



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Luteina, progesteron

**we wskazaniu: profilaktyka i leczenie
ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości
w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków
publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: AOTMiT-OT-434-5/2015

Data ukończenia: 21 maja 2015 r.

Wykaz skrótów

<p>AHRQ- Agency for Healthcare research and Quality</p> <p>AOTMiT, Agencja - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> <p>b/d - brak danych</p> <p>CADTH - <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i></p> <p>CDB - cena detaliczna brutto</p> <p>ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. <i>confidence interval</i>) przedział ufności</p> <p>EMA - <i>European Medicines Agency</i></p> <p>FDA - (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków</p> <p>GIN - <i>Guidelines International Network</i></p> <p>GUS – Główny Urząd Statystyczny</p> <p>HAS - <i>Haute Autorité De Santé</i></p> <p>i.v. – podanie dożylnie</p> <p>i.m. – podanie domięśniowe</p> <p>KCE - <i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre</i></p> <p>LDL - (ang. <i>low-density lipoprotein</i>) lipoproteina niskiej gęstości</p> <p>LH - (ang. <i>luteinizing hormone</i>) hormon luteinizujący, lutropina</p> <p>MZ - Ministerstwo Zdrowia</p> <p>NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>NGC - <i>National Guideline Clearinghouse</i></p> <p>NHMRC - <i>National Health and Medical Research Council</i></p> <p>NICE - <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i></p> <p>NLPZ – niesteroidowe leki przeciw zapalne</p> <p>Obwieszczenie MZ - Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</p> <p>PBAC - <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i></p> <p>PTAC - <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i></p> <p>PTG - Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego</p> <p>PP – poród zakończony przedwczesnym urodzeniem</p> <p>pv. – (łac. <i>per vaginam</i>) dopochwowa droga podania leku</p> <p>RR – z ang. <i>relative risk, risk ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora</p> <p>RCT - (ang. <i>Randomised Clinical Trials</i>) randomizowane badanie kliniczne</p> <p>SIGN - <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i></p> <p>SMC - <i>Scottish Medicines Consortium</i></p> <p>SOGC - <i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i></p> <p>tc. – tydzień życia</p> <p>UCZ - urzędowa cena zbytu</p> <p>URPL - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</p> <p>WHO - (ang. <i>World Health Organisation</i>), Światowa Organizacja Zdrowia</p> <p>Wytyczne - Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej</p> <p>Ustawa o refundacji - ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)</p> <p>Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581.).</p>

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny.....	6
2.2. Interwencja oceniana i komparatory	7
2.2.1. Interwencja oceniana	7
2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane.....	8
2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	8
2.2.2. Komparatory	9
2.2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	9
2.2.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	9
2.2.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	9
2.2.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	9
2.2.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	9
2.2.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	9
2.2.3. Liczebność populacji	9
3. Opinie ekspertów	9
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	10
4.1. Rekomendacje kliniczne	10
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	12
5. Finansowanie ze środków publicznych	13
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	13
5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	13
6. Wskazanie dowodów naukowych	15
6.1. Analiza kliniczna.....	15
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	15
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	15
7. Podsumowanie	28
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	28
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	29
8. Załączniki	30

8.1. Strategie wyszukiwania publikacji DepoCyte, cytarabina, we wskazaniach pozarejestacyjnych zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C71 Nowotwór złośliwy mózgu.....	30
8.2. Diagram metodologii włączania badań DepoCyte, cytarabina, we wskazaniach pozarejestacyjnych zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C71 Nowotwór złośliwy mózgu.....	31
8.3. Wykaz publikacji włączonych i wyłączonych z analizy.....	31
9. Piśmiennictwo	34

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

2015-05-06
PLA.4600.193.2015.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Lek stosowany we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla którego wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015, poz. 345):

Luteina, progesteronum, tabletki dopochwowe 50 mg, 30 tabl. (2 blist. po 15 szt.), kod EAN: 5909990569380; 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991076207; 100 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991103231

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Wnioskowana technologia medyczna:

Progesteronum - preparat Luteina, tabletki dopochwowe

Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianych technologii

Adamed Sp. z o.o.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):
profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 6.05.2015 r. znak PLA.4600.193.2015.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w załączniku do ww. pisma, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581).

Niniejsze opracowanie dotyczy: **Luteina, progesteronum, tabletki dopochwowe we wskazaniu: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.**

Dnia 13 maja 2015 r. Agencja zwróciła się do eksperta klinicznego właściwego w danej dziedzinie, lecz nie otrzymała stosownej opinii w sprawie leku Luteina stosowanym we wskazaniu profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: O60 – poród przedwczesny

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

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

Etiologia i czynniki ryzyka

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

Tabela 1. Czynniki ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego

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

Epidemiologia

Częstość występowania porodu przedwczesnego określa się w Polsce na 6-8%. Na podstawie danych z GUS w 2013 roku 27 061 noworodków urodziło się przed 37. tygodniem ciąży, co stanowiło 7,29% wszystkich porodów. Proporcja ta ulega niewielkim zmianom w czasie. W 2010 roku wg WHO Polska była na 157. miejscu w światowym rankingu przedwczesnych porodów (wyższa pozycja w rankingu oznacza wyższy wskaźnik przedwczesnych urodzeń). Około połowę wszystkich porodów przedwczesnych stanowią tzw. spontaniczne porody przedwczesne, pozostałe zaś wynikają z przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (ok. 30%) i ze wskazań medycznych.

Diagnostyka

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

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

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

Leczenie i profilaktyka

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

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

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

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

2.2. Interwencja oceniana i komparatory

2.2.1. Interwencja oceniana

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Luteina, progesteronum tabletki dopochwowe 50 mg, 30 tabl. (2 blist. po 15 szt.), kod EAN: 5909990569380 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991076207 100 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991103231
Substancja czynna	progesteron
Droga podania	dopochwowo

Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; Progestageny; Pochodne pregnenu, kod ATC: G03DA04
Mechanizm działania	<p>W warunkach fizjologicznych progesteron wytwarzany jest w złuteinizowanych komórkach ziarnistych ciała żółtego jajnika, w zespólni kosmków łożyska od ok. 14-18 tygodnia ciąży, w warstwie pasmowatej i siatkowatej kory nadnerczy oraz w ośrodkowym układzie nerwowym. Prekursorem progesteronu jest cholesterol syntetyzowany z acetylo-CoA oraz pochodzący z lipoprotein o niskiej gęstości (LDL). W błonie wewnętrznej mitochondriów cholesterol pod wpływem LH ulega konwersji do pregnenolonu, który jest bezpośrednim prekursorem progesteronu.</p> <p>Ciało żółte jajnika wytwarza progesteron w drugiej fazie cyklu owulacyjnego w ilościach wzrastających od ok. 5 do 55 mg na dobę w 20-22 dniu cyklu i zmniejszając się do 27. dnia cyklu. Wydzielanie progesteronu przez ciało żółte odbywa się pulsacyjnie.</p> <p>W organizmie kobiety progesteron działa poprzez specyficzne receptory zlokalizowane m.in. w macicy, gruczołach sutkowych i ośrodkowym układzie nerwowym, w tym w przysadce mózgowej.</p> <p><u>Rezultat działania farmakodynamicznego</u></p> <p>Najważniejsze efekty oddziaływania progesteronu w układzie rozrodczym to: umożliwienie owulacji poprzez nasilenie proteolizy ścianek pęcherzyka Graafa, sekcyjna przemiana endometrium umożliwiającą implantację zapłodnionego jaja, hamowanie nadmiernego rozrostu endometrium pod wpływem działania estrogenów, cykliczne zmiany w nabłonku jajowodów, szyjki macicy i pochwy.</p> <p>Progesteron działa synergistycznie z estrogenami na gruczoł sutkowy pobudzając wzrost pęcherzyków gruczołowych i nabłonka przewodów oraz uczestnicząc w ekspresji receptorów niezbędnych do wywołania laktacji.</p> <p>Progesteron jest hormonem niezbędnym do utrzymania ciąży przez cały okres jej trwania: hamuje odpowiedź immunologiczną matki na antygeny płodu, jest substratem do wytwarzania glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów płodu. Ponadto progesteron hamuje samoistną czynność skurczową ciężarnej macicy oraz jest konieczny do uruchomienia procesów inicjujących poród.</p>

Źródło: ChPL Luteina

2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Luteina (progesteron) stosuje się:

- w stanach niedoboru endogennego progesteronu pod postacią zaburzeń cyklu miesięczkowego, bolesnego miesiączkowania, cykli bezowulacyjnych, zespołu napięcia przedmiesiączkowego i czynnościowych krwawień macicznych;
- w leczeniu endometriozy;
- w programach zapłodnienia in vitro;
- w leczeniu niepłodności związanej z niedomogą lutealną;
- w leczeniu poronień nawykowych i zagrażających;
- w leczeniu niewydolności fazy lutealnej okresu przedmenopauzalnego;
- w ramach hormonalnej terapii zastępczej, u kobiet po menopauzie z zachowaną macicą, celem ochrony endometrium.

2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Progesteron we wskazaniu profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym był przedmiotem obrad Rady Przejrzystości w 2013 roku. Opinia Rady dotyczyła wówczas leku Luteina (progesteron) tabletki dopochwowe 50 mg. 30 tab. Kod EAN 5909990569380.

Tabela 3. Opinie/uchwały Rady Przejrzystości AOTMiT dotyczące ocenianego leku

Data i nr stanowiska/uchwały	Leki	Wskazanie	Uzasadnienie
Opinia Rady Przejrzystości nr 146/2013 z dnia 27 maja 2013 r.	Colistin TZF (colistinum) Pulmozym (domasum alfa)	W sprawie objęcia refundacją wymienionych leków w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż	Rada uważa za zasadne objęcie refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, leków Colistin TZF

	Luteina (progesteronum)	określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	(colistinum) – we wskazaniu pierwotna dyskineza rzęsek, Pulmozyme (domasum alfa) - we wskazaniu pierwotna dyskineza rzęsek, Luteina (progesteronum) - we wskazaniu profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym w 2013 roku. W uzasadnieniu Rada podaje, że istnieją poważne przesłanki dla stosowania tych leków w ww. wskazaniach.
--	------------------------------------	--	---

Zródło:

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/114/ORP/U_15_231_130527_opinia_146_colistinum_domasumalfa_progesteronum_off-label.pdf

2.2.2. Komparatory

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

2.2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Brak opinii ekspertów.

