



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Prolutex (progesteronum)
we wskazaniu:
we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień
wydania decyzji
Analiza weryfikacyjna

OTAP.4130.7.2026

Data ukończenia: 5 sierpnia 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem IBSA Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: IBSA Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych danych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AMSTAR 2	narzędzie do oceny jakości przeglądów systematycznych obejmujących badania randomizowane i nierandomizowane (ang. A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2)
APD	analiza problemu decyzyjnego
ART	techniki wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technology)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimisation analysis)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
GnRH	gonadoliberyna (ang. gonadotropin-releasing hormone)
GTIN	Global Trade Item Number
hCG	ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. human chorionic gonadotropin)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICSI	docytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika (ang. intracytoplasmic sperm injection)
IS	Istotny statystycznie
IVF	zapłodnienie pozaustrojowe (ang. in vitro fertilisation/fertilization)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KW	Konsultant Wojewódzki
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
N_i/N_k	liczba pacjentów poddanych analizie w ramieniu interwencji/komparatora
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RWE	dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world evidence)
SUCRA	powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingową (ang. surface under the cumulative ranking curve)

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	16
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	18
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	19
4.1.1.2. Ocena badań	20
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	20
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	21
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	21
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	22
5. Ocena analizy ekonomicznej	23
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	23
5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	23
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	23
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	24
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	24
5.2.2. Wyniki analizy progowej	24
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	24
5.2.4. Ocena analizy ekonomicznej	25
5.2.5. Obliczenia własne Agencji	25
6. Ocena analizy wpływu na budżet	26
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	26
6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy	26
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	26
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	27
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	27
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	27
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	28
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	28
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	29
7. Uwagi do zapisu programu lekowego	30

8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	31
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	32
10.	Źródła	33

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.04.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.611.2026.4.WMO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy: Prolutex, progesteronum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, 7 amp.-strzyk., GTIN: 08053689862294
- Wnioskowane wskazanie:
we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- W aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Deklarowany poziom odpłatności:

- 

Grupa limitowa:

- nowa: 65.2, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowany podskórnie

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

IBSA Farmaceutici Italia Srl

Via Martiri di Cefalonia 2

26900 Lodi

Włochy

Wnioskodawca

Ibsa Poland sp. z o.o.

ul. Jana Pawła II 27

00-867 Warszawa

Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Prolutex (progesteron), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, 7 amp.-strzyk., w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń (do wsparcia fazy lutealnej, jako część programu leczenia niepłodności u kobiet technikami wspomaganego rozrodu (ang. assisted reproductive technology, ART) u kobiet, które nie mogą stosować lub nie tolerują produktów dopochwowych) w kategorii w aptece na receptę.

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń.

Tabela 1. Prolutex (progesteron), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, 7 amp.-strzyk.

Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
25 mg, 7 amp.-strzyk.						

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Wnioskodawca w ramach przedłożonych analiz uwzględnił także rozszerzenie względem wniosku oraz ChPL. W analizach zawarto wskazanie: „wsparcie 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”. Natomiast we wniosku refundacyjnym uwzględnił wskazanie: „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”. Należy zauważyć, że zgodnie z ChPL Prolutex, produkt leczniczy nie został zarejestrowany u pacjentek, u których terapia produktami dopochwowymi jest niewystarczająca, a zatem wskazanie to jest niezgodne z wnioskiem refundacyjnym.

W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych Wnioskodawca podkreśla, że zakres analiz należy interpretować nie tylko zgodnie z aktualnym wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Prolutex, ale również z jego realnym miejscem w ścieżce postępowania klinicznego w ramach wsparcia fazy lutealnej jako części programu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu. Wnioskodawca argumentuje, iż dodanie w analizach zapisu mówiącego o zastosowaniu leku w przypadku niewystarczającej skuteczności produktów dopochwowych służy ukazaniu realnego zapotrzebowania i stosowania.

Mimo to, analitycy Agencji podtrzymują stanowisko, iż zapis ten w analizach jest niespójny z wnioskiem refundacyjnym. Dodatkowo stanowi on rozszerzenie populacji ze względu na wskazanie off-label. Zapis ChPL Prolutex wprost wyklucza pacjentki, które mogą stosować produkty dopochwowe, natomiast dodanie zapisu o niewystarczającej skuteczności umożliwia potencjalnie włączenie tych pacjentek.

W konsekwencji może prowadzić to do nadużyć związanych z nieprawidłowym stosowaniem produktu leczniczego oraz refundacji produktu u większej liczby pacjentek niż wynikałoby to z wniosku refundacyjnego.

Problem zdrowotny

Niepłodność kobieca jest klasyfikowana pod kodem ICD-10: N97.

Definicja niepłodności to niemożność zajścia w ciążę po 12 miesiącach utrzymywania przez parę regularnych stosunków płciowych bez stosowania metod antykoncepcyjnych. Można wyodrębnić dwa typy niepłodności: bezwzględną lub ograniczenie płodności o różnym stopniu nasilenia.

Problem niepłodności dotyczy ok. 12-18% osób w wieku rozrodczym.

Suplementacja fazy lutealnej jest konieczna po kontrolowanej hiperstymulacji jajczkowania, gdyż prowadzi ona do jej niewydolności. Niewydolność lutealna pojawia się zazwyczaj w 7-8 dniu po piku owulacyjnym. Aby wspomóc implantację zarodka, potrzebna jest odpowiednia ekspozycja na progesteron. Możliwe jest stosowanie naturalnego progesteronu w formie doustnej, dopochwowej, iniekcji podskórnych i domięśniowych. Najczęściej stosowana jest droga dopochwowa. Spośród syntetycznych gestagenów odpowiednią skuteczność zapewnia dydrogesteron. Ze względu na brak wyższości którejkolwiek opcji terapeutycznej pod względem skuteczności, decyzyja co do wyboru terapii zależy od lekarza, preferencji pacjentki oraz od wyników monitorowania fazy lutealnej.

Źródło: PTMRIE 2025

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie opcjonalne wskazał Prolutex stosowany poza systemem refundacji (w AWB oraz AE) oraz progesteron podawany dopochwowo (AKL). W opinii analityków Agencji przyjęcie progesteronu podawanego dopochwowo jest niezasadne, gdyż według ChPL Prolutex lek ten może być stosowany u pacjentek,

które nie mogą lub nie tolerują produktów dopochwowych. Dodatkowo Wnioskodawca wskazał możliwość stosowania progesteronu podskórnego u kobiet u których samo podawanie progesteronu dopochwowego jest niewystarczające. Takie wskazanie można uznać za off-label i jest niezgodne z wnioskiem refundacyjnym.

W APD Wnioskodawca zwraca uwagę, iż dydrogesteron doustny nie jest obecnie refundowany, a zatem nie jest komparatorem dla leku Prolutex. Jednakże, należy zauważyć, iż w AE oraz AWB jako technologię alternatywną uwzględniono Prolutex poza systemem refundacyjnym. W opinii analityków Agencji, w przypadku uwzględnienia nierefundowanego progesteronu podskórnego jako komparatora, niezasadne jest pominięcie dydrogesteronu jedynie ze względu na brak refundacji.

W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych Wnioskodawca powołuje się na wytyczne kliniczne, w których to autorzy zauważają, iż najczęściej podawany jest naturalny progesteron (PTMRIE 2025) oraz możliwe jest zastosowanie każdej formy podania naturalnego progesteronu oprócz doustnej (ESHRE 2025). Jednakże dydrogesteron nie jest naturalnym progestagenem, przy czym wytyczne wskazują, iż prawdopodobnie może być zalecany w ocenianym wskazaniu (ESHRE 2025) oraz spośród syntetycznych gestagenów dydrogesteron zapewnia odpowiednią skuteczność i nie wykazano wyższości żadnej z technologii – terapii doustnej dydrogesteronem, progesteronem podawanym domięśniowo, podskórnym lub dopochwowo (PTMRIE 2025). W związku z tym uważa się, iż decyzja związana z wyborem leczenia zależy od lekarza oraz preferencji pacjentki.

