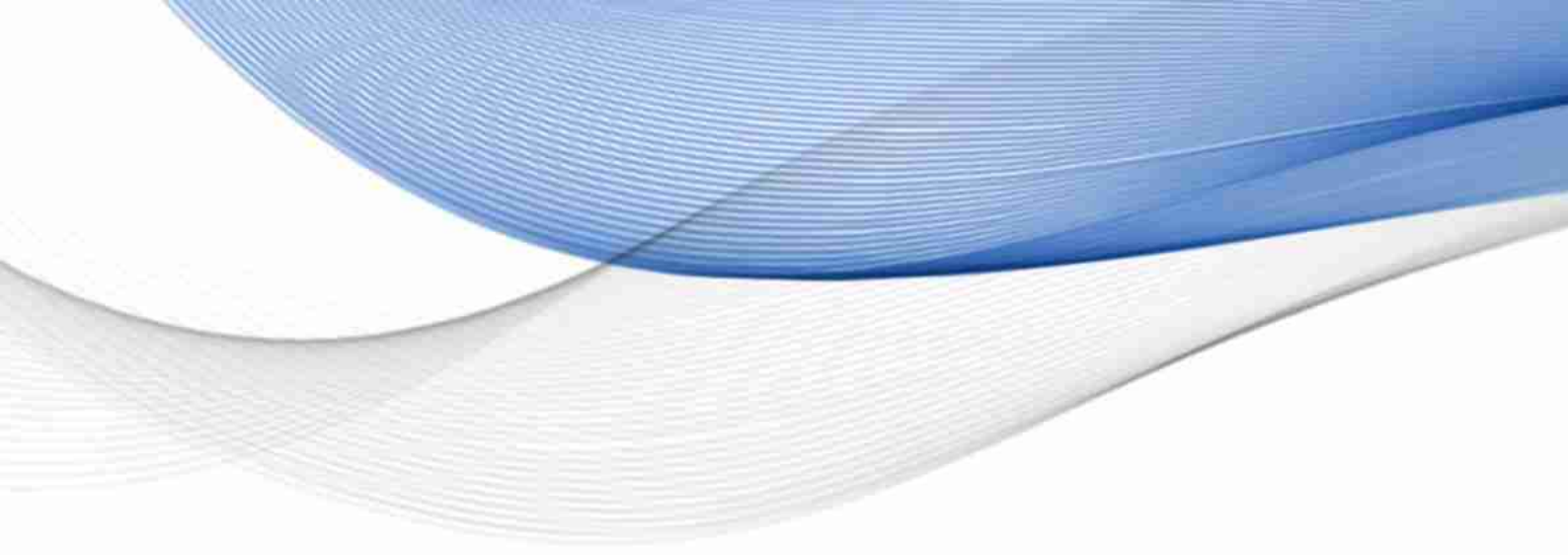




Prolutex®

(progesteron w postaci wstrzyknień podskórnych)
we wsparciu fazy lutealnej

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2026

Autorzy

[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
Słowa kluczowe.....	4
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Cel analizy	14
2 Problem zdrowotny	15
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	15
2.1.1 Techniki wspomaganego rozrodu	15
2.1.2 Suplementacja fazy lutealnej.....	17
2.2 Etiologia i patogenezę	17
2.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	18
2.4 Rozpoznawanie	20
2.5 Epidemiologia	22
2.6 Obciążenie chorobą	24
2.7 Aktualne postępowanie medyczne	25
2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	27
2.9 Niezaspokojona potrzeba (ang. <i>unmet need</i>)	29
2.10 Wybór populacji docelowej	30
3 Interwencja	31
3.1 Charakterystyka interwencji.....	31
3.1.1 Status rejestracyjny technologii	31
3.1.2 Przeciwwskazania.....	32
3.1.3 Przedawkowanie	32
3.1.4 Działania niepożądane	32
3.2 Status refundacyjny w Polsce	34
3.2.1 Warunki refundacji dla progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych	34
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych.....	34
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	36
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	40
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	43
4 Komparatory	44
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	44
5 Efekty zdrowotne	46
5.1 Rodzaj i jakość dowodów	47
6 Podsumowanie	48
7 Aneks	50
7.1 Stanowisko ekspertów klinicznych	50

7.2 Refundowane technologie medyczne	54
Spis tabel	55
Bibliografia	56

Słowa kluczowe

progesteron, faza lutealna, techniki wspomaganego rozrodu, analiza problemu decyzyjnego

Wykaz skrótów i akronimów

ART	techniki wspomaganego rozrodu (ang. <i>assisted reproductive technology</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
G-BA	niem. <i>Germeinsamer Bundesausschuss</i>
GnRH	gonadoliberyna (ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
HAS	fr. <i>Haute Autorité De Santé</i>
hCG	ludzka gonadotropina kosmówkowa
HSG	histerosalpingografia
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
HyCoSy/HyFoSy	histerosalpingosonografia kontrastowa
i.m.	podanie domięśniowe
ICSI	mikroiniekcja plemnika do komórki jajowej
IVF	zapłodnienie pozaustrojowe in vitro
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LH	lutropina
LPS	wsparcie fazy lutealnej (ang. <i>luteal phase suport</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej, ang. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
p.o.	podanie doustne
PRO	progesteron
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
s.c.	podanie podskórne
TSH	tyreotropina (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych (Prolutex) stosowanego do wsparcia 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.

Definicja problemu zdrowotnego

Za **niepłodność** (niepłodność kobieca: ICD-10: N97, niepłodność męska: ICD-10: N46) uważa się niemożność zajścia w ciążę po roku utrzymywania przez parę regularnych stosunków płciowych w celu uzyskania potomstwa (PPZ zdrowie prokreacyjne 2021-2026). W przeciwieństwie do bezpłodności, jest ona odwracalnym stanem (Stefanowicz 2021).

Pod względem klinicznym można wyróżnić następujące rodzaje niepłodności:

- 1) niepłodność bezwzględna;
- 2) ograniczenie płodności o różnym stopniu nasilenia, które występuje w pozostałych przypadkach. Możliwe jest tu zastosowanie m.in. metod leczenia zachowawczego lub operacyjnego (PPZ zdrowie prokreacyjne 2021-2026).

Techniki wspomaganego rozrodu (ang. *ART-Assisted Reproductive Technology*; ART) to grupa różnorodnych metod mających na celu uzyskanie zdrowej ciąży z pominięciem jednego lub kilku naturalnych jej etapów, od wytrysku nasienia po transfer komórki jajowej lub blastocysty do jajowodu albo jamy macicy (Stelmach 2022).

Inseminacja domaciczna (IUI) jest jedną z najprostszych technik ART, polegającą na wprowadzeniu przygotowanego wcześniej nasienia bezpośrednio do jamy macicy. Zapłodnienie pozaustrojowe *in vitro* (IVF) to zarówno najbardziej zaawansowana, jak i najczęściej stosowana metoda ART. Polega na połączeniu komórki jajowej i plemnika w warunkach laboratoryjnych, a następnie przeniesieniu powstałego zarodka do macicy. Mikroiniekcja plemnika do komórki jajowej (ICSI) jest techniką stosowaną w ramach IVF, gdy jakość nasienia jest znacznie obniżona. Procedura polega na wstrzyknięciu pojedynczego plemnika bezpośrednio do komórki jajowej za pomocą mikromanipulatora. Dzięki temu możliwe jest zapłodnienie nawet przy bardzo niskiej liczbie plemników (Sikora-Polaczek 2025).

W naturalnym cyklu miesięczkowym sekrecja progesteronu przez ciało żółte jest niezbędna dla przemiany wydzielniczej endometrium i uzyskania jego receptywności, co warunkuje implantację zarodka oraz utrzymanie wczesnej ciąży. Ponadto progesteron wykazuje działanie immunosupresyjne, zwiększa przepływ krwi przez macicę i hamuje kurczliwość błony mięśniowej narządu (Kurzawa 2020).

Nieprawidłowy przebieg fazy lutealnej w cyklach IVF ma jednoznacznie negatywny wpływ na szanse powodzenia terapii. W związku z powyższym od początku stosowania tej metody leczenia niepłodności wprowadzono leczenie uzupełniające (tzw. **wsparcie fazy lutealnej** [ang. *luteal phase suport*, LPS]) w celu zmniejszenia negatywnych konsekwencji niewydolności fazy lutealnej. Suplementacja progesteronu poprawia wyniki leczenia w cyklach IVF z kontrolowaną hiperstymulacją jajników (Kurzawa 2020).

Wsparcie fazy lutealnej jest niezbędnym elementem procedury IVF, w ramach której stosuje się kontrolowaną hiperstymulację jajników (Kurzawa 2020).

Etiologia i patogeneza

Szacuje się, że przyczyny niepłodności są rozłożone równomiernie po stronie kobiet i mężczyzn, czasami diagnozuje się ją u obojga partnerów. U około 20% par dotkniętych problemem nie można ustalić jednoznacznej przyczyny niepłodności (PPZ zdrowie prokreacyjne 2021-2026).

Głównymi znanymi przyczynami niepłodności są:

- 1) po stronie kobiet:
 - a) nieprawidłowości związane z funkcją jajników,
 - b) patologie związane z jajowodami (niedrożność, upośledzona funkcja, zrosty okołojajowodowe),
 - c) patologie związane z macicą (mięśniaki, polipy, zrosty, wady budowy),
 - d) endometrioza;
- 2) po stronie mężczyzn:
 - a) zaburzenia koncentracji, ruchliwości i budowy plemników,
 - b) brak plemników w nasieniu,
 - c) zaburzenia we współżyciu płciowym i ejakulacji (PPZ zdrowie prokreacyjne 2021-2026).

Przyczyny niepłodności mogą być psychogenne oraz jatrogenne (pooperacyjne, stany po leczeniu onkologicznym). Do niepłodności mogą prowadzić: nieodpowiedni styl życia, występowanie chorób zakaźnych, a także późny wiek decydowania się na rodzicielstwo. Warto zauważyć, że płodność kobiet oraz w nieco mniejszym stopniu mężczyzn, maleje wraz z wiekiem. Najwyższa płodność kobiet przypada pomiędzy 20. a 25. rokiem życia, ulega wyraźnemu obniżeniu po ukończeniu 35. roku życia, a powyżej 40. roku życia prawdopodobieństwo urodzenia dziecka spada do około 5% na cykl (PPZ zdrowie prokreacyjne 2021-2026).

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Niepłodność jest bardzo specyficzną chorobą, gdyż w sensie fizycznym nie powoduje ona bólu i nie prowadzi do kalectwa, a także nie zagraża życiu człowieka. Podstawową cechą niepłodności jest brak dzieci w związku partnerskim. Choroba ta bardzo często objawia się psychicznie, co niejednokrotnie powoduje dolegliwości często gorsze od bólu fizycznego. Dotyczy to dwojga młodych ludzi w czasie ich największej aktywności społecznej, zawodowej, rodzinnej. Brak dzieci w związku prowadzi często do dezorganizacji w funkcjonowaniu młodych ludzi, powodując skupienie ich całej uwagi na problemie zajścia w ciążę. Rozpoznanie niepłodności bardzo rzadko oznacza zupełny brak szans na ciążę. Bardzo często oznacza tylko statystyczne obniżenie szansy na ciążę spontaniczną, tak znaczne, że nie do zrealizowania w okresie rozrodczym. Sposobem na wyleczenie niepłodności jest doprowadzenie do zapłodnienia, sama ciąża i poród zdrowego dziecka (Koperwas 2017).

Rozpoznawanie

Okres bezskutecznych starań o ciążę, po którym para powinna skorzystać ze specjalistycznej konsultacji, zależy od wieku kobiety, przebiegu jej cykli, wywiadu medycznego, wielkości rezerwy jajnikowej oraz planów prokreacyjnych partnerów. U pacjentek młodych (poniżej 35. roku życia) bez obciążeń w wywiadzie rozpoczęcie diagnostyki w kierunku niepłodności wskazane jest po roku regularnego współżycia, u kobiet po 35. roku życia po 6 miesiącach, zaś u pacjentek po 38. roku życia jeszcze wcześniej, nawet bezpośrednio po zadeklarowaniu planów prokreacyjnych. W przypadku jednak stwierdzenia nieprawidłowości w padaniu podmiotowym lub przedmiotowym kobiety albo mężczyzny, niezależnie od wieku pacjentów zaleca się wcześniejsze rozpoczęcie diagnostyki niepłodności (PTMRIe 2025).

Należy podkreślić, że diagnostyka i leczenie niepłodności wymagają holistycznego podejścia do problemu. Ze względu na stres, jaki dotyka niepłodną parę w okresie oczekiwania na dziecko, należy rozważyć konsultację psychologiczną. Istotne jest również zalecenie zdrowego trybu życia obojgu partnerom, a przede wszystkim wyeliminowanie szkodliwych czynników (tj. choroby otyłościowej, niewłaściwej diety, używek, w tym tytoniu, narkotyków i nadmiaru alkoholu). Jednocześnie trzeba pamiętać, że **postępowanie z niepłodną parą obejmuje działania ukierunkowane na osiągnięcie**

jednoznacznie określonego celu. Głównym zadaniem zespołu medycznego jest doprowadzenie do uzyskania ciąży i urodzenia zdrowego dziecka (PTMRiE 2025).

