodzeń oraz ciąż trwających w porównaniu z grupami stosującymi podskórną i dopochwową suplementację progesteronu lub suplementację wyłącznie progesteronem podawanym dopochwowo. Nie zaobserwowano istotnych różnic w pozostałych analizowanych wskaźnikach reprodukcyjnych między grupami. Zastosowanie dodatkowej podskórnej suplementacji progesteronu u pacjentek z niskim poziomem progesteronu pozwoliło osiągnąć odsetek żywych urodzeń i ciąż trwających porównywalne z pacjentkami, które miały wyższe wyjściowe stężenia progesteronu.

Tab. 58. Wyniki badania Labarta 2022.

Parametr	Prolutex® 25 mg s.c. 1xd + P _{p.v.} 400 mg 2xd^ (P <9,2 ng/ml), N=550	P _{p.v.} 400 mg 2xd^ (P ≥9,2 ng/ml), N=1 299	P _{p.v.} 400 mg 2xd^ (P <9,2 ng/ml), N=426	p*	p**
% żywych urodzeń	44,9	45,0	37,3	ns	0,018
% ciąż klinicznych	53,1	54,9	48,6	ns	ns
% ciąż trwających	44,9	45,2	38,0	ns	0,031
% poronień biochemicznych	12,8	13,0	14,5	ns	ns

Parametr	Prolutex® 25 mg s.c. 1xd + P _{p.v.} 400 mg 2xd [^] (P <9,2 ng/ml), N=550	P _{p.v.} 400 mg 2xd [^] (P ≥9,2 ng/ml), N=1 299	P _{p.v.} 400 mg 2xd [^] (P <9,2 ng/ml), N=426	p*	p**
% poronień klinicznych	15,4	17,4	22,2	ns	ns
% pacjentów z pozytywnym wynikiem HCG	61,3	63,5	56,6	ns	ns
Ciąże pozamaciczne, n (%)	4 (0,8)	5 (0,4)	bd	ns	ns

* Dotyczy porównania Prolutex® 25 mg s.c. 1xd + P_{p.v.} 400 mg 2xd (P <9,2 ng/ml) vs P_{p.v.} 400 mg 2xd (P ≥9,2 ng/ml); ** dotyczy porównania Prolutex® 25 mg s.c. 1xd + P_{p.v.} 400 mg 2xd (P <9,2 ng/ml) vs P_{p.v.} 400 mg 2xd (P <9,2 ng/ml); [^] Utrogestan®.

7.2.6 Melo 2022

Wyniki badania Melo 2022 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie urodzeń żywych, ciąż klinicznych, ciąż biochemicznych, implantacji i poronień pomiędzy grupami kobiet przyjmującymi progesteron w postaci wstrzyknień podskórnych dodany do progesteronu dopochwowego i wyłącznie progesteron dopochwowy (patrz poniższa tabela).

Tab. 59. Wyniki badania Melo 2022.

Parametr	NC-FET bp, N=35	NC-FET P _{p.v.} 400 mg 2/3xd*, N=10	HRT-FET P _{p.v.} 400 mg 2/3xd*, N=245	HRT-FET P _{s.c.} 25 mg 2xd**, N=57	HRT-FET: P _{s.c.} 25 mg 2xd** vs P _{p.v.} 400 mg 2/3xd*, p	HRT-FET P _{p.v.} 400 mg 2xd* + P _{s.c.} 25 mg 1xd**, N=54	HRT-FET: P _{p.v.} 400 mg 2xd* + P _{s.c.} 25 mg 1xd** vs P _{p.v.} 400 mg 2/3xd*, p
% żywych urodzeń	28,6	0	43,1	28,1	0,02	37,0	ns
% ciąż klinicznych	28,6	0	47,8	28,3	0,005	37,1	ns
% ciąż biochemicznych	40,0	20,0	60,8	47,4	ns	57,4	ns
% implantacji	28,6	0	51,0	29,8	0,002	42,6	ns
% poronień w przeliczeniu na ciążę biochemiczną	28,6	100	25,5	40,7	ns	35,5	ns

W przebiegu badania w żadnej z grup nie odnotowano ciąży ektopowej.* Utrogestan® lub Cyclogest®; ** Lubion®; NC - cykl naturalny; HRT - hormonalna terapia zastępcza.

7.2.7 Ozcan 2022

Wyniki badania Ozcan 2022 wykazały porównywalne odsetki ciąż trwających, ciąż klinicznych oraz poronień w analizowanych grupach różniących się wyjściowym stężeniem progesteronu i dostosowaną na tej podstawie suplementacją progesteronem. Uzyskane wyniki wskazują, że indywidualizacja suplementacji progesteronu, oparta na oznaczeniu jego stężenia,

pozwała na uzyskanie porównywalnych wyników leczenia u pacjentek z obniżonym poziomem progesteronu względem pacjentek z prawidłowym jego stężeniem.

Tab. 60. Wyniki badania Ozcan 2022.

Parametr	Prolutex® 25 mg s.c. 1xd P _{d.v.} , 100 mg 2xd* + OHCP 250 mg 2tydz.** (P <10 ng/ml), N=65	P _{d.v.} , 100 mg 2xd* + OHCP 250 mg 2tydz.** (P ≥10 ng/ml), N=157	p
% ciąż trwających	72,5	78,2	0,5
% ciąż klinicznych	61,5	55,4	0,4
% poronień	27,5	21,8	0,5

*Lutinus®; ** Prolution Depot®.

7.2.8 Ozmen 2025

W badaniu Ozmen 2025, w grupach pacjentek otrzymujących progesteron dopochwowy oraz progesteron dopochwowy w skojarzeniu z progesteronem podskórnym odnotowano wyższe odsetki żywych urodzeń, ciąż biochemicznych, ciąż klinicznych i ciąż trwających w porównaniu do grupy niestosującej dodatkowej suplementacji progesteronem. Odsetki żywych urodzeń wynosiły 67,7% w obu grupach z progesteronem dopochwowym w porównaniu z 59,1% w grupie bez dodatkowej suplementacji (p=0,002). Wyniki te wskazują, że oba schematy z progesteronem dopochwowym prowadzą do zbliżonych i wyższych wskaźników skuteczności leczenia w porównaniu z brakiem dodatkowej suplementacji.

Tab. 61. Wyniki badania Ozmen 2025.

Parametr	bp, N=418	P _{d.v.} 90 mg (żel)* /100 mg (tabl.) 2xd**, N=1 995	P _{s.c.} 25 mg 1xd^ + P _{d.v.} 90 mg (żel)* /100 mg (tabl.) 2xd**, N=789
% ciąż trwających	60,5	69,3	68,6
% żywych urodzeń	59,1	67,7	67,7
% ciąż biochemicznych	70,8	80,3	79,2
% ciąż klinicznych	65,1	73,7	71,6
% poronień biochemicznych	5,7	6,6	7,6
% poronień klinicznych	4,5	4,4	3,0

* Crinone®, ** Lutinus®, ^Progestan Dex®.

7.2.9 Ramos 2021

W analizie wykazano, że u pacjentek z wyższym stężeniem progesteronu w surowicy (P >21,94 ng/ml) obserwowano korzystniejsze parametry wczesnych wyników leczenia, w tym wyższy wskaźnik implantacji (33,2% vs 24,2%) oraz odsetek ciąż trwających (35,6% vs 26,3%), choć różnice te nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Jednocześnie stwierdzono istotnie statystycznie niższy odsetek poronień w tej grupie - 12,3% w porównaniu z 27,6% wśród pacjentek z niższym stężeniem progesteronu (p=0,032). Uzyskane wyniki wskazują, że wyższe stężenia progesteronu mogą sprzyjać utrzymaniu wczesnej ciąży po transferze

zamrożonego zarodka. W konsekwencji dane te wspierają koncepcję indywidualizacji suplementacji progesteronu w oparciu o jego stężenie w surowicy jako potencjalnej strategii optymalizacji wyników leczenia w cyklach FET.

Tab. 62. Wyniki badania Ramos 2021.

Parametr	P _{d.v.} 800 mg/d* + P _{s.c.} 25 mg/d** (P ≤21,94 ng/ml), N=160	P _{d.v.} 800 mg/d* + P _{s.c.} 25 mg/d** (P >21,94 ng/ml), N=160	p
% implantacji	24,2	33,2	0,057
% ciąż klinicznych	36,3	40,6	0,421
% ciąż trwających	26,3	35,6	0,069
% poronień	27,6	12,3	0,032

*Utrogestan®, ** Progiron®.

Tab. 63. Wyniki badania Ramos 2021 z uwzględnieniem podziału na 4 podgrupy zróżnicowane pod względem stężenia progesteronu.

Parametr	P _{d.v.} 800 mg/d* + P _{s.c.} 25 mg/d** (P <14,53 ng/ml), N=79	P _{d.v.} 800 mg/d* + P _{s.c.} 25 mg/d** (P=14,53-21,94 ng/ml), N=81	P _{d.v.} 800 mg/d* + P _{s.c.} 25 mg/d** (P=21,95-45,32 ng/ml), N=80	P _{d.v.} 800 mg/d* + P _{s.c.} 25 mg/d** (P >45,33 ng/ml), N=80
% implantacji	27,0	21,5	35,5	30,8
% ciąż klinicznych	39,2	33,3	48,8	32,5
% ciąż trwających	29,1	23,5	40,0	31,3
% poronień	25,8	29,6	17,9	3,8

*Utrogestan®, ** Progiron®.

7.2.10 Sachs-Guedj 2025

W obu grupach, zarówno wśród kobiet kontrolnych, jak i pacjentek z endometriozą, wyższe stężenia progesteronu były związane z wyższymi wskaźnikami ciąż klinicznych (CPR) i żywych urodzeń (LBR). W grupie kontrolnej przy progesteronie ≥90. centyla CPR wynosiło 73% w porównaniu do 50,5% w grupie o niższym progesteronie (P<0,001), a LBR 63,5% vs 38,2% (P<0,001). U pacjentek z endometriozą CPR w wysokoprogestagenowej grupie wynosiło 83,3% wobec 46,1% w grupie o niższym progesteronie (P=0,016), a LBR 66,7% vs 32,8% (P=0,027). Podawanie progesteronu dopochwowo z dodatkową suplementacją podskórną prowadzi do podobnego odsetka żywych urodzeń, niezależnie od obecności endometriozy.

Tab. 64. Wyniki badania Sachs-Guedj 2025.

Parametr	P _{d.v.} 600 mg/d ± P _{s.c.} 25 mg/d (bez endometriozy), N=616‡		P _{d.v.} 600 mg/d ± P _{s.c.} 25 mg/d (z endometriozą), N=140‡	
	P ≥23,31 ng/ml	P <23,31 ng/ml	P ≥23,31 ng/ml	P <23,31 ng/ml
% żywych urodzeń na cykl	63,5	38,2	66,7	32,8
% ciąż klinicznych	73	50,5	83,3	46,1

Parametr	P _{p.v.} 600 mg/d ± P _{s.c.} 25 mg/d (bez endometriozy), N=616‡		P _{p.v.} 600 mg/d ± P _{s.c.} 25 mg/d (z endometriozą), N=140‡	
	P ≥23,31 ng/ml	P <23,31 ng/ml	P ≥23,31 ng/ml	P <23,31 ng/ml
% poronień	13	24,4	28,8	20

‡ Uwzględniono liczbę cykli, a wyniki raportowano wyłącznie z uwzględnieniem cykli, w których zmierzono stężenie progesteronu w dniu wykonania testu ciążowego.

7.2.11 Yarali 2021

U pacjentek poddanych HRT, u których przeprowadzono transfer rozmrożonych blastocyst, a stężenie progesteronu w surowicy krwi wynosiło poniżej 8,75 ng/ml na dzień przed planowanym transferem zarodków (6. dzień podawania progesteronu), dodatkowa suplementacja progesteronu w dawce 25 mg podskórnie dziennie ratowała cykl, skutkując odsetkiem trwających ciąż porównywalnym do pacjentek z progesteronem w surowicy >8,75 ng/ml.

Tab. 65. Wyniki badania Yarali 2021.

Parametr	P _{p.v.-żel} + Prolutex® 25 mg s.c. 1xd (P ₄ <8,75 ng/ml), N=40	P _{p.v.-żel} (P ₄ ≥8,75 ng/ml), N=120	p
% pacjentów z pozytywnym wynikiem HCG	24 (60,0)	80 (66,7)	0,356
% implantacji	45,0±45,0	52,0±48,0	0,399
% pacjentów z utratą ciąży	2/24 (8,3)	12/80 (15,0)	0,613
% ciąż klinicznych	22 (55)	68 (56,7)	0,856
% poronień	2/22 (9,1)	10/68 (14,7)	0,500
% ciąż trwających	20 (50,0)	58 (48,3)	0,858
% ciąż mnogich	1/22 (4,5)	4/68 (5,9)	1,000

P₄ - stężenie progesteronu we krwi; P_{p.v.-żel} - progesteron podawany dopochwowo w postaci żelu.

7.2.12 Yazbeck 2025

W badaniu Yazbeck 2025 odnotowano zbliżone odsetki ciąż, w tym ciąż klinicznych i biochemicznych oraz poronień - niezależnie od schematu leczenia dopasowanego do stężenia progesteronu. W grupie otrzymującej suplementację progesteronem podskórnym (P<11 ng/ml) odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek żywych urodzeń w porównaniu z grupą kontrolną (36,9% vs 24,7%; p=0,006).

Wyniki sugerują, że dodanie progesteronu podskórnego do standardowego wsparcia dopochwowego w cyklach HRT-FET może poprawiać wyniki reprodukcyjne u pacjentek z niskim stężeniem progesteronu w surowicy w dniu poprzedzającym transfer. Wyniki te wspierają koncepcję indywidualizacji suplementacji progesteronu w celu optymalizacji wsparcia fazy lutealnej.

Tab. 66. Wyniki badania Yazbeck 2025.

Parametr	P _{p.v.} 400 mg 2xd + P _{s.c.} 25 mg 1xd* (P < 11 ng/ml), N=198	P _{p.v.} 400 mg 2xd (P ≥ 11 ng/ml), N=235	p
% żywych urodzeń	36,9	24,7	0,006
% ciąż	52,5	44,3	0,09
% ciąż klinicznych	40,4	31,1	0,05
% ciąż biochemicznych	3,0	6,0	0,15
% poronień	10,6	12,3	0,57

*Progiron®.