2.2.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Brak opinii ekspertów.

2.2.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Brak opinii ekspertów.

2.2.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Brak opinii ekspertów.

2.2.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Brak opinii ekspertów.

2.2.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Dotychczas Agencja nie opiniowała innych technologii niż Luteina (progesteron) tabl. dopochwowe 50 mg (EAN 5909990569380) we wskazaniu profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym .

2.2.3. Liczebność populacji

Częstość występowania porodu przedwczesnego określa się w Polsce na 6-8%. Jak wynika z danych GUS w Polsce roku 2013 urodziło się 27 061 noworodków przed 37. tygodniem ciąży. Odsetek wcześniactwa wynosił wówczas 7,29% wszystkich porodów.

Agencja nie otrzymała opinii ekspertów dotyczących liczebności populacji w danym wskazaniu.

3. Opinie ekspertów

W trakcie opracowywania niniejszego dokumentu Agencja wystąpiła do Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii o przekazania opinii w sprawie objęcia refundacją leku Luteina (progesteron) we wskazaniu profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano odpowiedzi w powyższej sprawie.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 18.05.15 r. wykonano wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących profilaktyki i leczenia ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym. Wyszukiwaniem objęto następujące strony internetowe:

- Guidelines International Network – GIN <http://www.g-i-n.net/>,
- Anglia i Walia – NICE <http://guidance.nice.org.uk/CG>,
- Australia – NHMRC <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>,
- Francja - Prescrire International (ang) www.english.prescrire.org,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – KCE <http://kce.fgov.be>,
- National Guideline Clearinghouse – NGC www.guideline.gov,
- Nowa Zelandia - New Zealand Guidelines Group <http://www.nzgg.org.nz/search>,
- Szkocja SIGN <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>,
- Trip DataBase www.tripdatabase.com.

Podczas wyszukiwania zastosowano następujące słowa kluczowe: progesterone, birth, labor, labour. W celu odnalezienia polskich rekomendacji klinicznych przeszukano również strony polskich towarzystw naukowych.

W wyniku wyszukiwania odnalezionych zostało 5 rekomendacji dotyczących postępowania w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym: w tym 2 rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2014 i 2015 r., rekomendacja belgijska KCE z 2014 oraz amerykańska AHRQ z 2012 r. i kanadyjska SOGC z 2008 r.

Progesteron podawany dopochwowo w profilaktyce i leczeniu ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym zalecany był zarówno w polskich jak i zagranicznych rekomendacjach klinicznych.

Inne wymieniane opcje prewencji oraz leczenia ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym to tokoliza, szew okrężny szyjki macicy, kortykosteroidy oraz siarczany magnezu (antybiotyki nie są rekomendowane).

Tabela 4. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w profilaktyce i leczeniu ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wykonania rekomendacji	Rekomendacja
PTG 2015, Polska	Stosowanie progesteronu w ginekologii i położnictwie	Rekomendacja wydana na podstawie danych z piśmiennictwa udokumentowanych w sposób niebudzący wątpliwości	Progesteron w profilaktyce porodu przedwczesnego zmniejsza odsetek spontanicznych porodów przedwczesnych. Dopochwowe podawanie progesteronu u pacjentek w ciążach pojedynczych ze skróconą poniżej 25 mm szyjką macicy, zmniejsza o 45% ryzyko porodu przed 33. tygodniem i wpływa na poprawę wyników neonatologicznych. Brak jest jednoznacznych dowodów na to, iż w ciążach wielopłodowych gestageny wpływają na redukcję odsetka porodów przedwczesnych, jednakże w grupie pacjentek w ciąży bliźniaczej z długością szyjki macicy \leq 25 mm zastosowanie dopochwowego progesteronu może zmniejszyć ryzyko porodu przedwczesnego (RR – 0,57; 95% CI 0,47-0,70). U kobiet w ciążach bliźniaczych ze skróconą szyjką macicy podawanie dopochwowe progesteronu może zmniejszyć odsetek powikłań u noworodków. Skuteczność dopochwowego podawania progesteronu wykazano również w rozpoczynającym się porodzie przedwczesnym. U ciężarnych z przedwczesną czynnością skurczową, po skutecznej tokolizie, włączenie leczenia podtrzymującego w dawce od 200 mg do 400 mg progesteronu na dobę zmniejszyło dynamikę skracania szyjki macicy, wydłużyło czas trwania ciąży wpływając w ten sposób na wyższą masę urodzeniową noworodków. Zalecane dawkowanie:

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wykonania rekomendacji	Rekomendacja
			<p>- profilaktyka: 200 mg/dobę p.v.; przed 33 tc. szyjka skrócona poniżej 25 mm, ciąża pojedyncza;</p> <p>-leczenie: 200-400 mg/dobę po skutecznej tokolizie.</p>
PTG 2014, Polska	Tokoliza	Przegląd literatury	<p>Leczenie tokolityczne nie wpływa istotnie na zmniejszenie umieralności i zachorowalności okołoporodowej. Obecnie tokoliza ma uzasadnienie jedynie podczas podawania 48 godzinnej sterydoterapii i/lub przekazania przedwcześnie rodzącej ciężarnej do ośrodka dysponującego intensywną opieką neonatologiczną.</p> <p>Preparatami dopuszczonymi do hamowania przedwczesnej czynności skurczowej są dożylnie podawane: antagonisty receptora oksytocyny – atosiban oraz krótkodziałające betamimetyki – fenoterol. Ze względu na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo stosowania - atosiban powinien być lekiem pierwszego wyboru, szczególnie u kobiet z dodatkowymi schorzeniami, jak również w ciąży wielopłodowej.</p>
KCE 2014, Belgia	Postępowanie w ciąży zagrożonej przedwczesnym porodem	Systematyczny przegląd literatury poparty opinią ekspertów oraz badaczy.	<p>Progesteron p.v. można zastosować u kobiet w ciąży z wcześniejszym przedwczesnym porodem, począwszy od 3. trymestru do co najmniej 34. tyg. ciąży. Progesteron podawany dopochwowo można zastosować również u kobiet w ciąży z krótką szyjką macicy.</p> <p>Szew okrężny szyki macicy nie powinien być stosowany rutynowo w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu u kobiet z wcześniejszą historią porodów przedwczesnych (pomiędzy 24. a 37. tyg.). Szew okrężny można zastosować u kobiet z wcześniejszym porodem przedwczesnym przed 32. tyg. ciąży oraz krótką szyjką macicy, a także u kobiet między 12. a 24. tyg. ciąży z historią przedwczesnego porodu w II trymestrze.</p> <p>Leczenie tokolityczne można rozważyć u kobiet w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym między 23+5/7 a 33+5/7 tyg. w celu wydłużenia ciąży o 48 godzin aby można było zastosować prenatalne kortykosteroidy.</p> <p>Blokery kanałów wapniowych oraz antagoniści oksytocyny uważane są za leki pierwszego wyboru w leczeniu tokolitycznym, pozostałe leki nie są zalecane rutynowo ze względu na ich działania niepożądane.</p> <p>Kolejną dawkę prenatalną kortykosteroidów można rozważyć po co najmniej 7 dniach od pierwszej dawki. Więcej niż 2. dawki kortykosteroidów nie są zalecane.</p> <p>Po 48 godz. terapii tokolitycznej leczenie podtrzymujące z zastosowaniem siarczanu magnezu, doustnych betamimetyków, agonistów oksytocyny nie powinno być stosowane.</p> <p>Po 48 godz. terapii tokolitycznej leczenie podtrzymujące z zastosowaniem nifedypiny nie powinno być rutynowo stosowane. Jeżeli nie ma przeciwwskazań nifedypinę w terapii podtrzymującej można zastosować u kobiet w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym od 28. tyg.</p> <p>Po 48 godz. terapii tokolitycznej można rozważyć terapię podtrzymującą progesteronem.</p> <p>Siarczan magnezu i.v. należy stosować neuroprotekcynie u kobiet z ciążą zagrożoną porodem przedwczesnym i/lub po niepowodzeniu terapii tokolitycznej (przed 32. tyg. ciąży).</p>
AHRQ 2012, USA	Postępowanie w ciąży zagrożonej przedwczesnym porodem	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu literatury naukowej	<p>Rekomendacje wydane w oparciu o wiarygodne źródła danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kortykosteroidy są rekomendowane do stosowania u kobiet pomiędzy 24. a 34. tyg. ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym w ciągu 7 dni; - siarczan magnezu zmniejsza ryzyko porażenia mózgowego w przypadku przewidywanego porodu przed 32 tyg. ciąży; - leczenie tokolityczne z zastosowaniem leków beta-adrenergicznych, blokerów kanałów wapniowych, czy NLPZ-ów jest zalecane w I linii leczenia do krótkotrwałego przedłużenia ciąży (do 48 godzin) w celu umożliwienia zastosowania prenatalnych kortykosteroidów; - przedłużona terapia tokolityczna nie jest zalecana w zapobieganiu porodu przedwczesnego; - antybiotyki nie powinny być stosowane w celu przedłużenia porodu lub poprawy wyników u noworodków.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wykonania rekomendacji	Rekomendacja
			Rekomendacje wydane w oparciu o gorszej jakości dowody naukowe: - kolejna dawka przedporodowych kortykosteroidów powinna zostać rozważona po co najmniej 7 dniach u kobiet z ryzykiem przedwczesnego porodu przed 34 tyg. ciąży; - odpoczynek w łóżku oraz nawadnianie nie wykazują skuteczności w zapobieganiu przedwczesnemu porodowi i nie są rutynowo zalecane;
SOGC 2008, Kanada	Progesteron w prewencji przedwczesnego porodu	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu literatury naukowej	Kobiety w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym powinny uczestniczyć w badaniach klinicznych z zastosowaniem progesteronu. Progesteron stosowany u kobiet z krótką szyjką macicy wykazał skuteczność w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu w dużym RCT klinicznym. Wcześniejszy przedwczesny poród i/lub krótka szyjka macicy (< 15 mm w 22–26 tyg. ciąży) jest wskazaniem do profilaktycznej terapii z zastosowaniem progesteronu począwszy od 20. tyg. ciąży, w dawkach: - 250 mg tygodniowo 17 alfa-hydroksyprogesteronu i.m. lub 100 mg dziennie progesteronu p.v. u kobiet, które przeżyły wcześniej poród przedwczesny; - 200 mg dziennie progesteronu p.v. u kobiet z krótką (15 mm) szyjką macicy.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 19 – 20.05.2015 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych leku Luteina (progesteron) w zakresie profilaktyki i leczenia ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Podczas wyszukiwania zastosowano następujące słowa kluczowe: *Luteina, progesterone*.