Największa niepewność związana z uwzględnieniem dydrogesteronu jako komparatora wiąże się z niemożnością oszacowania przejęcia udziałów przez progesteron podskórny: brak informacji nt. liczby sprzedanych opakowań lub pacjentek stosujących dydrogesteron w ocenianym wskazaniu. Również ankietowani przez Agencję eksperci nie są zgodni co do przejęcia udziałów przez progesteron podskórny; prof. Spaczyński oraz prof. Kuczyński uważają, iż refundacja prawdopodobnie nie wpłynie na udział dydrogesteronu w rynku, natomiast dr Olcha wskazuje na możliwą zmianę z zakresu 0-10% na 0-5%. Należy jednak zwrócić uwagę, iż Wnioskodawca w AWB zakłada zwiększenie sprzedaży opakowań leku Prolutex o [redacted] w wariancie podstawowym oraz [redacted] w wariancie maksymalnym, co prawdopodobnie pozwoli ująć potencjalne przepływy pacjentów.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowania AWA wykorzystano opinie 4 ekspertów klinicznych oraz przedstawicielki 1 organizacji pacjenckiej. Konsultant Krajowy prof. dr hab. Robert Spaczyński, Konsultanci Wojewódzcy w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości dr n. med. Piotr Olcha oraz dr n. med. Dariusz Wójcik, prof. dr hab. n. med. Waldemar Kuczyński wskazali doustny dydrogesteron jako technologię stosowaną w ocenianym wskazaniu we wnioskowanej populacji.

Wszyscy czterej eksperci jako komparator wskazują również progesteron podawany domięśniowo, jednak jest on niezarejestrowany w Polsce i jego udział u pacjentek we wnioskowanym wskazaniu jest marginalny (podane przez ekspertów wartości mieszczą się w zakresie 0-3% w praktyce klinicznej w Polsce).

Ze względu na rozszerzenie populacji w analizach Wnioskodawcy tak, aby dotyczyła również pacjentek, u których stosowana terapia progesteronem jest niewystarczająca, postanowiono wystąpić do ekspertów z dodatkowymi pytaniami. Eksperti wskazują, iż określenie czy terapia dopochwowa jest niewystarczająco skuteczna jest trudne do sprecyzowania, jednak stosuje się w tym celu pomiar m.in. poziom progesteronu w surowicy. Dr Olcha oraz prof. Spaczyński podają przykłady konkretnych wartości, jednak dr Olcha wskazuje, iż interpretacja wyniku zależy od kilku czynników, w tym standardu danego ośrodka. Natomiast prof. Kuczyński podkreśla, iż obecnie nie osiągnięto akceptowanego konsensusu zarówno w aspekcie diagnostycznym jak też określenia celu terapeutycznego, pomimo obecności danych literaturowych.

Należy mieć na uwadze, iż pomimo zapisu z ChPL Prolutex mówiącego o stosowaniu w populacji, która nie może stosować lub nie toleruje produktów dopochwowych, w opinii ankietowanych przez Agencję ekspertów w praktyce klinicznej preparaty te są stosowane również w przypadku niewystarczającej skuteczności terapii produktami dopochwowymi (w tym w politerapii), a zatem off-label. Na podstawie obserwacji prof. Kuczyńskiego 25% pacjentek wymagających wsparcia fazy lutealnej stosuje jedynie preparaty doustne (w tym dydrogesteron), 25% jedynie progesteron dopochwowy oraz 50% stosuje preparaty łączące różne drogi podania. Ograniczenie refundacji preparatów iniekcyjnych do populacji, która nie może stosować lub nie toleruje produktów dopochwowych może wymusić ograniczenie liczby terapii do monoterapii progesteronem dopochwowym albo podskórnym, co jest niezgodne z obecną praktyką kliniczną i może powodować negatywne skutki dla uzyskania ciąży: „świadomi ryzyka strat ciąż lekarze zajmujący się niepłodnością stosują wszystkie dostępne możliwości wsparcia lutealnego, w tym leczenie off label”. Dr Olcha szacuje, iż 15- 25% wszystkich pacjentek leczonych preparatem Prolutex stosuje go ze względu na niewystarczające wsparcie lutealne przy prawidłowym stosowaniu produktów dopochwowych, przy czym dr Wójcik wskazuje zbliżone wartości – 30% pacjentek w ocenianej populacji.

Dr Olcha wyraża opinię, iż dodanie zapisu mówiącego o niewystarczającej skuteczności rozszerzyłoby populację niż wnioskowana w przypadku pacjentek, które mogą stosować Prolutex, jednak jest to zapis nieprecyzyjny i może prowadzić do nadużyć np. stosowania u pacjentek, które tolerują produkty dopochwowe. W przypadku potrzeby rozszerzenia populacji ekspert sugeruje doprecyzowanie wskazania np. „lub w przypadku udokumentowanego braku możliwości uzyskania adekwatnego wsparcia lutealnego produktami dopochwowymi mimo prawidłowego zastosowania, w szczególności przy niskim stężeniu progesteronu w surowicy oznaczonym w zdefiniowanym czasie zgodnie z protokołem ośrodka”.

Prof. Spaczyński zauważa, iż w przypadku objęcia refundacją Prolutex mógłby być dodatkowo przepisywany w poronieniach zagrażających i poronieniach nawracających, ew. zagrażającym porodzie przedwczesnym.

Przedstawicielka pacjentów pani Marta Górna wskazuje, iż pacjentki, które są leczone w zakresie niepłodności z wykorzystaniem ART doświadczają dużego obciążenia psychicznego, ekonomicznego oraz w przypadku kobiet, które mają przeciwwskazania do stosowania produktów dopochwowych, obserwuje się szereg zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Przedstawicielka zauważa, że objęcie refundacją produktu leczniczego Prolutex zapewni równy dostęp do leczenia dla pacjentek, które nie mogą stosować produktów dopochwowych. Dane zebrane przez Stowarzyszenia Nasz Bocian i CEESTAHC wskazują, iż koszty leków zostały wskazane jako główna bariera w dostępie do programu polityki zdrowotnej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania progesteronu podawanego podskórnie we wskazaniu wsparcie fazy lutealnej, jako część programu leczenia niepłodności u kobiet technikami wspomaganego rozrodu u kobiet, które nie mogą stosować, nie tolerują produktów dopochwowych lub u których ich stosowanie jest niewystarczające.

Wnioskodawca uwzględnił badania z progesteronem dopochwowym jako technologią alternatywną, zatem populacje pacjentów stosujących wybrany przez Wnioskodawcę komparator oraz wnioskowaną interwencję nie pokrywają się. Biorąc pod uwagę zapis ChPL mówiący o tym, że 1) wnioskowana interwencja może być stosowana u kobiet, które nie tolerują produktów dopochwowych i 2) nie ma w nim informacji mówiącej o niewystarczającej skuteczności terapii dopochwowej odstąpiono od przedstawienia szczegółowych wyników (rozdział 5-7 AKL Wnioskodawcy).

Analiza skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki z badań uwzględnionych przez Wnioskodawcę dla porównania progesteron podskórny vs dopochwowy. Odnotowano porównywalne odsetki w grupach stosujących progesteron podskórny vs dopochwowy (brak istotnych statystycznie różnic) dla punktów końcowych:

- odsetek ciąż klinicznych;
- odsetek ciąż biochemicznych;
- odsetek urodzeń żywych;
- satysfakcja z leczenia.

Terapia skojarzona progesteronem w postaci wstrzyknięć podskórnych dodanym do progesteronu podawanego dopochwowo wykazuje istotnie statystycznie (IS) większą skuteczność dla punktów końcowych (rozdział 5.2 Wnioskodawcy):

- odsetek ciąż klinicznych w dawce 600 mg/d oraz 800 mg/d;
- odsetek ciąż biochemicznych;
- poziom progesteronu w surowicy.

Nie obserwowano różnic w zakresie przedwczesnego poronienia oraz odsetka ciąż biochemicznych dla dawki 800 mg/d.

W ramach niniejszej AWA dodatkowo przeprowadzono porównanie skuteczności podawania progesteronu podskórnego vs dydrogesteronu w formie doustnej.