7.2.13 Podsumowanie

Dostępne dane wskazują, że zarówno progesteron dopochwowy, jak i jego połączenie z progesteronem podskórnym stosowane we wsparciu fazy lutealnej prowadzą do porównywalnych wyników reprodukcyjnych, w tym w zakresie ciąż biochemicznych, klinicznych, ciąż trwających oraz żywych urodzeń. W badaniach (Arik Alpcetin 2025, Alvarez 2021, Labarta 2022, Ozcan 2022, Yarali 2021, Yazbeck 2025) wykazano, że dodatkowe podskórne podanie progesteronu u pacjentek z niskim stężeniem progesteronu w surowicy pozwala na dodatkowe wsparcie fazy lutealnej, umożliwiając osiągnięcie wyników zbliżonych do pacjentek z wyższym wyjściowym stężeniem progesteronu. **Dostępne dane jednoznacznie wskazują, że kluczowym elementem skutecznej suplementacji progesteronu we wsparciu fazy lutealnej jest indywidualizacja terapii w oparciu o stężenie progesteronu w surowicy.**

8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla progesteronu bez względu na wskazanie.

8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) - dostęp 04.03.2026 r. - nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem progesteronu.

8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa progesteronu (EMA) – dostęp 04.03.2026 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących progesteronu odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2026) prowadzonej przez EMA - dostęp 04.03.2026 r.

Tab. 67. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących progesteron (na dzień 01.03.2026 r.).

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodów medycznych	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	123	22	145
Zaburzenia serca	159	276	435
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	153	30	183
Zaburzenia ucha i błędnika	75	162	237
Zaburzenia endokrynologiczne	20	41	61
Zaburzenia oka	123	225	348
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	475	1243	1718
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	830	2011	2841
Zaburzenia wątroby	147	36	183
Zaburzenia układu immunologicznego	182	86	268
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	232	143	375

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodów medycznych	Łącznie
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	1190	2425	3615
Nieprawidłowe wyniki badań	311	676	987
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	125	238	363
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	269	454	723
Choroby nowotworowe	237	307	544
Zaburzenia układu nerwowego	742	1431	2173
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	649	344	993
Problemy związane z produktem	105	169	274
Zaburzenia psychiczne	281	1195	1476
Zaburzenia nerek i układu moczowego	73	107	180
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	948	2061	3009
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	469	189	658
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	489	722	1211
Okoliczności społeczne	22	49	71
Procedury chirurgiczne i medyczne	70	61	131
Zaburzenia naczyniowe	418	395	813
Łącznie	8917	15 098	24 015

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 04.03.2026 r.

8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) do dnia 04.03.2026 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa progesteronu.

8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących progesteron odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2026) prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 04.03.2026 r.

Tab. 68. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących progesteron.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	102
Zaburzenia serca	607
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	222

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia ucha i błędnika	455
Zaburzenia endokrynologiczne	73
Zaburzenia oka	537
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3376
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	5764
Zaburzenia wątroby	252
Zaburzenia układu immunologicznego	443
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	546
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	3885
Nieprawidłowe wyniki badań	1274
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	401
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	903
Choroby nowotworowe	1096
Zaburzenia układu nerwowego	4358
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	964
Problemy związane z produktem	692
Zaburzenia psychiczne	2234
Zaburzenia nerek i układu moczowego	226
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4293
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	724
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2938
Zaburzenia społeczne	103
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	173
Zaburzenia naczyniowe	960
Łącznie	37 601

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 04.03.2026 r.

9 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych (Prolutex®, [REDAKTOWANE]) u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej.

Zgodnie z praktyką kliniczną wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Prolutex® obejmuje wsparcie fazy lutealnej, jako część programu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu (ang. ART - *Assisted Reproductive Technology*) u kobiet, które nie mogą stosować produktów dopochwowych, nie tolerują ich lub u których ich stosowanie jest niewystarczające. Przyjęte kryterium dotyczące populacji w analizie klinicznej ma charakter rozszerzający względem wskazania wnioskowanego, które ogranicza stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych do kobiet, które nie mogą stosować produktów dopochwowych, nie tolerują ich lub u których ich stosowanie jest niewystarczające.

[REDAKTOWANE]

U kobiet, które nie mogą stosować lub nie tolerują produktów dopochwowych, preparaty dopochwowe nie stanowią komparatora dla produktu leczniczego Prolutex®. Prolutex® ze względu na unikatowe cechy nie ma realnego komparatora (innego alternatywnego produktu). W związku z powyższym, w tej populacji kobiet alternatywą (komparatorem) dla progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych, jest stosowanie leku Prolutex® poza systemem refundacyjnym (komparator C1), co stanowi aktualną praktykę kliniczną. Z doświadczenia wynika, że progesteron we wstrzyknięciach podskórnych jest obecnie stosowany w pełnej odpłatności u [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Mając na uwadze, że rzeczywistym komparatorem we wnioskowanym wskazaniu jest produkt Prolutex® stosowany poza systemem refundacyjnym, rozszerzono zakres definicji komparatora tak, aby w analizie klinicznej móc ocenić skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji względem innej technologii. W ramach analizy klinicznej przedstawiono porównanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych z progesteronem w postaci produktów dopochwowych (komparator C2). Zgodnie z praktyką kliniczną u kobiet, u których samo podawanie progesteronu dopochwowego jest niewystarczające, do wsparcia fazy lutealnej za pomocą progesteronu dopochwowego można dodać produkt Prolutex®. W tej populacji kobiet w ramach analizy klinicznej przedstawiono porównanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo z progesteronem podawanym dopochwowo (komparator C2).

W zakresie porównania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych z progesteronem podawanym dopochwowo u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej, do analizy

włączono 4 randomizowane badania kliniczne z równoległymi grupami kontrolnymi przeprowadzone bez zaślepienia: Salehpour 2021, Tehraninejad 2024, Baker 2014, Lockwood 2014. Badania Baker 2014 i Lockwood 2014 miały charakter wieloośrodkowy (odpowiednio 8 klinik leczenia niepłodności w USA i 13 ośrodków w Europie), natomiast badania Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024 zostały przeprowadzone w 1 ośrodku w Iranie. Celem badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych (Prolutex) w dawce 25 mg/d w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo (globulki dopochwowe Cyclogest 400 mg 2xd w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024, progesteron podawany dopochwowo Endometrin 100 mg/2xd w badaniu Baker 2014 oraz progesteron podawany dopochwowo Crinone żel 90 mg/d w badaniu Lockwood 2014) oraz progesteronem podawanym domięśniowo (50 mg/d; badanie Tehraninejad 2024).

Z uwagi na różnice metodologiczne włączonych badań (różne dawki i postaci komparatora [globulki dopochwowe 400 mg/2xd w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024, żel dopochwowy 90 mg/d w badaniu Lockwood 2014, wkładka dopochwowa 100 mg/2xd w badaniu Baker 2014], różne metody zapłodnienia pozaustrojowego [m.in. transfer w fazie bruzdkowania w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024 vs w fazie bruzdkowania lub blastocysty w zależności od lokalnych zwyczajów w badaniach Baker 2014 i Lockwood 2014]) odstąpiono od przeprowadzenia metaanaliz i wyniki poszczególnych badań przedstawiono osobno.

W zakresie porównania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo z progesteronem podawanym dopochwowo w populacji kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej, u których stosowanie produktów dopochwowych jest niewystarczające, do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne: Oner 2025. Celem badania była ocena 5 protokołów u kobiet z poziomem progesteronu poniżej 10 ng/ml: progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d lub 800 mg/d, progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w dawce 25 mg/d dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d, progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d z progesteronem podawanym domięśniowo w dawce 50 mg/d oraz progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d z dydrogesteronem podawanym doustnie w dawce 30 mg/d.

W zakresie porównania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych z progesteronem podawanym dopochwowo, u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej, do badania Salehpour 2021 włączono kobiety w wieku 20-40 lat po mikroiniekcji plemnika do komórki jajowej (ICSI), do badania Tehraninejad 2024 - kobiety z niepłodnością w wieku 18-42 lata, kwalifikujące się do zapłodnienia pozaustrojowego in vitro (IVF) z możliwością transferu zamrożonych zarodków, natomiast do badań Baker 2014 i Lockwood 2014 - kobiety z niepłodnością w wieku 18-42 lata, planujące procedurę zapłodnienia in vitro z ICSI lub bez niego. W badaniach randomizowano od 200 do 800 chorych (odpowiednio w badaniach Salehpour 2021 i Baker 2014). Progesteron w postaci wstrzyknień podskórnych (Prolutex) 25 mg/d był stosowany w badaniach u 100-400 uczestniczek (odpowiednio w badaniach Salehpour 2021 i Baker 2014).

W zakresie porównania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo z progesteronem podawanym dopochwowo, u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej, u których stosowanie produktów dopochwowych jest niewystarczające, do badania Oner 2025 włączono 200 kobiet w wieku poniżej 35 roku życia z niewyjaśnioną niepłodnością poddawanych zastępczej terapii hormonalnej podczas

transferu zamrożonych zarodków. Do badania kwalifikowano kobiety z grubością endometrium wynoszącą co najmniej 8 mm po 10 dniach przyjmowania walerianianu estradiolu doustnie (w dawce 6 mg/d) oraz stężeniem progesteronu w surowicy poniżej 1,5 ng/ml po podaniu walerianianu estradiolu. Po spełnieniu kryteriów włączenia rozpoczęto podawanie progesteronu dopochwowego (600 mg/d). Kobiety z poziomem progesteronu poniżej 10 ng/ml zostały losowo przydzielone do jednej z pięciu grup (po 40 kobiet w każdej).

Badania Tehraninejad 2024, Baker 2014, Lockwood 2014 i Oner 2025 oceniono na 3 pkt. w skali Jadad z uwagi na brak zaślepienia. Badanie Salehpour 2021 oceniono na 2 pkt. w skali Jadad z uwagi na brak zaślepienia oraz brak opisu metod randomizacji. Zgodnie z oceną Cochrane, dla badań w przypadku domen dotyczących niekompletności wyników, selektywnego raportowania i innych czynników we wszystkich badaniach, ryzyko oceniono jako niskie. Domeny obejmujące randomizację i ukrycie kodu randomizacji sugerują, że ryzyko wystąpienia błędu systematycznego jest niskie w badaniach Tehraninejad 2024, Baker 2014 i Lockwood 2014 i nieznane w badaniu Salehpour 2021 (z uwagi na brak opisu metod randomizacji). W badaniu Oner 2025 w domenie obejmującej randomizację ryzyko błędu systematycznego jest niskie, natomiast w domenie obejmującej ukrycie kodu randomizacji nieznane (ze względu na brak szczegółowego opisu metod randomizacji). Domeny obejmujące zaślepienie badaczy i pacjentów oraz zaślepienie oceny efektów sugerują, że ryzyko wystąpienia błędu systematycznego jest wysokie/nieznane (z uwagi na brak zaślepienia).

W badaniach Baker 2014 i Lockwood 2014 były dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych. W badaniu Lockwood 2014 uczestniczki zostały uznane za reprezentatywne dla populacji pacjentów poddawanych leczeniu metodą zapłodnienia in vitro. W badaniu Salehpour 2021 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wieku, przyczyn niepłodności pomiędzy grupami i liczby pęcherzyków, jednak w grupie progesteronu podawanego podskórnie uczestniczki miały niższe BMI niż w grupie progesteronu dopochwowego. W badaniu Tehraninejad 2024 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami badawczymi pod względem wieku, czasu trwania niepłodności, historii zapłodnienia in vitro ani historii poprzednich poronień ($p>0,05$). W grupie progesteronu podawanego podskórnie uczestniczki częściej niż w grupie progesteronu dopochwowego miały pierwotny typ niepłodności (72% vs 49%) oraz miały wyższe BMI (23,4 kg/m² vs 21,6 kg/m²) i mniejszą liczbę wcześniejszych poronień (0,2 vs 0,5). W badaniu Oner 2025 nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie wieku matki, wskaźnika masy ciała (BMI), grubości endometrium ani poziomu progesteronu w surowicy w 10. dniu ($p>0,05$). Ponadto, czas trwania niepłodności, wcześniejsze próby zapłodnienia in vitro oraz palenie tytoniu nie wykazały statystycznie istotnych różnic między grupami ($p>0,05$). Wyniki potwierdzają porównywalność cech wyjściowych w badanych grupach.

Skuteczność stosowania progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo oceniono w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *intention to treat*), natomiast bezpieczeństwo - w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Ograniczeniem porównania progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo z progesteronem podawanym dopochwowo jest brak oceny bezpieczeństwa w badaniu Oner 2025.

Dodatkowe ograniczenie badania Tehraninejad 2024 stanowiło koncentrowanie się wyłącznie na krótkoterminowych efektach stosowania progesteronu w odniesieniu do chemicznych i klinicznych wyników ciąży. W badaniu nie oceniano wskaźników urodzeń żywych ani wyników noworodków. Dodatkowo, w badaniach Tehraninejad 2024 i Salehpour 2021 zarodki zostały przeniesione do macicy w fazie bruzdkowania, co - jak wskazują dowody - wiąże się ze stosunkowo niższymi wskaźnikami powodzenia w porównaniu z transferem w fazie blastocysty. Dodatkowe ograniczenia badania Salehpour 2021 stanowi brak informacji o skali oceny satysfakcji uczestniczek (wyniki podane jako poziom satysfakcji 1 i poziom satysfakcji 2).

Jakość opracowań wtórnych Griesinger 2026, Kastora 2024 i van der Linder 2015 została oceniona jako niska według skali AMSTAR 2 z uwagi na brak korzystania z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury (Griesinger 2026, Kastora 2024), brak przedstawienia listy wykluczonych badań i uzasadnienia wykluczenia (van der Linder 2015) oraz słabości w kilku niekrytycznych domenach (brak wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych, brak opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu). Jakość opracowań wtórnych Conforti 2021 i Doblinger 2016 oceniono jako krytycznie niską według skali AMSTAR 2 z uwagi na brak przedstawienia listy wykluczonych badań i uzasadnienia wykluczenia oraz brak uwzględnienia ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu (badania Conforti 2021 i Doblinger 2016), a także brak wyraźnego stwierdzenia, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu w opracowaniu Conforti 2021 i brak stosowania odpowiedniej techniki oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu w opracowaniu Doblinger 2016. Ponadto w opracowaniach wtórnych Conforti 2021 i Doblinger 2016 zidentyfikowano słabości w kilku niekrytycznych domenach (m.in. brak wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych, brak opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu, brak przedstawienia wystarczającego wyjaśnienia i dyskusji na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu).

10 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych (Prolutex®, [REDACTED]) u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej.

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej, oraz progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej, u których stosowanie produktów dopochwowych jest niewystarczające. Poszukiwano także badań oceniających efektywność praktyczną progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w populacji kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo, odnaleziono 4 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu (Salehpour 2021, Tehraninejad 2024, Baker 2014, Lockwood 2014) dotyczące porównania progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych z progesteronem podawanym dopochwowo, oraz 1 randomizowane badanie kliniczne (Oner 2025) dotyczące porównania progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo z progesteronem podawanym dopochwowo.

