



Rekomendacja nr 17/2012
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 23 kwietnia 2012 r.
w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
albo zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia
opieki zdrowotnej „Luteina (progesteron)
w leczeniu poronień nawykowych i zagrażających oraz
zaburzeń cyklu miesiączkowego (N92.6 według ICD 10)”

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Luteina (progesteron) we wskazaniach poronienia nawykowe i zagrażające oraz zaburzenia cyklu miesiączkowego (N92.6 wg ICD 10)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Przejrzystości, nie rekomenduje usunięcia wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Luteina (progesteron) w leczeniu poronień nawykowych i zagrażających oraz zaburzeń cyklu miesiączkowego (N92.6 wg ICD 10)”. Prezes Agencji uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania progesteronu w omawianym wskazaniu. Wieloletnia praktyka stosowania progesteronu w przedmiotowych wskazaniach wskazuje na duże bezpieczeństwo terapii. Lek posiada także rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.

Deficyt progesteronu w drugiej połowie cyklu miesiączkowego jest powodem zaburzeń okresowych krwawień oraz ogranicza możliwość prawidłowego zagnieżdżenia się jaja płodowego w endometrium po zapłodnieniu. Niewyrównane obniżenie stężenia progesteronu we wczesnej ciąży jest uznaną przyczyną zagrażających poronień. Stosowanie progesteronu w powyższych stanach patologicznych jest powszechnie uznane za niezbędny warunek normalizacji zaburzeń poziomu progesteronu w organizmie kobiety i znamienne wpływa na zmniejszenie ryzyka poronienia wczesnej ciąży.

Problem zdrowotny

Poronienia definiuje się jako utratę dziecka przed 20 tygodniem ciąży. Poronienia samoistne występują u około 15% ciąż zdiagnozowanych klinicznie, przy czym poronienia nawykowe dotyczą 1-2% powyższej populacji. Badania kliniczne określające występowanie poronień wskazują, że ryzyko poronienia u kobiet w wieku 20-30 lat wynosi około 25%, natomiast u kobiet powyżej 40 roku życia ryzyko poronienia jest dwukrotnie wyższe. Po dwóch stratach ciąż ryzyko kolejnego poronienia wynosi około 25%, natomiast po czterech poronieniach ryzyko podwaja się.

Poronieniami nawykowymi określa się występowanie kolejno 3 lub większej liczby poronień.

Poronienia nawykowe, według kodu ICD 10, dzieli się na: Poronienia samoistne (O03); Inne poronienia (O05); Poronienia nieokreślone (O06); Opieka położnicza w przypadku poronień nawykowych (O26.2); Kobieta roniąca nawykowo (N96).



Poronienia nawykowe można podzielić na pierwotne poronienia nawykowe (straty ciąży występujące przed 20 tygodniem ciąży) oraz wtórne poronienia nawykowe (cięża poroniona powyżej 20 tygodnia).

Poronienie zagrażające manifestują się krwawieniem z pochwy z bólem brzucha lub bez bólu brzucha, gdy szyjka macicy jest zamknięta, a płód jest żywy i znajduje się wewnątrz macicy. Kobiety, u których utrzymano ciążę po wystąpieniu poronienia zagrażającego wykazują zwiększone ryzyko krwotoku przedporodowego, przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, przedterminowego porodu oraz wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu.

Zaburzenia miesiączkowania (nieregularne miesiączki, nieokreślone), klasyfikacja ICD 10: N92.6, według WHO obejmują podział na: nieregularne krwawienie BNO (BNO – bliżej nieokreślone) i nieregularne miesiączki BNO. Kod N92.6 nie obejmuje natomiast następujących wskazań: nieregularne miesiączki z przedłużonymi przerwami międzymiesiączkowymi lub skąpym krwawieniem (N91.3-N91.5); nieregularne miesiączki ze skróconymi przerwami międzymiesiączkowymi lub nadmiernym krwawieniem (N92.1). Szacuje się, że około 20% skierowań od lekarza podstawowej opieki zdrowotnej do specjalisty ginekologa związanych jest nieprawidłowymi krwawieniami z macicy².

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Wdrożenie kompletnej diagnostyki poronień nawykowych pozwala na określenie przyczyny poronień w około 70% przypadków. Wyniki diagnostyki warunkują rodzaj wdrażanego leczenia. Kompletna diagnostyka i leczenie obejmuje badania: genetyczne w kierunku określenia nieprawidłowości strukturalnych chromosomów oraz leczenie polegające na konsultacji genetycznej, ewentualnie - dawstwu gamet. Badania endokrynologiczne stosowane są w kierunku wykrycia niewydolności fazy lutealnej, niedoczynności tarczycy, insulinooporności, podwyższonego stężenie hormonu folikulotropowego (FSH) w 3 dniu cyklu. Leczenie obejmuje odpowiednio: stosowanie progesteronu, lewotyroksyny, metforminy, bromokryptyny, kabergoliny. Diagnostyka anatomiczna prowadzona jest w kierunku wykrycia wrodzonych wad macicy, nabytych nieprawidłowości macicy, a leczenie polega na wycięciu przegrody macicy, wycięciu mięśniaków macicy, usunięciu zrostów. Diagnostyka immunologiczna ma na celu wykrycie przyczyn autoimmunologicznych lub alloimmunologicznych. Leczenie obejmuje stosowanie aspiryny, heparyny z aspiryną, dożylnie podawanie immunoglobulin. Przeprowadza się także diagnostykę w kierunku trombofilii (leczenie: heparyna, kwas foliowy); mikrobiologiczną (leczenie: antybiotyki), a także badania w kierunku przyczyn jatrogennych (związanych z psychiką kobiety lub stylem życia).