W metaanalizie sieciowej Griesinger 2026 porównano interwencje w populacji kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej w cyklu IVF z transferem świeżych zarodków. Dla zebranych porównań pośrednich i bezpośrednich metaanalizy sieciowej dla punktu końcowego odsetek ciąż klinicznych w porównaniu do PLC uzyskano wyniki: dla podania podskórnego RR=1,34 (0,86; 2,07), dydrogesteronu RR=1,52 (95% CI: 1,02; 2,26), dla formy domięśniowej RR=1,48 (0,99; 2,24) i dopochwowej RR=1,43 (0,96; 2,15) – wyniki nie IS z wyjątkiem dydrogesteronu vs PLC.

Biorąc pod uwagę jedynie porównania bezpośrednie dla pozostałych połączeń w sieci wskazuje się na brak IS, z wyjątkiem progesteronu domięśniowego vs PLC RR=2,73 (1,31; 5,70). Autorzy nie odnaleźli badań bezpośrednio oceniających skuteczność progesteronu podskórnego vs PLC oraz vs dydrogesteronu.

Ranking SUCRA dla modelu efektów losowych wskazuje, iż dydrogesteron uzyskał wynik 0,85, progesteron w podaniu domięśniowym 0,73, dopochwowym 0,53, podskórnym 0,34 oraz PLC 0,04.

Dla odsetka żywych urodzeń wyniki IS obserwowano dla dydrogesteronu vs PLC RR=4,41 (1,02; 19,09) oraz podania domięśniowego RR=4,33 (1,02; 18,44), natomiast nieistotne statystycznie dla dopochwowego RR=4,13 (0,96; 17,72) i podskórnego RR=3,91 (0,90; 17,00). Należy mieć jednak na uwadze, iż pomimo istotności statystycznej wyników dla dydrogesteronu i podania domięśniowego oraz braku istotności dla podania podskórnego przedziały ufności dla tych interwencji są bliskie 1.

Analiza bezpieczeństwa

W grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych obserwowano istotnie statystycznie gorsze wyniki pod względem bezpieczeństwa względem progesteronu dopochwowego dla punktów końcowych: częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku łącznie oraz częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

Progesteron podawany podskórnie wiązał się z mniejszą częstością występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi.

Dla punktów końcowych: zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs) łącznie, AEs inne niż ciężkie, ciężkie AEs łącznie, ciężkie AEs związane z leczeniem łącznie, AEs powodujących przerwanie leczenia łącznie, ciężkie AEs powodujące przerwanie leczenia łącznie nie obserwowano różnicy w bezpieczeństwie pomiędzy interwencjami.

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca zastosował analizę minimalizacji kosztów w [REDAKTOWANO] horyzoncie czasowym, co odpowiada średnio jednemu cyklowi terapii. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

W analizach przyjęto aktualną praktykę kliniczną jako komparator, tj. produkt Prolutex stosowany poza systemem refundacji. Podobnie jak w pozostałych analizach Wnioskodawca uwzględnił populację pacjentek u których stosowanie produktów dopochwowych jest niewystarczające.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie leku Prolutex z perspektywy NFZ wiąże z wydatkami [REDAKTOWANO] przy założeniu [REDAKTOWANO] terapii. Z perspektywy wspólnej oszacowany koszt nie zmieni się, ponieważ pacjentki stosują obecnie oceniany lek poza systemem refundacji.

Mając na uwadze, iż oceniana interwencja oraz komparator są tym samym produktem przyjęcie założenia, iż efekt QALY jest taki sam niezależnie od sposobu finansowania nie stanowi ograniczenia.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

[REDAKTOWANO]

W przypadku perspektywy wspólnej oszacowana przez Wnioskodawcę cena zbytu netto produktu leczniczego Prolutex z perspektywy wspólnej, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy lub jest równy zero porównując do kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, wynosi [REDAKTOWANO] (tj. równa obecnej CZN poza refundacją).

Oszacowanie ceny zbytu netto spełniającej kryterium określone w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji z perspektywy pacjenta nie jest możliwe.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono scenariusz z alternatywną liczbą cykli stosowania produktu Prolutex, tj. przyjęto [REDAKTOWANO]. Wyniki wskazują na brak zmiany wnioskowania, przy czym w przypadku perspektywy NFZ testowany wariant spowoduje wzrost wydatków o [REDAKTOWANO] przy jednoczesnym wzroście oszczędności pacjentów o [REDAKTOWANO].

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej przeprowadzonej przez Wnioskodawcę są:

- rozszerzenie wnioskowanej populacji pacjentek o subpopulację poza wskazaniem rejestracyjnym, tj. o pacjentki u których stosowanie progesteronu dopochwowego jest niewystarczające. Argumentacja Wnioskodawcy o zawarciu w analizach [REDAKTOWANO] jest podejściem konserwatywnym;

- pominięcie doustnego dydrogesteronu (doustny czynny progestagen) jako technologii alternatywnej. Zgodnie z opinią ankietowanych przez Agencję ekspertów doustny dydrogesteron jest obecnie stosowany jako jedna z opcji wsparcia fazy lutealnej w wybranych protokołach ART.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Podobnie jak w AE Wnioskodawca przyjął jako jedyny komparator Prolutex stosowany poza systemem refundacyjnym.

Liczebność populacji w AWB opiera się na danych sprzedażowych (w analizie podstawowej [redacted] i opinii ekspertów klinicznych. W scenariuszu nowym szacowana liczba pacjentek wyniesie [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji.

Dodatkowo mając na uwadze, iż obecnie lek Prolutex jest stosowany bez refundacji, Wnioskodawca przyjął założenie dotyczące stopniowego zwiększania sprzedaży produktu Prolutex – o [redacted] w II roku po objęciu refundacją.

Wnioskodawca przedstawił oszacowania kosztów stosowania leku Prolutex w populacji z uwzględnieniem pacjentek, u których stosowana terapia dopochwowa była niewystarczająca (co stanowi rozszerzenie względem wskazania zarejestrowanego i wniosku, patrz rozdz. 6.3.1 niniejszej AWA):

- wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego:
 - [redacted] w 1. roku analizy;
 - [redacted] w 2. roku analizy
- oraz wzrost wydatków z perspektywy wspólnej:
 - [redacted] w 1. roku analizy;
 - [redacted] w 2. roku analizy.

Wyniki wariantu minimalnego oraz maksymalnego wskazują na niewielką zmianę kosztów inkrementalnych względem wariantu podstawowego z perspektywy NFZ. W wariancie minimalnym [redacted] odnotowano zmniejszenie kosztów inkrementalnych w I oraz II roku analizy o odpowiednio [redacted] natomiast w wariancie maksymalnym [redacted] zwiększenie o [redacted]

Głównymi ograniczeniami analizy wpływu na budżet są:

- niepewności wynikające z założeń przyjętych przy oszacowaniu populacji docelowej; możliwość stosowania leku Prolutex u kobiet, u których stosowanie produktów dopochwowych jest niewystarczające, co stanowi rozszerzenie populacji względem wniosku oraz ChPL. Zgodnie z opinią ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych, kryteria nieskuteczności takiej terapii nie są jednoznacznie ustalone. Skutkuje to brakiem możliwości oszacowania liczby pacjentek, stosujących Prolutex poza wskazaniami rejestracyjnymi;
- brak uwzględnienia dydrogesteronu jako technologii alternatywnej; może skutkować zaniżeniem liczby pacjentów stosujących ocenianą technologię w scenariuszu nowym (ze względu na brak modelowania przejmowania udziałów). Tym samym oszacowana przez Wnioskodawcę liczebność populacji wiąże się z dużą niepewnością.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje: NCPE 2025 oraz pozytywną SMC 2018. W wyniku skróconej oceny NCPE 2025 stwierdzono, iż pełna HTA nie jest zalecana, ze względu na zbyt wysoką cenę. Jednocześnie w dokumencie znajduje się informacja, iż HSE dopuściła produkt do refundacji. Autorzy rekomendacji SMC 2018 wspominają, że swoją pozytywną opinię uzasadniono zwiększeniem zakresu dostępnych preparatów progesteronu.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Prolutex, progesteronum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, 7 amp.-strzyk., GTIN: 08053689862294
Kod ATC	G03DA04
Droga podania	Wstrzyknięcia podskórne.
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.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.01.2025 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Wsparcie 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 dotyczy.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie wskazano.