Wyniki badań Salehpour 2021, Tehraninejad 2024, Baker 2014 i Lockwood 2014 jednoznacznie wskazują na porównywalną skuteczność progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo w zakresie częstości występowania ciąży klinicznych (Baker 2014: OR=0,87 [95%CI: 0,66; 1,15], p=ns; Lockwood 2014: OR=0,89 [95%CI: 0,65; 1,23], p=ns; Salehpour 2021: OR=1,00 [95%CI: 0,56; 1,78], p=ns; Tehraninejad 2024: OR=0,92 [95%CI: 0,47; 1,79], p=ns), ciąży biochemicznych (Baker 2014: OR=0,91 [95%CI: 0,69; 1,21], p=ns; Lockwood 2014: OR=0,87 [95%CI: 0,64; 1,17], p=ns; Salehpour 2021: OR=0,92 [95%CI: 0,52; 1,62], p=ns; Tehraninejad 2024: OR=1,08 [95%CI: 0,58; 2,01], p=ns), ciąży utrzymujących się (Baker 2014: OR=0,90 [95%CI: 0,68; 1,20], p=ns; Lockwood 2014: OR=0,86 [95%CI: 0,62; 1,20], p=ns; Salehpour 2021: OR=1,00 [95%CI: 0,56; 1,78], p=ns) i urodzeń żywych (Baker 2014: OR=0,93 [95%CI: 0,70; 1,23], p=ns; Lockwood 2014: OR=0,86 [95%CI: 0,62; 1,20], p=ns). Częstości występowania utraty ciąży biochemicznej i przedwczesnego poronienia były zbliżone w obu grupach (utrata ciąży biochemicznej: Baker 2014: OR=1,19 [95%CI: 0,77; 1,85], p=ns; przedwczesne poronienie: Baker 2014: OR=0,49 [95%CI: 0,15; 1,66], p=ns; Lockwood 2014: OR=1,02 [95%CI: 0,48; 2,16], p=ns; Salehpour 2021: OR=1,00 [95%CI: 0,24; 4,11], p=ns; Tehraninejad 2024: OR=7,29 [95%CI: 0,88; 60,42], p=ns).

Poziom satysfakcji uczestniczek z leczenia był zbliżony dla obu analizowanych sposobów podania progesteronu (Lockwood 2014: zadowolona lub bardzo zadowolona z leczenia OR=0,93 [95%CI: 0,65; 1,34], p=ns; Salehpour 2021: satysfakcja poziom 1 OR=0,39 [95%CI: 0,07; 2,05], p=ns; satysfakcja poziom 2 OR=2,02 [95%CI: 0,18; 22,65], p=ns; Tehraninejad 2024: całkowita satysfakcja OR=0,93 [95%CI: 0,50; 1,72], p=ns; częściowa satysfakcja

OR=1,07 [95%CI: 0,58; 1,99], p=ns) i zbliżone odsetki uczestniczek oceniały leczenie jako komfortowe lub bardzo komfortowe (Lockwood 2014: OR=1,05 [95%CI: 0,76; 1,46], p=ns).

Łączne częstości występowania zdarzeń niepożądanych były porównywalne w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo (zdarzenia niepożądane łącznie Tehraninejad 2024: OR=0,84 [95%CI: 0,39; 1,79], p=ns; zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie łącznie Lockwood 2014: OR=0,88 [95%CI: 0,65; 1,20], p=ns; ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie Lockwood 2014: OR=0,70 [95%CI: 0,35; 1,41], p=ns; ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie Lockwood 2014: OR=0,20 [95%CI: 0,01; 4,23], p=ns; zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie Baker 2014: OR=1,00 [95%CI: 0,14; 7,13], p=ns; ciężkie zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie Baker 2014: OR=1,00 [95%CI: 0,46; 2,18], p=ns).

Profil bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo jest jednak różny. We włączonych do analizy badaniach w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych obserwowano istotnie statystycznie większe częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku, takich jak: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (Lockwood 2014: OR=4,59 [95%CI: 3,28; 6,44], p<0,00001), podrażnienie w miejscu podania (Lockwood 2014: OR=26,26 [95%CI: 6,32; 109,19], p<0,00001), ból w miejscu podania (Lockwood 2014: OR=12,61 [95%CI: 7,96; 19,97], p<0,00001; Salehpour 2021: OR=16,66 [95%CI: 0,94; 295,78], p=0,06), obrzęk w miejscu podania (Lockwood 2014: OR=42,16 [95%CI: 5,75; 309,15], p=0,0002), krwiak w miejscu wstrzyknięcia (Lockwood 2014: OR=15,59 [95%CI: 0,89; 274,02], p=ns), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (Lockwood 2014: OR=15,59 [95%CI: 0,89; 274,02], p=0,06), nadwrażliwość skóry (Salehpour 2021: OR=11,95 [95%CI: 0,65; 219,13], p=ns) i podrażnienie skóry (Tehraninejad 2024: OR=20,42 [95%CI: 1,17; 355,80], p=0,04). Stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych związane było jednak z istotnie statystycznie mniejszą częstością niż stosowanie progesteronu podawanego dopochwowo dyskomfortu w miejscu podania (Lockwood 2014: OR=0,02 [95%CI: 0,001; 0,27], p=0,004) i zapalenia pochwy (Lockwood 2014: OR=0,02 [95%CI: 0,001; 0,29], p=0,005).

W odnalezionych badaniach efektywności praktycznej (Aflatoonian 2021, Schütt 2021) wykazano, że progesteron podawany podskórnie i progesteron podawany dopochwowo wykazują zbliżoną skuteczność we wsparciu fazy lutealnej. W badaniach Aflatoonian 2021 i Schütt 2021 stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach ciąż biochemicznych, ciąż klinicznych, ciąż trwających i żywych urodzeń. Progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce 25 mg/dobę może dodatkowo skutecznie wspierać fazę lutealną u pacjentek z niskim stężeniem progesteronu (<10 ng/mL) (Domirel 2023, Erden 2025), zapewniając wyniki porównywalne z obserwowanymi u kobiet o wyższych poziomach progesteronu. Wyniki badania Melo 2022 wskazują, że w określonych warunkach monoterapia dopochwowa może osiągać nieco wyższe wskaźniki żywych urodzeń i ciąż klinicznych, a także lepszą skuteczność implantacji, niż wyłączone stosowanie progesteronu podskórnego. Celem badania Melo 2022 była jednak ocena wpływu stężenia progesteronu na częstości żywych urodzeń, a zatem różnice obserwowane dla poszczególnych form podania progesteronu należy interpretować z ostrożnością, ponieważ mogą wynikać z różnic w zakresie charakterystyki porównywanych grup, protokołu leczenia lub ograniczonej liczebności grup.

Wyniki badania Oner 2025 wykazały istotnie statystycznie większą skuteczność progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodawanego do progesteronu podawanego dopochwowo niż progesteronu podawanego dopochwowo u kobiet, u których samo podawanie progesteronu dopochwowego jest niewystarczające, w zakresie odsetków ciąż klinicznych i żywych urodzeń (ciąża kliniczna: 600 mg/d: OR=3,86 [95%CI: 1,53; 9,75], p=0,004; 800 mg/d: OR=2,81 [95%CI: 1,13; 6,99], p=0,03; urodzenia żywe: 600 mg/d: OR=3,46 [95%CI: 1,38; 8,69], p=0,008; 800 mg/d: OR=2,50 [95%CI: 1,02; 6,15], p=0,046).

Dostępne dane efektywności praktycznej wskazują, że zarówno progesteron dopochwowy, jak i jego połączenie z progesteronem podskórnym stosowane we wsparciu fazy lutealnej prowadzą do porównywalnych wyników reprodukcyjnych, w tym w zakresie ciąż biochemicznych, klinicznych, ciąż trwających oraz żywych urodzeń. W badaniach (Arik Alpcetin 2025, Alvarez 2021, Labarta 2022, Ozcan 2022, Yarali 2021, Yazbeck 2025) wykazano, że dodatkowe podskórne podanie progesteronu u pacjentek z niskim stężeniem progesteronu w surowicy pozwala na dodatkowe wsparcie fazy lutealnej, umożliwiając osiągnięcie wyników zbliżonych do pacjentek z wyższym wyjściowym stężeniem progesteronu. Dostępne dane jednoznacznie wskazują, że kluczowym elementem skutecznej suplementacji progesteronu we wsparciu fazy lutealnej jest indywidualizacja terapii w oparciu o stężenie progesteronu w surowicy.

Podsumowując, progesteron w postaci wstrzyknień podskórnych stanowi terapię o porównywalnej skuteczności co progesteron podawany dopochwowo m.in. w zakresie częstości występowania ciąż klinicznych, ciąż biochemicznych, ciąż utrzymujących się i urodzeń żywych, i różnym profilu bezpieczeństwa.

Wprowadzenie finansowania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych wypełni istotną lukę terapeutyczną w ramach preparatów refundowanych u kobiet, które nie mogą stosować produktów dopochwowych, nie tolerują ich lub u których ich stosowanie jest niewystarczające, umożliwiając realizację standardu wsparcia fazy lutealnej zgodnie z aktualną wiedzą i powszechną praktyką medyczną. Równość dostępu do terapii koniecznej klinicznie, wpisuje się w cele Programu Polityki Zdrowotnej „Leczenie niepłodności obejmujące procedury medycznie wspomaganej prokreacji, w tym zapłodnienie pozaustrojowe prowadzone w ośrodku medycznie wspomaganej prokreacji, na lata 2024-2028” (tj. zapewnienie równego dostępu do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego oraz zwiększenie skuteczności leczenia niepłodności) (PPZ niepłodność 2024-2028).

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej, oraz progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej, u których stosowanie produktów dopochwowych jest niewystarczające. Poszukiwano także badań oceniających efektywność praktyczną progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w populacji kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej.

Progesteron SC vs progesteron VS

Skuteczność i bezpieczeństwo progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej oceniano na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych: **Salehpour 2021, Tehraninejad 2024, Baker 2014, Lockwood 2014**. Celem badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych (Prolutex) w dawce 25 mg/d w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo (globulki dopochwowe Cyclogest 400 mg 2xd w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024, progesteron podawany dopochwowo Endometrin 100 mg/2xd w badaniu Baker 2014 oraz progesteron podawany dopochwowo Crinone żel 90 mg/d w badaniu Lockwood 2014) oraz progesteronem podawanym domięśniowo (50 mg/d; badanie Tehraninejad 2024).

Z uwagi na różnice metodologiczne włączonych badań (różne dawki i postaci komparatora [globulki dopochwowe 400 mg/2xd w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024, żel dopochwowy 90 mg/d w badaniu Lockwood 2014, wkładka dopochwowa 100 mg/2xd w badaniu Baker 2014], różne metody zapłodnienia pozaustrojowego [m.in. transfer w fazie bruzdkowania w badaniach Salehpour 2021 i Tehraninejad 2024 vs w fazie bruzdkowania lub blastocysty w zależności od lokalnych zwyczajów w badaniach Baker 2014 i Lockwood 2014]) odstąpiono od przeprowadzenia metaanaliz i wyniki poszczególnych badań przedstawiono osobno.

Do przeglądu włączono także 5 opracowań wtórnych - **Conforti 2021, Doblinger 2016, Griesinger 2026, Kastora 2024 i van der Linden 2015**.

Do analizy włączono 5 badań oceniających efektywność praktyczną progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej.

Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS

Skuteczność progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej, u których stosowanie produktów dopochwowych jest niewystarczające, oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - **Oner 2025**. Celem badania była ocena 5 protokołów u kobiet z poziomem progesteronu poniżej 10 ng/ml: progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d lub 800 mg/d, progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w dawce 25 mg/d dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d, progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d.

z progesteronem podawanym domięśniowo w dawce 50 mg/d oraz progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d z dydrogesteronem podawanym doustnie w dawce 30 mg/d.

Do analizy włączono 12 badań oceniających efektywność praktyczną progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej.

Wyniki

Progesteron SC vs progesteron VS

Analiza skuteczności

Analiza skuteczności progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo we wsparciu fazy lutealnej, na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych (Salehpour 2021, Tehraninejad 2024, Baker 2014, Lockwood 2014), wykazała, że:

- w badaniach obserwowano porównywalne odsetki ciąż klinicznych w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:
 - Baker 2014: OR=0,87 [95%CI: 0,66; 1,15], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,10; 0,03], p=ns; NNT_{6-7 tyg.}=na;
 - Lockwood 2014: OR=0,89 [95%CI: 0,65; 1,23], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,09; 0,05], p=ns; NNT_{4 tyg.}=na;
 - Salehpour 2021: OR=1,00 [95%CI: 0,56; 1,78], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,13; 0,13], p=ns; NNT_{5-6 tyg.}=na;
 - Tehraninejad 2024: OR=0,92 [95%CI: 0,47; 1,79], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,13; 0,10], p=ns; NNT_{4 tyg.}=na;
- ciąża biochemiczna występowała z porównywalną częstością w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:
 - Baker 2014: OR=0,91 [95%CI: 0,69; 1,21], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,09; 0,05], p=ns; NNT_{2 tyg.}=na;
 - Lockwood 2014: OR=0,87 [95%CI: 0,64; 1,17], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,11; 0,04], p=ns; NNT_{2 tyg.}=na;
 - Salehpour 2021: OR=0,92 [95%CI: 0,52; 1,62], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,16; 0,12], p=ns; NNT_{2 tyg.}=na;
 - Tehraninejad 2024: OR=1,08 [95%CI: 0,58; 2,01], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,11; 0,14], p=ns; NNT_{2 tyg.}=na;
- częstości występowania ciąży utrzymującej się były zbliżone w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:
 - Baker 2014: OR=0,90 [95%CI: 0,68; 1,20], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,09; 0,04], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na;
 - Lockwood 2014: OR=0,86 [95%CI: 0,62; 1,20], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns; NNT_{10 tyg.}=na;

- Salehpour 2021: OR=1,00 [95%CI: 0,56; 1,78], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,13; 0,13], p=ns; NNT_{10 tyg.}=na;
- w badaniach obserwowano porównywalne odsetki ciąż mnogich w grupach progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:
 - Lockwood 2014: OR=1,04 [95%CI: 0,72; 1,49], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,07], p=ns; NNT_{40 tyg.}=na;
 - Tehraninejad 2024: OR=0,65 [95%CI: 0,11; 3,95], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns; NNT_{4 tyg.}=na;
- w badaniu Tehraninejad 2024 ciąża pozamaciczna nie wystąpiła w grupach progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo;
- utrata ciąży biochemicznej występowała z porównywalną częstością w grupach progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:
 - Baker 2014: OR=1,19 [95%CI: 0,77; 1,85], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,05; 0,11], p=ns; NNH_{6-7 tyg.}=na;
- implantacja zarodka (liczba pęcherzyków ciążowych podzielona przez liczbę transferów zarodka) występowała z porównywalną częstością w grupach progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo (Baker 2014: MD=-1,8 [95%CI: -7,6; 4,0], p=ns; Lockwood 2014: MD=-0,52 [95%CI: -5,75; 4,72], p=ns);
- częstości występowania przedwczesnego poronienia były zbliżone w grupach progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:
 - Baker 2014: OR=0,49 [95%CI: 0,15; 1,66], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
 - Lockwood 2014: OR=1,02 [95%CI: 0,48; 2,16], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na;
 - Salehpour 2021: OR=1,00 [95%CI: 0,24; 4,11], p=ns; RD=0,000 [95%CI: -0,05; 0,05], p=ns; NNH_{10 tyg.}=na;
 - Tehraninejad 2024: OR=7,29 [95%CI: 0,88; 60,42], p=ns; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,03; NNH_{12 tyg.}=17 [95%CI: 8; 171] (wartość parametru bezwzględnego istotnie statystycznie na korzyść progesteronu podawanego dopochwowo);
- w badaniach obserwowano porównywalne odsetki urodzeń żywych w grupach progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:
 - Baker 2014: OR=0,93 [95%CI: 0,70; 1,23], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,09; 0,05], p=ns; NNT_{40 tyg.}=na;