Odnaleziono 2 rekomendacje odnoszące się do substancji czynnej progesteron stosowanej w zapobieganiu poronień i/lub porodu przedwczesnego (PTAC, HAS) oraz jedno zalecenie wskazujące na skuteczność stosowania progesteronu w celu zmniejszenia ryzyka porodu przedwczesnego (CADTH).

Nowa Zelandia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), 2012

Komisja rekomenduje objęcie refundacją progesteronu w formie kapsułek 100 mg (Utrogestan) zarówno dla kobiet w okresie pomenopauzalnym jak i dla kobiet u których istnieje ryzyko porodu przedwczesnego z powodu krótkiej szyjki macicy i/lub dotychczasowe wystąpienie porodu przedwczesnego.

W uzasadnieniu komisja podała, że odnotowano, iż w Australii ok. 8% porodów to porody przed < 38. tygodniem a ok. 2,7% przed 34. tygodniem ciąży, co ostatecznie wpływa na śmiertelność i umieralność noworodków. Dodatkowo, kobiety z krótką szyjką macicy tj. zdefiniowaną jako < 25 mm mają ok. 2-krotnie większe ryzyko porodu przedwczesnego w porównaniu do kobiet z prawidłową długością szyjki macicy.

PTAC na podstawie dostępnych danych klinicznych oraz zaleceń wydanych przez amerykańskich, kanadyjskich oraz ekspertów z Nowej Zelandii rekomenduje stosowanie progesteronu w celu zapobiegania przedwczesnemu porodowi.

Źródło: <http://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-minutes-2012-08.pdf>

Francja, Haute Autorité de Santé (HAS), 2010

Odnaleziono pozytywną rekomendację **HAS** dotyczącą stosowania progesteronu w przypadkach zagrożonych poronieniem, dla innego produktu leczniczego innego niż oceniany zawierającego progesteron tj. Estima 100, 200 mg kapsułki dopochwowe. HAS rekomenduje umieszczeniu leku Estima na liście leków refundowanych oraz na wykazie produktów dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne publiczne ośrodki (refundacja na poziomie 65%).

Źródło: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/estima - ct 7465.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/estima_-_ct_7465.pdf)

Kanada, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2014

Na stronach CADTH odnaleziono raport, którego celem jest przegląd dostępnych dowodów na skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania tabletek dopochwowo w celu uniknięcia poronienia i porodu przedwczesnego. Zgodnie z wnioskami autorów raportu, istnieją dowody naukowe na to, że stosowanie progesteronu < 37 lub < 34 tygodnia ciąży może obniżyć ryzyko porodu przedwczesnego w porównaniu do placebo lub nieleczenia.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych wydanych przez CADTH.

Źródło: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/nov-2014/RC0550-Prometrium-Mis-Final.pdf>

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie progesteron w tabletkach dopochwowych finansowany jest w ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji w ramach grupy limitowej 65.1, *Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo*. Ponadto, od 1 lipca 2013 r. produkt leczniczy Luteina, progesteron 50 mg 30 tabl. dopochwowych, finansowany jest również w omawianym wskazaniu poza rejestracyjnym, tj. *Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym*. Szczegółowe dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Finansowanie rozważanego produktu leczniczego w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	UCZ [PLN]	CDB [PLN]	Limit [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Luteina, progesteronum tabl. dopochwowe, 50 mg 30 tabl.	21,60	28,58	28,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	Ryczałt	3,20
Luteina, progesteronum tabl. dopochwowe, 100 mg 30 tabl.	43,20	54,40	54,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	Ryczałt	3,56
Luteina, progesteronum tabl. dopochwowe, 100 mg 60 tabl.	86,40	103,76	103,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	Ryczałt	7,11

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2015 r.

5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Dane pochodzące z komunikatów NFZ

W niniejszym podrozdziale przedstawione zostały informacje dotyczące całkowitych wydatków na finansowanie leku Luteina (progesteron) ze środków publicznych w Polsce. Dane uzyskano korzystając z informacji przedstawionych w komunikatach Narodowego Funduszu Zdrowia o kwotach refundacji i ilości

zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Od 1 lipca 2013 r. produkt leczniczy Luteina, progesteron 50 mg 30 tabl. dopochwowych, finansowany jest w omawianym wskazaniu pozarejestacyjnym, tj. *profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym*. W roku 2014 refundacją objęto także produkt leczniczy Luteina 100 mg 30 tabl., a w roku kolejnym także opakowanie zawierające 100 mg 60 tabl.

W roku 2014 wartość sprzedaży substancji czynnej progesteron względem lat poprzednich znacznie wzrosła. Pod koniec roku 2014, refundacja leków przez NFZ osiągnęła wartość 20 682 859 zł.

Nie jest jednak jednoznaczne to, czy objęcie refundacją kolejnych produktów leczniczych progesteronu było przyczyną obserwowanego wzrostu sprzedaży, czy też wzrost refundacji jest odzwierciedleniem wzrostu zachorowalności.

Analizując sprzedaż produktu Luteina w miesiącach przed oraz po objęciu refundacją tego leku we wskazaniu pozarejestacyjnym, tj. od 1 lipca 2013 r. nie zaobserwowano znacznego wzrostu liczby refundowanych opakowań progesteronu.

Szczegółowe dane refundacyjne przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Liczba opakowań i wartość refundacji leku Luteina w latach 2012-2014

Produkt leczniczy	2012		2013		2014	
	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]
Luteina, progesteronum tabl. dopochwowe, 50 mg 30 tabl.	433 003	10 184 680	491 319	12 635 029	385 203	9 776 943
Luteina, progesteronum tabl. dopochwowe, 100 mg 30 tabl.	0	0	0	0	214 507	10 905 789
Luteina, progesteronum tabl. dopochwowe, 100 mg 60 tabl.	0	0	0	0	5	126,90

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań dotyczących stosowania progesteronu (Luteiny) w profilaktyce i leczeniu ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz The Cochrane Library. Ze względu na dużą liczbę badań klinicznych dotyczących ocenianej technologii medycznej Agencja zdecydowała o uwzględnieniu w niniejszym opracowaniu wyłącznie najbardziej wiarygodnych dowodów naukowych, tj. aktualnych przeglądów systematycznych z metaanalizą. Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: kobiety w ciąży

Interwencja: progesteron podawany dopochwowo

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono

Typ badań: przegląd systematyczny z metaanalizą

Inne: publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20 maja 2015 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 8. Załączniki.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu do analizy włączono 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą:

- 4 porównujące progesteron z placebo lub brakiem interwencji:
 - Suhag 2015 – u kobiet, u których zatrzymano poród przedwczesny lekami tokolitycznymi;
 - Schuit 2014, Dodd 2013, Romero 2012 – w różnych populacjach kobiet z podwyższonym ryzykiem porodu przedwczesnego;
- 1 porównujący progesteron z założeniem szwu okrężnego szyjki macicy u kobiet z podwyższonym ryzykiem porodu przedwczesnego.

Wyniki wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej. We wszystkich odnalezionych publikacjach progesteron podawano kobietom w ciąży, u których wystąpiły czynniki ryzyka porodu przedwczesnego lub przedwczesna akcja porodowa. We wszystkich opracowaniach stosowano lek dopochwowo w różnych postaciach: czopki, kapsułki, żel, pessarium lub postać leku nie została ona podana. Dawki dobowe wahały się od 90 mg do 40mg.