Źródło: ChPL Prolutex

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- www.tripdatabase.com
- wyszukiwanie wolnotekstowe w wyszukiwarce internetowej www.google.pl

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.07.2026 r.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 dokumenty wytycznych klinicznych odnoszących się do problemów z płodnością i wsparciem fazy lutealnej podczas stosowania technik wspomaganego rozrodu (brytyjskie NICE 2026, polskie PTMRIE 2025 oraz europejskie ESHRE 2025). Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się wprost do postępowania w przypadku kobiet, które nie mogą stosować lub nie tolerują produktów dopochwowych. W przedstawionym w niniejszym dokumencie zakresie, tj. wsparcie fazy lutealnej, wytyczne NICE 2026 odsyłają do wytycznych ESHRE 2025.

Do wsparcia fazy lutealnej:

- najczęściej zaleca się stosowanie naturalnego progesteronu, które to obejmuje leki podawane dopochwowo, podskórnie, domięśniowo, z pominięciem podania doustnego. Wskazano również, że jego podawanie powinno być zindywidualizowane (PTMRIE 2025), a schematy dawkowania zostały wypracowane empirycznie (ESHRE 2025, NICE 2026),
- dydrogesteron (wszystkie wytyczne),
- alternatywne metody: preparaty analogów agonistycznych GnRH oraz hCG. W związku z istotnym ryzykiem wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników suplementacja hCG nie jest obecnie powszechnie rekomendowana, z wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych (PTMRIE 2025).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTMRIE 2025 (Polska)	Diagnostyka i leczenie niepłodności – standardy. W wytycznych odniesiono się m.in. do wsparcia gazy lutealnej podczas stosowania metod wspomaganego rozrodu. Wskazano, że: - 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 podawania progesteronu jest zalecana jako postępowanie rutynowe. Jest ona równie skuteczna, jak domięśniowa czy podskórna, a ponadto pozbawiona wad (głównie dyskomfortu) związanych z iniekcjami. Niższe stężenie progesteronu w surowicy, a wyższe wysycenie nim macicy jest uważane za korzystne, chociaż nie ma bezpośredniego dowodu, że skuteczność implantacji zależy jedynie od mechanizmów macicznych. Wprost przeciwnie, coraz częściej podkreśla się systemową rolę progesteronu i jego wpływ na mechanizmy immunologiczne zapewniające właściwy przebieg implantacji; - podawanie gestagenów 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; - zapobieganie niewydolności lutealnej powinno być zindywidualizowane. Najczęściej zaleca się podawanie naturalnego progesteronu: ✓ preparaty dopochwowe: tabletki lub kapsułki (600–1200 mg/dobę); ✓ żel dopochwowy: 90 mg/dobę; ✓ iniekcje podskórne: 25 mg/dobę, ✓ iniekcje domięśniowe: 60–100 mg/dobę; - spośród syntetycznych gestagenów odpowiednią skuteczność zapewnia dydrogesteron (30–40 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; - alternatywne metody suplementacji fazy lutealnej polegają na stymulacji ciała żółtego do produkcji progesteronu. W tym celu stosowane są preparaty analogów agonistycznych GnRH oraz hCG. W związku z istotnym ryzykiem wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników suplementacja hCG nie jest obecnie powszechnie rekomendowana, z wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych.
ESHRE 2025 (Europa)	Wytyczne dotyczące stymulacji jajników w procedurach IVF/ICSI. W wytycznych odniesiono się m.in. do wsparcia fazy lutealnej. Wskazano, że: - progesteron jest rekomendowany jako wsparcie fazy lutealnej po procedurach IVF/ICSI (siła dowodów: silna; jakość dowodów: 1/4); - 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 domięśniowo – 50 mg raz na dobę; ✓ progesteron podawany podskórnie – 25 mg raz na dobę; ✓ progesteron podawany dopochwowo w żelu – 90 mg raz na dobę; ✓ dopochwowe kapsułki z mikronizowanym progesteronem w oleju – 200 mg; ✓ dopochwowe globulki z mikronizowanym progesteronem w podłożu skrobiowym – 100 mg dwa lub trzy razy na dobę ✓ dopochwowe pessarium z progesteronem – 400 mg dwa razy na dobę (siła dowodów: konsensus ekspertów); - rozpoczęcie podawania progesteronu w celu wsparcia fazy lutealnej powinno nastąpić w przedziale czasowym między wieczorem dnia pobrania oocytów a 3. dniem po pobraniu oocytów (siła dowodów: konsensus ekspertów); - wsparcie progesteronem powinno być prowadzone co najmniej do dnia wykonania testu ciążowego (siła dowodów: konsensus ekspertów); - dydrogesteron jest prawdopodobnie rekomendowany we wsparciu fazy lutealnej (siła dowodów: warunkowo; jakość dowodów: 3/4); - dołączenie estradiolu do progesteronu we wsparciu fazy lutealnej prawdopodobnie nie jest rekomendowane (siła dowodów: warunkowo; jakość dowodów: 2/4); - w cyklach stymulacji jajników, w których do wywołania końcowego dojrzewania oocytów zastosowano hCG, nie zaleca się stosowania hCG do podtrzymania fazy lutealnej w standardowej dawce 1500 IU (siła dowodów: warunkowo; jakość dowodów: 3/4); - prawdopodobnie nie zaleca się stosowania bolusa agonisty GnRH, dodatkowo do progesteronu stosowanego w celu podtrzymania fazy lutealnej, w cyklach wyzwalanych hCG (siła dowodów: warunkowo; jakość dowodów: 2/4); - w cyklach, w których do wywołania owulacji zastosowano hCG, prawdopodobnie nie zaleca się stosowania powtarzanych podań agonisty GnRH, zarówno jako jedyne sposoby podtrzymania fazy lutealnej, jak i w skojarzeniu z progesteronem (siła dowodów: warunkowo; jakość dowodów: 1/4); - stosowanie hormonu luteizującego jako uzupełnienia progesteronu w podtrzymaniu fazy lutealnej powinno ograniczać się do badań klinicznych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Siła zaleceń silna – rekomendujemy warunkowa – prawdopodobnie rekomendujemy konsensus ekspertów – zalecenie eksperckie przy ograniczonych dowodach wyłącznie w ramach badań klinicznych Jakość dowodów 1/4 – bardzo niska jakość dowodów; 2/4 – niska jakość dowodów; 3/4 – umiarkowana jakość dowodów; 4/4 – wysoka jakość dowodów

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena Agencji
progesteron podawany podskórnie (Prolutex stosowany poza systemem refundacji)	NIE	„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 wszystkich pacjentek, które spełniają kliniczne kryteria jego stosowania, w tym w leczeniu uzupełniającym w stosunku do podania dopochwowego”.	Wybór zasadny. Wnioskodawca słusznie wskazał progesteron podawany podskórnie poza systemem refundacji za komparator. Należy przy tym zwrócić uwagę, iż progesteron podawany podskórnie został uwzględniony jako technologia opcjonalna w AE oraz AWB, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia takiego porównania w AKL.
progesteron podawany dopochwowo	NIE	„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).”	Wybór niezasadny. Wnioskodawca włączył progesteron podawany dopochwowo jedynie w AKL. Oceniane wskazanie dotyczy kobiet, które nie mogą stosować lub nie tolerują produktów dopochwowych (ChPL Prolutex). Dlatego jakiegokolwiek stosowanie tego leku wraz z progesteronem podawanym dopochwowo można uznać za wskazanie off-label, a zatem niezgodne z wnioskiem refundacyjnym. Porównanie z progesteronem podawanym dopochwowo nie umożliwia prawidłowego wnioskowania dotyczącego zasadności refundacji leku Prolutex.

W APD Wnioskodawca zwraca uwagę, iż dydrogesteron doustny nie jest obecnie refundowany, a zatem nie jest komparatorem dla leku Prolutex. Jednakże, należy nadmienić, iż w AE oraz AWB jako technologię alternatywną uwzględniono Prolutex poza systemem refundacyjnym. W opinii analityków Agencji, w przypadku uwzględnienia nierefundowanego progesteronu podskórnego jako komparatora, niezasadne jest pominięcie dydrogesteronu jedynie ze względu na brak refundacji.