- Lockwood 2014: OR=0,86 [95%CI: 0,62; 1,20], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns; NNT_{40 tyg.}=na;
- zabranie dziecka do domu obserwowano z porównywalną częstością w grupach progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo:
 - Baker 2014: OR=0,95 [95%CI: 0,72; 1,26], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,08; 0,06], p=ns; NNT_{40 tyg.}=na;
- w badaniu Baker 2014 zebrano informacje dotyczące 223 noworodków (urodzonych przez 163 matki) w grupie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i 228 noworodków (urodzonych przez 173 matki) w grupie progesteronu podawanego dopochwowo. W grupie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych odnotowano jedno martwe urodzenie, a w grupie progesteronu podawanego dopochwowo pięć martwych urodzeń (z trzech ciąż). Zgon noworodka po urodzeniu żywego odnotowano u jednego dziecka w grupie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i u czterech dzieci (z dwóch ciąż bliźniaczych) w grupie progesteronu podawanego dopochwowo. Nieprawidłowości odnotowano u ośmiu dzieci w grupie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych (w tym stopę końsko-szpotawą, nieprawidłowości Epsteina, szmer serca, wodonercze, krwotok śródkomorowy i przetrwały przewód tętniczy) oraz u dwojga dzieci w grupie progesteronu podawanego dopochwowo (zespół Downa, ząb noworodkowy). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w przypadku żadnego z tych wyników, chociaż należy przyznać, że badanie nie miało konkretnej mocy obliczeniowej pozwalającej na wykrycie różnic we wskaźnikach martwych urodzeń, zgonów noworodków lub wad wrodzonych;
- w badaniu Lockwood 2014 raportowano 91 porodów (118 urodzonych dzieci) w grupie progesteronu podawanego dopochwowo i 103 porodów (125 urodzonych dzieci) w grupie progesteronu podawanego dopochwowo (populacja ITT). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie wieku ciążowego w tygodniach w chwili porodu (38,3 [SD=2,7] vs 38,5 [SD=2,6]; p=0,67) ani masy urodzeniowej (2,84 [SD=0,75] kg vs 2,93 [SD=0,75] kg; p=0,33). Odsetek dzieci z nieprawidłowościami był zbliżony w grupach progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo (7 dzieci vs 2 dzieci; p=0,09);
- w grupach progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo obserwowano zbliżone poziomy satysfakcji uczestniczek z leczenia:
 - Lockwood 2014: zadowolona lub bardzo zadowolona z leczenia OR=0,93 [95%CI: 0,65; 1,34], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,05], p=ns; NNT_{10 tyg.}=na;
 - Salehpour 2021: satysfakcja poziom 1 OR=0,39 [95%CI: 0,07; 2,05], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], p=ns; NNT_{10 tyg.}=na; satysfakcja poziom 2 OR=2,02 [95%CI: 0,18; 22,65], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNT_{10 tyg.}=na (brak informacji o skali oceny);
 - Tehraninejad 2024: całkowita satysfakcja OR=0,93 [95%CI: 0,50; 1,72], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,14; 0,11], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na; częściowa satysfakcja OR=1,07 [95%CI: 0,58; 1,99], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,11; 0,14], p=ns; NNT_{12 tyg.}=na;

- w badaniu Lockwood 2014 samopoczucie uczestniczek utrzymywało się na wysokim poziomie przez cały okres badania w obu grupach leczonych. Ponad 78% uczestniczek zostało uznanych za „bardzo zdrowe” podczas wszystkich ocen klinicznych. W trakcie badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między dwoma grupami leczonymi ($p > 0,05$) podczas żadnej oceny, z wyjątkiem wizyty 4., gdzie więcej uczestniczek z grupy progesteronu podawanego dopochwowo zgłosiło uczucie „lekko złego stanu zdrowia” (odpowiednio 7,3% vs 19,6% w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo; $p = 0,012$);
- w badaniu Lockwood 2014 zbliżone odsetki uczestniczek oceniały leczenie jako komfortowe lub bardzo komfortowe: OR=1,05 [95%CI: 0,76; 1,46], $p = ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,08], $p = ns$; NNT_{10 tyg.}=na.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo we wsparciu fazy lutealnej, na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych (Salehpour 2021, Tehraninejad 2024, Baker 2014, Lockwood 2014), wykazała, że:

- stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo związane było z porównywalną częstością występowania:
 - zdarzeń niepożądanych łącznie (Tehraninejad 2024: OR=0,84 [95%CI: 0,39; 1,79], $p = ns$; RD=-0,02 [95%CI: -0,12; 0,08], $p = ns$; NNH_{8 tyg.}=na);
 - zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie łącznie (Lockwood 2014: OR=0,88 [95%CI: 0,65; 1,20], $p = ns$; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], $p = ns$; NNH_{10 tyg.}=na);
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie (Lockwood 2014: OR=0,70 [95%CI: 0,35; 1,41], $p = ns$; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,02], $p = ns$; NNH_{10 tyg.}=na);
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (Lockwood 2014: OR=0,20 [95%CI: 0,01; 4,23], $p = ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,004], $p = ns$; NNH_{10 tyg.}=na);
 - zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia łącznie (Baker 2014: OR=1,00 [95%CI: 0,14; 7,13], $p = ns$; RD=0,00 [95%CI: -0,01; 0,01], $p = ns$; NNH_{10 tyg.}=na);
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia łącznie (Baker 2014: OR=1,00 [95%CI: 0,46; 2,18], $p = ns$; RD=0,00 [95%CI: -0,02; 0,02], $p = ns$; NNH_{10 tyg.}=na);
- w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie progesteronu podawanego dopochwowo częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku łącznie (Baker 2014: OR=1,66 [95%CI: 1,15; 2,40], $p = 0,006$; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,13], $p = 0,04$; NNH_{10 tyg.}=13 [95%CI: 7; 46]; Lockwood 2014: OR=2,91 [95%CI: 2,13; 3,98], $p < 0,00001$; RD=0,26 [95%CI: 0,19; 0,33], $p < 0,00001$; NNH_{10 tyg.}=3 [95%CI: 3; 5]);
- stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo związane było z porównywalną częstością wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (Lockwood 2014: OR=1,28 [95%CI: 0,50;

3,28], $p=ns$; $RD=0,01$ [95%CI: -0,02; 0,03], $p=ns$; $NNH_{10\text{ tyg.}}=na$) i ciężkich zakażeń i infekcji (Lockwood 2014: $OR=0,45$ [95%CI: 0,14; 1,46], $p=ns$; $RD=-0,01$ [95%CI: -0,03; 0,01], $p=ns$; $NNH_{10\text{ tyg.}}=na$);

- w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie progesteronu podawanego dopochwowo częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku:
 - zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (Lockwood 2014: $OR=4,59$ [95%CI: 3,28; 6,44], $p<0,00001$; $RD=0,34$ [95%CI: 0,27; 0,41], $p<0,00001$; $NNH_{10\text{ tyg.}}=2$ [95%CI: 2; 3]);
 - podrażnienie w miejscu podania (Lockwood 2014: $OR=26,26$ [95%CI: 6,32; 109,19], $p<0,00001$; $RD=0,13$ [95%CI: 0,09; 0,16], $p<0,00001$; $NNH_{10\text{ tyg.}}=7$ [95%CI: 6; 11]);
 - ból w miejscu podania (Lockwood 2014: $OR=12,61$ [95%CI: 7,96; 19,97], $p<0,00001$; $RD=0,42$ [95%CI: 0,36; 0,48], $p<0,00001$; $NNH_{10\text{ tyg.}}=2$ [95%CI: 2; 2]; Salehpour 2021: $OR=16,66$ [95%CI: 0,94; 295,78], $p=0,06$; $RD=0,07$ [95%CI: 0,02; 0,13], $p=0,02$; $NNH_{10\text{ tyg.}}=13$ [95%CI: 7; 56]);
 - obrzęk w miejscu podania (Lockwood 2014: $OR=42,16$ [95%CI: 5,75; 309,15], $p=0,0002$; $RD=0,11$ [95%CI: 0,07; 0,14], $p<0,00001$; $NNH_{10\text{ tyg.}}=9$ [95%CI: 7; 13]);
 - krwiak w miejscu wstrzyknięcia (Lockwood 2014: $OR=15,59$ [95%CI: 0,89; 274,02], $p=ns$; $RD=0,02$ [95%CI: 0,005; 0,04], $p=0,01$; $NNH_{10\text{ tyg.}}=48$ [95%CI: 27; 219]);
 - stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (Lockwood 2014: $OR=15,59$ [95%CI: 0,89; 274,02], $p=0,06$; $RD=0,02$ [95%CI: 0,005; 0,04], $p=0,01$; $NNH_{10\text{ tyg.}}=48$ [95%CI: 27; 219]);
 - nadwrażliwość skóry (Salehpour 2021: $OR=11,95$ [95%CI: 0,65; 219,13], $p=ns$; $RD=0,05$ [95%CI: 0,004; 0,10], $p=0,03$; $NNH_{10\text{ tyg.}}=19$ [95%CI: 10; 252]);
 - podrażnienie skóry (Tehraninejad 2024: $OR=20,42$ [95%CI: 1,17; 355,80], $p=0,04$; $RD=0,09$ [95%CI: 0,03; 0,15], $p=0,003$; $NNH_{8\text{ tyg.}}=11$ [95%CI: 6; 32]);
- stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych związane było z istotnie statystycznie mniejszą niż stosowanie progesteronu podawanego dopochwowo częstością występowania dyskomfortu w miejscu podania (Lockwood 2014: $OR=0,02$ [95%CI: 0,001; 0,27], $p=0,004$; $RD=-0,08$ [95%CI: -0,11; -0,05], $p<0,00001$; $NNH_{10\text{ tyg.}}=na$) i zapalenia pochwy (Lockwood 2014: $OR=0,02$ [95%CI: 0,001; 0,29], $p=0,005$; $RD=-0,08$ [95%CI: -0,10; -0,05], $p<0,00001$; $NNH_{10\text{ tyg.}}=na$);
- w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo obserwowano zbliżone częstości występowania świądu w miejscu podania (Lockwood 2014: $OR=1,30$ [95%CI: 0,80; 2,11], $p=ns$; $RD=0,03$ [95%CI: -0,02; 0,07], $p=ns$; $NNH_{10\text{ tyg.}}=na$), podrażnienia krocza (Tehraninejad 2024: $OR=0,32$ [95%CI: 0,03; 3,13], $p=ns$; $RD=-0,02$ [95%CI: -0,06; 0,02], $p=ns$; $NNH_{8\text{ tyg.}}=na$) i swędzenia odbytu (Tehraninejad 2024: $OR=0,10$ [95%CI: 0,01; 1,97], $p=ns$; $RD=-0,04$ [95%CI: -0,08; 0,00], $p=ns$; $NNH_{8\text{ tyg.}}=na$);

- stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych związane było z istotnie statystycznie większą niż stosowanie progesteronu podawanego dopochwowo częstością występowania innego niż ciężkiego dyskomfortu sromu i pochwy (Lockwood 2014: OR=22,02 [95%CI: 1,29; 377,34], $p=0,03$; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], $p=0,002$; NNH_{10 tyg.}=33 [95%CI: 20; 93]) i innego niż ciężkiego świądu sromu i pochwy (Lockwood 2014: OR=24,19 [95%CI: 1,42; 412,22], $p=0,03$; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], $p=0,001$; NNH_{10 tyg.}=30 [95%CI: 19; 77]);
- w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych związane z istotnie statystycznie mniejszą częstością niż w grupie progesteronu podawanego dopochwowo obserwowano biegunkę inną niż ciężka (Lockwood 2014: OR=0,06 [95%CI: 0,003; 1,02], $p=0,05$; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], $p=0,07$; NNH_{10 tyg.}=na) oraz upławy (inne niż ciężkie Lockwood 2014: OR=0,19 [95%CI: 0,10; 0,35], $p<0,00001$; RD=-0,14 [95%CI: -0,18; -0,09], $p<0,00001$; NNH_{10 tyg.}=na; niezależnie od ciężkości Tehraninejad 2024: RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,01], $p=0,02$; NNH_{8 tyg.}=na);
- stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo związane było z porównywalną częstością występowania pozostałych innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych;
- w badaniu Lockwood 2014 w grupach progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo obserwowano zbliżone częstości występowania ciężkiego zespołu hiperstymulacji jajników (Lockwood 2014: OR=0,58 [95%CI: 0,17; 1,99], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], $p=ns$; NNH_{10 tyg.}=na).

Opracowania wtórne

Do przeglądu włączono 5 opracowań wtórnych (Conforti 2021, Dobliger 2016, Griesinger 2026, Kastora 2024, van der Linden 2015), w których przedstawiono porównanie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo u kobiet stosujących techniki wspomaganego rozrodu, wymagających wsparcia fazy lutealnej.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych jednoznacznie wskazują na **porównywalną skuteczność progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych i progesteronu podawanego dopochwowo** we wsparciu fazy lutealnej u kobiet w zakresie n.in. ciąż klinicznych, ciąż utrzymujących się i urodzeń żywych. Analizowane interwencje charakteryzowały się jednak **innym profilem bezpieczeństwa**. Całkowita częstość występowania innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych była podobna dla obu analizowanych interwencji. Dolegliwości żołądkowo-jelitowe i pochwy (swędzenie i dyskomfort) występowały częściej w przypadku stosowania progesteronu podawanego dopochwowo, natomiast reakcje skórne i podskórne częściej obserwowano w przypadku stosowania progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych (Conforti 2021).

Ocena efektywności praktycznej

W odnalezionych badaniach efektywności praktycznej (Aflatoonian 2021, Schütt 2021) wykazano, że progesteron podawany podskórnie i progesteron podawany dopochwowo wykazują zbliżoną skuteczność we wsparciu fazy lutealnej. W badaniach Aflatoonian 2021 i Schütt 2021 stwierdzono **brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach ciąż biochemicznych, ciąż klinicznych, ciąż trwających i żywych urodzeń**. Progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce 25 mg/dobę może dodatkowo skutecznie wspierać fazę lutealną u pacjentek z niskim stężeniem progesteronu (<10 ng/mL).