Celem diagnostyki jest ustalenie przyczyn bezdzietności oraz opracowanie i wdrożenie optymalnego, zindywidualizowanego leczenia. Diagnostyka powinna obejmować ocenę czynności jajników, anatomii żeńskiego układu rozrodczego oraz badanie nasienia (PTMRiE 2025).

W diagnostyce kobiety, obok szczegółowo zebranego wywiadu uwzględniającego jej wiek, czas trwania niepłodności, przebyte choroby i operacje, zasadniczymi badaniami są badanie przedmiotowe (ze szczególnym uwzględnieniem regularności krwawień miesięcznych) i przedmiotowe wraz z badaniem ginekologicznym. W zależności od sytuacji klinicznej powinny być wykonane wybrane badania dodatkowe, w tym hormonalne i obrazowe (PTMRiE 2025).

Do rekomendowanych testów diagnostycznych u kobiet z nieregularnymi krwawieniami miesięcznymi lub ich brakiem należą badania hormonalne: oznaczenie stężenia hormonu antymüllerskiego (ang. *anti-Müllerian hormone*, AMH), hormonu folikulotropowego (ang. *follicle-stimulating hormone*, FSH), hormonu luteinizującego (ang. *luteinizing hormone*, LH), estradiolu, tyreotropiny (ang. *thyroid-stimulating hormone*, TSH), testosteronu i prolaktyny (PTMRiE 2025).

Do zalecanych badań obrazowych narządu rodowego należą USG lub USG 3D w celu rutynowej oceny stanu anatomicznego. W przypadku podejrzenia wad narządu rodowego lub endometriozy można rozważyć dodatkowe wykonanie rezonansu magnetycznego w uzupełnieniu do wykonanych już USG lub USG 3D (PTMRiE 2025).

Do oceny drożności jajowodów stosuje się badania kontrastowe – histerosalpingosonografię kontrastową (HyCoSy/HyFoSy) lub histerosalpingografię (HSG). Oba badania zalecane są u pacjentek bez obciążeń w badaniach podmiotowym i przedmiotowym. Prawidłowe wyniki HyCoSy/HyFoSy lub HSG są porównywalne z obserwowanymi w laparoskopii z chromotubacją oraz histeroskopii i dlatego są zalecane jako badania pierwszorazowe. Natomiast nieprawidłowe i niejednoznaczne wyniki tych badań mogą stanowić wskazanie do laparoskopii i (lub) histeroskopii. Laparoscopia z chromoskopią i (lub) histeroskopią mogą być również zaproponowane, gdy w wywiadzie istnieje podejrzenie występowania: zrostów wewnątrztrzewnowych po przebytych stanach zapalnych lub operacjach w obrębie jamy brzusznej, endometriozy, obecności wodniaków jajowodów lub nieprawidłowości jamy macicy (PTMRiE 2025).

Dobłą praktyką lekarską jest ocena stężenia TSH, której należy dokonać u wszystkich pacjentek niezależnie od diagnostyki niepłodności, w ramach opieki prekoncepcyjnej (PTMRiE 2025).

Epidemiologia

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).

Obciążenie chorobą

Niezamierzona bezdzietność stanowi **poważny problem medyczny, społeczny i demograficzny**. Niepłodność ze względu na swoją skalę i konsekwencje społeczne **ma znaczenie nie tylko zdrowotne i psychologiczne**. Stanowi również istotny czynnik **negatywnie wpływający na demografię i wskaźniki makroekonomiczne, pośrednio więc i na dobrobyt całego społeczeństwa i stan finansów państwa**. Wydaje się, że mimo rosnącej świadomości społecznej, działań organizacji pozarządowych, stowarzyszeń pacjentów oraz grup wsparcia **poziom merytorycznej wiedzy o przyczynach, diagnostyce i leczeniu zaburzeń płodności jest nadal niewystarczający**. Co więcej, łatwo dostępne informacje są często niepełne, czasami wręcz nieprawdziwe lub też obciążone balastem ukrytych działań marketingowo-komercyjnych (PTMRiE 2025).

Pary dotknięte niepłodnością znacznie częściej mają **zaburzone relacje społeczne**, w porównaniu do rodzin posiadających dzieci zwiększa się u nich ryzyko rozpadu związku, partnerzy są **bardziej narażeni na depresję oraz inne zaburzenia psychiczne, co przekłada się również na relacje w życiu zawodowym**. Jest to poważny problem nie tylko w wymiarze indywidualnym, ale także ogólnospołecznym, demograficznym oraz wpływającym na wskaźniki makroekonomiczne kraju (PPZ niepłodność 2024-2028, PPZ zdrowie prokreacyjne 2021-2026).

Z każdym rokiem problem niepłodności dotyka nowe pary, dlatego jest konieczne podjęcie działań nakierowanych na zapewnienie możliwości diagnostyki i leczenia opartego na dowodach naukowych w systemie skoordynowanym, przy zastosowaniu nowoczesnego sprzętu (PPZ zdrowie prokreacyjne 2021-2026).

Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie niepłodności dobiera się na podstawie przyczyny, która ją wywołała i zawsze rozpoczyna terapię od najtańszych i najmniej inwazyjnych metod. W większości przypadków podstawowe postępowanie w postaci monitorowania owulacji i wyznaczania dni odpowiednich do współżycia, dających wysokie szanse na zapłodnienie, leczenia hormonalnego zaburzeń owulacji lub zastosowania niewielkich zabiegów chirurgicznych korygujących zaburzenia anatomiczne uniemożliwiające zajście w ciążę przynosi pożądane rezultaty (Stefanowicz 2021).

W około 20% przypadków, które nie reagują na leczenie konieczne jest zastosowanie technik wspomaganego rozrodu - *in vitro* (IVF) lub inseminacji (Stefanowicz 2021).

Obecnie w ramach wsparcia fazy lutealnej podaje się różne postaci progesteronu i dydrogesteronu. Można także stosować w tym celu hCG i preparaty analogów agonistycznych GnRH (Kurzawa 2020).

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIE) z 2025 roku w celu zapobiegania niewydolności fazy lutealnej najczęściej zaleca się podawanie naturalnego progesteronu:

- iniekcje podskórne: 25 mg/dobę,
- iniekcje domięśniowe: 60-100 mg/dobę,
- preparaty dopochwowe: tabletki lub kapsułki (600-1200 mg/dobę), żel dopochwowy: 90 mg/dobę (PTMRIE 2025).

Wobec braku wyższości którejkolwiek terapii nad innymi względem skuteczności, decyzja terapeutyczna zależy od lekarza i preferencji pacjentki, a także od wyników monitorowania fazy lutealnej, w celu indywidualizacji dawki w zależności od stężenia progesteronu w surowicy krwi (PTMRIE 2025).

Aktualnie pomimo braku refundacji produkt Prolutex®, jest lekiem powszechnie stosowanym w praktyce klinicznej u kobiet, które nie mogą stosować produktów dopochwowych, nie tolerują ich lub u których ich stosowanie jest niewystarczające. Na podstawie danych sprzedażowych można oszacować, że z leczenie produktem Prolutex® jest wykorzystywane w ok. [REDACTED] (BIA Prolutex).

Niezaspokojona potrzeba (ang. *unmet need*)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Interwencja

Obecnie w Polsce produkt leczniczy Prolutex 25 mg (progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych) nie jest finansowany ze środków publicznych.

Aktualna grupa limitowa „65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo” obejmuje tylko preparaty podawane dopochwowo i doustnie, gdzie preparaty dopochwowe są postaciami pierwszego wyboru dla progesteronu w leczeniu wspomagającym w fazie lutealnej.

Prolutex jest lekiem stosowanym u kobiet, które nie mogą stosować produktów dopochwowych, nie tolerują ich lub u których ich stosowanie jest niewystarczające („lek drugiego wyboru”). Stąd mając na uwadze inne wskazanie rejestracyjne oraz odmienny sposób podawania leku, który nie mieści się w aktualnie zdefiniowanej grupie limitowej, wnioskowane jest wprowadzenie finansowania progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w ramach nowej grupy limitowej.

Proponowana nowa grupa limitowa dla produkt leczniczy Prolutex 25 mg w postaci wstrzyknięć podskórnych mogłaby mieć brzemienne: „65.2, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowany podskórnie”.

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto)

Komparatory

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRiE) z 2025 roku w celu zapobiegania niewydolności fazy lutealnej najczęściej zaleca się podawanie naturalnego progesteronu:

- iniekcje podskórne: 25 mg/dobę,
- iniekcje domięśniowe: 60-100 mg/dobę,
- preparaty dopochwowe: tabletki lub kapsułki (600-1200 mg/dobę), żel dopochwowy: 90 mg/dobę (PTMRIE 2025).

Wobec braku wyższości którejkolwiek terapii nad innymi względem skuteczności, decyzja terapeutyczna zależy od lekarza i preferencji pacjentki, a także od wyników monitorowania fazy lutealnej, w celu indywidualizacji dawki w zależności od stężenia progesteronu w surowicy krwi (PTMRI 2025).

Obecnie progesteron refundowany jest w postaci dopochwowej (globulki, tabletki lub kapsułki dopochwowe) jako wsparcie fazy lutealnej jako część programu leczenia niepłodności u kobiet techniką wspomaganego rozrodu (preparaty Cyclogest® i Utrogestan®; Luteina® jedynie ogólnie w programach zapłodnienia in vitro) oraz w postaci doustnej (tabletki podjęzykowe) w innych wskazaniach. Refundowany preparat doustny progesteronu Luteina 50® wskazany jest w leczeniu innych wskazań, a w przypadku leczenia niepłodności stosowany jest jedynie wspomagająco, z uwagi na niską biodostępność.

W suplementacji fazy lutealnej poza progesteronem bywają stosowane również inne leki (jak dydrogesteron czy hCG), jednakże są one albo nierefundowane (hCG), albo refundowane w innych wskazaniach (dydrogesteron).

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]

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).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

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)**
Komparator (C1)	Aktualna praktyka kliniczna rozumiana jako stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych (Prolutex) poza systemem refundacji
Komparator (C2)	Progesteron w postaci produktów dopochwowych
Efekty zdrowotne (O)	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;

Kryterium	Charakterystyka
	• 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.

** dodany lub nie do progesteronu podawanego dopochwowo.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych (Prolutex) stosowanego do wsparcia 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.

Wskazanie to odpowiada praktyce klinicznej, zgodnie z którą produkt leczniczy Prolutex® (pomimo braku refundacji) jest aktualnie powszechnie stosowany do wsparcia fazy lutealnej, u kobiet, które nie mogą stosować produktów dopochwowych, nie tolerują ich lub u których ich stosowanie jest niewystarczające.

Analizy problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) w odniesieniu do zastosowania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych we wsparciu fazy lutealnej:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) na świecie i w Polsce wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych i wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem/wspomaganiem i jej przebiegu oraz efektów zdrowotnych istotnych z perspektywy chorego;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

2 Problem zdrowotny

Analizowane wskazanie dotyczy kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej, które nie mogą stosować produktów dopochwowych, nie tolerują ich lub u których ich stosowanie jest niewystarczające, jako część programu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu (ang. *ART-Assisted Reproductive Technology*).

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Za **niepłodność** (niepłodność kobieca: ICD-10: N97, niepłodność męska: ICD-10: N46) uważa się niemożność zajścia w ciążę po roku utrzymywania przez parę regularnych stosunków płciowych w celu uzyskania potomstwa (PPZ zdrowie prokreacyjne 2021-2026). W przeciwieństwie do bezpłodności, jest ona odwracalnym stanem (Stefanowicz 2021).

Pod względem klinicznym można wyróżnić następujące rodzaje niepłodności:

- 1) niepłodność bezwzględna;
- 2) ograniczenie płodności o różnym stopniu nasilenia, które występuje w pozostałych przypadkach. Możliwe jest tu zastosowanie m.in. metod leczenia zachowawczego lub operacyjnego (PPZ zdrowie prokreacyjne 2021-2026).

2.1.1 Techniki wspomaganego rozrodu

Techniki wspomaganego rozrodu (ang. *ART-Assisted Reproductive Technology*; ART) to grupa różnorodnych metod mających na celu uzyskanie zdrowej ciąży z pominięciem jednego lub kilku naturalnych jej etapów, od wytrysku nasienia po transfer komórki jajowej lub blastocysty do jajowodu albo jamy macicy (Stelmach 2022).

Popularne techniki wspomaganego rozrodu

Inseminacja domaciczna (IUI)

Inseminacja domaciczna jest jedną z najprostszych technik ART, polegającą na wprowadzeniu przygotowanego wcześniej nasienia bezpośrednio do jamy macicy. Procedura jest stosunkowo mało inwazyjna i często wykorzystywana w przypadkach łagodnej niepłodności męskiej (obniżone parametry nasienia), zaburzeń owulacji lub niepłodności idiopatycznej. Metoda pozwala na wybranie z próbki nasienia partnera najbardziej sprawnych i wartościowych plemników oraz wyeliminowanie czynników uniemożliwiających zapłodnienie na etapie pochwy czy kanału szyjki macicy (Sikora-Polaczek 2025, INVICTA).