Tabela 7. Przeglądy systematyczne

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Suhag 2015 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Cel: Ocena efektywności tokolizy podtrzymującej progesteronem podawanym dopochwowo w ciąży pojedynczej z zatrzymaną przedwczesną akcją porodową. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przeszukiwane bazy (limit czasowy): MEDLINE, OVID, Scopus, ClinicalTrials.gov, Cochrane CENTRAL (1966 – listopad 2014)</p>	<p>Populacja: Kobiety w ciąży pojedynczej, u których zatrzymano przedwczesną akcję porodową. Porównane interwencje: Progesteron vs placebo/brak leczenia Punkty końcowe: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Poród przed 37. tygodniem ciąży <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> Poród przed 34. tygodniem ciąży Wiek ciążowy w momencie porodu Opóźnienie porodu Waga urodzeniowa Śmierć neonatalna Przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodkowej Zespół niewydolności oddechowej Przewlekła choroba płuc Krwawienie dokomorowe Martwicze zapalenie jelit Posocznica noworodka Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne</p>	<p>Włączone badania: 5 badań z randomizacją, w tym jedno badanie z podwójnym zaślepieniem Kluczowe wyniki: <i>Progesteron vs placebo/brak leczenia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Istotna statystycznie przewaga progesteronu w redukcji ryzyka porodu przed 37. tygodniem ciąży (RR=0,71; 95% CI 0,57–0,90). • Istotnie statystycznie opóźnienie porodu (MD 13,80 dni; 95% CI 3,97–23,63), IS większy wiek ciążowy w momencie porodu (MD 1,29 tygodni; 95% CI 0,43–2,15) i mniejszy wskaźnik nawrotów przedwczesnej akcji porodowej (RR=0,51; 95% CI 0,31–0,84) w grupie leczonej progesteronem. • Mniejsze ryzyko posocznicy noworodków w grupie leczonej progesteronem (RR=0,34; 95% CI 0,12–0,98). • Brak różnic w pozostałych wynikach u noworodków. <p><i>Analiza w podgrupie progesteron vs placebo:</i> Poród przed 37. tygodniem ciąży:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Istotna statystycznie przewaga progesteronu względem placebo (RR=0,58; 95% CI 0,34–0,99). <p>Wnioski autorów: Wyniki metaanalizy wskazują na korzyść kliniczną przy stosowaniu progesteronu w zakresie zapobiegania porodowi przedwczesnemu (przed 37. tygodniem ciąży), wydłużenia ciąży, zapobiegania nawrotom przedwczesnej akcji porodowej i zmniejszenia ryzyka posocznicy noworodka. Ze względu na brak podwójnego zaślepienia w większości badań, konieczne jest przeprowadzenie lepiej zaprojektowanych i większych badań, aby można było rekomendować zmianę postępowania klinicznego przy zahamowanym porodzie przedwczesnym.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Schuit 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Netherlands Organization for Scientific Research</p>	<p>Cel: ocena efektywności progesteronu w prewencji przedwczesnego porodu i redukcji śmiertelności noworodków u kobiet w ciąży bliźniaczej</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): Cochrane CENTRAL, PubMed, MEDLINE, Embase, ClinicalTrials.gov, Controlled-trials.com</p>	<p>Populacja: Kobiety w ciąży bliźniaczej</p> <p>Porównane interwencje: Progesteron vs placebo/brak leczenia Kapronian 17-hydroksyprogesteronu vs placebo/brak leczenia</p> <p>Punkty końcowe: <u>Pierwszorzędowy:</u> <i>Powikłania okołoporodowe (z ang. adverse perinatal outcome)</i> (złożony punkt końcowy) <u>Drugorzędowe:</u> Wewnątrzmaciczne obumarcie płodu lub poród (złożony punkt końcowy) przed 37., 35., 32. i 28. tygodniem ciąży Wiek ciążowy w momencie porodu lub śmierci płodu przed 37., 35., 32. i 28. tygodniem ciąży Punkt złożony obejmujący oba powyższe punkty</p> <p>Metodyka badań: Randomizowane badania kliniczne</p>	<p>Włączone badania: 13 badań ogółem, z czego 7 (w tym 6 z podwójnym zaślepieniem) dotyczyło podawanego dopochwowo progesteronu</p> <p>Kluczowe wyniki: Ogólne wyniki dla progesteronu: <i>Powikłania okołoporodowe:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak istotnych statystycznie różnic między grupą leczoną progesteronem i grupą placebo/brak leczenia (RR=0,96; 95% CI 0,83–1,1) <p>Pozostałe punkty końcowe wchodzące w skład pierwszorzędowego punktu końcowego były NS.</p> <p><i>Drugorzędowe punkty końcowe:</i> <i>Wewnątrzmaciczne obumarcie płodu lub poród przedwczesny:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak istotnych statystycznie różnic między grupą leczoną progesteronem a grupą kontrolną (placebo/brak leczenia) <p><i>Wiek ciążowy w momencie porodu lub śmierci płodu:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Istotna statystycznie różnica na niekorzyść progesteronu dla porodów/śmierci przed 28. tygodniem ciąży (p=0,01) <p><i>Punkt złożony (wewnątrzmaciczne obumarcie płodu/poród przedwczesny i wiek ciążowy):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak istotnych statystycznie różnic między grupą leczoną progesteronem i grupą kontrolną. <p>Wyniki analizy w podgrupach dla punktu końcowego – powikłania okołoporodowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Istotna statystycznie korzyść ze stosowania progesteronu u kobiet z długością szyjki macicy ≤ 25 w momencie randomizacji (RR=0,57; 95% CI 0,47–0,70; NNT=10) i przed 24. tygodniem ciąży (RR=0,56; 95% CI 0,42–0,75; NNT=9,5) • Brak różnicy u kobiet z historią porodu przedwczesnego <p>Zgodnie z wynikami autorów publikacji przy braku selekcji pacjentek (pod względem długości szyjki macicy), stosowanie progesteronu u kobiet z ciążą wielopłodową bez komplikacji nie przedłuża ciąży ani wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań okołoporodowych. Natomiast w grupie kobiet z krótką szyjką macicy przy stosowaniu progesteronu obserwuje się redukcję ryzyka wystąpienia powikłań okołoporodowych.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Dodd 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Mater Research Support Centre, Mater Health Services Brisbane, Australia; Department of Maternal Fetal Medicine, Mater Mothers' Hospital, Australia; University of Adelaide, Australia.</p>	<p>Cel: Ocena korzyści i szkód wynikających ze stosowania progesteronu w prewencji porodu przedwczesnego dla kobiet z podwyższonym ryzykiem porodu przedwczesnego oraz ich niemowląt.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (do 14 stycznia 2013)</p>	<p>Populacja: Kobiety z podwyższonym ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego.</p> <p>Porównywane interwencje: Progesteron vs placebo/brak leczenia</p> <p>Punkty końcowe: <u>Pierwszorzędowe:</u> Umieralność okołoporodowa Poród przedwczesny przed 34. tygodniem ciąży <u>Drużorzędowe:</u> <i>U matki:</i> Zagrażający poród przedwczesny Przedwczesne pęknięcie błon płodowych Niepożądane działanie leku Wydłużenie ciąży Rodzaj porodu Liczba pobytów w szpitalu przed porodem Zadowolenie z leczenia Zastosowanie tokolizy Przedporodowe zastosowanie kortykosteroidów Jakość życia matki <i>U noworodka:</i> Poród przed 37. tygodniem ciąży Poród przed 28. tygodniem ciąży Waga urodzeniowa poniżej trzeciego centyla dla danego wieku ciąży Waga urodzeniowa poniżej 2500 g Wynik w skali Apgar 5 minut po porodzie poniżej 7 Zespół zaburzeń oddychania Stosowanie mechanicznej wentylacji Czas stosowania mechanicznej wentylacji Krwawienie dokomorowe - stopień III lub IV Leukomalacje okołokomorowe Retinopatia wcześniaków Retinopatia wcześniaków-stopień III lub IV Przewlekła choroba płuc Martwicze zapalenie jelit Posocznica noworodka Śmierć płodu Śmierć noworodka Przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodka Długość pobytu noworodka w szpitalu Działanie teratogenne</p>	<p>Włączone badania: 36 badań ogółem, w tym 14 dotyczących progesteronu stosowanego dopochwowo.</p> <p>Kluczowe wyniki: Wyniki w podgrupie otrzymującej progesteron dopochwowo: Umieralność okołoporodowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak istotnych statystycznie różnic między progesteronem a placebo/brakiem terapii we wszystkich analizowanych grupach <p>Poród przedwczesny przed 34. tygodniem ciąży:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Istotna statystycznie różnica na korzyść progesteronu u kobiet z historią spontanicznego przedwczesnego porodu • Brak różnic w pozostałych analizowanych grupach <p>Ze względu na objętość szczegółowe wyniki metaanalizy z tej publikacji przedstawiono osobno w Tabeli 8.</p> <p>Wnioski autorów: U kobiet z historią spontanicznego porodu przedwczesnego terapia progesteronem wiąże się z redukcją ryzyka śmierci okołoporodowej i przedwczesnych porodów przed 37. i 34. tygodniem ciąży, wydłużeniem ciąży i poprawą wyników w punktach końcowych u noworodków. U kobiet z krótką szyjką macicy, stosowanie progesteronu wiąże się z redukcją ryzyka przedwczesnego porodu przed 34. i 28. tygodniem ciąży, a zarazem ze zwiększonym ryzykiem pokrzywki u pacjentki. W obu grupach kobiet informacje na temat długotrwałych efektów zdrowotnych u dzieci są ograniczone. U kobiet z ciążą wielopłodową brak jest istotnych różnic w wynikach matek i dzieci. W przypadku wystąpienia objawów zagrożonej ciąży przedwczesnej oraz u kobiet z innymi czynnikami ryzyka ciąży przedwczesnej progesteron redukuje ryzyko urodzenia noworodka z wagą mniejszą niż 2500 g. Nie wykazano IS różnic między progesteronem a placebo/brakiem leczenia dla pozostałych analizowanych punktów końcowych. Brakuje danych na temat optymalnej drogi podania progesteronu, dawki i momentu rozpoczęcia terapii.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p>Przetwórcy przewod tętniczny</p> <p><i>U dziecka:</i></p> <p>Poważna niepełnosprawność zmysłowo-ruchowa</p> <p>Opóźnienie rozwojowe</p> <p>Zaburzenia intelektualne</p> <p>Zaburzenia ruchowe</p> <p>Zaburzenia wzrokowe</p> <p>Ślepota</p> <p>Głuchota</p> <p>Zaburzenia słyszenia</p> <p>Mózgowe porażenie dziecięce</p> <p>Zachowanie dziecka</p> <p>Temperament dziecka</p> <p>Trudności w uczeniu</p> <p>Rozwój dziecka w okresie obserwacji</p> <p>Metodyka badań:</p> <p>Randomizowane badania kliniczne</p>	