(Domirel 2023, Erden 2025), zapewniając wyniki porównywalne z obserwowanymi u kobiet o wyższych poziomach progesteronu. Wyniki badania Melo 2022 wskazują, że w określonych warunkach monoterapia dopochwowa może osiągać nieco wyższe wskaźniki żywych urodzeń i ciąż klinicznych, a także lepszą skuteczność implantacji, niż wyłączone stosowanie progesteronu podskórnego. Celem badania Melo 2022 była jednak ocena wpływu stężenia progesteronu na częstości żywych urodzeń, a zatem różnice obserwowane dla poszczególnych form podania progesteronu należy interpretować z ostrożnością, ponieważ mogą wynikać z różnic w zakresie charakterystyki porównywanych grup, protokołu leczenia lub ograniczonej liczebności grup.

Progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS

Analiza skuteczności

Analiza skuteczności progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodawanego do progesteronu podawanego dopochwowo w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo (w dwóch dawkach: 600 mg/d i 800 mg/d) we wsparciu fazy lutealnej u kobiet, u których samo podawanie progesteronu dopochwowego jest niewystarczające, na podstawie badania Oner 2025 wykazała:

- istotnie statystycznie wyższe odsetki ciąż klinicznych w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodawanego do progesteronu podawanego dopochwowo niż w obu analizowanych grupach progesteronu podawanego dopochwowo (600 mg/d: OR=3,86 [95%CI: 1,53; 9,75], p=0,004; RD=0,33 [95%CI: 0,12; 0,53], p=0,002; NNT_{7 tyg.}= 3 [95%CI: 1; 8]; 800 mg/d: OR=2,81 [95%CI: 1,13; 6,99], p=0,03; RD=0,25 [95%CI: 0,04; 0,46], p=0,02; NNT_{7 tyg.}= 4 [95%CI: 2; 25]);
- istotnie statystycznie większą częstość występowania ciąży biochemicznej w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodawanego do progesteronu podawanego dopochwowo niż w grupie progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 600 mg/d (OR=2,71 [95%CI: 1,05; 7,00], p=0,04; RD=0,22 [95%CI: 0,02; 0,43], p=0,03; NNT_{2 tyg.}=4 [95%CI: 2; 49] oraz porównywalną częstość w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodawanego do progesteronu podawanego dopochwowo i w grupie progesteronu podawanego dopochwowo w dawce 800 mg/d (OR=2,22 [95%CI: 0,86; 5,74], p=ns; RD=0,18 [95%CI: -0,03; 0,38], p=ns; NNT_{2 tyg.}=na);
- istotnie statystycznie wyższe odsetki żywych urodzeń w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodawanego do progesteronu podawanego dopochwowo niż w obu analizowanych grupach progesteronu podawanego dopochwowo (600 mg/d: OR=3,46 [95%CI: 1,38; 8,69], p=0,008; RD=0,30 [95%CI: 0,09; 0,51], p=0,005; NNT_{24 tyg.}=3 [95%CI: 1; 10]; 800 mg/d: OR=2,50 [95%CI: 1,02; 6,15], p=0,046; RD=0,22 [95%CI: 0,01; 0,44], p=0,04; NNT_{24 tyg.}=4 [95%CI: 2; 86]);
- porównywalną częstość występowania przedwczesnego poronienia w grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych dodawanego do progesteronu podawanego dopochwowo oraz w obu grupach progesteronu podawanego dopochwowo (600 mg/d: OR=0,38 [95%CI: 0,09; 1,60], p=ns; RD=-0,10 [95%CI: -0,24; 0,04], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na; 800 mg/d: OR=0,46 [95%CI: 0,11; 1,98], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,21; 0,06], p=ns; NNH_{12 tyg.}=na).

Analiza post-hoc poziomu progesteronu w trakcie badania wykazała, że poziom progesteronu w surowicy w dniu pomiaru bet-HCG (14 dni po transferze zarodków) był istotnie statystycznie wyższy w grupie progesteronu podawanego w postaci wstrzyknień podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo niż w obu grupach progesteronu podawanego dopochwowo (600 mg/d: MD=13,40 [95%CI: 10,50; 16,30], $p<0,00001$; 800 mg/d: MD=8,10 [95%CI: 4,52; 11,68], $p<0,00001$).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Oner 2025 nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo.

Ocena efektywności praktycznej

Dostępne dane wskazują, że zarówno progesteron dopochwowy, jak i jego połączenie z progesteronem podskórnym stosowane we wsparciu fazy lutealnej prowadzą do porównywalnych wyników reprodukcyjnych, w tym w zakresie ciąż biochemicznych, klinicznych, ciąż trwających oraz żywych urodzeń. W badaniach (Arik Alpcetin 2025, Alvarez 2021, Labarta 2022, Ozcan 2022, Yarali 2021, Yazbeck 2025) wykazano, że dodatkowe podskórne podanie progesteronu u pacjentek z niskim stężeniem progesteronu w surowicy pozwala na dodatkowe wsparcie fazy lutealnej, umożliwiając osiągnięcie wyników zbliżonych do pacjentek z wyższym wyjściowym stężeniem progesteronu. Dostępne dane jednoznacznie wskazują, że kluczowym elementem skutecznej suplementacji progesteronu we wsparciu fazy lutealnej jest indywidualizacja terapii w oparciu o stężenie progesteronu w surowicy.

12 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych (Prolutex®, [REDAKTOWANE]) u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej. W ramach analizy klinicznej przedstawiono porównanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej oraz progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych dodanego do progesteronu podawanego dopochwowo w porównaniu z progesteronem podawanym dopochwowo u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej, u których stosowanie produktów dopochwowych jest niewystarczające. Przedstawiono także badania oceniające efektywność praktyczną progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w populacji kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej.

Progesteron w postaci wstrzyknień podskórnych stanowi terapię o porównywalnej skuteczności co progesteron podawany dopochwowo m.in. w zakresie częstości występowania ciąż klinicznych, ciąż biochemicznych, ciąż utrzymujących się i urodzeń żywych. Stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknięcia podskórnego i dopochwowej było związane ze zbliżonymi częstościami wystąpienia utraty ciąży biochemicznej i przedwczesnego poronienia.

Profil bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych, pomimo porównywalnej częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych łącznie, jest różny od profilu dla progesteronu stosowanego dopochwowo, ze zwiększoną częstością podrażnień, bólu i obrzęku w miejscu podania, krwaka i stwardnienia w miejscu wstrzyknięcia oraz nadwrażliwości i podrażnienia skóry. Stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych związane jest jednak z mniejszą częstością niż stosowanie progesteronu podawanego dopochwowo dyskomfortu w miejscu podania i zapalenia pochwy.

W populacji kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej, u których stosowanie produktów dopochwowych jest niewystarczające, dodanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych do progesteronu podawanego dopochwowo poprawia wyniki względem podania dopochwowego zarówno w kontekście większej częstości ciąż klinicznych, jak i odsetka żywych urodzeń.

Badania efektywności praktycznej wykazały, że dodanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych do progesteronu podawanego dopochwowo (zindywidualizowane wsparcie fazy lutealnej), u kobiet z niskim stężeniem progesteronu w surowicy, prowadzi do odsetków żywych urodzeń podobnych do tych obserwowanych u kobiet z prawidłowym stężeniem progesteronu.

Podanie podskórne progesteronu zapewnia przewidywalną ekspozycję hormonalną i możliwość samodzielnego stosowania, co zwiększa akceptację terapii. Zindywidualizowane podejście i dostosowywanie terapii do optymalnych poziomów progesteronu w surowicy krwi jest rekomendowane przez polskie wytyczne z 2025 roku (PTMRIE 2025).

Wprowadzenie finansowania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych wypełni istotną lukę terapeutyczną w ramach preparatów refundowanych u kobiet, które nie mogą stosować produktów dopochwowych, nie tolerują ich lub u których ich stosowanie

jest niewystarczające, umożliwiając realizację standardu wsparcia fazy lutealnej zgodnie z aktualną wiedzą i powszechną praktyką medyczną.

Biorąc pod uwagę znaczenie wsparcia fazy lutealnej dla skuteczności leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu, udokumentowaną skuteczność i bezpieczeństwo progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych oraz fakt, że ta postać jest już powszechnie stosowana w pełnej odpłatności, wprowadzenie finansowania progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych jest w pełni uzasadnione.

Równość dostępu do terapii koniecznej klinicznie, wpisuje się w cele Programu Polityki Zdrowotnej „Leczenie niepłodności obejmujące procedury medycznie wspomaganej prokreacji, w tym zapłodnienie pozaustrojowe prowadzone w ośrodku medycznie wspomaganej prokreacji, na lata 2024-2028” (tj. zapewnienie równego dostępu do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego oraz zwiększenie skuteczności leczenia niepłodności) (PPZ niepłodność 2024-2028).

13 Aneks

13.1 Strategia wyszukiwania badań

Tab. 69. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 24.02.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Progesterone"[Mesh]	75 521
#2	Progesteron*[Title/Abstract]	100 536
#3	Lutein*[Title/Abstract]	47 140
#4	#1 OR #2 OR #3	166 233
#5	"Luteal Phase"[Mesh]	5 628
#6	Lutea*[Title/Abstract]	26 274
#7	#5 OR #6	27 417
#8	#4 AND #7	14 554
#9	"Injections, Subcutaneous"[Mesh]	43 660
#10	Subcutane*[Title/Abstract]	213 942
#11	SC[Title/Abstract]	75 470
#12	S.C.[Title/Abstract]	37 370
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	335 115
#14	#8 AND #13	580

Tab. 70. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 24.02.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'progesterone'/exp	122 369
#2	progesteron*:ab,ti	127 047
#3	lutein*:ab,ti	54 536
#4	#1 OR #2 OR #3	218 523
#5	'luteal phase'/exp	14 159
#6	lutea*:ab,ti	32 254
#7	#5 OR #6	35 056
#8	#7 AND #4	18 451
#9	'subcutaneous drug administration'/exp	109 258
#10	subcutane*:ab,ti	328 953
#11	sc:ab,ti	115 273
#12	s.c.:ab,ti	50 913
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	536 232
#14	#8 AND #13	1117

Tab. 71. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 24.02.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Progesterone] explode all trees	3 945
#2	progesteron*:ti,ab,kw	9 844
#3	lutein*:ti,ab,kw	5 682
#4	#1 OR #2 OR #3	15 492
#5	MeSH descriptor: [Luteal Phase] explode all trees	660
#6	lutea*:ti,ab,kw	3 874
#7	#5 OR #6	3 874
#8	#7 AND #4	1 826
#9	MeSH descriptor: [Injections, Subcutaneous] explode all trees	5 782
#10	subcutane*:ti,ab,kw	43 613
#11	SC:ti,ab,kw	18 547
#12	S.C.:ti,ab,kw	3 302
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	54 533
#13	#8 AND #13	224

Tab. 72. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 24.02.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH DESCRIPTOR Progesterone EXPLODE ALL TREES	66
#2	(progesteron*)	195
#3	(lutein*)	84
#4	#1 OR #2 OR #3	291
#5	MeSH DESCRIPTOR Luteal Phase EXPLODE ALL TREES	13
#6	(lutea*)	54
#7	#5 OR #6	54
#8	#7 AND #4	24
#9	MeSH DESCRIPTOR Injections, Subcutaneous EXPLODE ALL TREES	127
#10	(subcutane*)	697
#11	(SC)	458
#12	(S.C.)	0
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	1 154
#14	#8 AND #13	0

13.2 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 73. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: • populację, • interwencję, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategię wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocenę ryzyka błędów. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,

Ocena jakości badań wtórnych
• uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: • co najmniej dwóch badaczy osiągnięto konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

Ocena jakości badań wtórnych
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: - nieukrytej alokacji, oraz - braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: - sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz - selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: - czynników zakłócających, oraz - błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: - metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz - selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: - stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz - badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz

osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

13.3 Arkusz oceny wg skali Jadad

Tab. 74. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
		Suma (max 5)		

13.4 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,

- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

13.5 Spis badań włączonych

Tab. 75. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1	Baker 2014	Baker VL, Jones CA, Doody K, Foulk R, Yee B, Adamson GD, Cometti B, DeVane G, Hubert G, Trevisan S, Hoehler F, Jones C, Soules M. A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization. <i>Hum Reprod.</i> 2014 Oct 10;29(10):2212-20. doi: 10.1093/humrep/deu194.
2	Lockwood 2014	Lockwood G, Griesinger G, Cometti B; 13 European Centers. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a noninferiority randomized controlled study. <i>Fertil Steril.</i> 2014 Jan;101(1):112-119.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.010.
3	Salehpour 2021	Salehpour S, Saharkhiz N, Nazari L, Sobhaneian A, Hosseini S. Comparison of Subcutaneous and Vaginal Progesterone Used for Luteal Phase Support in Patients Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles. <i>JBRA Assist Reprod.</i> 2021 Apr 27;25(2):242-245. doi: 10.5935/1518-0557.20200090.
4	Tehraninejad 2024	Tehraninejad ES, Alizadeh S, Nekoo EA, Zargarzadeh N, Shariat M, Haghollahi F, Tarafdari A, Parsaei M. Comparing the outcomes of in-vitro fertilization in patients receiving vaginal, subcutaneous, and intramuscular progesterone for luteal phase support: a three-armed randomized controlled trial. <i>BMC Womens Health.</i> 2024 Sep 2;24(1):481. doi: 10.1186/s12905-024-03337-z.
5	Oner 2025	Oner G, Karaman E, Kulular B, Dadas Y, Doganay HN. Comparison of Different Progesterone Protocols for Luteal Support in Frozen-Thawed Embryo Transfer Preparation. <i>Biomedicines.</i> 2025 Oct 13;13(10):2487. doi: 10.3390/biomedicines13102487.
Opracowania wtórne		
1	Conforti 2021	Conforti A, Carbone L, Iorio GG, Cariati F, Bagnulo F, Marrone V, Strina I, Alviggi C. Luteal Phase Support Using Subcutaneous Progesterone: A Systematic Review. <i>Front Reprod Health.</i> 2021 Aug 6;3:634813. doi: 10.3389/frph.2021.634813.
2	Doblinger 2016	Doblinger J, Cometti B, Trevisan S, Griesinger G. Subcutaneous Progesterone Is Effective and Safe for Luteal Phase Support in IVF: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Phase III Trials. <i>PLoS One.</i> 2016 Mar 18;11(3):e0151388. doi: 10.1371/journal.pone.0151388.
3	Griesinger 2026	Griesinger G, Wang Q, Labarta E, Li R, Manipalviratn S, Murdia K, Pabuccu E, Kahler E. Network meta-analysis of progestogen administration routes for luteal phase support in fresh embryo transfer IVF cycles. <i>Reprod Biomed Online.</i> 2026 Feb;52(2):105206. doi: 10.1016/j.rbmo.2025.105206.
4	Kastora 2024	Kastora SL, Gkova G, Stavridis K, Balachandren N, Kastoras A, Karakatsanis A, Mavrelos D. Comparison of luteal support protocols in fresh IVF/ICSI cycles: a network meta-analysis. <i>Sci Rep.</i> 2024 Jun 24;14(1):14492. doi: 10.1038/s41598-024-64804-z.
5	van der Linden 2015	van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2015 Jul 7;2015(7):CD009154. doi: 10.1002/14651858.CD009154.pub3.
Badania efektywności praktycznej		