Przygotowanie do inseminacji obejmuje stymulację owulacji za pomocą leków hormonalnych oraz monitorowanie cyklu owulacyjnego za pomocą ultrasonografii. W dniu owulacji pobiera się próbkę nasienia od partnera, które jest następnie preparowane w laboratorium w celu usunięcia martwych plemników i zanieczyszczeń. Gotowe nasienie jest wprowadzane do macicy za pomocą cienkiego cewnika. Zabieg jest szybki i bezbolesny, a jego skuteczność wynosi od 10% do 20% na cykl w zależności od wieku pacjentki - młodsze kobiety mają większe szanse na zajście w ciążę (Sikora-Polaczek 2025).

Wskazaniem do inseminacji są wykazane trudności z przebyciem przez plemniki śluzu w kanale szyjki macicy niezależnie od przyczyny oraz długotrwałe starania za pomocą innych

technik u par, które odmawiają przeprowadzenia zapłodnienia pozaustrojowego. Inseminację wykonuje się także w przypadkach endometriozy. Czasem - gdy przyczyna niepłodności leży po stronie mężczyzny (słabe parametry nasienia) lub partnerzy nie chcą zdecydować się na zapłodnienie in vitro - dokonuje się inseminacji nasieniem dawcy (INVICTA).

Zapłodnienie pozaustrojowe in vitro (IVF)

Zapłodnienie pozaustrojowe in vitro (IVF) to zarówno najbardziej zaawansowana, jak i najczęściej stosowana metoda ART. Polega na połączeniu komórki jajowej i plemnika w warunkach laboratoryjnych, a następnie przeniesieniu powstałego zarodka do macicy. IVF jest szczególnie skuteczne w przypadkach niedrożności lub zrostów w jajowodach, endometriozy, obniżonej rezerwy jajnikowej, nieskutecznego leczenia dotychczasowego, poważnych problemów natury męskiej i wieloletniej niepłodności o nieznanym przyczynie. Proponuje się ją również w przypadku przedwczesnego wygaśnięcia funkcji jajników, kiedy skorzystać można z komórek jajowych dawczyni (Sikora-Polaczek 2025, INVICTA).

Etapy zapłodnienia in vitro

Pomijając pierwsze kroki związane z kwalifikacją i przygotowaniem do programu in vitro, procedurę IVF można podzielić na następujące etapy:

- 1) Stymulacja jajników - pacjentka przyjmuje leki hormonalne w celu uzyskania większej liczby dojrzałych komórek jajowych.
- 2) Punkcja jajników - pobranie komórek jajowych odbywa się pod kontrolą USG.
- 3) Zapłodnienie - komórki jajowe są łączone z plemnikami w laboratorium. W przypadku problemów z nasieniem stosuje się metodę ICSI (mikroiniekcję plemnika).
- 4) Transfer zarodków - wybrany zarodek przenosi się do jamy macicy, zwykle w 3-5 dniu rozwoju (Sikora-Polaczek 2025).

Mikroiniekcja plemnika do komórki jajowej (ICSI) - procedura in vitro wspomagana manipulacjami mikrochirurgicznymi

ICSI jest techniką stosowaną w ramach IVF, gdy jakość nasienia jest znacznie obniżona. Procedura polega na wstrzyknięciu pojedynczego plemnika bezpośrednio do komórki jajowej za pomocą mikromanipulatora. Dzięki temu możliwe jest zapłodnienie nawet przy bardzo niskiej liczbie plemników (Sikora-Polaczek 2025).

Rozwiązanie to zwiększa szanse na powodzenie każdego programu in vitro, a szczególnie w sytuacji, gdy plemniki partnera są niezdolne do samodzielnego połączenia się z komórką jajową. Początek postępowania (stymulacja pacjentki i zabieg pick-up) przebiega w tym przypadku tak, jak w standardowym programie in vitro. Po pobraniu i selekcji, wybrane komórki jajowe są umieszczane w naczynkach hodowlanych i oglądane pod specjalnym mikroskopem. Tu za pomocą mikroigły komórka jest nakłuwana i do jej wnętrza jest wprowadzany uprzednio wybrany pojedynczy plemnik (INVICTA).

Mrożenie gamet i zarodków

Techniki kriokonserwacji pozwalają na przechowywanie komórek jajowych, plemników i zarodków w bardzo niskich temperaturach (-196°C) przez długi czas. Metoda ta jest stosowana w celu zabezpieczenia płodności u osób przed leczeniem onkologicznym, a także

umożliwia wykorzystanie nadliczbowych zarodków w przyszłych cyklach in vitro (Sikora-Polaczek 2025).

2.1.2 Suplementacja fazy lutealnej

W naturalnym cyklu miesięczkowym sekrecja progesteronu przez ciało żółte jest niezbędna dla przemiany wydzielniczej endometrium i uzyskania jego receptywności, co warunkuje implantację zarodka oraz utrzymanie wczesnej ciąży. Ponadto progesteron wykazuje działanie immunosupresyjne, zwiększa przepływ krwi przez macicę i hamuje kurczliwość błony mięśniowej narządu (Kurzawa 2020).

Wiele etapów procedury zapłodnienia pozaustrojowego (IVF) wpływa na czynność ciała żółtego i przyczynia się do niewydolności fazy lutealnej. Niedomoga lutealna może się przejawiać w postaci małego stężenia progesteronu w surowicy krwi lub skróconej fazy lutealnej w wyniku przedwczesnej luteolizy. Za zjawisko to mogą odpowiadać następujące mechanizmy:

- zaburzenie wydzielania gonadotropin przez przysadkę w okresie okołouwulacyjnym, będące konsekwencją dużych stężeń estradiolu i progesteronu w cyklach stymulowanych;
- zahamowanie wydzielania lutropiny (LH) w fazie lutealnej skutkujące brakiem stymulacji ciała żółtego do produkcji progesteronu w cyklach z zastosowaniem analogów agonistycznych gonadoliberyny (GnRH); podobny mechanizm działa w przypadku stosowania analogu agonistycznego GnRH w celu wywołania jajczkowania w cyklach z analogami antagonistycznymi;
- zahamowanie wydzielania LH (oś ultrakrótka) w wyniku stosowania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) w celu wywołania jajczkowania;
- zmniejszenie liczby syntetyzujących steroidy płciowe komórki ziarniste na skutek ich częściowej aspiracji podczas zabiegu pobrania komórek jajowych (Kurzawa 2020).

Nieprawidłowy przebieg fazy lutealnej w cyklach IVF ma jednoznacznie negatywny wpływ na szanse powodzenia terapii. W związku z powyższym od początku stosowania tej metody leczenia niepłodności wprowadzono leczenie uzupełniające (tzw. **wsparcie fazy lutealnej** [ang. *luteal phase support*, LPS]) w celu zmniejszenia negatywnych konsekwencji niewydolności fazy lutealnej. Suplementacja progesteronu poprawia wyniki leczenia w cyklach IVF z kontrolowaną hiperstymulacją jajników (Kurzawa 2020).

Wsparcie fazy lutealnej jest niezbędnym elementem procedury IVF, w ramach której stosuje się kontrolowaną hiperstymulację jajników (Kurzawa 2020).

2.2 Etiologia i patogeneza

Szacuje się, że przyczyny niepłodności są rozłożone równomiernie po stronie kobiet i mężczyzn, czasami diagnozuje się ją u obojga partnerów. U około 20% par dotkniętych problemem nie można ustalić jednoznacznej przyczyny niepłodności (PPZ zdrowie prokreacyjne 2021-2026).

Głównymi znanymi przyczynami niepłodności są:

- 1) po stronie kobiet:
 - a) nieprawidłowości związane z funkcją jajników,
 - b) patologie związane z jajowodami (niedrożność, upośledzona funkcja, zrosty okołojajowodowe),
 - c) patologie związane z macicą (mięśniaki, polipy, zrosty, wady budowy),
 - d) endometrioza;
- 2) po stronie mężczyzn:
 - a) zaburzenia koncentracji, ruchliwości i budowy plemników,
 - b) brak plemników w nasieniu,
 - c) zaburzenia we współżyciu płciowym i ejakulacji (PPZ zdrowie prokreacyjne 2021-2026).

Przyczyny niepłodności mogą być psychogenne oraz jatrogenne (pooperacyjne, stany po leczeniu onkologicznym). Do niepłodności mogą prowadzić: nieodpowiedni styl życia, występowanie chorób zakaźnych, a także późny wiek decydowania się na rodzicielstwo. Warto zauważyć, że płodność kobiet oraz w nieco mniejszym stopniu mężczyzn, maleje wraz z wiekiem. Najwyższa płodność kobiet przypada pomiędzy 20. a 25. rokiem życia, ulega wyraźnemu obniżeniu po ukończeniu 35. roku życia, a powyżej 40. roku życia prawdopodobieństwo urodzenia dziecka spada do około 5% na cykl (PPZ zdrowie prokreacyjne 2021-2026).

Należy zwrócić również uwagę na fakt, że zdrowie prokreacyjne, poza okresem aktywnej prokreacji, nie jest odpowiednio doceniane, co powoduje podejmowanie zachowań naruszających jego stan, m.in. niezdrowy styl życia, stosowane używki (narkotyki, alkohol, nikotyna, substancje energetyzujące), leki przeciwbólowe lub leki uspokajające, a także leki hormonalne, które wpływają na potencjał rozrodczy. Nadmierne zaangażowanie w pracę zawodową, stres, brak aktywności fizycznej oraz złe nawyki żywieniowe również nie sprzyjają pomyślnej prokreacji. Do ważnych czynników zagrażających zdrowiu prokreacyjnemu zaliczyć można istniejące choroby przewlekłe, choroby onkologiczne, a także częste infekcje (np. stany zapalne narządu rodowego). Wiele kobiet aktywnych seksualnie w wieku prokreacyjnym nie przyjmuje odpowiednich dawek kwasu foliowego. Dodatkowo, niedoceniane są metody rozpoznawania płodności, których stosowanie może odpowiednio wcześniej zasygnalizować niektóre zaburzenia hormonalne i choroby układu rozrodczego. Konieczność podejmowania działań profilaktycznych obejmujących edukację skierowaną do populacji w wieku rozrodczym (wcześniejsza prokreacja, świadomość znaczenia zdrowia prokreacyjnego, unikanie czynników mutagennych i teratogennych, identyfikacja rodzin ryzyka genetycznego i objęcie ich poradnictwem genetycznym i in.) podkreślają również mapy potrzeb zdrowotnych (PPZ zdrowie prokreacyjne 2021-2026).

2.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Klasycznie każdy rodzaj niepłodności można przypisać przyczynom wrodzonym lub nabytym. Te pierwsze wynikają z nieprawidłowości w rozwoju układu rozrodczego u mężczyzn lub

kobiet. Niepłodność zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet może być związana z zaburzeniami wpływającymi na dowolną część osi podwzgórze-przysadka-gonady oraz narządy rozrodcze (tj. jądra, przewody i prącie u mężczyzn oraz jajniki, macica, jajowody, szyjka macicy i pochwa u kobiet). Te zaburzenia rozrodcze są często związane z wrodzonymi lub nabytymi nieprawidłowościami, aberracjami genetycznymi, infekcjami układu moczowo-płciowego, nowotworami złośliwymi, zaburzeniami endokrynologicznymi, ekspozycją na gonadotoksyczne substancje, dysfunkcją seksualną, nieprawidłowościami immunologicznymi, czynnikami jatrogennymi i innymi czynnikami fizjologicznymi, takimi jak wiek (WHO 2025).

Niepłodność jest bardzo specyficzną chorobą, gdyż w sensie fizycznym nie powoduje ona bólu i nie prowadzi do kalectwa, a także nie zagraża życiu człowieka. Podstawową cechą niepłodności jest brak dzieci w związku partnerskim. Choroba ta bardzo często objawia się psychicznie, co niejednokrotnie powoduje dolegliwości często gorsze od bólu fizycznego. Dotyczy to dwojga młodych ludzi w czasie ich największej aktywności społecznej, zawodowej, rodzinnej. Brak dzieci w związku prowadzi często do dezorganizacji w funkcjonowaniu młodych ludzi, powodując skupienie ich całej uwagi na problemie zajścia w ciążę. Rozpoznanie niepłodności bardzo rzadko oznacza zupełny brak szans na ciążę. Bardzo często oznacza tylko statystyczne obniżenie szansy na ciążę spontaniczną, tak znaczne, że nie do zrealizowania w okresie rozrodczym. Sposobem na wyleczenie niepłodności jest doprowadzenie do zapłodnienia, sama ciąża i poród zdrowego dziecka (Koperwas 2017).

Stres związany z rozpoznaniem niepłodności jest porównywany do stresu po rozpoznaniu ostrego zawału mięśnia sercowego lub też choroby nowotworowej. Niepłodne pary żyją z poczuciem osamotnienia, wstydzą dzielić się własnymi problemami z innymi. Życie seksualne par niepłodnych bardzo często traci swą spontaniczność, stając się narzędziem służącym do osiągnięcia celu (Koperwas 2017).