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Conde-Agudelo 2013 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Eunice Kennedy Shriver</i> National Institute of Child Health and Human Development</p>	<p>Cel: Porównanie dopochwowego progesteronu i szwu okrężnego szyjki macicy w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu u kobiet z historią przedwczesnego porodu i krótką szyjką macicy w II trymestrze ciąży.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, CINHAL, LILACS (do 31 maja 2012), Cochrane Central Register of Controlled Trials, ISI Web of Science (od 1960 do 31 maja 2012), rejestry badań klinicznych:</p> <p>www.clinicaltrials.gov, www.controlled-trials.com, www.centerwatch.com, www.anzctr.org.au, www.nih.ac.uk, www.umin.ac.jp/ctr, Google Scholar</p>	<p>Populacja: Kobiet w ciąży pojedynczej, bez objawów porodu przedwczesnego, z historią porodu przedwczesnego i krótką szyjką macicy zaobserwowaną ultrasonograficznie w II trymestrze ciąży.</p> <p>Porównane interwencje: Progesteron vs szew okrężny szyjki macicy (porównanie pośrednie)</p> <p>Punkty końcowe: <i>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</i> Poród przed 32. tygodniem ciąży Zachorowalność i umieralność noworodka (złożony punkt końcowy) <i>Drugorzędowe punkty końcowe:</i> Poród przed 37., 35. i 28. tygodniem ciąży Zespół niewydolności oddechowej Martwicze zapalenie jelit Krwawienie dokomorowe – stopień III lub IV Posocznica noworodka Leukomalacje okołokomorowe Śmierć okołoporodowa Zachorowalność noworodka (złożony punkt końcowy) Waga urodzeniowa <1500 g Waga urodzeniowa <2500 g Przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodkowej</p> <p>Metodyka badań: Randomizowane badania kliniczne</p>	<p>Włączone badania: 9 badań ogółem: 4 porównujące progesteron z placebo (wszystkie z podwójnym zaślepieniem), 5 porównujących szew okrężny szyjki macicy z brakiem interwencji (brak zaślepienia).</p> <p>Kluczowe wyniki: Poród przed 32. tygodniem ciąży:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak IS różnic w porównaniu progesteron vs szew okrężny szyjki macicy (RR 0,71; 95% CI 0,34–1,49). <p>Zachorowalność i umieralność noworodka (złożony punkt końcowy):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak IS w porównaniu progesteron vs szew okrężny szyjki macicy (RR 0,67; 95% CI 0,29–1,57). <p>Brak IS między interwencjami w drugorzędowych punktach końcowych.</p> <p>Wnioski autorów: Podawany dopochwowo progesteron i szew okrężny szyjki macicy są porównywalnie skuteczne w zapobieganiu przedwczesnemu porodowi u kobiet w ciąży pojedynczej z historią porodu przedwczesnego i z krótką szyjką macicy w II trymestrze ciąży. Wyboru interwencji można dokonywać na podstawie zdarzeń niepożądanych, kosztów i preferencji pacjenta oraz lekarza.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Romero 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development</p>	<p>Cel: Ocena efektów stosowania dopochwowego progesteronu u kobiet z krótką szyjką macicy w drugim trymestrze ciąży</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, CINHAL, LILACS (do 30 września 2011), Cochrane Central Register of Controlled Trials, ISI Web of Science (od 1960 do 30 września 2011), rejestry badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov, www.controlled-trials.com, www.centerwatch.com, www.anzctr.org.au, www.nhr.ac.uk, www.umin.ac.jp/ctr, Google Scholar</p>	<p>Populacja: Kobiet w ciąży z krótką szyjką macicy bez objawów porodu przedwczesnego.</p> <p>Porównane interwencje: Progesteron vs placebo/brak leczenia</p> <p>Punkty końcowe: <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Poród przed 33. tygodniem ciąży <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> Poród przed 37., 36., 35., 34., 30. i 28. tygodniem ciąży Spontaniczny poród przedwczesny przed 33. i 34. tygodniem ciąży Zespół niewydolności oddechowej Martwicze zapalenie jelit Krwawienie dokomorowe Posocznica noworodka Retinopatia wcześniaków Przewlekła choroba płuc Leukomalacje okołokomorowe Śmierć płodu Śmierć noworodka Śmiertelność okołoporodowa Zachorowalność i umieralność noworodka (złożony punkt końcowy)</p> <p>Metodyka badań: Randomizowane badania kliniczne</p>	<p>Włączone badania: 5 badań randomizowanych z podwójnym zaślepieniem</p> <p>Kluczowe wyniki: Poród przed 33. tygodniem ciąży:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wykazano IS mniejsze ryzyko wystąpienia porodu przed 33 tyg. ciąży w grupie otrzymującej progesteron względem placebo/brak leczenia (RR=0,58; 95% CI 0,42–0,80) <p>Dla drugorzędowych punktów końcowych wykazano IS przewagę na korzyść progesteronu dla porodu przed 35., 34., 30. i 28. tygodniem, spontanicznego porodu przed 33. i 34. tygodniem, zespołu niewydolności oddechowej i złożonego punktu końcowego obejmującego zachorowalność i umieralność noworodków. Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano IS różnicy między analizowanymi grupami.</p> <p>Analiza w podgrupach:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie zaobserwowano różnic w skuteczności progesteronu w zależności przebycia wcześniej porodu przedwczesnego lub nie, długości szyjki macicy, rasy, wieku matki, wskaźnika masy ciała. Nie zaobserwowano też różnic w skuteczności między różnymi dawkami progesteronu ani między ciążą pojedynczą i bliźniaczą. <p>Wnioski autorów: Dopochwowa terapia progesteronem w ciąży u asymptomatycznych kobiet ze stwierdzoną ultrasonograficznie krótką szyjką macicy redukuje ryzyko przedwczesnego porodu, śmiertelności i zachorowalność noworodków.</p>

Tabela 8. Wyniki metaanalizy z publikacji Dodd 2013

Punkt końcowy	Liczba badań	Parametr statystyczny	Wielkość efektu
Progesteron vs placebo/brak leczenia u kobiet z historią spontanicznego przedwczesnego porodu (ciąża pojedyncza)			
Umieralność okołoporodowa	2 (n=752)	RR [95% CI]	0,67 [0,34; 1,29]
Poród przedwczesny przed 34. tygodniem ciąży	4 (n= 454)	RR [95% CI]	0,21 [0,10; 0,44]
Poród przedwczesny przed 37. tygodniem ciąży	5 (n=1065)	RR [95% CI]	0,52 [0,29; 0,92]
Zagrażający poród przedwczesny	1 (n=142)	RR [95% CI]	0,62 [0,35; 1,11]
Spontaniczny poród pochwy	2 (n=200)	RR [95% CI]	1,07 [0,97; 1,18]
Cesarskie cięcie	2 (n=711)	RR [95% CI]	1,01 [0,79; 1,30]
Przedporodowe stosowanie kortykosteroidów	1 (n=611)	RR [95% CI]	0,95 [0,72; 1,26]
Tokoliza	1 (n=611)	RR [95% CI]	1,10 [0,70; 1,74]
Waga urodzeniowa poniżej 2500 g	1 (n=611)	RR [95% CI]	0,22 [0,07; 0,74]
Zespół zaburzeń oddychania	1 (n=1410)	RR [95% CI]	0,92 [0,59; 1,43]
Zastosowanie mechanicznej wentylacji	1 (n=611)	RR [95% CI]	0,24 [0,07; 0,81]
Krwawienie dokomorowe dowolnego stopnia	2 (n=752)	RR [95% CI]	1,31 [0,46; 3,77]
Krwawienie dokomorowe - stopień III lub IV	1 (n=611)	RR [95% CI]	0,98 [0,06; 15,55]
Leukomalacje okołokomorowe	1 (n=141)	RR [95% CI]	3,13 [0,13; 75,52]
Martwicze zapalenie jelit	2 (n=711)	RR [95% CI]	0,53 [0,15; 1,92]
Posocznica noworodka	2 (n=241)	RR [95% CI]	0,13 [0,02; 1,01]
Wewnątrzmaciczne obumarcie płodu	1 (n=611)	RR [95% CI]	1,22 [0,33; 4,51]
Śmierć noworodka	2 (n=752)	RR [95% CI]	0,53 [0,24; 1,18]
Przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodkowej	2 (n=241)	RR [95% CI]	0,21 [0,09; 0,49]
Waga noworodka w 6. miesiącu obserwacji (g)	1 (n=436)	MD [95% CI]	29,0 [-209,62; 267,62]
Waga noworodka w 12. miesiącu obserwacji (g)	1 (n=379)	MD [95% CI]	-88,0 [-381,48; 205,48]
Waga noworodka w 24. miesiącu obserwacji (g)	1 (n=287)	MD [95% CI]	-40,0 [-482,41; 402,41]
Długość ciała noworodka w 6. miesiącu obserwacji(cm)	1 (n=430)	MD [95% CI]	0,10 [-0,59; 0,79]
Długość ciała noworodka w 12. miesiącu obserwacji(cm)	1 (n=376)	MD [95% CI]	-0,10 [-0,80; 0,60]
Długość ciała noworodka w 24. miesiącu obserwacji(cm)	1 (n=284)	MD [95% CI]	-0,20 [-1,23; 0,83]
Obwód głowy noworodka w 6. miesiącu obserwacji (cm)	1 (n=426)	MD [95% CI]	0,10 [-0,23; 0,43]
Obwód głowy noworodka w 12. miesiącu obserwacji (cm)	1 (n=372)	MD [95% CI]	0,10 [-0,26; 0,46]
Obwód głowy noworodka w 24. miesiącu obserwacji (cm)	1 (n=264)	MD [95% CI]	0,20 [-0,21; 0,61]
Progesteron vs placebo/brak leczenia w ciąży wielopłodowej			
Umieralność okołoporodowa*	3 (n=1908)	RR [95% CI]	0,75 [0,24; 2,41]
Poród przedwczesny przed 34. tygodniem ciąży*	5 (n=1520)	RR [95% CI]	0,92 [0,69; 1,23]
Przedwczesne pęknięcie błon płodowych*	1 (n=193)	RR [95% CI]	1,32 [0,30; 5,74]
Cesarskie cięcie*	3 (n=1363)	RR [95% CI]	0,91 [0,84; 0,98]
Tokoliza*	2 (n=867)	RR [95% CI]	0,75 [0,55; 1,03]