Dodatkowo w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych Wnioskodawca cytuje wytyczne ESHRE 2025, w których w celu wsparcia fazy lutealnej można zastosować każdy z wymienionych innych niż doustne sposobów podawania naturalnego progesteronu. Należy jednak mieć na uwadze, iż dydrogesteron nie jest naturalnym progesteronem oraz w dalszej części wytycznych znajduje się informacja, że dydrogesteron jest prawdopodobnie zalecany w wyżej wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca powołuje się również na wytyczne PTMRIE 2025, w których mówi się o tym, iż najczęściej podaje się naturalny progesteron w postaci dopochwowej (żele, kapsułki, tabletki), iniekcji podskórnych oraz domięśniowych. Jednakże w następnych zdaniach zawarto informacje, że spośród syntetycznych gestagenów dydrogesteron zapewnia odpowiednią skuteczność. W związku z tym, ponieważ nie wykazano wyższości żadnej z technologii uważa się, iż decyzja związana z wyborem leczenia zależy od lekarza oraz preferencji pacjentki.

Największym ograniczeniem dotyczącym uwzględnienia dydrogesteronu jako komparatora jest niepewność związana z przejęciem udziałów przez progesteron podskórny. Nie istnieją dostępne informacje nt. liczby sprzedanych opakowań lub pacjentek stosujących dydrogesteron w ocenianym wskazaniu. Również ankietowani przez Agencję eksperci nie są zgodni co do przejęcia udziałów przez progesteron podskórny; prof. Spaczyński oraz prof. Kuczyński uważają, iż refundacja prawdopodobnie nie wpłynie na udział dydrogesteronu w rynku, natomiast dr Olcha wskazuje na możliwą zmianę z zakresu 0-10% na 0-5%. Należy jednak zwrócić uwagę, iż Wnioskodawca w AWB zakłada zwiększenie sprzedaży opakowań Prolutex o [] w I roku i [] w II roku w wariancie podstawowym oraz [] oraz [] w wariancie maksymalnym. W związku z tym wydaje się, że potencjalne przejęcie udziałów dydrogesteronu prawdopodobnie zostało uwzględnione w konserwatywnym

podejściu z analizy wrażliwości. Dodatkowo eksperci wskazują, że dydrogesteron jest stosowany w skojarzeniu z innymi formami progesteronu.

Należy również zauważyć, że w 2025 r. Agencja oceniała zasadność refundacji dydrogesteronu we wskazaniu: niedobory progesteronu (leczenie bezpłodności związanej z niewydolnością ciała żółtego), w ramach artykułu 30a Ustawy o refundacji, jednak do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA leki zawierające tę substancję czynną nie są objęte refundacją.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL Wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania progesteronu w postaci iniekcji podskórnej (Prolutex) u kobiet wymagających wsparcia fazy lutealnej.

Należy mieć na uwadze, że wskazanie zastosowane na potrzeby analiz Wnioskodawcy jest szersze niż przedstawione w zleceniu Ministerstwa Zdrowia, które to dotyczy stosowania leku Prolutex w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, przy czym w ChPL nie występuje zapis dotyczący niewystarczającej skuteczności przy stosowaniu produktów dopochwowych.

Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 3 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Kobiety wymagające wsparcia fazy lutealnej.	Badania przeprowadzone w populacji kobiet z Chin, Japonii, Wietnamu, Tajwanu.	Wnioskowane wskazanie jest węższe niż kryteria włączenia.
Interwencja	Progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawkowaniu zgodnym z ChPL (25 mg).	Badania, w których stosowano progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce niezgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego;	Brak uwag.
Komparatory	Progesteron w postaci dopochwowej bez ograniczeń co do dawkowania.	Nie określono.	Zdaniem Agencji przyjęcie progesteronu podawanego dopochwowo za komparator należy uznać za niezasadne. Taka droga podania dotyczy populacji wykluczającej się z populacją z wniosku refundacyjnego oraz ChPL.
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: • ciąża kliniczna; • ciąża biochemiczna; • ciąża utrzymująca się; • ciąża mnoga; • ciąża pozamaciczna; • utrata ciąży biochemicznej; • implantacja zarodka; • przedwczesne poronienie; • urodzenia żywe; • zabranie dziecka do domu; • stan noworodka; • satysfakcja uczestniczek; • samopoczucie uczestniczek; • ocena leczenia; • poziom progesteronu. Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane łącznie; • zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów – inne niż ciężkie; • zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów – ciężkie;	Nie określono.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	• zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku; • poszczególne zdarzenia niepożądane – inne niż ciężkie; • poszczególne zdarzenia niepożądane – ciężkie.		
Typ badań	Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako: • prospektywne, • randomizowane, • z grupą kontrolną.	• poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, • badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), • badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji, • badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, • brak publikacji pełnotekstowej.	Brak uwag.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 5 RCT (4 badania, w których porównano progesteron podskórny vs dopochwowy oraz 1 badanie, w którym porównano progesteron podskórny podawany w skojarzeniu z progesteronem dopochwowym vs dopochwowy), 5 opracowań wtórnych oraz 16 badań RWE. Wnioskodawca podkreślił, że nie przeprowadzono metaanalizy ze względu na różnice metodologiczne badań. Szczegółowy opis włączonych przez Wnioskodawcę badań znajduje się w rozdziałach 4 oraz 7 AKL Wnioskodawcy.

Wnioskodawca uwzględnił badania z progesteronem dopochwowym jako technologią alternatywną, zatem populację pacjentów stosujących wybrany przez Wnioskodawcę komparator oraz wnioskowaną interwencję nie pokrywają się we wnioskowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę zapis ChPL mówiący o tym, że 1) wnioskowana interwencja może być stosowana u kobiet, które nie tolerują produktów dopochwowych i 2) nie ma w nim informacji mówiącej o niewystarczającej skuteczności terapii dopochwowej odstąpiono od przedstawienia szczegółowych wyników (rozdział 5-7 AKL Wnioskodawcy).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących progesteron podskórny z dydrogesteronem doustnym. W 1 z 5 opracowań wtórnych włączonych do analizy przez Wnioskodawcę odnaleziono porównania z wybranym komparatorem:

- metaanaliza sieciowa Griesinger 2026, w której porównywano różne drogi podania progestagenów we wsparciu fazy lutealnej (jedynie dla transferów świeżych).

Pozostałe opracowania wtórne uwzględnione w ramach analizy Wnioskodawcy nie zostały opisane w niniejszej AWA:

- Kastora 2024 – metaanaliza traktuje zbiorczo badania, w których stosowano doustny progesteron (zarówno mikronizowany progesteron w formie doustnej, doustny dydrogesteron oraz doustny octan chlormadinonu);
- Conforti 2021³ – metaanaliza, w której autorzy porównują jedynie terapie progesteronem podskórnym z dopochwowym;
- Dobliger 2016 – w publikacji opisywane są wyniki porównania progesteronu podskórnego vs dopochwowego;
- van der Linden 2016 – w publikacji przedstawiono różne interwencje stosowane we wsparciu fazy lutealnej, jednak nie przeprowadzono porównania progesteronu podskórnego z dydrogesteronem.

³ Należy nadmienić, iż w publikacji Conforti 2021 autorzy we wstępie zwracają uwagę, iż doustny dydrogesteron wydaje się wykazywać większą skuteczność niż mikronizowany progesteron dopochwowy pod względem odsetka żywych urodzeń i ciąży w przypadku cykli świeżych, wskazując równocześnie na brak różnic w skuteczności progesteronu podskórnego z dopochwowym we wsparciu fazy lutealnej.

4.1.1.2. Ocena badań

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne oraz aktualizacyjne w bazie PubMed dnia 13.07.2026 r. Nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia.

Ze względu na fakt, iż wnioskowane wskazanie dotyczy kobiet, które nie mogą stosować progesteronu w postaci dopochwowej, odstąpiono od przedstawienia ograniczeń tych badań włączonych do analizy Wnioskodawcy, z wyjątkiem metaanalizy sieciowej Griesinger 2026, w której porównano progesteron podskórny m.in. z dydrogesteronem.