Macierzyństwo dla kobiety jest istotnym elementem roli społecznej, sposobem samorealizacji i czynnikiem rozwoju, dlatego niemożność zaspokojenia potrzeb macierzyńskich wywoływać może problemy psychologiczne. Niepłodności towarzyszą: depresja, utrata zainteresowania codziennymi zajęciami, napięte kontakty z rodziną, partnerem, kolegami, trudności w myśleniu o czymkolwiek innym niż niepłodność, zmniejszona wydolność przy wykonywaniu zadań, wysoki poziom niepokoju, trudności z koncentracją. Wśród psychologicznych objawów można wymienić również zmiany apetytu (wzrost lub obniżenie), zaburzenia snu, nadużywanie alkoholu i leków. Mogą pojawić się myśli o samobójstwie lub śmierci, dochodzi do społecznej izolacji ze stale towarzyszącymi objawami pesymizmu, poczucia bezwartościowości lub winy (Koperwas 2017).

Bardzo długa jest lista negatywnych reakcji i zmian emocjonalnych. Niepłodni mają poczucie utraty możliwości planowania życia rodzinnego i potencjalnych dzieci, znikają marzenia o kontynuacji genetycznej, o przedłużeniu rodu. Kobiety przeżywają żal z powodu utraty doświadczeń porodu i ciąży, ulegają ruinie plany małżeńskie i życiowe, a dziadkowie nie mogą doczekać się wnuków. Pojawiają się bardzo często określenia „niepełnowartościowa kobieta” lub „niepełnowartościowy mężczyzna”. Niepłodność jest chorobą, która wymaga skutecznego leczenia wszystkimi dostępnymi przez medycynę metodami, w jak najkrótszym czasie, jak najmniej inwazyjnie i przy najniższych kosztach. Małżeństwo i macierzyństwo stanowią dla kobiet niezwykle istotny czynnik w realizacji i rozwoju siebie. Dlatego też brak możliwości zaspokojenia tych potrzeb ma swoje psychologiczne konsekwencje. W wielu

publikacjach formułowane są opinie o odmienności i szczególnej strukturze osobowościowej nieplodnych kobiet. Pojawia się u nich frustracja o charakterze egzystencjalnym, psychicznym i społecznym. Nieplodne kobiety bardzo często czują się nieakceptowane społecznie, wręcz napiętnowane, co wywołuje u nich drażliwość, lęk, rozpacz, poczucie krzywdy i winy. U kobiet w przebiegu nieplodności bardzo często uwidaczniają się nowe cechy osobowości, głównie o charakterze neurotycznym. Występują również obawy o trwałość związku małżeńskiego, emocje i uczucia partnera. W odróżnieniu do mężczyzn nieplodność kobiet niszczy poczucie ich tożsamości, zostawiając je z uczuciem okaleczenia. Kobiety nieplodne cechują się wysokim poziomem poczucia zagrożenia, co jest przyczyną zwiększenia u nich napięcia emocjonalnego, lęklivosti i niepokoju. W porównaniu z mężczyznami kobietom trudniej jest pogodzić się z faktem bezdzietności. Kobiety z utrudnioną prokreacją są osobami o mniejszej tolerancji na frustrację i stres, unikającymi ryzyka, wybierającymi ucieczkę jako sposób radzenia sobie ze stresem (Koperwas 2017).

2.4 Rozpoznawanie

Okres bezskutecznych starań o ciążę, po którym para powinna skorzystać ze specjalistycznej konsultacji, zależy od wieku kobiety, przebiegu jej cykli, wywiadu medycznego, wielkości rezerwy jajnikowej oraz planów prokreacyjnych partnerów. U pacjentek młodych (poniżej 35. roku życia) bez obciążeń w wywiadzie rozpoczęcie diagnostyki w kierunku nieplodności wskazane jest po roku regularnego współżycia, u kobiet po 35. roku życia po 6 miesiącach, zaś u pacjentek po 38. roku życia jeszcze wcześniej, nawet bezpośrednio po zadeklarowaniu planów prokreacyjnych. W przypadku jednak stwierdzenia nieprawidłowości w padaniu podmiotowym lub przedmiotowym kobiety albo mężczyzny, a zwłaszcza przy:

- występowaniu zaburzeń miesiączkowania,
- podejrzeniu nieprawidłowości macicy i (lub) jajowodów,
- przebytych rozległych operacjach jamy brzusznej i miednicy mniejszej,
- podejrzeniu endometriozy,
- podejrzeniu obniżonej rezerwy jajnikowej lub hipogonadyzmu u mężczyzny,
- stwierdzeniu dysfunkcji seksualnych,

niezależnie od wieku pacjentów zaleca się wcześniejsze rozpoczęcie diagnostyki nieplodności (PTMRiE 2025).

Należy podkreślić, że diagnostyka i leczenie nieplodności wymagają holistycznego podejścia do problemu. Ze względu na stres, jaki dotyka nieplodną parę w okresie oczekiwania na dziecko, należy rozważyć konsultację psychologiczną. Istotne jest również zalecenie zdrowego trybu życia obojgu partnerom, a przede wszystkim wyeliminowanie szkodliwych czynników (tj. choroby otyłościowej, niewłaściwej diety, używek, w tym tytoniu, narkotyków i nadmiaru alkoholu). Jednocześnie trzeba pamiętać, że postępowanie z nieplodną parą obejmuje działania ukierunkowane na osiągnięcie jednoznacznie określonego celu. Głównym zadaniem zespołu medycznego jest doprowadzenie do uzyskania ciąży i urodzenia zdrowego dziecka (PTMRiE 2025).

Celem diagnostyki jest ustalenie przyczyn bezdzietności oraz opracowanie i wdrożenie optymalnego, zindywidualizowanego leczenia. Diagnostyka powinna obejmować ocenę

czynności jajników, anatomii żeńskiego układu rozrodczego oraz badanie nasienia (PTMRiE 2025).

W diagnostyce kobiety, obok szczegółowo zebranego wywiadu uwzględniającego jej wiek, czas trwania niepłodności, przebyte choroby i operacje, zasadniczymi badaniami są badanie przedmiotowe (ze szczególnym uwzględnieniem regularności krwawień miesięcznych) i przedmiotowe wraz z badaniem ginekologicznym. W zależności od sytuacji klinicznej powinny być wykonane wybrane badania dodatkowe, w tym hormonalne i obrazowe (PTMRiE 2025).

Do rekomendowanych testów diagnostycznych u kobiet z nieregularnymi krwawieniami miesięcznymi lub ich brakiem należą badania hormonalne: oznaczenie stężenia hormonu antymüllerowskiego (ang. *anti-Müllerian hormone*, AMH), hormonu folikulotropowego (ang. *follicle-stimulating hormone*, FSH), hormonu luteinizującego (ang. *luteinizing hormone*, LH), estradiolu, tyreotropiny (ang. *thyroid-stimulating hormone*, TSH), testosteronu i prolaktyny (PTMRiE 2025).

Do zalecanych badań obrazowych narządu rodniego należą USG lub USG 3D w celu rutynowej oceny stanu anatomicznego. W przypadku podejrzenia wad narządu rodniego lub endometriozy można rozważyć dodatkowe wykonanie rezonansu magnetycznego w uzupełnieniu do wykonanych już USG lub USG 3D (PTMRiE 2025).

Do oceny drożności jajowodów stosuje się badania kontrastowe - histerosalpingosonografię kontrastową (HyCoSy/HyFoSy) lub histerosalpingografię (HSG). Oba badania zalecane są u pacjentek bez obciążeń w badaniach podmiotowym i przedmiotowym. Prawidłowe wyniki HyCoSy/HyFoSy lub HSG są porównywalne z obserwowanymi w laparoskopii z chromotubacją oraz histeroskopii i dlatego są zalecane jako badania pierwszorzutowe. Natomiast nieprawidłowe i niejednoznaczne wyniki tych badań mogą stanowić wskazanie do laparoskopii i (lub) histeroskopii. Laparoscopia z chromoskopią i (lub) histeroskopia mogą być również zaproponowane, gdy w wywiadzie istnieje podejrzenie występowania: zrostów wewnątrztrzewnowych po przebytych stanach zapalnych lub operacjach w obrębie jamy brzusznej, endometriozy, obecności wodniaków jajowodów lub nieprawidłowości jamy macicy (PTMRiE 2025).

Dobłą praktyką lekarską jest ocena stężenia TSH, której należy dokonać u wszystkich pacjentek niezależnie od diagnostyki niepłodności, w ramach opieki prekoncepcyjnej (PTMRiE 2025).

Zalecając badania diagnostyczne u kobiety, nie wolno zapomnieć o diagnostyce ewentualnej niepłodności męskiej. Ocena nasienia partnera powinna być zawsze zalecana na początku procesu diagnostycznego (PTMRiE 2025).

Do uzupełniających badań rekomendowanych w określonych stanach klinicznych należą:

- badanie stężenia AMH metodą automatyczną w celu wykluczenia niskiej rezerwy jajnikowej lub uprawdopodobnienia rozpoznania zespołu PCOS (ang. *polycystic ovary syndrome*);
- badania w kierunku aktywnej lub przebytej infekcji *Chlamydia trachomatis* (odpowiednio PCR w wymazie z kanału szyjki macicy i IgG w surowicy krwi), gdy istnieje podejrzenie niedrożności jajowodów. Z uwagi na często bezobjawowy przebieg infekcji *Chlamydia trachomatis*, badanie przeciwciał klasy IgG można

rozważyć u wszystkich pacjentek jako metodę przesiewową czynnika jajowodowego niepłodności;

- badania w kierunku celiakii rekomendowane są u kobiet z objawami klinicznymi choroby i u wybranych pacjentek z niepłodnością idiopatyczną. Rola celiakii w tej grupie pacjentek jest nadal przedmiotem badań (PTMRiE 2025).

Do nierekomendowanych wstępnych badań diagnostycznych należą:

- badania potwierdzające owulację, takie jak monitorowanie USG, ocena piku LH czy pomiar stężenia progesteronu w środkowej fazie lutealnej u pacjentek regularnie miesiączkujących (co 21-35 dni). Badania te wykonuje się wtedy, gdy istnieje uzasadnione podejrzenie braku jajeczkowania;
- oznaczanie stężenia prolaktyny przy regularnych cyklach miesięczkowych i braku innych objawów klinicznych hiperprolaktynemii;
- test z metoklopramidem niezależnie od sytuacji klinicznej;
- oznaczenie przeciwciał przeciwtarczycowych, gdy stężenie TSH jest prawidłowe ($<2,5$ mIU/l);
- badanie obecności przeciwciał przeciwplemnikowych, fragmentacji DNA plemników oraz badanie bakteriologiczne nasienia, gdy wynik badania nasienia jest prawidłowy;
- badanie w kierunku trombofilii wrodzonej, gdy u badanej kobiety lub w rodzinie brak jest w wywiadzie obecności trombofilii lub choroby zakrzepowo-zatorowej;
- ocena kariotypów partnerów bez uzasadnionych wskazań klinicznych;
- wykonywanie testów immunologicznych (PTMRiE 2025).

2.5 Epidemiologia

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).

W Polsce zmniejszają się wciąż współczynniki płodności i dzietności ogólnej oraz liczby urodzeń (MPZ analizy demografia).

Tab. 2. Statystyki dotyczące płodności, dzietności i urodzeń w Polsce (MPZ analizy demografia).

Rok	Współczynnik płodności dla kobiet w wieku 15-49 lat	Współczynnik dzietności ogólnej	Urodzenia żywe	Urodzenia martwe
2017	44,19	1,45	401 982	bd
2018	42,97	1,43	388 178	1 277
2019	41,81	1,42	374 954	1 238
2020	39,92	1,38	355 309	1 231
2021	37,54	1,32	331 511	1 220
2022	35,05	1,26	305 132	1 023
2023	31,54	1,16	272 451	918
2024	29,37	1,10	251 782	778

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 2021 r. w ramach świadczeń POZ i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, zwanej dalej „AOS”, wykonano odpowiednio 3 757 oraz 43 tys. porad z powodu niepłodności. Szczególną uwagę należy także zwrócić na fakt, że ich liczba, zarówno w POZ, jak i AOS, jest zdecydowanie wyższa w przypadku kobiet niż u mężczyzn we wszystkich uwzględnionych grupach wiekowych (PPZ niepłodność 2024-2028).

Nowotwory złośliwe są jednym z istotnych czynników zagrażających zdrowiu prokreacyjnemu. Według prognoz opartych na Krajowym Rejestrze Nowotworów w najbliższych latach liczba zachorowań w każdej kategorii wiekowej, populacyjnej i terytorialnej będzie wzrastała (PPZ niepłodność 2024-2028).

Dane epidemiologiczne wskazują na stały wzrost zachorowalności na nowotwory, w tym na nowotwory narządów rodnych. Zachorowanie na nowotwór oraz leczenie onkologiczne (zwłaszcza radioterapia chemioterapia) mogą powodować upośledzenie funkcji rozrodczych i zaburzenia układu płciowego, a w skrajnych przypadkach prowadzić do trwałej niepłodności (PPZ niepłodność 2024-2028).

W ostatnich latach nastąpił postęp w leczeniu nowotworów, nowe leki onkologiczne oraz coraz większa precyzja w stosowaniu radioterapii sprawiają, że pacjenci częściej powracają do zdrowia, lepiej znoszą terapie, a ich skutki uboczne są coraz mniejsze. W związku z tym jest coraz więcej osób, które odbyły z sukcesem leczenie onkologiczne i w trakcie remisji chciałyby realizować swoje plany prokreacyjne (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, MZ Program wsparcia in vitro).