Punkt końcowy	Liczba badań	Parametr statystyczny	Wielkość efektu
Przedporodowe zastosowanie kortykosteroidów*	1 (n=193)	RR [95% CI]	1,68 [0,81; 3,49]
Poród przedwczesny przed 37. tygodniem ciąży*	4 (n=1036)	RR [95% CI]	0,98 [0,85; 1,13]
Poród przedwczesny przed 28. tygodniem ciąży*	2 (n=868)	RR [95% CI]	1,27 [0,51; 3,19]
Waga urodzeniowa < 2500 g*	3 (n=1902)	RR [95% CI]	0,86 [0,80; 0,94]
Wynik w skali Apgar 5 minut po porodzie poniżej 7*	2 (n=1701)	RR [95% CI]	0,59 [0,28; 1,23]
Śmierć płodu*	3 (n=2714)	RR [95% CI]	0,83 [0,35; 1,95]
Śmierć noworodka*	3 (n=2714)	RR [95% CI]	1,34 [0,36; 4,95]
Przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodkowej*	4 (n=2896)	RR [95% CI]	0,87 [0,71; 1,07]
Śmierć okołoporodowa^	3 (n=1905)	RR [95% CI]	1,25 [0,67; 2,35]
Poród przedwczesny przed 34. tygodniem ciąży^	5 (n=1520)	RR [95% CI]	0,88 [0,65; 1,19]
Przedwczesne pęknięcie błon płodowych^	1 (n=193)	RR [95% CI]	0,33 [0,03; 3,12]
Cesarskie cięcie^	3 (n=1363)	RR [95% CI]	0,90 [0,84; 0,98]
Tokoliza^	2 (n=867)	RR [95% CI]	0,77 [0,56; 1,05]
Przedporodowe zastosowanie kortykosteroidów^	1 (n=193)	RR [95% CI]	1,58 [0,76; 3,31]
Poród przedwczesny przed 37. tygodniem ciąży^	4 (n=1036)	RR [95% CI]	0,97 [0,84; 1,11]
Poród przedwczesny przed 28. tygodniem ciąży^	2 (n=868)	RR [95% CI]	1,52 [0,63; 3,69]
Waga urodzeniowa poniżej 2500 g^	3 (n=1899)	RR [95% CI]	0,89 [0,82; 0,96]
Wynik w skali Apgar 5 minut po porodzie poniżej 7^	2 (n=1698)	RR [95% CI]	0,81 [0,41; 1,58]
Stosowanie mechanicznej wentylacji^	2 (n=1714)	RR [95% CI]	0,93 [0,55; 1,59]
Śmierć płodu^	3 (n=2711)	RR [95% CI]	1,10 [0,49; 2,48]
Śmierć noworodka^	3 (n=2711)	RR [95% CI]	1,77 [0,84; 3,72]
Przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodkowej^	4 (n=2893)	RR [95% CI]	0,86 [0,70; 1,07]
Analiza wrażliwości dla śmierci okołoporodowej (przy założeniu całkowitej niezależności)^	3 (n=954)	RR [95% CI]	0,77 [0,28; 2,07]
Analiza wrażliwości dla śmierci okołoporodowej (przy założeniu 1% niezależności)^	3 (n=1888)	RR [95% CI]	0,75 [0,24; 2,41]
Niepożądane działanie leku	1 (n=494)	RR [95% CI]	0,98 [0,89; 1,08]
Poród spontaniczny	1 (n=5)	RR [95% CI]	1,74 [1,21; 2,49]
Poród wspomagany	1 (n=50)	RR [95% CI]	0,73 [0,44; 1,24]
Zadowolenie z leczenia	1 (n=494)	MD [95% CI]	0,0 [-0,35; 0,35]
Zespół zaburzeń oddychania	1 (n=1333)	RR [95% CI]	1,08 [0,79; 1,48]
Stosowanie mechanicznej wentylacji	2 (n=1717)	RR [95% CI]	0,78 [0,45; 1,36]
Krwawienie dokomorowe dowolnego stopnia	1 (n=1333)	RR [95% CI]	1,70 [0,62; 4,66]
Retinopatia wcześniaków	1 (n=1333)	RR [95% CI]	1,02 [0,26; 4,07]
Martwicze zapalenie jelit	1 (n=1333)	RR [95% CI]	0,51 [0,05; 5,63]

Punkt końcowy	Liczba badań	Parametr statystyczny	Wielkość efektu
Posocznica noworodka	1 (n=1333)	RR [95% CI]	1,14 [0,61; 2,13]
Progesteron vs placebo/brak leczenia			
u kobiet, u których wystąpiły objawy zagrożonej ciąży przedwczesnej (ciąża pojedyncza)			
Poród przedwczesny przed 34. tygodniem ciąży	1 (n=163)	RR [95% CI]	0,92 [0,37; 2,27]
Wydłużenie ciąży (dni)	1 (n=163)	MD [95% CI]	7,21 [2,39; 12,03]
Zastosowanie tokolizy	1 (n=193)	RR [95% CI]	0,93 [0,50; 1,73]
Poród przedwczesny przed 37. tygodniem ciąży	1 (n=163)	RR [95% CI]	0,76 [0,55; 1,06]
Waga urodzeniowa poniżej 2500 g	1 (n=70)	RR [95% CI]	0,52 [0,28; 0,98]
Zespół zaburzeń oddychania	2 (n=233)	RR [95% CI]	0,48 [0,20; 1,15]
Stosowanie mechanicznej wentylacji	1 (n=70)	RR [95% CI]	0,30 [0,06; 1,37]
Posocznica noworodka	2 (n=233)	RR [95% CI]	0,26 [0,07; 1,00]
Śmierć noworodka	1 (n=163)	RR [95% CI]	0,17 [0,02; 1,40]
Wynik w skali Apgar 5 minut po porodzie poniżej 7	1 (n=163)	RR [95% CI]	0,26 [0,03; 2,27]
Przedwczesne pęknięcie błon płodowych	1 (n=163)	RR [95% CI]	0,52 [0,19; 1,45]
Poród przedwczesny przed 28. tygodniem ciąży	1 (n=193)	RR [95% CI]	0,99 [0,06; 15,60]
Wynik w skali Apgar 5 minut po porodzie poniżej 7	1 (n=163)	RR [95% CI]	0,26 [0,03; 2,27]
Przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodkowej	1 (n=163)	RR [95% CI]	1,56 [0,27; 9,07]
Progesteron vs placebo			
u kobiet z innymi czynnikami ryzyka ciąży przedwczesnej (ciąża pojedyncza)			
Śmierć okołoporodowa	1 (n=215)	RR [95% CI]	0,18 [0,02; 1,55]
Poród przedwczesny przed 34. tygodniem ciąży	1 (n=215)	RR [95% CI]	0,69 [0,16; 3,01]
Poród przedwczesny przed 37. tygodniem ciąży	1 (n=215)	RR [95% CI]	0,63 [0,40; 0,98]
Waga urodzeniowa poniżej 2500 g	1 (n=215)	RR [95% CI]	0,42 [0,15; 1,16]
Przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodkowej	1 (n=215)	RR [95% CI]	1,71 [0,71; 4,11]

* – grupa pacjentów jednego z badań włączonego do metaanalizy otrzymywała progesteron w dawce 200 mg

^ – grupa pacjentów jednego z badań włączonego do metaanalizy otrzymywała progesteron w dawce 400 mg

Progesteron vs PLC/brak leczenia

Kobiety z historią spontanicznego porodu przedwczesnego

Przeprowadzona metaanaliza w badaniu Dodd 2013 wykazała IS:

- mniejsze ryzyko porodu przedwczesnego na korzyści progesteronu przed 37. i przed 34. (co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy) tygodniem ciąży,
- urodzenia dziecka o wadze mniejszej niż 2500 g,
- przyjęcia noworodka na oddział intensywnej terapii,
- zastosowania mechanicznej wentylacji.

Nie wykazano natomiast różnic w drugim pierwszorzędowym punkcie końcowym, jakim była umieralność okołoporodowa.

Ciąża wielopłodowa

Wyniki metaanalizy badania Dodd 2013 wskazują na IS:

- mniejsze ryzyko porodu przez cesarskie cięcie,
- mniejsze ryzyko urodzenia dziecka o masie urodzeniowej < 2500 g,
- większe ryzyko wystąpienia spontanicznego porodu.

Nie odnotowano różnic w zakresie umieralności okołoporodowej i samego wystąpienia porodu przedwczesnego.

W badaniu Schuit 2014, oceniającym podawanie progesteronu u kobiet w ciąży bliźniaczej, wykazano IS mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań okołoporodowych (takich jak śmierć okołoporodowa) w podgrupie kobiet z krótką szyjką macicy. W publikacji nie podano wyników drugorzędowych punktów końcowych, obejmujących wystąpienie porodu przedwczesnego, dla analizy w podgrupach.

Kobiety z wcześniejszymi objawami zagrażającego porodu przedwczesnego

Metaanaliza Suhag 2015 wykazała, że stosowanie progesteronu wiązało się z IS:

- mniejszym ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego przed 37. tygodniem ciąży,
- mniejszym ryzykiem nawrotu przedwczesnej akcji porodowej,
- opóźnieniem porodu,
- większym wiekiem ciążowym w momencie porodu,
- mniejszym ryzykiem posocznicy noworodków.

Analiza w podgrupie uwzględniająca tylko badania porównujące progesteron z placebo wykazała IS różnicę zmniejszenia ryzyka porodu przedwczesnego na korzyść progesteronu.

W metaanalizie Dodd 2013 podanie progesteronu kobietom, u których wystąpiły objawy zagrażającej ciąży przedwczesnej, wydłużało ciążę średnio o 7,21 dni. Wykazano także IS mniejsze ryzyko w grupie pacjentów otrzymujących progesteron urodzenia dziecka o wadze mniejszej niż 2500 g.