Główne ograniczenia badań wg Wnioskodawcy:

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badań wtórnych za pomocą skali AMSTAR 2. Jakość badania Griesinger 2026 została oceniona jako niska, ze względu na brak przeprowadzenia kompleksowego przeszukania literatury.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie progesteronu podskórnego z dydrogesteronem. Odnaleziono 1 metaanalizę sieciową, w której włączono pacjentów z częściowo odmiennej populacji: nie zastosowano ograniczenia do pacjentek, które nie mogą stosować produktów dopochwowych, natomiast włączono jedynie badania dotyczące cykli świeżych, a zatem populacja z badania Griesinger 2026 nie odpowiada w pełni tej z wniosku. Dodatkowo publikacja zawiera niespójności pomiędzy różnymi sekcjami – autorzy w jednym miejscu piszą o istnieniu statycznej różnicy pomiędzy interwencjami, natomiast w innym miejscu o braku różnic.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Nie dotyczy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Z badań przedstawionych w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 5.1 wynika, iż odnotowano porównywalne odsetki w grupach stosujących progesteron podskórny vs dopochwowy (brak istotnych statystycznie różnic) dla punktów końcowych takich jak:

- odsetek ciąż klinicznych;
- odsetek ciąż biochemicznych;
- odsetek urodzeń żywych;
- satysfakcja z leczenia.

Terapia skojarzona progesteronem w postaci wstrzyknięć podskórnych dodanym do progesteronu podawanego dopochwowo wykazuje większą skuteczność w porównaniu do monoterapii progesteronem podawanym dopochwowo dla punktów końcowych (rozdział 5.2 Wnioskodawcy):

- odsetek ciąż klinicznych w dawce 600 mg/d oraz 800 mg/d;
- odsetek ciąż biochemicznych;
- poziom progesteronu.

Nie obserwowano różnic w zakresie przedwczesnego poronienia oraz odsetka ciąż biochemicznych dla dawki 800 mg/d.

Wyniki opracowań wtórnych

Tabela 6. Zestawienie opracowań wtórnych

Badanie	Metodyka	Wyniki
Griesinger 2026	<u>Typ badania:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową. <u>Populacja:</u> kobiety wymagające wsparcia fazy lutealnej w cyklu IVF z transferem świeżych zarodków. <u>Interwencje:</u> progestageny w różnej formie podania, w tym m.in. podskórnie (Prolutex), dopochwowo, domięśniowo i doustnie (Duphaston – dydrogesteron) lub placebo. <u>Rodzaj badań</u> 24 RCT włączone do metaanalizy, w których w obu ramionach porównywano progestageny o różnej drodze podania. Wśród nich opisano 10 badań, w których pacjentki stosowały dydrogesteron⁴	Wybrane wyniki <u>Ciąża kliniczna (N=24 badania, 28 porównań)</u> W porównaniu do placebo, biorąc pod uwagę zarówno porównania pośrednie oraz bezpośrednie względne ryzyko (RR) przy doustnej formie progestagenów (dydrogesteron) wyniosło RR=1,52 (95% CI: 1,02; 2,26), dla formy domięśniowej RR=1,48 (0,99; 2,24), dopochwowej RR=1,43 (0,96; 2,15) i podskórnej RR=1,34 (0,86; 2,07). Wyniki były IS jedynie dla porównania dydrogesteron vs PLC. Biorąc pod uwagę jedynie porównania bezpośrednie nie wykazano IS korzyści dla jakiegokolwiek połączenia w sieci, z wyjątkiem porównania progesteron domięśniowy vs PLC RR=2,73 (1,31; 5,70). Ranking SUCRA dla modelu efektów losowych wskazuje, iż dydrogesteron uzyskał wynik 0,85, progesteron w podaniu domięśniowym 0,73, dopochwowym 0,53, podskórnym 0,34 oraz PLC 0,04. <u>Urodzenia żywe (N=11, 13 porównań)</u> W porównaniu do PLC IS wyniki obserwowano dla dydrogesteronu RR=4,41 (1,02; 19,09) oraz podania domięśniowego RR=4,33 (1,02; 18,44), natomiast nieistotne statystycznie dla dopochwowego RR=4,13 (0,96; 17,72) i podskórnego RR=3,91 (0,90; 17,00).⁵ Wnioski Analizy wrażliwości potwierdziły, że doustna i domięśniowa droga podania progesteronu były najsukcesowniej względem PLC. Autorzy zwracają uwagę, iż pomimo większej skuteczności dydrogesteronu vs m.in. podania podskórnego występowało znaczące nakładanie się przedziałów ufności pomiędzy wszystkimi drogami podania, co świadczy o niepewności w ocenie która interwencja ma rzeczywiście największą skuteczność.

⁴ W żadnym z włączonych badań nie przeprowadzono bezpośredniego porównania progesteronu podskórnego z dydrogesteronem.

⁵ Dla punktu końcowego żywe urodzenia autorzy wykazali IS przewagę doustnego dydrogesteronu oraz progesteronu domięśniowego względem PLC. Jednak po zastosowaniu współczynnika aproksymacyjnego 0,83 w celu oszacowania liczby żywych urodzeń dla większej liczby publikacji (14 zamiast 11), wyniki wskazywały jedynie na trend na korzyść stosowania wsparcia fazy lutealnej, bez osiągnięcia IS dla którejkolwiek formy podania (przedziały ufności obejmowały wartość 1). Publikacja zawiera niespójności, ponieważ Supplementary Figure S5 nie potwierdza IS wyników dla dydrogesteronu ani progesteronu domięśniowego w analizie z uwzględnieniem czynnika aproksymacyjnego.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ze względu na odmienny sposób podania obserwuje się różne zdarzenia niepożądane pomiędzy interwencjami.

W grupie progesteronu w postaci wstrzyknięć podskórnych obserwowano istotnie statystycznie gorsze wyniki pod względem bezpieczeństwa vs progesteron dopochwowy dla punktów końcowych:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku łącznie;
- częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

Progesteron podawany podskórnie wiązał się z mniejszą częstością występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi.

Dla punktów końcowych: zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs) łącznie, AEs inne niż ciężkie, ciężkie AEs łącznie, ciężkie AEs związane z leczeniem łącznie, AEs powodujących przerwanie leczenia łącznie, ciężkie AEs powodujące przerwanie leczenia łącznie nie obserwowano różnicy w bezpieczeństwie pomiędzy interwencjami.

Dodatkowe dowody naukowe

Odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach EMA oraz WHO Uppsala Monitoring Center.

EMA

Najczęściej zgłaszanymi AEs dla progesteronu podawanego w formie podskórnej były (04.03.2026 r.): zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami (3 615), zaburzenia układu rozrodczego i piersi (3 009), ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania (2 841), zaburzenia układu nerwowego (2 173), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (1 718).

WHO Uppsala Monitoring Center

Najczęściej zgłaszanymi AEs były (04.03.2026 r.): ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania (5 764), zaburzenia układu nerwowego (4 358), zaburzenia układu rozrodczego i piersi (4 293), zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami (3 885), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (2 938).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Technika analityczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Populacja docelowa

Wnioskowane wskazanie obejmuje wsparcie fazy lutealnej, jako część programu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu (ang. assisted reproductive technology, ART) u kobiet, które nie mogą stosować lub nie tolerują produktów dopochwowych. Dodatkowo, Wnioskodawca analizą objął populację pacjentek u których stosowanie produktów dopochwowych jest niewystarczające co stanowi rozszerzenie względem wnioskowanego wskazania.

Porównywane interwencje

W analizach przyjęto aktualną praktykę kliniczną jako komparator, tj. produkt Prolutex stosowany poza systemem refundacji.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto [REDAKTOWANO] horyzont czasowy, co odpowiada średnio jednemu cyklowi terapii.

Model

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skoroszyt kalkulacyjny Excel wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office 365, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych (analizowanej i opcjonalnych) w przyjętym horyzoncie czasowym. Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (CMA) uwzględniono jedynie koszty różnicujące, tj. koszty nabycia leków. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono scenariusz z alternatywną liczbą cykli stosowania produktu Prolutex, tj. przyjęto [REDAKTOWANO]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W CMA nie uwzględniono oszacowań dotyczących skuteczności klinicznej, ponieważ interwencją i komparatorem jest ten sam produkt.