2.6 Obciążenie chorobą

Zgodnie z *Universal Declaration of Human Rights* (artykuł 16) mężczyźni i kobiety po osiągnięciu pełnoletności, bez żadnych ograniczeń ze względu na rasę, narodowość lub religię, mają prawo do zawarcia małżeństwa i założenia rodziny (*Universal Declaration of Human Rights*). Znaczna część młodych dorosłych w badaniach demograficznych wyraża pragnienie posiadania dzieci (Statistics Sweden, Westoff 2010, Cools 2020, Li 2024), a niepłodność może uniemożliwiać jednostkom realizację ich preferencji dotyczących liczby, czasu i odstępów między potomstwem. Usługi w zakresie zapobiegania, diagnostyki i leczenia niepłodności stanowią istotny element opieki zdrowotnej w zakresie zdrowia reprodukcyjnego, uwzględniony w apelu *International Conference on Population and Development* z 1994 r. o podjęcie działań, między innymi w celu zapewnienia powszechnego dostępu do pełnego zakresu usług zdrowia reprodukcyjnego (ICPD 1994). Duża liczba osób i par może wymagać leczenia niepłodności i opieki w zakresie leczenia niepłodności (WHO 2025b). Indywidualne okoliczności nie powinny prowadzić do dyskryminacji (WHO 2025).

Zajęcie się problemem niepłodności ma kluczowe znaczenie dla realizacji prawa do zdrowia. Każda istota ludzka ma prawo do korzystania z najwyższego możliwego poziomu dobrostanu fizycznego, psychicznego i społecznego. **Niepłodność ma negatywny wpływ na dobrostan psychiczny, relacje i jakość życia** (Luk 2015, Chachamovich 2010) i **wiąże się z wysokim wskaźnikiem przemocy ze strony partnera** (Wang 2022). Dlatego też, aby złagodzić negatywne konsekwencje zdrowotne i psychospołeczne niepłodności, **konieczna jest poprawa dostępu do profilaktyki, diagnostyki i leczenia niepłodności**. Prawo do zdrowia jest ściśle powiązane z prawem do korzystania z dobrodziejstw postępu naukowego i jego zastosowań (*International Covenant* 1967). Chociaż techniki wspomaganego rozrodu (ART) i szereg innych interwencji mogą częściowo rekompensować odroczenie urodzeń (Fauser 2024, Bergsvik 2021, Lazzari 2021), zmiany demograficzne i spadek ogólnego współczynnika dzietności nie powinny być podstawą do ograniczania lub wymuszania dostępu do opieki w zakresie niepłodności i innych usług reprodukcyjnych (Mburu 2023). Zamiast tego, polityka i usługi zdrowotne (i inne) powinny być ukierunkowane na ułatwianie osiągania celów i preferencji dotyczących płodności poprzez podejście oparte na prawach (Mburu 2024) (WHO 2025).

Zajęcie się problemem niepłodności jest również istotne z punktu widzenia równości płci. **Kobiety często są nieproporcjonalnie bardziej dotknięte konsekwencjami niepłodności** (Chachamovich 2010, Ying 2015, Koert 2021) i często ponoszą winę za niepłodność

w związkach (Rutstein 2004, Thoma 2021). Niepłodność wpływa również na zdrowie psychiczne i samopoczucie mężczyzn (Fallara 2024), jednak jej wpływ jest często ukrywany z powodu stygmatyzacji, męskich norm (Inhorn 2004) i niskiego udziału mężczyzn w badaniach i usługach dotyczących niepłodności (Fisher 2012, Culley 2013, De Jonge 2023). Wiele norm społecznych stygmatyzuje niepłodność i wpływa na podejmowanie decyzji reprodukcyjnych przez kobiety i mężczyzn (WHO 2025).

Niezamierzona bezdzietność stanowi poważny problem medyczny, społeczny i demograficzny. Niepłodność ze względu na swoją skalę i konsekwencje społeczne ma znaczenie nie tylko zdrowotne i psychologiczne. Stanowi również istotny czynnik negatywnie wpływający na demografię i wskaźniki makroekonomiczne, pośrednio więc i na dobrobyt całego społeczeństwa i stan finansów państwa. Wydaje się, że mimo rosnącej świadomości społecznej, działań organizacji pozarządowych, stowarzyszeń pacjentów oraz grup wsparcia poziom merytorycznej wiedzy o przyczynach, diagnostyce i leczeniu zaburzeń płodności jest nadal niewystarczający. Co więcej, łatwo dostępne informacje są często niepełne, czasami wręcz nieprawdziwe lub też obciążone balastem ukrytych działań marketingowo-komercyjnych (PTMRIE 2025).

Pary dotknięte niepłodnością znacznie częściej mają zaburzone relacje społeczne, w porównaniu do rodzin posiadających dzieci zwiększa się u nich ryzyko rozpadu związku, partnerzy są bardziej narażeni na depresję oraz inne zaburzenia psychiczne, co przekłada się również na relacje w życiu zawodowym. Jest to poważny problem nie tylko w wymiarze indywidualnym, ale także ogólnospołecznym, demograficznym oraz wpływającym na wskaźniki makroekonomiczne kraju (PPZ niepłodność 2024-2028, PPZ zdrowie prokreacyjne 2021-2026).

Z każdym rokiem problem niepłodności dotyka nowe pary, dlatego jest konieczne podjęcie działań nakierowanych na zapewnienie możliwości diagnostyki i leczenia opartego na dowodach naukowych w systemie skoordynowanym, przy zastosowaniu nowoczesnego sprzętu (PPZ zdrowie prokreacyjne 2021-2026).

2.7 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie niepłodności dobiera się na podstawie przyczyny, która ją wywołała i zawsze rozpoczyna terapię od najtańszych i najmniej inwazyjnych metod. W większości przypadków podstawowe postępowanie w postaci monitorowania owulacji i wyznaczania dni odpowiednich do współżycia, dających wysokie szanse na zapłodnienie, leczenia hormonalnego zaburzeń owulacji lub zastosowania niewielkich zabiegów chirurgicznych korygujących zaburzenia anatomiczne uniemożliwiające zajście w ciążę przynosi pożądane rezultaty (Stefanowicz 2021).

W około 20% przypadków, które nie reagują na leczenie konieczne jest zastosowanie technik wspomaganego rozrodu - *in vitro* (IVF) lub inseminacji (Stefanowicz 2021).

Obecnie w ramach wsparcia fazy lutealnej podaje się różne postaci progesteronu i dydrogesteronu. Można także stosować w tym celu hCG i preparaty analogów agonistycznych GnRH (Kurzawa 2020).

Progesteron

W warunkach IVF stosuje się syntetycznie otrzymywany steroid płciowy, identyczny z wydzielanym przez ciało żółte progesteronem. Po podaniu doustnym krystaliczny progesteron jest szybko metabolizowany (przy czym ok. 90% dawki jest unieczynnione w wątrobie), dlatego w leczeniu stosuje się go domięśniowo, podskórnie, a postaci mikronizowane - doustnie, podjęzykowo, dopochwowo (globulki, tabletki, żel i kapsułki). Dane z metaanaliz dostępnych badań wskazują, że **stosowanie progesteronu zwiększa szansę na ciążę kliniczną i urodzenie żywego dziecka w cyklu IVF** (Kurzawa 2020).

Preparaty domięśniowe progesteronu na bazie olejów stosowano od początku przeprowadzania IVF. Obecnie są niedostępne w Polsce. Ich zaletą jest dobra biodostępność, do wad należą natomiast bolesność związana z podaniem i możliwość powstania odczynów miejscowych (ból, obrzęk, reakcje zapalne i alergiczne) z powodu obecności oleju i konserwantów. Wykazano podobną skuteczność progesteronu domięśniowego w zakresie dawek 50-100 mg na dobę (Kurzawa 2020).

Doustny mikronizowany progesteron jest jedną z najwygodniejszych dla pacjentek postaci leku, choć charakteryzuje się słabą i bardzo zmienną biodostępnością. Wchłanianie leku następuje w jelicie, jednak ze względu na efekt pierwszego przejścia szacowana biodostępność wynosi zaledwie 10% wartości uzyskanych po podaniu domięśniowym. Dlatego zmiany histologiczne w endometrium powstałe w wyniku doustnego podawania mikronizowanego progesteronu (nawet w dużych dawkach) nie odpowiadają prawidłowej przemianie wydzielniczej. Najprawdopodobniej z tego powodu niektóre badania kliniczne dotyczące IVF wykazały mniejszą skuteczność doustnego mikronizowanego progesteronu w porównaniu z postacią domięśniową. W związku z tym mikronizowany **doustny progesteron nie powinien być stosowany jako jedyna forma LPS20** (Kurzawa 2020).

Progesteron dopochwowy jest łatwy w stosowaniu i jednocześnie zapewnia wysoką biodostępność hormonu w tkankach docelowych. Duża efektywność progesteronu w tej postaci wynika z bogatego unaczynienia narządów rozrodczych i związanego z tym efektu pierwszego przejścia przez macicę, dzięki któremu stężenia hormonu w tym narządzie są około 10-krotnie większe niż w krążeniu systemowym. Przeprowadzono wiele badań porównujących progesteron dopochwowy z podawanym „klasyczną” drogą domięśniową. W zdecydowanej większości przypadków wykazano podobną skuteczność obu form (Kurzawa 2020).

Dostępne jest kilka postaci mikronizowanego progesteronu dopochwowego: w globulkach, kapsułkach, tabletkach oraz żelu. Przeglądy piśmiennictwa naukowego nie wykazały istotnych różnic między nimi w zakresie liczby ciąż klinicznych, częstości poronień czy ciąż wielopłodowych. W jednym z badań porównywano częstość występowania krwawień związanych ze stosowaniem globulek 200 mg 2 razy na dobę, globulek 400 mg 2 razy na dobę i 90 mg żelu. W badaniu tym stwierdzono najmniejszą częstość plamień w przypadku stosowania globulek zawierających 400 mg progesteronu podawanych 2 razy na dobę, ale należy podkreślić, że celem badania była ocena histologiczna przemiany wydzielniczej endometrium u kobiet, które nie były poddawane IVF (Kurzawa 2020).

Wyniki badań dotyczących dawkowania progesteronu dopochwowego wskazują na konieczność stosowania większych dawek w stosunku do postaci domięśniowej. W cytowanym powyżej badaniu farmakokinetycznym stwierdzono jednoznacznie przewagę globulek 400 mg podawanych 2 razy na dobę w stosunku do 8% żelu w zakresie przemiany wydzielniczej endometrium. Podobnie badania histopatologiczne i kliniczne wskazują, że

efektywność mikronizowanego progesteronu dopochwowego w dawce mniejszej od 300 mg na dobę jest znamiennej mniejsza niż progesteronu podawanego domięśniowo (100 mg/24 h). W innych badaniach potwierdzono większą skuteczność dużych dawek progesteronu dopochwowego (większa liczba ciąż klinicznych w przypadku dawki 200 mg 3 razy na 24 h vs 200 mg 2 razy na 24 h) (Kurzawa 2020).

Progesteron podawany podskórnie jest preparatem, w którego produkcji wykorzystuje się enkapsulację cząsteczek hormonu w cyklodekstrynie (węglowodan o strukturze cyklicznej produkowany ze skrobi), co umożliwia podskórne podawanie progesteronu zawieszonego w fazie wodnej. Preparat nie zawiera konserwantów, a badania farmakokinetyczne dowiodły jego wysokiej biodostępności (podobnej do postaci domięśniowej). W stosunku do progesteronu podawanego domięśniowo preparat na bazie wody charakteryzuje większe maksymalne stężenie leku w surowicy i krótszy czas połowicznego rozpadu. Jak wykazały badania kliniczne, skuteczność tej postaci progesteronu w dawce 25-50 mg na dobę jest podobna jak żelu i tabletek dopochwowych (Kurzawa 2020).

Dydrogesteron

Dydrogesteron to syntetyczny progestagen (retroprogesteron) wprowadzony do leczenia w latach 60. ubiegłego wieku. Jest wybiórczym agonistą receptora progesteronowego i charakteryzuje się dobrą biodostępnością po podaniu doustnym. Hormon ten nie wykazuje działania agonistycznego wobec receptorów: androgenowego, glukokortykoidowego. Badania kliniczne potwierdzają, że skuteczność podawanego doustnie dydrogesteronu w LPS jest podobna jak dopochwowych postaci progesteronu, w związku z czym można go stosować po IVF (Kurzawa 2020).

2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w suplementacji fazy lutealnej przeprowadzono wyszukiwanie literatury.

Poszukiwano wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez następujące organizacje:

wytyczne polskie:

- „Diagnostyka i leczenie niepłodności. Standardy Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników”, <https://rekomendacje-ptmrie.pl/>.

wytyczne zagraniczne:

- ESHRE - European Society of Human Reproduction and Embryology, <https://www.eshre.eu>;
 - Ovarian stimulation for IVF/ICSI;
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence, Wielka Brytania, <https://www.nice.org.uk/>;
- WHO - <https://www.who.int>;
- ASRM - American Society for Reproductive Medicine, <https://www.asrm.org>;
- CFAS - Canadian Fertility and Andrology Society, <https://cfas.ca/>;

- FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics, <https://www.figo.org>;
- CNGOF - The French College of Gynaecologists and Obstetricians, <https://cngof.fr/>;
- RANZCOG - The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists Australia, Nowa Zelandia, <https://ranzcog.edu.au/>;

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących suplementacji fazy lutealnej.