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Aflatoonian 2021	Aflatoonian A, Mohammadi B. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone for luteal-phase support in frozen-thawed embryo transfer: A cross-sectional study. <i>Int J Reprod Biomed.</i> 2021 Feb 21;19(2):115-120.
2	Domirel 2023	Demirel C, Özcan P, Tülek F, Timur HT, Pasin Ö. Initiating luteal phase support with sc progesterone based on low serum progesterone on the transfer day in true natural cycle frozen embryo transfers. <i>Front Endocrinol (Lausanne).</i> 2023 Oct 23;14:1278042. doi: 10.3389/fendo.2023.1278042.
3	Erden 2025	Erden M, Mumusoglu S, Ozbek IY, Ince O, Esteves SC, Humaidan P, Yarali H. Exogenous progesterone rescue in patients with low mid-luteal serum progesterone levels undergoing true natural vitrified-warmed blastocyst transfer. <i>J Assist Reprod Genet.</i> 2025 Jan;42(1):221-229. doi: 10.1007/s10815-024-03309-0.
4	Melo 2022	Melo P, Wood S, Petsas G, Chung Y, Easter C, Price MJ, Fishel S, Khairy M, Kingsland C, Lowe P, Rajkhowa M, Sephton V, Pandey S, Kazem R, Walker D, Gorodeckaja J, Wilcox M, Gallos I, Tozer A, Coomarasamy A. The effect of frozen embryo transfer regimen on the association between serum progesterone and live birth: a multicentre prospective cohort study (ProFET). <i>Hum Reprod Open.</i> 2022 Nov 28;2022(4):hoac054. doi: 10.1093/hropen/hoac054.
5	Schütt 2021	Schütt M, Nguyen TD, Kalff-Suske M, Wagner U, Macharey G, Ziller V. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization: A retrospective analysis from daily clinical practice. <i>Clin Exp Reprod Med.</i> 2021 Sep;48(3):262-267.
6	Arik Alpcetin 2025	Arik Alpcetin SI, Ince O, Akcay B, Cevher Akdulum MF, Demirdag E, Erdem A, Erdem M. Comparison of Individualized Rescue Luteal Phase Support Strategies with Vaginal and Combined Vaginal & Subcutaneous Progesterone Administration in Artificial Frozen-Thawed Blastocyst Embryo Transfer Cycles Based on Serum Progesterone levels. <i>Front Endocrinol (Lausanne).</i> 2025 Jan 17;15:1503008.
7	Alvarez 2021	Álvarez M, Gaggiotti-Marre S, Martínez F, Coll L, García S, González-Foruria I, Rodríguez I, Parriego M, Polyzos NP, Coroleu B. Individualised luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles based on serum progesterone levels: a prospective cohort study. <i>Hum Reprod.</i> 2021 May 17;36(6):1552-1560. doi: 10.1093/humrep/deab031.
8	Bozdog 2025	Bozdog G, Boynukalin FK, Demir B, Gültomruk M, Bahceci M. The assessment of demographic features, follicular phase parameters, and luteal support in mild stimulation frozen embryo transfer cycles for optimal ongoing pregnancy outcome. <i>Gynecol Endocrinol.</i> 2025 Dec 31;42(1):2604865. doi: 10.1080/09513590.2025.2604865.
9	Gonzalez-Foruria 2023	González-Foruria I, García S, Álvarez M, Racca A, Hernández M, Polyzos NP, Coroleu B. Elevated serum progesterone levels before frozen embryo transfer do not negatively impact reproductive outcomes: a large retrospective cohort study. <i>Fertil Steril.</i> 2023 Sep;120(3 Pt 2):597-604. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.04.038.
10	Labarta 2022	Labarta E, Mariani G, Rodríguez-Varela C, Bosch E. Individualized luteal phase support normalizes live birth rate in women with low progesterone levels on the day of embryo transfer in artificial endometrial preparation cycles. <i>Fertil Steril.</i> 2022 Jan;117(1):96-103. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.040.
11	Ozcan 2022	Ozcan P, Cetin C, Okten B, Tanoglu FB, Taha HS, Pasin O, Ficicioglu C. The importance of serum progesterone concentration at embryo transfer day and effect of rescue additional progesterone during programmed artificial

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		frozen embryo transfer cycles. Reprod Biomed Online. 2022 Oct;45(4):785-792. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.05.023.
12	Ozmen 2025	Ozmen S, Ozer G, Duzguner INB, Sahin Y, Kahraman S. Comparison of three luteal phase support in cases with modified natural cycles cases undergoing euploid blastocyst transfers -Clinical trial. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2025 Sep;54(7):102990. doi: 10.1016/j.jogoh.2025.102990.
13	Ramos 2021	Ramos NN, Pirtea P, Benammar A, Ziegler D, Jolly E, Frydman R, Poulain M, Ayoubi JM. Is there a link between plasma progesterone 1-2 days before frozen embryo transfers (FET) and ART outcomes in frozen blastocyst transfers? Gynecol Endocrinol. 2021 Jul;37(7):614-617. doi: 10.1080/09513590.2020.1825669.
14	Sachs-Guedj 2025	Sachs-Guedj N, Coroleu B, Álvarez M, García Martínez S, Polyzos NP. Serum progesterone concentrations and subcutaneous progesterone supplementation in endometriosis: artificial-cycle frozen embryo transfer. Reprod Biomed Online. 2025 Dec;51(6):105107. doi: 10.1016/j.rbmo.2025.105107.
15	Yarali 2021	Yarali H, Polat M, Mumusoglu S, Ozbek IY, Erden M, Bozdag G, Humaidan P. Subcutaneous luteal phase progesterone rescue rectifies ongoing pregnancy rates in hormone replacement therapy vitrified-warmed blastocyst transfer cycles. Reprod Biomed Online. 2021 Jul;43(1):45-51.
16	Yazbeck 2025	Yazbeck C, Olivennes F, Kazdar N, Pietin-Vialle C, Gricourt S. Effect of a luteal phase rescue protocol on live birth rates in frozen embryo transfer cycles. Front Reprod Health. 2025 Sep 30;7:1547939. doi: 10.3389/frph.2025.1547939.

13.6 Spis badań wykluczonych

Tab. 76. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne		
1	Kao TC, Tu YA, Yang PK, Huang CC, Yang JH, Chen SU, Chao KH. Clinical use of aqueous subcutaneous progesterone compared with vaginal progesterone as luteal support in in vitro fertilization: A randomized controlled study in Taiwan. Taiwan J Obstet Gynecol. 2022 Sep;61(5):863-867. doi: 10.1016/j.tjog.2021.10.010.	Niewłaściwa populacja (kobiety z Taiwanu)
Opracowania wtórne		
1	Balachandren N, Veeramani M, Suriyakumar S, Wiley S, Mavrelos D, Yasmin E, Kastora SL. Comparison of Luteal Support Protocols in Frozen IVF/ICSI Cycles: A Network Meta-Analysis. BJOG. 2025 Aug;132(9):1187-1201. doi: 10.1111/1471-0528.18172.	Niewłaściwa interwencja
2	Griesinger G, Trevisan S, Cometti B. Endometrial thickness on the day of embryo transfer is a poor predictor of IVF treatment outcome. Hum Reprod Open. 2018 Jan 29;2018(1):hox031. doi: 10.1093/hropen/hox031.	Brak cech przeglądu systematycznego
3	Mohammed A, Woad KJ, Mann GE, Craigon J, Raine-Fenning N, Robinson RS. Evaluation of progestogen supplementation for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. 2019 Sep;112(3):491-502.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.021.	Brak cech przeglądu systematycznego
4	Salang L, Teixeira DM, Solà I, Sothornwit J, Martins WP, Bofill Rodriguez M, Lumbiganon P. Luteal phase support for women trying to conceive by intrauterine insemination or sexual intercourse. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Aug 24;8(8):CD012396. doi: 10.1002/14651858.CD012396.pub2.	Brak informacji o dawce progesteronu SC, analiza na podstawie 1 posteru konferencyjnego (brak dostępu)
5	Tomic V, Kasum M, Vucic K. The role of luteal support during IVF: a qualitative systematic review. Gynecol Endocrinol. 2019 Oct;35(10):829-834. doi: 10.1080/09513590.2019.1603288.	Brak przedstawienia wyników dla porównania progesteronu SC i progesteronu VS
6	Wang NF, Bungum L, Skouby SO. What is the optimal luteal support in assisted reproductive technology? Horm Mol Biol Clin Investig. 2021 Feb 22;43(2):225-233. doi: 10.1515/hmbci-2020-0081.	Brak cech przeglądu systematycznego
7	Wu H, Zhang S, Lin X, Wang S, Zhou P. Luteal phase support for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection fresh cycles: a systematic review and network meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2021 Jul 6;19(1):103. doi: 10.1186/s12958-021-00782-5.	Brak przedstawienia wyników dla porównania progesteronu SC i progesteronu VS
Efektywność praktyczna		
1	Baklakova, A. A., et al. (2023). "Efficacy of different forms of gestagens for luteal phase support in IVF protocols. A retrospective study." Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii 22(4): 24-30.	Niewłaściwy język publikacji (rosyjski)
2	Buhl Borgstrøm M, Willum Adrian S, Nøhr B, Peters Michaelsen M, Cæcilie Nielsen L, Bruun Gyldenvang M, Schiøler Kesmodel U. Patient attitudes towards and satisfaction with subcutaneous injection of progesterone versus vaginal administration in assisted reproductive	Niewłaściwa populacja (<20 kobiet)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	technology treatment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2023 Aug;287:1-7.	
3	Di Guardo F, Midassi H, Racca A, Tournaye H, De Vos M, Blockeel C. Luteal Phase Support in IVF: Comparison Between Evidence-Based Medicine and Real-Life Practices. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Aug 18;11:500.	Brak wyników dla ocenianych punktów końcowych
4	Labarta E, Rodríguez-Varela C, Salvalada-Mateu M, Kohls G, Bosch E. Luteal phase support using micronized vaginal progesterone as pessaries or capsules in artificial cycles: is there any difference? Reprod Biomed Online. 2024 May;48(5):103638. doi: 10.1016/j.rbmo.2023.103638.	Brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji (progesteron SC +/- progesteron VS)
5	Turgut EN, Boynukalin FK, Gültomruk M, Yarkiner Z, Bahçeci M. Comparison of intramuscular versus subcutaneous aqueous progesterone for luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles. Turk J Obstet Gynecol. 2020 Dec;17(4):240-246.	Niewłaściwa dawka progesteronu podawanego podskórnie (25 mg 2xd)
6	Venturella R, Miele G, Cefali K, Lico D, D'Alessandro P, Arduino B, Di Cello A, Zullo F, Di Carlo C. Subcutaneous Progesterone for Endometrial Polyps in Premenopausal Women: A Preliminary Retrospective Analysis. J Minim Invasive Gynecol. 2019 Jan;26(1):143-147.	Niewłaściwa populacja i cel badania (leczenie polipów endometrium)
7	Vidal A, Dhakal C, Werth N, Weiss JM, Lehnick D, Kohl Schwartz AS. Supplementary dydrogesterone is beneficial as luteal phase support in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles compared to micronized progesterone alone. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Mar 13;14:1128564. doi: 10.3389/fendo.2023.1128564.	Niewłaściwa populacja (<20 kobiet stosujących progesteron SC)
8	Yarali H, Mumusoglu S, Polat M, Erden M, Ozbek IY, Esteves SC, Humaidan P. Comparison of the efficacy of subcutaneous versus vaginal progesterone using a rescue protocol in vitrified blastocyst transfer cycles. Reprod Biomed Online. 2023 Sep;47(3):103233.	Niewłaściwa dawka progesteronu podawanego podskórnie (25 mg 2xd)

13.7 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

BADANIA PIERWOTNE

Tab. 77. Krytyczna ocena badania Baker 2014.

Baker 2014					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	8 klinik leczenia niepłodności w USA	Kobiety z niepłodnością w wieku 18-42 lata, planujące procedurę zapłodnienia in vitro z ICSI lub bez niego	- Progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych (Prolutex) 25 mg/d, N=400, - Progesteron podawany dopochwowo (Endometrin) 100 mg/2xd, N=400.	- ciąża utrzymująca się w 10 tygodniu po rozpoczęciu leczenia progesteronem (12 tydzień ciąży); - ciąża kliniczna (6-7 tydzień ciąży); - początkowy pozytywny wynik beta-hCG w surowicy; - urodzenia żywe; - zabranie dziecka do domu; - implantacja zarodka; - utrata ciąży biochemicznej (pozytywny wynik beta-hCG bez rozwoju pęcherzyka ciążowego); - przedwczesne poronienie (utrata ciąży do 12. tygodnia ciąży po potwierdzeniu ciąży klinicznej z czynnością serca płodu w 6.-7. tygodniu ciąży); - zdarzenia niepożądane; - stosowanie leków towarzyszących.	Jadad: 3 AOTMiT: IIA
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
- kobiety z niepłodnością, planujące zapłodnienie in vitro z ICSI lub bez; - wiek 18-42 lata; - BMI ≤ 30 kg/m²; - mniej niż trzy wcześniejsze ukończone cykle wspomaganego rozrodu (ART); - wyjściowe (dni 2-3) stężenie FSH ≤ 15 IU/l i estradiolu ≤ 80 pg/ml; - prawidłowa jama macicy, potwierdzona niedawno wykonaną histeroskopią, sonohisterografią lub histerosalpingografią;			- mięśniaki lub polipy śródściennne o średnicy 0,1 cm zniekształcające jamę, które nie zostały usunięte przed rozpoczęciem cyklu; - endometrioza w stadium III lub IV; - nieleczony wodniak jajowodu; - wcześniejsza słaba odpowiedź na stymulację gonadotropinami skutkującą anulowaniem cyklu ART; - nawracające poronienia zdefiniowane jako trzy lub więcej samoistnych poronień po rozwinięciu się pęcherzyka ciążowego w badaniu USG przezpochwowym; - oocyty pobrane od dawczyń; - rozmrożone zarodki; - nosicielka ciążowa;		

Baker 2014	
pobranie co najmniej trzech oocytów i zaplanowanie przez pacjentkę transferu świeżego zarodka.	- diagnostyka genetyczna lub badania przesiewowe przed implantacją; - suplementacja estrogenem w fazie lutealnej; - nieleczona choroba tarczycy, choroba nadnerczy lub choroba zakrzepowo-zatorowa.
Komentarz:	

Tab. 78. Krytyczna ocena badania Lockwood 2014.