Uwzględnione koszty

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztu substancji czynnej (pozostałe kategorie kosztowe uznano za nieróżniące). Nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS).

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca w ramach wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności oceniających użyteczność stanów zdrowia w populacji kobiet z niepłodnością zidentyfikował 15 publikacji, z których ostatecznie została włączona 1 publikacja. W analizie ilorazu kosztów i efektów zdrowotnych została uwzględniona wartość użyteczności dla zdefiniowanego stanu zdrowia: niepłodność (populacja ogólna) na podstawie publikacji Krol 2019.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 7. Wyniki analizy podstawowej – bez uwzględnienia na liście E. [PLN]

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Produkt refundowany	Produkt nierefundowany	Produkt refundowany	Produkt nierefundowany
Koszt leków [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie leku Prolutex z perspektywy NFZ wiąże z wydatkami przy założeniu terapii. Z perspektywy wspólnej oszacowany dodatkowy koszt nie zmienia się, ponieważ pacjentki stosują obecnie oceniany lek nierefundowany.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W przypadku perspektywy wspólnej oszacowana przez Wnioskodawcę cena zbytu netto produktu leczniczego Prolutex z perspektywy wspólnej, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy lub jest równy zero porównując do kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, wynosi

Oszacowanie ceny zbytu netto spełniającej kryterium określone w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji z perspektywy pacjenta nie jest możliwe.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE Wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano jeden scenariusz z alternatywną długością stosowania produktu Prolutex. Przyjęcie stosowania produktu Prolutex nie zmienia wyników analizy (wnioskowania) z perspektywy wspólnej. W przypadku perspektywy NFZ testowana długość terapii spowoduje wzrost wydatków o co jednocześnie będzie wiązało się ze wzrostem oszczędności pacjentów o

Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 8. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Wnioskodawca analizą objął populację pacjentek, które nie mogą stosować lub nie tolerują produktów dopochwowych. Dodatkowo, Wnioskodawca analizą objął populację pacjentek u których stosowanie produktów dopochwowych jest niewystarczające co stanowi rozszerzenie względem wnioskowanego wskazania.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca w analizach uwzględnił jeden komparator - oceniany lek poza systemem refundacji. W analizach nie uwzględniono doustnego dydrogesteronu.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Zastosowano analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Komparatorem jest oceniana technologia stosowana poza systemem refundacji.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	W analizie uwzględniono [] horyzont czasowy, tym samym odstąpiono od oszacowań z dyskontowaniem.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.2.4. Ocena analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów. Mając na uwadze wnioskowane wskazanie (wsparcie fazy lutealnej, jako część programu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu u kobiet, które nie mogą stosować produktów dopochwowych lub ich nie tolerują), postać farmaceutyczną ocenianego produktu oraz brak dostępnych na rynku innych produktów o tej samej postaci farmaceutycznej, w opinii analityków Agencji dobór techniki analitycznej jest właściwy.

Mając na uwadze, iż oceniana interwencja oraz komparator to te same produkty przyjęcie założenia, iż efekt QALY jest taki sam niezależnie od sposobu finansowania nie stanowi ograniczenia.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji. W ramach walidacji wewnętrznej nie stwierdzono błędów.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu, wpływających na przedstawione wyniki.

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej przeprowadzonej przez Wnioskodawcę są:

- rozszerzenie wnioskowanej populacji pacjentek o subpopulację poza wskazaniem rejestracyjnym, tj. o pacjentki u których stosowanie progesteronu dopochwowego jest niewystarczające. Argumentacja Wnioskodawcy o zawarciu w analizach aktualnej praktyki klinicznej oraz odzwierciedlenie potrzeb terapeutycznych jest podejściem konserwatywnym;
- pominięcie doustnego dydrogesteronu (doustny, czynny progestagen) jako technologii alternatywnej. Zgodnie z opinią ankietowanych przez Agencję ekspertów doustny dydrogesteron może być stosowany jako jedna z opcji wsparcia fazy lutealnej w wybranych protokołach ART.

5.2.5. Obliczenia własne Agencji

Biorąc pod uwagę brak możliwości przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności (wobec braku podstaw do założenia równoważności progesteronu w postaci farmaceutycznej podskórnej i dydrogesteronu), analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia dodatkowych oszacowań własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Struktura modelu

Model został wykonany przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel. Analizę wpływu na budżet przeprowadzono wyłącznie z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnej. Wnioskodawca przyjął założenie, że pozostałe koszty związane z: leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. W ramach modelu przeprowadzono analizę wrażliwości ograniczoną do testowania [REDAKTOWANE] oraz wzrost sprzedaży produktu po objęciu refundacją.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji kobiet, u których wnioskowana technologia może być zastosowana na podstawie danych sprzedażowych i opinii ekspertów klinicznych. W analizie podstawowej Wnioskodawca przyjął [REDAKTOWANE] Dodatkowo mając na uwadze, iż obecnie lek Prolutex jest stosowany bez refundacji, Wnioskodawca przyjął założenie dotyczące [REDAKTOWANE] po objęciu refundacją.

W ramach oszacowania liczby pacjentek Wnioskodawca posłużył się opinią ekspertów klinicznych, którzy wskazali, iż progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych stosowany jest średnio przez [REDAKTOWANE] w cyklu.

Wnioskodawca przedstawił oszacowania dotyczące liczebności populacji z uwzględnieniem pacjentek, u których stosowana terapia dopochwowa była niewystarczająca (co stanowi rozszerzenie względem wskazania zarejestrowanego i wniosku, patrz rozdz. 6.3.1 niniejszej AWA).

Udziały w rynku

Wnioskodawca założył 100% udział produktu refundowanego od momentu wydania decyzji o objęciu refundacją. Wnioskodawca nie uwzględnił dydrogesteronu jako technologii opcjonalnej, a tym samym nie modelowano przejęcia udziałów pacjentek stosujących obecnie dydrogesteron.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono jedynie koszt produktu leczniczego Prolutex (mając na uwadze, iż jako jedyny komparator Wnioskodawca przyjął Prolutex stosowany przez pacjentki bez refundacji).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*		

* brak możliwości uwzględnienia wyłącznie populacji zgodnej z wnioskiem, liczebność oszacowana na podstawie danych sprzedażowych z 2025 r.

Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy (wariant podstawowy) [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego, które z perspektywy NFZ wyniosą w 1. roku oraz w 2. roku analizy, natomiast z perspektywy wspólnej odpowiednio oraz

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB Wnioskodawcy przeprowadzono analizę wariantów minimalnego i maksymalnego

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyniki inkrementalne AWB w wariantach skrajnych z perspektywy płatnika publicznego [mln PLN]

Wariant	Wydatki	
	I rok	II rok
Minimalny		
Podstawowy		
Maksymalny		

Wyniki wariantu minimalnego oraz maksymalnego wskazują na niewielką zmianę kosztów inkrementalnych względem wariantu podstawowego z perspektywy NFZ. W wariantcie minimalnym odnotowano zmniejszenie

kosztów inkrementalnych w I oraz II roku analizy o odpowiednio [] oraz [] natomiast w wariantcie maksymalnym zwiększenie o [] oraz []

Wnioskodawca przeprowadził także analizę wrażliwości ograniczoną do testowania [] oraz wzrost sprzedaży produktu po objęciu refundacją. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w wariantcie minimalnym uwzględniono jednocześnie występowanie [] a w wariantcie maksymalnym odpowiednio wyższych wartości. Tym samym, wyniki analizy wrażliwości zawierają się między wynikami wariantu maksymalnego i minimalnego.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 12. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Oszacowania wielkości populacji opierają się o dane sprzedażowe i opinie ekspertów klinicznych. Uwzględnienie przez Wnioskodawcę szerszej populacji niż wskazana we wniosku (tj. dodatkowo kobiet, u których stosowanie produktów dopochwowych jest niewystarczające), wiąże się z zawyżeniem liczby pacjentów. Jednocześnie w ramach wszystkich przedłożonych analiz nie przedstawiono porównania z dydrogesteronem, co może skutkować zaniżeniem liczby pacjentów stosujących ocenianą technologię w scenariuszu nowym. Tym samym oszacowana przez Wnioskodawcę liczebność populacji wiąże się z dużą niepewnością.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca w ramach wszystkich przedłożonych analiz nie przedstawił porównania z dydrogesteronem, co może skutkować zaniżeniem liczby pacjentów stosujących ocenianą technologię w scenariuszu nowym, a tym samym wydatków ponoszonych przez NFZ.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	NIE	Obecnie produkt leczniczy Prolutex nie jest refundowany. Jednocześnie należy wskazać, iż oszacowanie liczebności pacjentek stosujących ocenianą technologię oparto na danych sprzedażowych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zadeklarowane przez Wnioskodawcę wielkości dostaw nie są wystarczające do pokrycia prognozowanego zapotrzebowania.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

W wyniku przeprowadzonej przez analityków Agencji weryfikacji poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych i obliczeń nie zidentyfikowano błędów wpływających na możliwość powtórzenia obliczeń.