Kobiety ze stwierdzoną krótką szyjką macicy

W badaniu Romero 2012 wykazano IS różnice ryzyka na korzyść progesteronu odnośnie:

- porodu przedwczesnego przed 35., 34., 33., 30. i 28. tygodniem ciąży,
- spontanicznego porodu przedwczesnego przed 34. i 33. tygodniem ciąży,
- wystąpienia zespołu niewydolności oddechowej u noworodków,
- zachorowalności i umieralności noworodków.

Analiza nie wykazała różnic w korzyściach ze stosowania progesteronu między ciążą pojedynczą a bliźniaczą.

Kobiety z innymi czynnikami ryzyka porodu przedwczesnego w ciąży pojedynczej

W badaniu Dodd 2013 analizie poddano grupę kobiet z grupy wysokiego ryzyka. W analizie podgrupy otrzymującej progesteron dopochwowo uwzględniono tylko jedno badanie, w którym czynnik ryzyka

stanowiło zapłodnienie pozaustrojowe. W badaniu tym wykazano zmniejszone ryzyko porodu przed 37. tygodniem ciąży u kobiet otrzymujących progesteron.

Progesteron vs szew okrężny szyjki macicy u kobiet z krótką szyjką macicy

W publikacji Conde-Agudelo 2013 dokonano porównania pośrodkowego progesteronu i szwu okrężnego szyjki macicy u kobiet w ciąży pojedynczej, bez objawów zagrażającego porodu przedwczesnego, z historią porodu przedwczesnego i krótką szyjką macicy zaobserwowaną ultrasonograficznie w II trymestrze ciąży. Obie interwencje nie różniły się w zakresie ryzyka porodu przedwczesnego, zachorowalności i umieralności noworodków.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

Poniżej przedstawiono informacje na temat bezpieczeństwa zaczerpnięte z Charakterystyki Produktu Leczniczego Luteina.

Podczas stosowania progesteronu, który jest identyczny z hormonem endogennym, działania niepożądane występują sporadycznie. U pacjentów leczonych progesteronem obserwowano:

- Zaburzenia układu nerwowego: senność, bóle i zawroty głowy, zaburzenia koncentracji i uwagi, uczucie lęku, stany depresyjne;
- Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: zaburzenia dotyczące pochwy (podrażnienie, świąd, upławy).

W wyniku przeszukania stron internetowych URPL, EMA, FDA w dniu 14.05.2015 r. nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa terapii progesteronem.

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 6.05.2015 r. znak PLA.4600.193.2015.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w załączniku do ww. pisma, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581).

Niniejsze opracowanie dotyczy leku: **Luteina, progesteronum, tabletki dopochwowe we wskazaniu: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.**

Dnia 13 maja 2015 r. Agencja zwróciła się do eksperta klinicznego właściwego w danej dziedzinie, lecz nie otrzymała stosownej opinii w sprawie ocenianego leku.

Problem zdrowotny

Za poród przedwczesny uznaje się poród, który następuje po 22., a przed 37. tygodniem ciąży (kod ICD10: O60 – poród przedwczesny). Jest on przyczyną ok. 70% zgonów noworodków nieobarczonych wadami wrodzonymi. Z wcześniactwem łączą się powikłania takie jak: zespół niewydolności oddechowej, krwawienia dokomorowe, leukomalacja, martwicze zapalenie jelit, dysplazja oskrzelowo-płucna, opóźniony rozwój umysłowy i retinopatia wcześniacza. Ryzyko porażenia mózgowego jest 40 razy większe u wcześniaków niż u noworodków donoszonych. Częstość występowania porodu przedwczesnego określa się w Polsce na 6-8%. Na podstawie danych z GUS w 2013 roku 27 061 noworodków urodziło się przed 37. tygodniem ciąży, co stanowiło 7,29% wszystkich porodów

Metodologia opracowania

W przeglądzie AOTMiT dokonano przeszukania medycznych baz danych w celu odnalezienia wtórnych badań klinicznych dotyczących zastosowania progesteronu we wskazaniu profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym. Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 20.05.2015 r. Dodatkowo przeszukano również strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Przegląd objął również źródła takie jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Odnalezione dowody

Rekomendacje kliniczne

W bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego dotyczących zastosowania progesteronu w profilaktyce i leczeniu ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.

W wyniku wyszukiwania odnalezionych zostało 5 rekomendacji dotyczących postępowania w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym: w tym 2 rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2014 i 2015 r., rekomendacja belgijska KCE z 2014 oraz amerykańska AHRQ z 2012 r. i kanadyjska SOGC z 2008 r.

Progesteron podawany dopochwowo w profilaktyce i leczeniu ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym zalecany był zarówno w polskich jak i zagranicznych rekomendacjach klinicznych.

Inne wymieniane opcje prewencji oraz leczenia ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym to tokoliza, szew okrężny szyjki macicy, kortykosteroidy oraz siarczan magnezu (antybiotyki nie są rekomendowane).

Wyniki analizy klinicznej (skuteczność i bezpieczeństwo)

Odnalezione badania wtórne analizowały skuteczność progesteronu vs placebo/brak leczenia vs szew okrężny szyjki macicy w różnych populacjach kobiet.

Progesteron vs Placebo/brak leczenia

U kobiet w ciąży pojedynczej z historią porodu przedwczesnego wykazano IS różnice na korzyść progesteronu w zakresie:

- ryzyka porodu przedwczesnego przed 37. i przed 34. tygodniem ciąży;
- ryzyka urodzenia dziecka o wadze < 2500 g;
- ryzyka przyjęcia noworodka na oddział intensywnej terapii.

U kobiet w ciąży wielopłodowej wykazano IS różnice na korzyść progesteronu w zakresie:

- ryzyka urodzenia dziecka o wadze < 2500 g;
- ryzyka porodu przez cesarskie cięcie;
- ryzyka spontanicznego porodu.

U kobiet w ciąży pojedynczej, jak i wielopłodowej, z krótką szyjką macicy, wykazano IS różnice na korzyść progesteronu w zakresie:

- ryzyka porodu przedwczesnego przed 35. tygodniem ciąży;
- śmiertelności i powikłań okołoporodowych.

U kobiet w ciąży pojedynczej, u których zatrzymano już przedwczesną akcję porodową za pomocą leków tokolitycznych, wykazano IS różnice na korzyść progesteronu w zakresie:

- ryzyka porodu przedwczesnego przed 37. tygodniem ciąży;
- ryzyka nawrotu przedwczesnej akcji porodowej;
- opóźnienia poród;
- wieku ciążowego w momencie porodu;
- ryzyka posocznicy noworodków;
- ryzyka urodzenia dziecka o wadze < 2500 g.

U kobiet w ciąży pojedynczej będącej wynikiem zapłodnienia pozaustrojowego wykazano IS różnice na korzyść progesteronu w zakresie:

- ryzyka porodu przedwczesnego przed 37. tygodniem ciąży.

Nie wykazano IS różnicy na niekorzyść progesteronu względem placebo/brak leczenia dla żadnego analizowanego punktu końcowego.

Progesteron vs szew okrężny szyjki macicy

U kobiet w ciąży pojedynczej z krótką szyjką macicy i historią porodu przedwczesnego nie wykazano IS różnic między obiema ocenianymi interwencjami.

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Brak opinii ekspertów.

8. Załączniki

8.1. Strategie wyszukiwania publikacji Luteina (progesteronum) we wskazaniu profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 20.05.2015 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	Search #6 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	64
#5	#1 AND #4	1203
#4	#2 AND #3	61138
#3	labor OR labour OR birth	1047119
#2	premature OR preterm	163255
#1	progesterone	104159

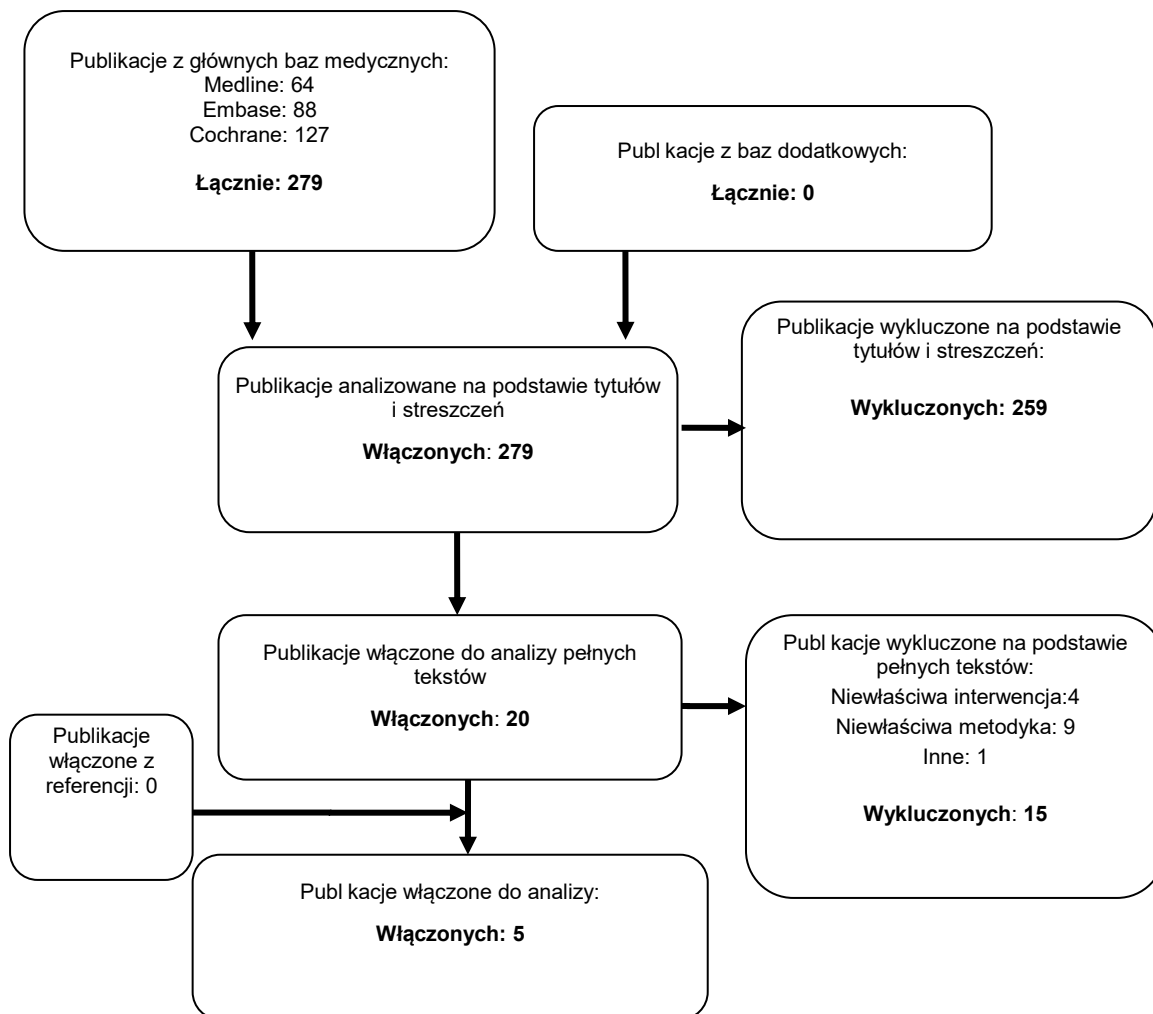
Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 20.05.2015 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	progesterone/ or progesterone.mp.	87868
#2	premature labor/	28262
#3	"premature birth".mp. or prematurity/	60965
#4	2 or 3	85258
#5	1 and 4	1553
#6	limit 5 to (meta analysis or "systematic review")	88