Tab. 3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne (krajowe oraz zagraniczne) dotyczące suplementacji fazy lutealnej.

Organizacja, rok	Treść wytycznych
PTMRIE 2025	W celu zapobiegania niewydolności fazy lutealnej proponuje się różne opcje terapeutyczne których celem jest uzyskanie odpowiedniej ekspozycji na progesteron i zwiększenie szans na implantację zarodka obecnie stosuje się głównie naturalny progesteron w postaci tabletek doustnych, iniekcji domięśniowych i podskórnych oraz preparatów dopochwowych. Droga dopochwowa jest zalecana jako postępowanie rutynowe. Coraz częściej podkreśla się systemową rolę progesteronu i jego wpływ na mechanizmy immunologiczne zapewniające właściwy przebieg implantacji. Podawanie progesteronu rozpoczyna się najczęściej w dniu pobrania komórki jajowej lub dzień później i jest kontynuowany co najmniej do 14. dnia po transferze zarodka, w przypadku ciąży do 6 tygodnia jej trwania. Najczęściej zaleca się podawanie naturalnego progesteronu: • iniekcje podskórne: 25 mg/dobę, • iniekcje domięśniowe: 60-100 mg/dobę. • preparaty dopochwowe: tabletki lub kapsułki (600-1200 mg/dobę), żel dopochwowy: 90 mg/dobę, Wobec braku wyższości którejkolwiek terapii nad innymi względem skuteczności, decyzja terapeutyczna zależy od lekarza i preferencji pacjentki, a także od wyników monitorowania fazy lutealnej, w celu indywidualizacji dawki w zależności od stężenia progesteronu w surowicy krwi.
ESHRE 2025	Siła dowodów - silna; jakość dowodów - 1 na 4 Progesteron jest rekomendowany jako wsparcie fazy lutealnej po procedurach IVF/ICSI. „Good practice point” Można zastosować każdy z wymienionych (nie-doustnych) sposobów podawania naturalnego progesteronu w celu wsparcia fazy lutealnej. Schematy dawkowania naturalnego progesteronu zostały wypracowane empirycznie; zazwyczaj stosowane dawki obejmują: • progesteron podawany podskórnie - 25 mg raz na dobę; • progesteron podawany domięśniowo - 50 mg raz na dobę; • preparaty dopochwowe: 90 mg raz na dobę - dopochwowy żel z progesteronem; 200 mg trzy razy na dobę - dopochwowe kapsułki z mikronizowanym progesteronem w oleju; 100 mg dwa lub trzy razy na dobę - dopochwowe globulki z mikronizowanym progesteronem w podłożu skrobiowym; 400 mg dwa razy na dobę - dopochwowe pessarium z progesteronem). Rozpoczęcie podawania progesteronu w celu wsparcia fazy lutealnej powinno nastąpić w przedziale czasowym między wieczorem dnia pobrania oocytów a 3. dniem po pobraniu oocytów.

Organizacja, rok	Treść wytycznych
	Wsparcie progesteronem powinno być prowadzone co najmniej do dnia wykonania testu ciążowego .
NICE 2017	• Zalecaj kobietom stosowanie progesteronu jako wsparcia fazy lutealnej po leczeniu metodą IVF. • Poinformuj kobiety poddawane leczeniu IVF, że dostępne dane nie uzasadniają kontynuowania jakiejkolwiek formy leczenia stosowanego jako wsparcie fazy lutealnej powyżej 8. tygodnia ciąży.
ASRM 2021	Strategie empiryczne leczenia niewydolności fazy lutealnej obejmują suplementację progesteronu lutealnego, progesteronu lutealnego z estrogenem, hCG lutealnego lub stymulację jajników klomifenem lub gonadotropinami. <u>Stymulacja jajników</u> Stosowanie środków stymulujących jajniki może poprawić płodność kobiet z obniżoną płodnością. Biologiczna wiarygodność tej strategii leczenia opiera się na fizjologicznej ciągłości między rozwijającym się pęcherzykiem a ciałkiem żółtym. Poprawa dynamiki pęcherzyków przedowulacyjnych powinna poprawić funkcję ciała żółtego. Jednak próby powiązania słabych wyników płodności z tymi zastępczymi punktami końcowymi okazały się nieskuteczne, a indukcja owulacji nie została udowodniona w leczeniu niewydolności fazy lutealnej.

2.9 Niezaspokojona potrzeba (ang. *unmet need*)

[REDACTED]

[REDACTED]

2.10 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorosłe kobiety wymagające wsparcia 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.

Liczebność populacji kobiet, które będą stosować progesteron w postaci wstrzyknień podskórnych oszacowano na podstawie danych sprzedażowych Wnioskodawcy i opinii ekspertów klinicznych przedstawionej w Analizie problemu decyzyjnego (Stanowisko ekspertów klinicznych, patrz APD Prolutex).

Liczebność populacji docelowej oszacowano w osobnym dokumencie (BIA Prolutex).

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest Prolutex (progesteron w postaci roztwór do wstrzykiwań) wskazany do wsparcia fazy lutealnej, jako część programu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu u kobiet, które nie mogą stosować produktów dopochwowych, nie tolerują ich lub u których ich stosowanie jest niewystarczające.

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące produktu Prolutex (progesteron w postaci roztwór do wstrzykiwań). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Prolutex).

Tab. 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Prolutex, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce 7 ampulko-strzykawk numer GTIN: 8053689862294 14 ampulko-strzykawk numer GTIN: 8053689862300 Każda ampulko-strzykawka (1,112 ml) zawiera 25 mg progesteronu (22,48 mg/ml).
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: G03DA04 Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; Progestageny; pochodne pregnenu
Substancja czynna	progesteron
Dawkowanie	Jedno wstrzyknięcie 25 mg na dobę od dnia uwalniania komórek jajowych z jajników, zwykle aż do 12 tygodnia potwierdzonej ciąży.
Sposób podawania	Produkt leczniczy Prolutex podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych (25 mg) samodzielnie przez pacjentkę po przeszkoleniu, pracownika służby zdrowia lub lekarza.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Progesteron jest naturalnie występującym steroidem wydzielanym przez jajniki, łożysko i gruczoły nadnerczy. W obecności odpowiedniego estrogenu, progesteron zmienia proliferacyjne endometrium w endometrium sekrecyjne. Progesteron jest konieczny dla zwiększenia podatności endometrium na zagnieżdżenie się zarodka. Po zagnieżdżeniu się zarodka, progesteron działa w celu podtrzymania ciąży.

3.1.1 Status rejestracyjny technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Procedura Zdecentralizowana (DCP), Numer pozwolenia 28852 Data ważności pozwolenia: 2030-01-31
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Prolutex jest wskazany do wsparcia fazy lutealnej, jako część programu leczenia niepłodności u kobiet technikami wspomaganego rozrodu (ang. ART - Assisted

	Reproductive Technology) u kobiet, które nie mogą stosować lub nie tolerują produktów dopochwowych.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Częstotliwość składania raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego: Zgodnie z wykazem zharmonizowanych częstotliwości składania raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktów leczniczych ustalonym na podstawie art. 107 c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. U. L 311 z 28.11.2001, str. 67, ze zm.).

3.1.2 Przeciwwskazania

Nie należy stosować produktu leczniczego Prolutex w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na progesteron lub którąkolwiek z substancji pomocniczych;
- krwawienia z dróg rodnych o nieznannej przyczynie;
- poronienie zatrzymane lub ciąża pozamaciczna;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub choroba wątroby;
- zdiagnozowany nowotwór lub podejrzenie nowotworu piersi lub dróg rodnych;
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub ciężkie zakrzepowe zapalenie żył, zarówno czynne jak i przebyte w przeszłości;
- porfiria;
- stwierdzona w wywiadzie żółtaczka idiopatyczna, ciężki świąd lub pemfigoid ciężarnych.

3.1.3 Przedawkowanie

Duże dawki progesteronu mogą powodować senność. Leczenie przedawkowania polega na odstawieniu produktu Prolutex oraz odpowiednim leczeniu objawowym i podtrzymującym.

3.1.4 Działania niepożądane

Najczęściej opisywane działania niepożądane podczas stosowania produktu Prolutex w trakcie badania klinicznego dotyczyły reakcji w miejscu podania oraz zaburzeń piersi, sromu i pochwy. Poniższa tabela przedstawia główne działania niepożądane u kobiet stosujących produkt Prolutex stwierdzone w kluczowym badaniu klinicznym. Dane uporządkowane są według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class - SOC*) oraz częstości występowania.

Tab. 6. Lista działań niepożądanych wg ChPL.

Klasyfikacja według układów narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia psychiczne			Zaburzenia nastroju
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Zawroty głowy Senność
Zaburzenia żołądka i jelit		Wzdęcia Ból brzucha Nudności Wymioty Zaparcia	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Świąd Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Skurcze macicy Krwawienie z pochwy	Nadwrażliwość piersi Ból piersi Upławy z pochwy Świąd sromu i pochwy Uczucie dyskomfortu w obrębie sromu i pochwy Zapalenie sromu i pochwy Zespół hiperstymulacji jajników	Zaburzenia piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania*	Krwiak w miejscu wstrzyknięcia Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Zmęczenie	Uczucie gorąca Złe samopoczucie Ból

*Zaburzenia w miejscu podania jak podrażnienie, ból, świąd i obrzęk.

Efekt klasy

Poniższe zaburzenia nie zostały opisane w badaniach klinicznych dla produktu Prolutex, ale dla innych produktów z tej grupy leków.

Tab. 7. Lista działań niepożądanych wymienionych w ChPL w kontekście klasy leków.

Klasyfikacja według układów narządów	
Zaburzenia psychiczne	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bezsenna
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Żółtaczka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia miesiączkowania Objawy przypominające zespół napięcia przedmiesiączkowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka

Klasyfikacja według układów narządów	
	Trądzik Nadmierne owłosienie Nadmierne wypadanie włosów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zwiększenie masy ciała Reakcje rzekomoanafilaktyczne

3.2 Status refundacyjny w Polsce

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

3.2.1 Warunki refundacji dla progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produkt leczniczy Prolutex 25 mg obejmują utworzenia nowej grupy limitowej w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [REDACTED]

Tab. 8. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	nowej grupa limitowa
Instrument dzielenia ryzyka	nie

Tab. 9. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	tak
--	-----

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych

Obecnie w Polsce produkt leczniczy Prolutex 25 mg (progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych) nie jest finansowany ze środków publicznych.

Aktualna grupa limitowa „65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo” obejmuje tylko preparaty podawane dopochwowo i doustnie, gdzie preparaty dopochwowe są postaciami pierwszego wyboru dla progesteronu w leczeniu wspomagającym w fazie lutealnej.

Prolutex jest lekiem stosowanym u kobiet, które nie mogą stosować lub nie tolerują produktów dopochwowych lub stosowanie preparatów dopochwowych jest niewystarczające

i wiąże się z wysokim ryzykiem poronienia („lek drugiego wyboru”). Stąd mając na uwadze inne wskazanie rejestracyjne oraz odmienny sposób podawania leku, który nie mieści się w aktualnie zdefiniowanej grupie limitowej, wnioskowane jest wprowadzenie finansowania progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych w ramach nowej grupy limitowej.

Bazując na przykładach istniejących grup limitowych, w których zróżnicowano postacie farmaceutyczne leków, np. 100.0, 120.0 i 68.0:

- 100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - **postacie stałe**;
- 100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - **postacie płynne**;

lub

- 120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do **stosowania doustnego**;
- 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do **stosowania podskórnego**;

lub

- 68.1, Leki hormonalne do **podawania przezskórnego**, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami;
- 68.2, Leki hormonalne do **podawania doustnego**, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami;

Proponowana nowa grupa limitowa dla produktu leczniczego Prolutex 25 mg w postaci wstrzyknień podskórnych mogłaby mieć brzemienne:

„65.2, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowany podskórnie”

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) **bezpłatnie** - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) **ryczałtowej** - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo

- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) **50%** - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) **30%** - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 11 września 2025 r. w sprawie minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2026 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2026 roku wzrośnie do 4 806 PLN (Rozporządzenie RM).

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto)

[REDACTED]

Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, progesteron wymaga stosowania dłużej niż 30 dni. Zgodnie z ChPL (ChPL Prolutex) wymagane jest jedno wstrzyknięcie leku 25 mg na dobę od dnia uwalniania komórek jajowych z jajników, zwykle aż do 12 tygodnia potwierdzonej ciąży.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych oraz innych postaci progesteronu dostępnych na stronie <http://www.aotm.gov.pl/www/>.

Progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych nie był wcześniej oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące progesteronu niezależnie od postaci przedstawiono w poniższej tabeli.