Lockwood 2014					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	13 ośrodków w Europie	Kobiety z niepłodnością w wieku 18-42 lata, planujące procedurę zapłodnienia in vitro z ICSI lub bez niego	• Progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych (Prolutex) 25 mg/d, N=339, • Progesteron podawany dopochwowo (Crinone; żel) 90 mg/d, N=344.	• ciąża utrzymująca się w 10 tygodniu po rozpoczęciu leczenia progesteronem, • implantacja zarodka (liczba pęcherzyków ciążowych podzielona przez liczbę transferowanych zarodków na pacjentkę); • pozytywny wynik beta-hCG; • ciąża kliniczna (obecność jednego lub więcej pęcherzyków ciążowych wykrytych w badaniu USG wykonanym 4 tygodnie po transferze zarodka); • utrata ciąży biochemicznej (wzrost stężenia b-hCG bez dalszych dowodów na obecność pęcherzyka ciążowego w badaniu USG); • przedwczesne poronienie (utrata ciąży do 12. tygodnia ciąży po potwierdzeniu implantacji zarodka w badaniu USG); • wskaźnik porodów; • urodzenia żywe; • stan noworodka; • zdarzenia niepożądane.	Jadad: 3 AOTMiT: IIA
Kryteria włączenia:				Kryteria wykluczenia	
• kobiety z niepłodnością, planujące zapłodnienie in vitro z ICSI lub bez; • wiek 18-42 lata; • BMI ≤30 kg/m²; • mniej niż trzy wcześniejsze ukończone cykle wspomaganego rozrodu (ART); • wyjściowe (dni 2-3) stężenie FSH≤15 IU/l i estradiolu ≤80 pg/ml; • prawidłowa jama macicy, potwierdzona niedawno wykonaną histeroskopią, sonohisterografią lub histerosalpingografią; • pobranie co najmniej trzech oocytów i zaplanowanie przez pacjentkę transferu świeżego zarodka.				• mięśniaki śródściennne zniekształcające jamę; • endometrioza w stadium III lub IV; • wodniak jajowodu; • wcześniejsza słaba odpowiedź w wywiadzie; • nawracające poronienia; • choroba nadnerczy lub tarczycy; • choroba lub zaburzenie zakrzepowo-zatorowe.	
Komentarz:					

Tab. 79. Krytyczna ocena badania Salehpour 2021.

Salehpour 2021					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	1 ośrodek w Iranie	Kobiety w wieku 20-40 lat po mikroiniekcji plemnika do komórki jajowej (ICSI)	- Progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych (Prolutex) 25 mg/d, N=100,* - Progesteron globulki dopochwowe (Cyclogest) 400 mg 2xd, N=100.	- ciąża kliniczna; - ciąża biochemiczna; - ciąża utrzymująca się; - przedwczesne poronienie; - tolerancja; - satysfakcja pacjentki	Jadad: 2 AOTMIT: IIA
Kryteria włączenia:			Kryteria wykluczenia		
- kobiety, które poddano leczeniu metodą ICSI w świeżym cyklu; - wiek 20-40 lat; - prawidłowa grubość endometrium (7-12 mm) w dniu transferu zarodka; - brak patologii endometrium w momencie włączenia do badania.			- zaawansowana endometrioza; - zrosty w przewodach miednicy mniejszej; - historia wcześniejszych niepowodzeń ICSI.		
Komentarz:					
* 3 uczestniczki zostały wykluczone z analizy z uwagi na reakcję na lek;					

Tab. 80. Krytyczna ocena badania Tehraninejad 2024.

Tehraninejad 2024.					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	1 ośrodek w Iranie	Kobiety z niepłodnością w wieku 18-42 lata, kwalifikujące się do zapłodnienia pozaustrojowego in vitro (IVF) z możliwością transferu zamrożonych zarodków	- Progesteron podawany dopochwowo (Cyclogest) 400 mg/2xd N=100, - Progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych (Prolutex) 25 mg/d, N=102, - Progesteron podawany domięśniowo, 50 mg/d, N=108.	- ciąża biochemiczna (beta-hCG>50IU/ml 2 tygodnie po transferze zarodka); - ciąża kliniczna (pęcherzyki ciążowe zidentyfikowane za pomocą badania ultrasonograficznego cztery tygodnie po transferze u uczestniczek z dodatnim wynikiem ciąży biochemicznej) - ciąża mnoga (implantacja więcej niż jednego zarodka); - ciąża pozamaciczna (implantacja poza macicą); - poronienie samoistne (strata ciąży po potwierdzeniu USG); - zdarzenia niepożądane związane z podaniem progesteronu (miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz działania niepożądane globulek dopochwowych, takie jak podrażnienie, stan zapalny, swędzenie, upławy i krwawienie); - satysfakcja pacjentki.	Jadad: 3 AOTMiT: IIA
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
- kobiety z niepłodnością, kwalifikujące się do zapłodnienia in vitro z możliwością zastosowania transferu zamrożonych zarodków; - wiek 18-42 lata; - mniej niż 3 wcześniejsze transfery zarodków; - wyjściowy poziom hormonu folikulotropowego poniżej 15 mIU/ml; - wskaźnik masy ciała (BMI) poniżej 30 kg/m²; - brak zgłoszonych nieprawidłowości macicy lub azoospermii u partnerów.			- odmowa udziału w badaniu; - brak znajomości języka perskiego; - w wywiadzie: ciężka endometrioza, mięśniaki podśluzówkowe, niekontrolowane zaburzenia nadnerczy lub tarczycy, choroby zakrzepowo-zatorowe, wodniak jajowodu, nawracające poronienia lub nawracające niepowodzenia implantacji w poprzednich cyklach zapłodnienia in vitro; - preimplantacyjna diagnostyka genetyczna w celu oceny jakości zarodka; - brak uczestniczenia w badaniach kontrolnych po otrzymaniu przepisanego leczenia.		
Komentarz:					
-					

Tab. 81. Krytyczna ocena badania Oner 2025.

Oner 2025					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	2 ośrodki w Turcji	Kobiety poniżej 35 roku życia z niepłodnością poddawane zastępczej terapii hormonalnej podczas transferu zamrożonych zarodków	• Progesteron podawany dopochwowo 600 mg/d, N=40, • Progesteron podawany dopochwowo 800 mg/d, N=40, • Progesteron podawany dopochwowo 600 mg/d + progesteron podawany domięśniowo 50 mg/d, N=40, • Progesteron podawany dopochwowo 600 mg/d + progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych 25 mg/d, N=40, • Progesteron podawany dopochwowo 600 mg/d + dydrogesteron podawany doustnie 30 mg/d, N=40.	• ciąża kliniczna (obecność wewnątrzmacicznego pęcherzyka ciążowego z aktywnością serca w badaniu USG w 7. tygodniu ciąży), • urodzenia żywe (urodzenie żywego dziecka w 24. tygodniu lub później), poziom progesteronu w surowicy mierzony w 10., 15. dniu oraz w dniu transferu zarodka, • ciąża biochemiczna (poziom beta-hCG 14. dnia po transferze zarodka), • przedwczesne poronienie (utrata ciąży następująca przed 12. tygodniem ciąży).	Jadad: 3 AOTMiT: IIA
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
• wiek <35 roku życia, • kobiety z niewyjaśnioną niepłodnością, planujące transfer zarodków, • grubość endometrium ≥8 mm po 10 dniach stosowania doustnego walerianianu estradiolu (6 mg/d), • stężenie progesteronu <1,5 ng/ml po podaniu estradiolu.			• nieprawidłowości macicy, • zaburzenia endokrynologiczne, takie jak dysfunkcja tarczycy lub zespół policystycznych jajników (PCOS), • więcej niż trzy wcześniejszymi nieudane próby transferu zarodka, • jakiegokolwiek przeciwwskazania do terapii progesteronem.		
Komentarz:					

OPRACOWANIA WTÓRNE

Tab. 82. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Conforti 2021.

Conforti 2021				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny	Badania RCT (preferowane), kliniczno-kontrolne i kohortowe.	Kobiety wymagające wsparcia fazy lutealnej podczas IVF lub IUI	Progesteron podawany podskórnie	• brak danych
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
Medline, ISI Web of Knowledge, EMBASE z data odcięcia listopad 2020 r.			9 badań, w tym Baker 2014 i Lockwood 2014	

Tab. 83. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Dobliger 2016.

Dobliger 2016				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Opublikowane i nieopublikowane badania RCT z lat 2014-2016	Kobiety wymagające wsparcia fazy lutealnej podczas IVF	Progesteron podskórny vs progesteron dopochwowy	• odsetek ciąż trwających >10 tyg., • odsetek żywych urodzeń, • rozwój zespołu hiperstymulacji jajników
Przeszukane bazy danych, data odcięcia				Włączone badania
the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, NIH Clinical Trials registry, Google Scholars z datą odcięcia styczeń 2016 r.				2 badania: Baker 2014 i Lockwood 2014

Tab. 84. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Griesinger 2026.

Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT z jednoznacznym opisem wyników ciąży klinicznej. Recenzowane, pełne teksty publikacji.	Kobiety wymagające wsparcia fazy lutealnej w cyklu IVF z transferem świeżych zarodków	Progestageny w różnej formie podania, w tym m.in. podskórnie, dopochwowo, domięśniowo i doustnie lub placebo	• odsetek ciąż klinicznych
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
BIOSIS, Embase, MEDLINE, AdisInsight: Safety Reports, Allied and Complementary Medicine, BIOSIS Previews, EMCare, and International Pharmaceutical Abstracts, ToxFile z datą odcięcia grudzień 2022			33 badania, z czego 24 włączone do metaanalizy, w tym badania Baker 2014 i Lockwood 2014	

Tab. 85. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Kastora 2024.

Kastora 2024				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT, niezależnie od zaślepienia	Kobiety wymagające wsparcia fazy lutealnej w cyklu IVF/ICSI z transferem świeżych zarodków	Interwencje farmakologiczne stosowane we wsparciu fazy lutealnej, w tym progesteron podawany podskórnie	• ciąża kliniczna • urodzenia żywe, • ciąża biochemiczna, • przedwczesne poronienia, • ciąża mnoga, • rozwój zespołu hiperstymulacji jajników
Przeszukane bazy danych, data odcięcia				Włączone badania
Embase (OVID), MEDLINE (OVID), GlobalHealth (Archive), GlobalHealth, Health and Psychosocial Instruments, Maternity & Infant Care Database (MIDIRS), APA PsycTests, ClinicalTrials.gov, CENTRAL, Web of Science, Scopus and HMC Health Management Information Consortium oraz dwa rejestry prospektywne: MedRxiv i Research Square z data odcięcia do 1 sierpnia 2023 r.				76 badań RCT, w tym badania Baker 2014 i Lockwood 2014

Tab. 86. Krytyczna ocena opracowania wtórnego van der Linden 2015.

van der Linden 2015				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny	Badania RCT (wykluczono badania dotyczące wsparcia fazy lutealnej z wykorzystaniem inseminacji domacicznej [IUI])	Kobiety z obniżoną płodnością poddane ART, w tym IVF lub ICSI	Interwencje farmakologiczne stosowane we wsparciu fazy lutealnej, w tym progesteron podawany podskórnie	• urodzenia żywe, • ciąża kliniczna, • przedwczesne poronienia, • ciąża mnoga, • rozwój zespołu hiperstymulacji jajników.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MDSG Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL, Database of Abstracts of Reviews of Elects (DARE) z data odcięcia do 5 sierpnia 2015 r.			92 badania RCT, w tym 2 badania porównujące progesteron SC i VS (Baker 2014 i Lockwood 2014)	

13.8 Refundowane technologie medyczne

Tab. 87. Refundowane preparaty progesteronu* (Obwieszczenie MZ).

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Cyclogest, glob. dopochwowe, 400 mg	15 szt.	05909991550004	49,30	53,24	56,44	67,61	67,61	ryczałt	7,11
Cyclogest, glob. dopochwowe, 400 mg**	15 szt.	05907594032521	50,00	54,00	57,24	68,41	68,41	ryczałt	7,11
Luteina, tabl. dopochwowe, 100 mg	30 szt.	05909991076207	48,00	51,84	54,95	62,69	34,20	ryczałt	28,85
Luteina, tabl. dopochwowe, 100 mg	60 szt.	05909991103231	96,00	103,68	109,90	121,07	68,41	ryczałt	53,79
Luteina, tabl. dopochwowe, 200 mg	30 szt.	05909991076238	81,60	88,13	93,42	104,59	68,41	ryczałt	38,96
Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg	30 szt.	05909990569380	24,00	25,92	27,48	32,51	17,10	ryczałt	16,75
Luteina 50, tabl. podjęzykowe, 50 mg	30 szt.	05906414002355	12,90	13,93	14,76	16,71	5,13	ryczałt	13,30
Utrogestan, kaps. dopochwowe, miękkie, 200 mg	15 szt.	05909991483609	29,00	31,32	33,20	40,94	34,20	ryczałt	10,30
Utrogestan, kaps. dopochwowe, miękkie, 200 mg	15 szt.	05909991401450	30,00	32,40	34,34	42,08	34,20	ryczałt	11,44
Utrogestan, kaps. dopochwowe, miękkie, 300 mg	15 szt.	05909991518004	37,40	40,39	42,81	52,55	51,31	ryczałt	6,57

* refundowane w ramach grupy limitowej „65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo” we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: 1) profilaktyka i wspomaganie leczenia ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym dla Cyclogest® glob. dopochwowe 400 mg i Utrogestan® kaps. dopochwowe miękkie 300 mg oraz profilaktyka i wspomaganie leczenia ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym, w przypadkach innych niż określone w ChPL dla Utrogestan® kaps. dopochwowe miękkie 200 mg oraz Luteina® tabl. dopochwowe 50, 100 i 200 mg; ** podstawa limitu w grupie.