Głównym ograniczeniem AWB Wnioskodawcy są niepewności wynikające z założeń przyjętych przy oszacowaniu populacji docelowej. Wnioskodawca uwzględnił możliwość stosowania leku Prolutex u kobiet, u których stosowanie produktów dopochwowych jest niewystarczające, co stanowi rozszerzenie populacji względem wniosku oraz ChPL. Jednocześnie należy wskazać, iż zgodnie z opinią ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych, kryteria nieskuteczności terapii progesteronem w postaci dopochwowej nie są jednoznacznie ustalone, a tym samym nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentek, stosujących Prolutex poza wskazaniami rejestracyjnymi, przy czym w rzeczywistej praktyce takie stosowanie off-label jest obecnie praktykowane.

Dodatkowa niepewność oszacowania Wnioskodawcy wynika z braku uwzględnienia dydrogesteronu jako technologii alternatywnej, co może skutkować zaniżeniem liczby pacjentów stosujących ocenianą technologię w scenariuszu nowym (ze względu na brak modelowania przejmowania udziałów). Tym samym oszacowana przez Wnioskodawcę liczebność populacji wiąże się z dużą niepewnością, a wnioskowanie na podstawie niniejszej analizy powinno być przeprowadzone z ostrożnością.

Uwagę zwraca fakt, iż zgodnie z [REDAKTOWANO] jednak mając na uwadze sposób oszacowania populacji przez Wnioskodawcę, nie stanowi to ograniczenia w niniejszej analizie, ze względu na [REDAKTOWANO]

Pomimo wskazanych powyżej ograniczeń, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia oszacowań własnych mając na uwadze brak jednoznacznych definicji braku tolerancji leczenia oraz nieskuteczności leczenia. W ramach założeń Wnioskodawca uwzględnił także zwiększenie sprzedaży produktu Prolutex wynikający z objęcia go refundacją, a w ramach analizy wrażliwości dodatkowo alternatywne wartości ww. parametru. Tym samym niepewność wynikająca z przedstawionych ograniczeń wydaje się uwzględniona przez Wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości.

Analitycy Agencji uznają za zasadny założony przez Wnioskodawcę poziom odpłatności oraz finansowanie wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Prolutex (progesteronum) we wsparciu 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 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 2.06.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Prolutex, Lubion, Progiron, progesterone.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje: NCPE 2025 oraz pozytywną SMC 2018.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Rekomendacje refundacyjne dla leku Prolutex (progesteronum)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
SMC 2018	Wsparcie fazy lutealnej u osób dorosłych jako część leczenia w ramach programu ART, u niepłodnych kobiet które nie mogą stosować lub nie tolerują produktów dopochwowych.	Rekomendacja: Po skróconej ocenie progesteron (Lubion) został zaakceptowany do stosowania w ramach NHS w Szkocji. Uzasadnienie: Decyzja ta zwiększy zakres dostępnych preparatów progesteronu.

W wyniku skróconej oceny NCPE 2025 stwierdzono, iż pełna HTA nie jest zalecana, ze względu na zbyt wysoką cenę. Jednocześnie w dokumencie znajduje się informacja, iż HSE dopuściła produkt do refundacji.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 14. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	☐	☐	☐	☐	☐
Belgia	☐	☐	☐	☐	☐
Bułgaria	☐	☐	☐	☐	☐
Chorwacja	☐	☐	☐	☐	☐
Cypr	☐	☐	☐	☐	☐
Czechy	☐	☐	☐	☐	☐
Dania	☐	☐	☐	☐	☐
Estonia	☐	☐	☐	☐	☐
Finlandia	☐	☐	☐	☐	☐
Francja	☐	☐	☐	☐	☐
Grecja	☐	☐	☐	☐	☐
Hiszpania	☐	☐	☐	☐	☐
Niderlandy	☐	☐	☐	☐	☐
Irlandia	☐	☐	☐	☐	☐
Islandia	☐	☐	☐	☐	☐
Liechtenstein	☐	☐	☐	☐	☐
Litwa	☐	☐	☐	☐	☐
Luksemburg	☐	☐	☐	☐	☐
Łotwa	☐	☐	☐	☐	☐
Malta	☐	☐	☐	☐	☐
Niemcy	☐	☐	☐	☐	☐
Norwegia	☐	☐	☐	☐	☐
Portugalia	☐	☐	☐	☐	☐
Rumunia	☐	☐	☐	☐	☐
Słowacja	☐	☐	☐	☐	☐
Słowenia	☐	☐	☐	☐	☐
Szwajcaria	☐	☐	☐	☐	☐
Szwecja	☐	☐	☐	☐	☐
Węgry	☐	☐	☐	☐	☐
Włochy	☐	☐	☐	☐	☐

* deklaracja wnioskodawcy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Prolutex jest finansowany w

Na terenie Europy są dostępne produkty o innych nazwach tj. Lubion, Progiron, jednak status ich refundacji jest nieznany.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna / AE	Prolutex (progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych) we wsparciu fazy lutealnej, Analiza ekonomiczna, Warszawa, 2026 r.
Analiza kliniczna / AKL	Prolutex (progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych) we wsparciu fazy lutealnej, Analiza kliniczna, Warszawa, 2026 r.
Analiza problemu decyzyjnego / APD	Prolutex (progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych) we wsparciu fazy lutealnej, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2026 r.
Analiza wpływu na budżet / AWB	Prolutex (progesteron w postaci wstrzyknięć podskórnych) we wsparciu fazy lutealnej, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Warszawa, 2026 r.

Badania pierwotne i wtórne

Conforti 2021	Conforti, Alessandro et al. "Luteal Phase Support Using Subcutaneous Progesterone: A Systematic Review." <i>Frontiers in reproductive health</i> vol. 3 634813. 6 Aug. 2021, doi:10.3389/frph.2021.634813 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36303972/ (dostęp: 8.07.2026 r.)
Griesinger 2026	Griesinger, Georg et al. "Network meta-analysis of progestogen administration routes for luteal phase support in fresh embryo transfer IVF cycles." <i>Reproductive biomedicine online</i> vol. 52,2 (2026): 105206. doi:10.1016/j.rbmo.2025.105206 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41475299/ (dostęp: 8.07.2026 r.)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

PTMRIE 2025	Diagnostyka i leczenie niepłodności, Kurzawa i Spaczyński, 2025, https://rekomendacje-ptmrie.pl/publikacja/ (dostęp 10.07.2026 r.)
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: 10.07.2026 r.)
NCPE 2025	National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland, Progesterone (Lubion). HTA ID: 25007 07/03/2025 https://www.ncpe.ie/progesterone-lubion-hta-id-25007/ (dostęp 5.08.2026 r.)
SMC 2018	Scottish Medicine Consortium, Product Update: progesterone 25mg solution for injection (Lubion) SMC2017 Pharmasure Ltd., 8 June 2018 https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/progesterone-lubion-abbreviated-smc2017/ (dostęp 5.08.2026 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Prolutex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Prolutex (dostęp: 17.07.2026 r.)
---------------	---