Progesteron (głównie w postaci dopochwowej) był oceniany przez AOTMiT pod kątem stosowania we wskazaniach pozarejestacyjnych związanych z poronieniami nawykowymi i zagrażającymi oraz zaburzeniami cyklu miesięczkowego. Rada konsekwentnie wydawała stanowiska pozytywne, uznając za zasadne utrzymanie lub rozszerzenie finansowania terapii progesteronem w tych wskazaniach.

Tab. 11. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leków stosowanych u kobiet we wsparciu fazy lutealnej.

Nr i data wydania	Preparaty	Zakres / wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko RP AOTM nr 24/2012 z 23.04.2012 r. Rekomendacja nr 17/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 23 kwietnia 2012 r.	Luteina, Luteina 50 (dopochwowo, podjęzykowo)	poronienia nawykowe i zagrażające oraz zaburzenia cyklu miesięczkowego	pozytywna RP uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych oraz zmianę sposobu/poziomu finansowania - rekomendacja utrzymania finansowania terapii progesteronem w tych wskazaniach.	pozytywna Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Luteina (progesteron) we wskazaniach poronienia nawykowe i zagrażające oraz zaburzenia cyklu miesięczkowego
Opinia Rady Przejrzystości nr 116/2015 z dnia 25 maja 2015 r	progesteron (postać dopochwowa)	profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym - progesteron we wskazaniu innym niż określone w ChPL	pozytywna Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną progesteronum	-
Opinia Rady Przejrzystości nr 126/2017 z dnia 15 maja 2017 roku	progesteron (postać dopochwowa)	profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym - progesteron we wskazaniu innym niż określone w ChPL	pozytywna Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną progesteronum	-
Opinia Rady Przejrzystości nr 75/2020 z dnia 6	progesteron (postać dopochwowa)	profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	pozytywna Rada Przejrzystości uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną	-

Nr i data wydania	Preparaty	Zakres / wskazanie	Stanowisko RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
kwietnia 2020 roku		- progesteron we wskazaniu innym niż określone w ChPL	progesteronum we wskazaniach pozarejestacyjnych	
Opinia Rady Przejrzystości nr 34/2023 z dnia 6 marca 2023 roku	progesteron (postać dopochwowa)	profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	pozytywna Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną progesteronum we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego	-
Wykaz z 6.10.2025 r. (art. 30a)	dydrogesteronum (postać doustna)	leczenie poronień nawykowych, leczenie bezpłodności związanej z niewydolnością ciała żółtego, hormonalna terapia zastępcza	Wykaz dotyczący leków z zakresu ginekologii, endokrynologii, diabetologii oraz reumatologii - na podstawie art. 30a ust. 2	

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 1.12.2025 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>¹;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/> oraz <https://legemiddelverket.no/>.

Większość agencji nie przeprowadziła oceny dla postaci iniekcyjnych progesteronu, albo traktują progesteron „klasowo”, koncentrując się na postaciach dopochwowych i doustnych (np. w prewencji porodu przedwczesnego), bez wyróżniania preparatów podskórnych. Dedykowane rekomendacje do progesteronu podawanego podskórnie ograniczają się do jednego produktu (Lubion, roztwór do wstrzyknięć, który może być podawany we wstrzyknięciach podskórnych lub domięśniowych). SMC rekomenduje preparat Lubion jako wsparcie fazy lutealnej w ART u kobiet, które nie mogą stosować postaci dopochwowych. W Irlandii NCPE również oceniło Lubion jako osobną technologię przy początkowo negatywnej rekomendacji z powodów ekonomicznych - po negocjacjach lek został dopuszczony refundacji.

Nie zidentyfikowano dedykowanych rekomendacji dla preparatu Prolutex, stosowanego we wsparciu fazy lutealnej.

¹ obecnie CDA-AMC (Canada's Drug Agency), wcześniej CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)

Tab. 12. Rekomendacje refundacyjne dla progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2025	Brak dedykowanych danych Dostępne wytyczne odnoszą się do dowolnej postaci progesteronu we wsparciu fazy lutealnej.	
SMC 2018	Wsparcie fazy lutealnej u kobiet, które nie mogą stosować lub nie tolerują preparatów dopochwowych	SMC rekomenduje progesteron w leczeniu dorosłych kobiet w celu wsparcia fazy lutealnej w programach ART, u pacjentek niezdolnych do stosowania lub nietolerujących postaci dopochwowych . Dokument SMC podkreśla, że Lubion® to wodny roztwór progesteronu, który może być podawany podskórnie lub domięśniowo (SC/IM) , zwiększając dostępne możliwości preparatów progesteronu.
AWTTC	Brak dedykowanych danych Odnalezione dokumenty AWTTC/AWMSG dotyczą wyłącznie preparatów dopochwowych lub doustnych	
NCPE 2025	Wsparcie fazy lutealnej u kobiet, które nie mogą stosować lub nie tolerują preparatów dopochwowych (progesteron, Lubion® - roztwór do wstrzyknięć SC/IM)	NCPE przeprowadziło Rapid Review dla progesteronu (Lubion®). Agencja wskazywała brak konieczności pełnego raportu HTA i wydała decyzję negatywną przy zaproponowanej cenie. HSE po negocjacjach zatwierdziło refundację w sierpniu 2025 r.
HAS 2015	Zagrożony poród przedwczesny z nadmierną czynnością skurczową macicy (hydroksyprogesteron, roztwór do wstrzyknięć IM)	HAS oceniła PROGESTERONE RETARD PHARLON w postaci wstrzyknięć domięśniowych - długodziałającą postać. Stwierdzono, że korzyść jest niewystarczająca dla wskazań ginekologicznych oraz dla zagrożonego poronienia /prewencji nawracających poronień z niewydolnością lutealną - produkt nie powinien być w tej populacji refundowany.
Zorginstituut Nederland 2021	Brak dedykowanych danych	
G-BA	Brak dedykowanych danych	
IQWiG	Brak dedykowanych danych	
Australian Government Department of Health	Brak dedykowanych danych Dostępne dokumenty PBS/PBAC odnoszą się do dopochwowych kapsułek progesteronu.	
PBS / PBAC	Brak dedykowanych danych	

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	Dostępne dokumenty PBS/PBAC odnoszą się do dopochwowych kapsulek progesteronu stosowanych w prewencji porodu przedwczesnego.	
PHARMAC 2013	Profilaktyka porodu przedwczesnego u kobiet z przebytem bardzo wczesnym porodem przedwczesnym i/lub krótką szyjką.	Pozytywna decyzja finansowanie domięśniowej postaci progesteronu w ściśle zdefiniowanej populacji wysokiego ryzyka, w ramach szpitalnej opieki położniczej.
CADTH 2020	Brak dedykowanych danych Raporty CADTH obejmują m.in. doustny i dopochwowy mikronizowany progesteron.	
SBU 2014	Brak dedykowanych danych Zapobieganie porodowi przedwczesnemu u kobiet w grupach ryzyka (różne drogi podania, w tym domięśniowa, dopochwowa, doustna). Dokument ma charakter przeglądu HTA, bez formalnej decyzji refundacyjnej, ale obejmuje również postaci domięśniowe.	
FHI 2019	Brak dedykowanych danych Zagrażające poronienie (krwawienie we wczesnej ciąży) u kobiet w ciąży z ryzykiem utraty ciąży. Dokument jest przeglądem dowodów (bez odrębnej decyzji refundacyjnej), ale explicite wymienia iniekcje jako jedną z możliwych dróg podania.	

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

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, D2 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 aneksie 7.1.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Przy wyborze komparatorów dla leku Prolutex® uwzględniono przede wszystkim istniejącą praktykę kliniczną, dostępność leczenia, a także wytyczne i standardy postępowania.

Zgodnie z wytycznymi *European Society of Human Reproduction and Embryology* z 2025 roku w celu wsparcia fazy lutealnej można zastosować każdy z wymienionych innych niż doustne sposobów podawania naturalnego progesteronu, a więc progesteron podawany podskórnie, domięśniowo lub dopochwowo (ESHRE 2025).

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIE) z 2025 roku w celu zapobiegania niewydolności fazy lutealnej najczęściej zaleca się podawanie naturalnego progesteronu:

- iniekcje podskórne: 25 mg/dobę,
- iniekcje domięśniowe: 60-100 mg/dobę,
- preparaty dopochwowe: tabletki lub kapsułki (600-1200 mg/dobę), żel dopochwowy: 90 mg/dobę (PTMRIE 2025).

Wobec braku wyższości którejkolwiek terapii nad innymi względem skuteczności, decyzja terapeutyczna zależy od lekarza i preferencji pacjentki, a także od wyników monitorowania fazy lutealnej, w celu indywidualizacji dawki w zależności od stężenia progesteronu w surowicy krwi (PTMRIE 2025).

Obecnie progesteron refundowany jest w postaci dopochwowej (globulki, tabletki lub kapsułki dopochwowe) jako wsparcie fazy lutealnej jako część programu leczenia niepłodności u kobiet techniką wspomaganego rozrodu (preparaty Cyclogest® i Utrogestan®; Luteina® jedynie ogólnie w programach zapłodnienia in vitro) oraz w postaci doustnej (tabletki podjęzykowe) w innych wskazaniach. Refundowany preparat doustny progesteronu Luteina 50® wskazany jest w leczeniu innych wskazań, a w przypadku leczenia niepłodności stosowany jest jedynie wspomagająco, z uwagi na niską biodostępność.

W suplementacji fazy lutealnej poza progesteronem bywają stosowane również inne leki (jak dydrogesteron czy hCG; patrz rozdz. 2.7), jednakże są one albo nierefundowane (hCG), albo refundowane w innych wskazaniach (dydrogesteron).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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).

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi IMPRINT (poprawa raportowania badań klinicznych nad leczeniem niepłodności, ang. *Improving the Reporting of Clinical Trials of Infertility Treatments*) opracowanymi przez ASRM (Amerykańskie Stowarzyszenie Medycyny Rozrodu, ang. *American Society for Reproductive Medicine*) zaleca się, aby preferowanym głównym wynikiem wszystkich badań nad niepłodnością było urodzenie żywego dziecka (zdefiniowane jako każde urodzenie żywego dziecka po ≥ 20 . tygodniu ciąży) lub skumulowane urodzenia żywego dziecka (preferowany punkt końcowy, gdy występuje więcej niż jeden cykl lub transferowane są zamrożone zarodki), zdefiniowane jako urodzenie żywego dziecka na kobietę w określonym okresie czasu (lub liczbie cykli leczenia). W zaleceniach podkreślono również konieczność systematycznego zbierania i raportowania szkód (w tym podczas interwencji, każdej wynikającej z niej ciąży i okresu noworodkowego). Wśród drugorzędowych punktów końcowych wymieniono: ciąża na podstawie badań z krwi, ciąża trwająca (po ≥ 12 . tyg.), ciąża mnoga i wszystkie utraty ciąży. Wybór jako pierwszorzędowego punktu końcowego innego niż urodzenia żywe jest dopuszczalny, ale należy go uzasadnić. Gdy urodzenia żywe nie są głównym punktem końcowym i stosowane jest leczenie niepłodności (na przykład transferowane są zarodki), nadal należy zgłaszać urodzenia żywe (ASRM IMPRINT).

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Na podstawie włączonych do analizy badań klinicznych oraz zgodnie z wytycznymi ASRM IMPRINT wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe: odsetek ciąż, w tym urodzeń żywych i poronień lub aborcji oraz inne (np. wskaźnik implantacji, liczba pozyskanych oocytów, jakość oocytów i zarodków, dawka FSH, czas trwania stymulacji, stężenie estradiolu, grubość endometrium). W ramach oceny bezpieczeństwa raportowano różne zdarzenia niepożądane, w tym zespół hiperstymulacji jajników (ang. *ovarian hyperstimulation syndrome*; OHSS).

Przedstawione powyżej efekty kliniczne, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, są jednoznacznie powiązane z przebiegiem omawianej jednostki chorobowej. Pozwalają na zobrazowanie istotnych aspektów problemu zdrowotnego, jakim jest wsparcie lekowe w ramach programu leczenia niepłodności oraz umożliwiają porównanie efektywności klinicznej analizowanej interwencji ze schematem leczenia, dotyczącym dobranego w analizie klinicznej komparatora.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (poprawnie zaprojektowane, prospektywne, randomizowane badania z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalające na ocenę efektywności praktycznej progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych, bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również badania bez grupy kontrolnej).

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania związanego z finansowaniem ze środków publicznych progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych (Prolutex) stosowanego do wsparcia 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.

Wskazanie to odpowiada praktyce klinicznej, zgodnie z którą produkt leczniczy Prolutex® (pomimo braku refundacji) jest aktualnie powszechnie stosowany do wsparcia fazy lutealnej, u kobiet, które nie mogą stosować produktów dopochwowych, nie tolerują ich lub u których ich stosowanie jest niewystarczające.

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 [REDACTED]

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).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 13. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

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)**
Komparator (C1)	Aktualna praktyka kliniczna rozumiana jako stosowanie progesteronu w postaci wstrzyknień podskórnych (Prolutex) poza systemem refundacji
Komparator (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.