13.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 88. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczaniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	13.5	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 5.2	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.5	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	13.1	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 5.2	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	7.2.4	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 5.2	Analiza kliniczna zawiera porównanie z technologią opcjonalną.
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych stosowanego u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej (diagram QUOROM/PRISMA).	36
Ryc. 2. Chorzy, którzy ukończyli badania/ukończyli badania zgodnie z protokołem (OR). .	62
Ryc. 3. Chorzy, którzy ukończyli badania/ukończyli badania zgodnie z protokołem (RD). .	62
Ryc. 4. Analiza skuteczności - ciąża kliniczna: progesteron SC vs progesteron VS (OR).	69
Ryc. 5. Analiza skuteczności - ciąża kliniczna: progesteron SC vs progesteron VS (RD).	69
Ryc. 6. Analiza skuteczności - ciąża biochemiczna: progesteron SC vs progesteron VS (OR).	70
Ryc. 7. Analiza skuteczności - ciąża biochemiczna: progesteron SC vs progesteron VS (RD).	70
Ryc. 8. Analiza skuteczności - ciąża utrzymująca się: progesteron SC vs progesteron VS (OR).	71
Ryc. 9. Analiza skuteczności - ciąża utrzymująca się: progesteron SC vs progesteron VS (RD).	71
Ryc. 10. Analiza skuteczności - ciąża mnoga: progesteron SC vs progesteron VS (OR).	72
Ryc. 11. Analiza skuteczności - ciąża mnoga: progesteron SC vs progesteron VS (RD).	72
Ryc. 12. Analiza skuteczności - utrata ciąży biochemicznej: progesteron SC vs progesteron VS (OR).	72
Ryc. 13. Analiza skuteczności - utrata ciąży biochemicznej: progesteron SC vs progesteron VS (RD).	72
Ryc. 14. Analiza skuteczności - przedwczesne poronienie: progesteron SC vs progesteron VS (OR).	74
Ryc. 15. Analiza skuteczności - przedwczesne poronienie: progesteron SC vs progesteron VS (RD).	74
Ryc. 16. Analiza skuteczności - urodzenia żywe: progesteron SC vs progesteron VS (OR). .	74
Ryc. 17. Analiza skuteczności - urodzenia żywe: progesteron SC vs progesteron VS (RD). .	74
Ryc. 18. Analiza skuteczności - zabranie dziecka do domu: progesteron SC vs progesteron VS (OR).	75
Ryc. 19. Analiza skuteczności - zabranie dziecka do domu: progesteron SC vs progesteron VS (RD).	75
Ryc. 20. Analiza skuteczności - satysfakcja uczestniczek w badaniu Lockwood 2014: progesteron SC vs progesteron VS (OR).	76
Ryc. 21. Analiza skuteczności - satysfakcja uczestniczek w badaniu Lockwood 2014: progesteron SC vs progesteron VS (RD).	77
Ryc. 22. Analiza skuteczności - satysfakcja uczestniczek w badaniu Salehpour 2021: progesteron SC vs progesteron VS (OR).	77
Ryc. 23. Analiza skuteczności - satysfakcja uczestniczek w badaniu Salehpour 2021: progesteron SC vs progesteron VS (RD).	77

Ryc. 24. Analiza skuteczności - satysfakcja uczestniczek w badaniu Tehraninejad 2024: progesteron SC vs progesteron VS (OR).....	78
Ryc. 25. Analiza skuteczności - satysfakcja uczestniczek w badaniu Tehraninejad 2024: progesteron SC vs progesteron VS (RD).....	78
Ryc. 26. Analiza skuteczności - ocena leczenia w badaniu Lockwood 2014: progesteron SC vs progesteron VS (OR).....	79
Ryc. 27. Analiza skuteczności - ocena leczenia w badaniu Lockwood 2014: progesteron SC vs progesteron VS (RD).....	79
Ryc. 28. Analiza skuteczności - ciąża kliniczna: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 mg/d (OR).....	82
Ryc. 29. Analiza skuteczności - ciąża kliniczna: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 mg/d (RD).....	82
Ryc. 30. Analiza skuteczności - ciąża kliniczna: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 mg/d (OR).....	82
Ryc. 31. Analiza skuteczności - ciąża kliniczna: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 mg/d (RD).....	83
Ryc. 32. Analiza skuteczności - ciąża biochemiczna: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 mg/d (OR).....	83
Ryc. 33. Analiza skuteczności - ciąża biochemiczna: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 mg/d (RD).....	83
Ryc. 34. Analiza skuteczności - ciąża biochemiczna: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 mg/d (OR).....	84
Ryc. 35. Analiza skuteczności - ciąża biochemiczna: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 mg/d (RD).....	84
Ryc. 36. Analiza skuteczności - urodzenia żywe: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 mg/d (OR).....	84
Ryc. 37. Analiza skuteczności - urodzenia żywe: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 mg/d (RD).....	85
Ryc. 38. Analiza skuteczności - urodzenia żywe: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 mg/d (OR).....	85
Ryc. 39. Analiza skuteczności - urodzenia żywe: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 mg/d (RD).....	85
Ryc. 40. Analiza skuteczności - przedwczesne poronienia: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 mg/d (OR).....	86
Ryc. 41. Analiza skuteczności - przedwczesne poronienia: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 mg/d (RD).....	86
Ryc. 42. Analiza skuteczności - przedwczesne poronienia: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 mg/d (OR).....	86
Ryc. 43. Analiza skuteczności - przedwczesne poronienia: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 mg/d (RD).....	86
Ryc. 44. Analiza skuteczności - poziom progesteronu w dniu pomiaru beta-HCG: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 600 mg/d.....	87
Ryc. 45. Analiza skuteczności - poziom progesteronu w dniu pomiaru beta-HCG: progesteron SC 25 mg/d + progesteron VS 600 mg/d vs progesteron VS 800 mg/d.....	87

Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane łącznie: Progesteron SC vs Progesteron VS (OR).	95
Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane łącznie: Progesteron SC vs Progesteron VS (RD).	96
Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów inne niż ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS (OR).	98
Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów inne niż ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS (RD).	99
Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS (OR).	100
Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS (RD).	100
Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku cz.1: Progesteron SC vs Progesteron VS (OR).	102
Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku cz.1: Progesteron SC vs Progesteron VS (RD).	103
Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku cz.2: Progesteron SC vs Progesteron VS (OR).	104
Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku cz.2: Progesteron SC vs Progesteron VS (RD).	105
Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa - poszczególne zdarzenia niepożądane - inne niż ciężkie cz.1: Progesteron SC vs Progesteron VS (OR).	107
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa - poszczególne zdarzenia niepożądane - inne niż ciężkie cz.1: Progesteron SC vs Progesteron VS (RD).	108
Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa - poszczególne zdarzenia niepożądane - inne niż ciężkie cz.1: Progesteron SC vs Progesteron VS (OR).	109
Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa - poszczególne zdarzenia niepożądane - inne niż ciężkie cz.2: Progesteron SC vs Progesteron VS (RD).	110
Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS (OR).	111
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS (RD).	111

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	17
Tab. 2. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.	26
Tab. 3. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.	28
Tab. 4. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	33
Tab. 5. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 1.	40
Tab. 6. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 2.	43
Tab. 7. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, AOTMiT 2016).	44
Tab. 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	45
Tab. 9. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	47
Tab. 10. Charakterystyka pacjentów w badaniach włączonych do analizy - progesteron SC vs progesteron VS.	51
Tab. 11. Charakterystyka pacjentów w badaniu włączonym do analizy - progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS.	56
Tab. 12. Zestawienie punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy.	58
Tab. 13. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badań/nie ukończyli badań zgodnie z protokołem.	61
Tab. 14. Chorzy, którzy ukończyli badania/ukończyli badania zgodnie z protokołem.	62
Tab. 15. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 25.02.2026 r.	63
Tab. 16. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 25.02.2026 r.	63
Tab. 17. Analiza skuteczności w badaniach włączonych do analizy: progesteron SC vs progesteron VS.	67
Tab. 18. Analiza skuteczności - ciąża kliniczna: progesteron SC vs progesteron VS.	69
Tab. 19. Analiza skuteczności - ciąża biochemiczna: progesteron SC vs progesteron VS.	70
Tab. 20. Analiza skuteczności - ciąża utrzymująca się: progesteron SC vs progesteron VS.	71
Tab. 21. Analiza skuteczności - ciąża mnoga: progesteron SC vs progesteron VS.	71
Tab. 22. Analiza skuteczności - utrata ciąży biochemicznej: progesteron SC vs progesteron VS.	72
Tab. 23. Analiza skuteczności - implantacja zarodka: progesteron SC vs progesteron VS.	73
Tab. 24. Analiza skuteczności - przedwczesne poronienie: progesteron SC vs progesteron VS.	73
Tab. 25. Analiza skuteczności - urodzenia żywe: progesteron SC vs progesteron VS.	74
Tab. 26. Analiza skuteczności - zabranie dziecka do domu: progesteron SC vs progesteron VS.	75

Tab. 27. Analiza skuteczności - satysfakcja uczestniczek w badaniu Lockwood 2014: progesteron SC vs progesteron VS.	76
Tab. 28. Analiza skuteczności - satysfakcja uczestniczek w badaniu Salehpour 2021: progesteron SC vs progesteron VS.	77
Tab. 29. Analiza skuteczności - satysfakcja uczestniczek w badaniu Tehraninejad 2024: progesteron SC vs progesteron VS.	78
Tab. 30. Analiza skuteczności - ocena leczenia w badaniu Lockwood 2014: progesteron SC vs progesteron VS.	79
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniach włączonych do analizy: progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS.	81
Tab. 32. Analiza skuteczności - ciąża kliniczna: progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS.	82
Tab. 33. Analiza skuteczności - ciąża biochemiczna: progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS.	83
Tab. 34. Analiza skuteczności - urodzenia żywe: progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS.	84
Tab. 35. Analiza skuteczności - przedwczesne poronienie: progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS.	85
Tab. 36. Analiza skuteczności - poziom progesteronu w dniu pomiaru beta-HCG: progesteron SC + progesteron VS vs progesteron VS.	87
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniach włączonych do analizy: Progesteron SC vs Progesteron VS.	90
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane łącznie: Progesteron SC vs Progesteron VS.	94
Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów inne niż ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS.	97
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS.	99
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku: Progesteron SC vs Progesteron VS.	101
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa - poszczególne zdarzenia niepożądane - inne niż ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS.	106
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów ciężkie: Progesteron SC vs Progesteron VS.	111
Tab. 44. Charakterystyka badań efektywności praktycznej włączonych do przeglądu.	113
Tab. 45. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach efektywności praktycznej.	118
Tab. 46. Charakterystyka pacjentów w badaniach efektywności praktycznej włączonych do przeglądu.	123
Tab. 47. Zestawienie punktów końcowych w badaniach efektywności praktycznej.	127
Tab. 48. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS).	129
Tab. 49. Wyniki badania Aflatoonian 2021.	135
Tab. 50. Wyniki badania Domirel 2023.	135

Tab. 51. Wyniki badania Erden 2025.	136
Tab. 52. Wyniki badania Melo 2022.	137
Tab. 53. Wyniki badania Schütt 2021.	137
Tab. 54. Wyniki badania Arik Alpcetin 2025.	138
Tab. 55. Wyniki badania Alvarez 2021.	139
Tab. 56. Wyniki badania Bozdog 2025.	139
Tab. 57. Wyniki badania Gonzalez-Foruria 2023.	140
Tab. 58. Wyniki badania Labarta 2022.	140
Tab. 59. Wyniki badania Melo 2022.	141
Tab. 60. Wyniki badania Ozcan 2022.	142
Tab. 61. Wyniki badania Ozmen 2025.	142
Tab. 62. Wyniki badania Ramos 2021.	143
Tab. 63. Wyniki badania Ramos 2021 z uwzględnieniem podziału na 4 podgrupy zróżnicowane pod względem stężenia progesteronu.	143
Tab. 64. Wyniki badania Sachs-Guedj 2025.	143
Tab. 65. Wyniki badania Yarali 2021.	144
Tab. 66. Wyniki badania Yazbeck 2025.	145
Tab. 67. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących progesteron (na dzień 01.03.2026 r.).	146
Tab. 68. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących progesteron.	147
Tab. 69. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 24.02.2026 r.	167
Tab. 70. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 24.02.2026 r.	167
Tab. 71. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w systemie bazy the Cochrane Library, dane na dzień 24.02.2026 r.	168
Tab. 72. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w systemie bazy Centre for Reviews and Dissemination, dane na dzień 24.02.2026 r.	168
Tab. 73. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	169
Tab. 74. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).	174
Tab. 75. Spis badań włączonych do przeglądu.	177
Tab. 76. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	180
Tab. 77. Krytyczna ocena badania Baker 2014.	182
Tab. 78. Krytyczna ocena badania Lockwood 2014.	184
Tab. 79. Krytyczna ocena badania Salehpour 2021.	185
Tab. 80. Krytyczna ocena badania Tehraninejad 2024.	186

Tab. 81. Krytyczna ocena badania Oner 2025.	187
Tab. 82. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Conforti 2021.	188
Tab. 83. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Doblinger 2016.	188
Tab. 84. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Griesinger 2026.	188
Tab. 85. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Kastora 2024.	189
Tab. 86. Krytyczna ocena opracowania wtórnego van der Linden 2015.	189
Tab. 87. Refundowane preparaty progesteronu* (Obwieszczenie MZ).	190
Tab. 88. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .	191

Bibliografia

AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
APD Prolutex	██████████. Prolutex® (progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych) we wsparciu fazy lutealnej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2026.
ChPL Prolutex	https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp 10.12.2026 r.]
Deckert 2026	Deckert D. Rządowy program in vitro. Sejm o aktualizacji, budżecie i skuteczności. Polityka Zdrowotna. 21.01.2026. https://politykazdrowotna.com/artukul/rzadowy-program-in-vitro-n2211630 [dostęp 27.01.2026 r.]
EnduraVigilance 2026	https://www.adrreports.eu/pl/index.html [dostęp 04.03.2026 r.]
Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.5 [2024]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org .
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17:1-12.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp: 02.02.2026 r.]
PPZ niepłodność 2024-2028	Program Polityki Zdrowotnej. Leczenie niepłodności obejmujące procedury medycznie wspomaganej prokreacji, w tym zapłodnienie pozaustrojowe prowadzone w ośrodku medycznie wspomaganej prokreacji, na lata 2024-2028. https://www.gov.pl/web/zdrowie/leczenie-nieplodnosci-obejmujace-procedury-medycznie-wspomaganej-prokreacji-w-tym-zaplodnienie-pozaustrujowe-prowadzone-w-osrodku-medycznie-wspomaganej-prokreacji-na-lata-2024-2028 [dostęp 26.01.2026 r.]
PPZ zdrowie prokreacyjne 2021-2026	Program Polityki Zdrowotnej. „Program kompleksowej ochrony zdrowia prokreacyjnego na lata 2021-2026 r.”. https://www.gov.pl/attachment/59476b49-e959-4f33-95b5-b39ad78a4369 [dostęp 17.12.2025 r.]
PTMRIE 2025	https://rekomendacje-ptmrie.pl/publikacja/ [dostęp 18.12.2025 r.]
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345 [dostęp 16.02.2026 r.]
URPL	https://archiwum.urpl.gov.pl/pl [dostęp 04.03.2026 r.] https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych [dostęp 04.03.2026 r.]
WHO 2025	https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/0b4b00be-9412-4d73-a3a9-1fb00874fdb6/content [dostęp 08.01.2026 r.]
WHO-UMC 2026	https://www.vigiaccess.org/ [dostęp 04.03.2026 r.]