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 20.05.2015 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	progesterone	4347
#2	preterm or premature	13903
#3	birth	15276
#4	labor or labour	9861
#5	#3 or #4	22712
#6	#2 and #5	6262
#7	#1 and #6	272
#8	Limit #7 to: in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews	127

8.2. Diagram metodologii włączania badań Luteina (progesteronum) we wskazaniu profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym



8.3. Wykaz publikacji włączonych i wyłączonych z analizy

Autor/autorzy	Tytuł	Czasopismo i rok	Wi./Wył	Powód wykluczenia
Wisanskoonwong P, Fahy K, Hastie C.	The effectiveness of medical interventions aimed at preventing preterm birth: A literature review	Women Birth. 2011 Dec;24(4):141-7	Wył.	Przegląd nie zawiera metaanalizy
Suhag A., Saccone G., Barghella V.	Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials	American Journal of Obstetrics and Gynecology 2015	Wi.	-
Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy G, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Z Alfirevic Z, Hassan SS,	Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data.	Am J Obstet Gynecol. 2012 Feb;206(2)	Wi.	-
Barros FC, Bhutta ZA, Batra M, Hansen TN, Victora CG, Rubens CE	Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence for effectiveness of interventions	BMC Pregnancy Childbirth	Wył.	Przegląd nie zawiera metaanalizy
Tita AT, Rouse DJ	Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention.	Am J Obstet Gynecol. 2009 Mar;200(3):219-24	Wył.	Przegląd nie zawiera metaanalizy
Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M, Higgins S.	A systematic review and quality assessment of systematic reviews of randomised trials of interventions for preventing and treating preterm birth.	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009 Jan;142(1):3-11	Wył.	Przegląd nie zawiera metaanalizy

Autor/autorzy	Tytuł	Czasopismo i rok	Wi./Wył	Powód wykluczenia
Coomarasamy A, Thangaratinam S, Gee H, Khan KS.	Progesterone for the prevention of preterm birth: a critical evaluation of evidence.	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006 Dec;129(2):111-8	Wył.	Przegląd nie zawiera metaanalizy
Mackenzie R1, Walker M, Armson A, Hannah ME.	Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Am J Obstet Gynecol. 2006 May;194(5):1234-42	Wył.	Zawarta w przeglądzie metaanaliza przedstawia wspólne wyniki dla progesteronu i kapronianu 17-hydroksyprogesteronu
Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, Nassar AH, Serra V, Combs CA, Vayssiere C, Aboulghar MM, Wood S, Çetingöz E, Briery CM, Fonseca EB, Worda K, Tabor A, Thom EA, Caritis SN, Awwad J, Usta IM, Perales A, Meseguer J, Maurel K, Garite T, Aboulghar MA, Amin YM, Ross S, Cam C, Karateke A, Morrison JC, Magann EF, Nicolaides KH, Zuithoff NP, Groenwold RH, Moons KG, Kwee A, Mol BW	Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis.	BJOG. 2015 Jan;122(1):27-37	Wił.	-
Rode L. Tabor A.	Prevention of preterm delivery in twin pregnancy	Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology 2014 28(2): 273–278	Wył.	Przegląd nie zawiera metaanalizy
Schmouder VM, Prescott GM, Franco A, Fan-Havard P.	The Rebirth of Progesterone in the Prevention of Preterm Labor	Ann Pharmacother. 2013 Apr;47(4):527-36	Wył.	Przegląd nie zawiera metaanalizy
Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K, Chaiworapongsa T, O'Brien JM, Cetingo E, da Fonseca E, Creasy G, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS.	Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis	Am J Obstet Gynecol. 2013 Jan;208(1):42.e1-42.e18	Wił.	-
Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G.	Perinatal outcome in women treated with progesterone for the prevention of preterm birth: a meta-analysis	Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Sep;40(3):257-66.	Wył.	Zawarta w przeglądzie metaanaliza przedstawia wspólne wyniki dla progesteronu i kapronianu 17-hydroksyprogesteronu oraz różnych dróg podania
Dodd JM, Crowther CA	The role of progesterone in prevention of preterm birth	Int J Womens Health. 2009; 1: 73–84	Wył.	Przegląd nie zawiera metaanalizy
Su LL, Samuel M, Chong YS.	Progestational agents for treating threatened or established preterm labour	Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 31;1:CD006770	Wył.	Zawarta w przeglądzie metaanaliza przedstawia wspólne wyniki dla progesteronu i kapronianu 17-hydroksyprogesteronu oraz różnych dróg podania
Rode L, Langhoff-Roos J, Andersson C, Dinesen J, Hammerum MS, Mohapeloa H, Tabor A.	Systematic review of progesterone for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies	Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(11):1180-9.	Wył.	Przegląd nie zawiera metaanalizy
Dodd JM, Flenady VJ, Cincotta R, Crowther CA.	Progesterone for the prevention of preterm birth: a systematic review.	Obstet Gynecol. 2008 Jul;112(1):127-34	Wył.	Zawarta w przeglądzie metaanaliza

Autor/autorzy	Tytuł	Czasopismo i rok	Wi./Wyl	Powód wykluczenia
				przedstawia wspólne wyniki dla różnych dróg podania. Ponadto publikacja Dodd 2013 zawiera aktualniejszą metaanalizę dla tych samych punktów końcowych
Haas DM	Preterm birth	BMJ Clin Evid. 2011 Apr 4;2011	Wyl.	Przegląd nie zawiera metaanalizy
Dodd JM, Crowther CA, Cincotta R, Flenady V, Robinson JS.	Progesterone supplementation for preventing preterm birth: a systematic review and meta-analysis	Acta Obstet Gynecol Scand. 2005 Jun;84(6):526-33	Wyl.	Przegląd Dodd 2013 zawiera aktualniejszą metaanalizę dla tych samych punktów końcowych.
Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA.	Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth (Review)	Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 31;7:CD004947	Wi.	-

9. Piśmiennictwo

AHRQ 2012	American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of preterm labor. ACOG practice bulletin; no. 127. 2012
Bacz 2012	Bacz A., „Poród przedwczesny” Medycyna Praktyczna 2012
Bręborowicz 2010	Bręborowicz G. (red.), „Położnictwo i Ginekologia”, PZWL, 2010
CADTH 2014	Vaginal Micronized Progesterone Capsules for the Prevention of Miscarriage and Preterm Birth: A Review of the Clinical Evidence. 2014, https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/nov-2014/RC0550-Prometrium-Mis-Final.pdf
ChPL Luteina	Charakterystyka Produktu Leczniczego leku Luteina
Conde-Agudelo 2013	Conde-Agudelo A., Romero R., Nicolaides K. i in. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2013 Jan;208(1):42.e1-42.e18
Dodd 2013	Dodd J.M., Jones L., Flenady V. i in. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 31;7:CD004947
GUS	GUS (Baza Demografia), http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/
HAS 2010	HAS. Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 8 mars 2005 (JO du 25 novembre 2004), http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/estima_-_ct_7465.pdf
KCE 2014	Roelens K, Roberfroid D, Ahmadzai N i in. Prevention of preterm birth in women at risk: selected topics. KCE Report 228. 2014
ORP nr 146/2013	Opinia Rady Przejrzystości nr 146/2013 z dnia 27 maja 2013 r., http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/114/ORP/U_15_231_130527_opinia_146_colistinum_domasumalfa_progesteronum_off-label.pdf
PTAC 2012	Progesterone for Menopause and Prevention of Preterm Labour (w: PTAC meeting held 2 & 3 August 2012, str. 22), http://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-minutes-2012-08.pdf
PTG 2015	Bomba-Opoń D., Czajkowski K., Karowicz-Bilińska A. i in. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie. Ginekologia Polska 2015 : T.86, nr 3, s. 234-238
PTG 2014	Wielgoś M., Bomba-Opoń D. Tokoliza w porodzie przedwczesnym – aktualne wytyczne. Ginekol Pol. 2014, 85, 332-334
Romero 2012	Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A i in. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2012 Feb;206(2)
Schuit 2014	Schuit E, Stock S, Rode L i in. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. BJOG. 2015 Jan;122(1):27-37
Suhag 2015	Suhag A., Saccone G., Barghella V. Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. Am J Obstet Gynecol. 2015 Mar 19
SOGC 2008	Mundle W.R., Dodd J., Farine D. The Use of Progesterone for Prevention of Preterm Birth. SOGC Technical Update No. 202. 2008