** dodany lub nie do progesteronu podawanego dopochwowo.

7 Aneks

7.1 Stanowisko ekspertów klinicznych

Stanowisko Zespołu Ekspertów Klinicznych w sprawie zasadności objęcia refundacją progesteronu we wstrzyknięciach podskórnych

[Redacted text block containing multiple paragraphs of text, all obscured by black bars.]

² Kurzawa R, Spaczyński R, red. Diagnostyka i leczenie niepłodności: Standardy Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2025.

³ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/in-vitro>

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁴ 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. *Hum Reprod*. 2014 Oct 10;29(10):2212-20.

⁵ 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. *Fertil Steril*. 2014 Jan;101(1):112-119.e3.

⁶ 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. *JBRA Assist Reprod*. 2021 Apr 27;25(2):242-245.

7. 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. *BMC Womens Health*. 2024 Sep 2;24(1):481.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 14. Refundowane preparaty progesteronu.*

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	DP, PLN	NFZ, PLN
Cyclogest, glob. dopochwowe, 400 mg	15 szt.	05909991550004	49,30	53,24	56,44	67,61	67,61	ryczałt	7,11	60,5
Cyclogest, glob. dopochwowe, 400 mg**	15 szt.	05907594032521	50,00	54,00	57,24	68,41	68,41	ryczałt	7,11	61,3
Luteina, tabl. dopochwowe, 100 mg	30 szt.	05909991076207	48,00	51,84	54,95	62,69	34,20	ryczałt	28,85	33,84
Luteina, tabl. dopochwowe, 100 mg	60 szt.	05909991103231	96,00	103,68	109,90	121,07	68,41	ryczałt	53,79	67,28
Luteina, tabl. dopochwowe, 200 mg	30 szt.	05909991076238	81,60	88,13	93,42	104,59	68,41	ryczałt	38,96	65,63
Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg	30 szt.	05909990569380	24,00	25,92	27,48	32,51	17,10	ryczałt	16,75	15,76
Luteina 50, tabl. podjęzykowe, 50 mg	30 szt.	05906414002355	12,90	13,93	14,76	16,71	5,13	ryczałt	13,30	3,41
Utrogestan, kaps. dopochwowe, miękkie, 200 mg	15 szt.	05909991483609	29,00	31,32	33,20	40,94	34,20	ryczałt	10,30	30,64
Utrogestan, kaps. dopochwowe, miękkie, 200 mg	15 szt.	05909991401450	30,00	32,40	34,34	42,08	34,20	ryczałt	11,44	30,64
Utrogestan, kaps. dopochwowe, miękkie, 300 mg	15 szt.	05909991518004	37,40	40,39	42,81	52,55	51,31	ryczałt	6,57	45,98

* 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.

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	12
Tab. 2. Statystyki dotyczące płodności, dzietności i urodzeń w Polsce (MPZ analizy demografia).	23
Tab. 3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne (krajowe oraz zagraniczne) dotyczące suplementacji fazy lutealnej.	28
Tab. 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	31
Tab. 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	31
Tab. 6. Lista działań niepożądanych wg ChPL.	33
Tab. 7. Lista działań niepożądanych wymienionych w ChPL w kontekście klasy leków.	33
Tab. 8. Wnioskowany sposób finansowania.	34
Tab. 9. Wnioskowane wskazanie.....	34
.....	36
Tab. 11. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leków stosowanych u kobiet we wsparciu fazy lutealnej.	38
Tab. 12. Rekomendacje refundacyjne dla progesteron w postaci wstrzyknień podskórnych.	41
Tab. 13. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	49
Tab. 14. Refundowane preparaty progesteronu.*	54

Bibliografia

- ASRM IMPRINT** ASRM (American Society for Reproductive Medicine). Improving the Reporting of Clinical Trials of Infertility Treatments (IMPRINT): modifying the CONSORT statement (2014), <https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/improving-the-reporting-of-clinical-trials-of-infertility-treatments-imprint-modifying-the-consort-statement-2014/> [dostęp 02.02.2026 r.]
- Bergsvick 2021** Bergsvick J, Fauske A, Hart RK. Can policies stall the fertility fall? A systematic review of the (quasi-) experimental literature. *Popul Dev Rev.* 2021;47(4):913-64.
- BIA Prolutex** [redacted] Prolutex (progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych) we wsparciu fazy lutealnej. Analiza wpływ na budżet. Warszawa, 2026.
- Chachamovich 2010** Chachamovich JR, Chachamovich E, Ezer H, Fleck MP, Knauth D, Passos EP. Investigating quality of life and health-related quality of life in infertility: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2010;31(2):101-10
- ChPL Prolutex** <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp 10.12.2026 r.]
- Cools 2020** Cools S, Strøm M. Ønsker om barn-en spørreundersøkelse om fertilitet, arbeidsliv og familiepolitikk. Institutt for samfunnsforskning; 2020. <https://hdl.handle.net/11250/2645776> [dostęp 12.01.2026 r.]
- Culley 2013** Culley L, Hudson N, Lohan M. Where are all the men? The marginalization of men in social scientific research on infertility. *Reprod Biomed Online.* 2013 Sep;27(3):225-35. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.06.009.
- Deckert 2026** Deckert D. Rządowy program in vitro. Sejm o aktualizacji, budżecie i skuteczności. *Polityka Zdrowotna.* 21.01.2026. <https://politykazdrowotna.com/arttykul/rzadowy-program-in-vitro-n2211630> [dostęp 27.01.2026 r.]
- De Jonge 2023** De Jonge CJ, Gellatly SA, Vazquez-Levin MH, Barratt CLR, Rautakallio-Hokkanen S. Male Attitudes towards Infertility: Results from a Global Questionnaire. *World J Mens Health.* 2023 Jan;41(1):204-214. doi: 10.5534/wjmh.220099.
- ESHRE 2025** The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Ata B., Bosch E., Broer S., Griesinger G., Grynberg M., Kolibianakis E., Kunicki M., La Marca A., Lainas G., Le Clef N., Massin N., Polyzos N.P., Sunkara S.K., Timeva T., Töyli M., Urbancsek J., Broekmans F. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI> [dostęp: 15.12.2025 r.]
- Fallara 2024** Fallara G, Pozzi E, Belladelli F, Boeri L, Capogrosso P, Corona G, D'Arma A, Alfano M, Montorsi F, Salonia A. A Systematic Review and Meta-analysis on the Impact of Infertility on Men's General Health. *Eur Urol Focus.* 2024 Jan;10(1):98-106. doi: 10.1016/j.euf.2023.07.010. Epub 2023 Aug 10.
- Fauser 2024** Fauser BCJM, Adamson GD, Boivin J, Chambers GM, de Geyter C, Dyer S et al. Declining global fertility rates and the implications for family planning and family building: an IFFS consensus document based on a narrative review of the literature. *Hum Reprod Update.* 2024;10:dmd028
- Fisher 2012** Fisher JR, Hammarberg K. Psychological and social aspects of infertility in men: an overview of the evidence and implications for psychologically informed clinical care and future research. *Asian J Androl.* 2012 Jan;14(1):121-9. doi: 10.1038/aja.2011.72.
- GUS 2022** https://stat.gov.pl/files/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/40/3/1/sytuacja_demograficzna_polski_do_2022.pdf [dostęp 28.01.2026 r.]

ICPD 1994	https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_1995_programme_of_action_adopted_at_the_international_conference_on_population_and_development_cairo_5-13_sept._1994.pdf [dostęp 12.01.2026 r.]
Inhorn 2004	Inhorn MC. Middle Eastern masculinities in the age of new reproductive technologies: male infertility and stigma in Egypt and Lebanon. <i>Med Anthropol Q.</i> 2004 Jun;18(2):162-82. doi: 10.1525/maq.2004.18.2.162.
International Covenant 1967	International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights. ADOPTED 16 December 1966. https://treaties.un.org/doc/treaties/1976/01/19760103%2009-57%20pm/ch_iv_03.pdf [dostęp 12.01.2026 r.]
INVICTA	https://klinikainvicta.pl/blog/nowoczesne-metody-leczenia-nieplodnosci-cz-2/ [dostęp 18.12.2025 r.]
Koert 2021	Koert E, Takefman J, Boivin J. Fertility quality of life tool: update on research and practice considerations. <i>Hum Fertil (Camb).</i> 2021 Oct;24(4):236-248. doi: 10.1080/14647273.2019.1648887.
Koperwas 2017	Koperwas M, Głowacka M. Problem niepłodności wśród kobiet i mężczyzn - epidemiologia, czynniki ryzyka i świadomość społeczna. <i>Aspekty Zdrowia i Choroby.</i> Tom 2, Nr 3, Rok 2017, s. 31-49.
Kurzawa 2020	Kurzawa R, Czyżyk A, Kuczyński W, Pawelczyk L, Radwan M, Spaczyński R, Wolczyński S. Stanowisko ekspertów dotyczące wsparcia fazy lutealnej w przypadku stosowania technik rozrodu wspomaganego. 2020. https://www.mp.pl/ginekologia/wytyczne/inne/230455,wsparcie-fazy-lutealnej-wprzypadku-stosowania-technik-rozrodu-wspomaganego [dostęp 17.12.2025 r.]
Lazzari 2021	Lazzari E, Gray E, Chambers GM. The contribution of assisted reproductive technology to fertility rates and parity transition. <i>Demogr Res.</i> 2021;45:1081-96.
Li 2024	Li Q, Yang R, Zhou Z, Qian W, Zhang J, Wu Z et al. Fertility history and intentions of married women, China. <i>Bull World Health Organ.</i> 2024;102(4):244-54
Luk 2015	Luk BH-K, Loke AY. The impact of infertility on the psychological well-being, marital relationships, sexual relationships, and quality of life of couples: a systematic review. <i>J Sex Marital Ther.</i> 2015;41(6):610-25.
Mburu 2023	Mburu G, Kamuyango A, Kidula N, Kabra R, Thatte N, Kiarie J, Allotey P. Fulfilment of fertility desires for the attainment of Global Sustainable Development Goals. <i>BMJ Glob Health.</i> 2023 Apr;8(4):e012322. doi: 10.1136/bmjgh-2023-012322.
MPZ analizy demografia	https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/demografia/ [dostęp 27.01.2026 r.]
MZ Program wsparcia in vitro	https://www.gov.pl/web/zdrowie/in-vitro [dostęp 05.02.2026 r.]
NICE 2017	https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-pdf-35109634660549 [dostęp 27.01.2026 r.]
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-

	zapłodnienie-pozaustryjowe-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.]
Rozporządzenie RM	Rozporządzenie w sprawie minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2026 r. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20250001242/O/D20251242.pdf [dostęp: 29.10.2025 r.]
Rutstein 2004	Rutstein SO, Shah IH. Infecundity, infertility, and childlessness in developing countries. DHS Comparative Reports No. 9. Calverton, USA: ORC Macro and World Health Organization; 2004. https://dhsprogram.com/pubs/pdf/CR9/CR9.pdf [dostęp 23.01.2026 r.]
Sikora-Polaczek 2025	Sikora-Polaczek M. Na czym polegają techniki wspomaganego rozrodu (ART)? https://tfp-fertility.com/pl-pl/blog/na-czym-polegaja-techniki-wspomaganego-rozrodu-art [dostęp 18.12.2025 r.]
Statistics Sweden	Statistics Sweden. Demographic Analysis. https://www.scb.se/be0701-en [dostęp 12.01.2026 r.]
Stefanowicz 2021	Stefanowicz E. Niepłodność. https://www.mp.pl/pacjent/ginekologia/choroby/260266,niaplodnosc [dostęp 18.12.2025 r.]
Stelmach 2022	Stelmach M. Techniki wspomaganego rozrodu bez negatywnego wpływu na poczęcie w ten sposób dzieci. https://www.termedia.pl/ginekologia/Techniki-wspomaganego-rozrodu-bez-negatywnego-wplywu-na-poczete-w-ten-sposob-dzieci,46572.html [dostęp 17.12.2025 r.]
Thoma 2021	Thoma M, Fledderjohann J, Cox C, Kantum Adageba R. Biological and social aspects of human infertility: a global perspective. Oxford: Oxford University Press; 2021. https://oxfordre.com/publichealth/display/10.1093/acrefore/9780190632366.001.0001/acrefore-9780190632366-e-184 [dostęp 23.01.2026 r.]
Universal Declaration of Human Rights	https://www.un.org/en/about-us/universal-declaration-of-human-rights [dostęp 12.01.2026 r.]
Ying 2015	Ying LY, Wu LH, Loke AY. Gender differences in experiences with and adjustments to infertility: A literature review. Int J Nurs Stud. 2015 Oct;52(10):1640-52. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2015.05.004.
Wang 2022	Wang Y, Fu Y, Ghazi P, Gao Q, Tian T, Kong F et al. Prevalence of intimate partner violence against infertile women in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2022;10(6):e820-e30.

- Westoff 2010** Westoff CF. Desired number of children: 2000-2008. Calverton: USA ICF Macro; 2010. <https://www.dhsprogram.com/pubs/pdf/CR25/CR25.pdf> [dostęp 12.01.2026 r.]
- WHO 2025** <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/0b4b00be-9412-4d73-a3a9-1fb00874fdb6/content> [dostęp 08.01.2026 r.]
- WHO 2025b** Infertility Fact Sheet. Geneva: World Health Organization, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility> [dostęp 12.01.2026 r.]