W przypadkach poronień zagrażających stosowane są progestageny, leki rozkurczające mięsień macicy, leki przeciwbólowe, leki uspokajające, porady psychologiczne, zalecany jest odpoczynek w łóżku. Rozpoczęcie leczenia poronienia zagrażającego powinno być poprzedzone badaniem ultrasonograficznym prawidłowo rozwijającego się zarodka lub płodu. Kluczową rolę odgrywa oszczędzający tryb życia kobiety co najmniej do czasu ustąpienia krwawienia lub plamienia z macicy, bólu podbrzusza lub w okolicy krzyżowej. Ważną rolę odgrywa również precyzyjny wywiad dotyczący potencjalnych przyczyn zagrożenia poronieniem. Aby opanować objawy poronienia zagrażającego zaleca się stosowanie leków uspokajających lub przeciwbólowych. Jedynie leczenie pochodnymi progesteronu lub lekami rozkurczającymi mięsień macicy posiada potencjalne uzasadnienie patofizjologiczne, aczkolwiek brak jest dowodów medycznych na skuteczność takiego leczenia. Nie ma dowodów na szkodliwość stosowanych w dawkach terapeutycznych progestagenów dla zarodka/płodu. W sytuacji ciąży zagrożonej poronieniem, gdzie podejrzewa się niedomogę lutealną, można rozważyć zastosowanie naturalnego progesteronu lub jego pochodnych przynajmniej do 12 tygodnia ciąży. Nie zaleca się podawania preparatów mineralno-witaminowych oraz leków

przeciwwkrwotocznych wobec braku ich udowodnionego działania. Pojedyncze prace sugerują związek między obniżeniem stężenia cynku a poronieniami. Wobec wysoce prawdopodobnej roli stresu w etiopatogenezie poronienia należy dążyć do jego minimalizacji poprzez oddziaływania psychologiczne oraz rzetelne informowanie pacjentki o jej sytuacji klinicznej i rokowaniu.

Do metod leczenia nieprawidłowych krwawień z pochwy zalicza się: niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciw fibrynolityczne, danazol, progestyny, leki stosowane w antykoncepcji, antagonistów gonadoliberyny, a także zabiegi operacyjne².

Opis wnioskowanego świadczenia

Progesteron (kod ATC G03D; progestageny) zawarty w produkcie leczniczym Luteina, jest syntetycznie otrzymywanym hormonem ciała żółtego jajnika. W warunkach fizjologicznych progesteron jest wytwarzany w luteinizowanych komórkach ziarnistych ciała żółtego jajnika, w zespole kosmków łożyska od około 14-18 tygodnia ciąży, w warstwie pasmowatej i siatkowatej kory nadnerczy oraz ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Ciało żółte jajnika wytwarza progesteron w drugiej fazie cyklu płciowego, w ilościach wzrastających od około 5 do 55 mg na dobę w 20-22 dniu cyklu i zmniejszających się do 27 dnia cyklu. Wydzielanie progesteronu przez ciało żółte odbywa się pulsacyjnie. W organizmie kobiety progesteron działa poprzez specyficzne receptory zlokalizowane m.in. w macicy, gruczołach sutkowych i OUN.

Najważniejsze efekty oddziaływania progesteronu na narząd rodny to: stymulowanie owulacji, poprzez nasilenie proteolizy ściany pęcherzyka Graafa, sekrecyjna przemiana endometrium umożliwiającą implantację zapłodnionego jaja, hamowanie nadmiernego rozrostu endometrium pod wpływem działania estrogenów, cykliczne zmiany w nabłonku jajowodów, szyjki macicy i pochwy. Progesteron działa synergistycznie z estrogenami na gruczoł sutkowy, pobudzając wzrost pęcherzyków gruczołowych i nabłonka przewodów oraz uczestnicząc w ekspresji receptorów niezbędnych do laktacji. Jest hormonem niezbędnym do utrzymania ciąży przez cały okres jej trwania, hamuje odpowiedź immunologiczną matki na antygeny płodu, jest substratem do wytwarzania gliko- i mineralokortykoidów płodu, hamuje samoistną czynność skurczową ciężarnej macicy oraz jest konieczny do uruchomienia mechanizmów inicjujących poród. Inne metaboliczne efekty oddziaływania progesteronu to: podwyższenie temperatury ciała, stymulacja oddychania, zmniejszenie stężenia aminokwasów w osoczu, normalizacja stężenia glukozy w osoczu, zwiększenie wydalania wapnia i fosforu. Progesteron ma działanie przeciwandrogenne, polegające na hamowaniu receptorów dla androgenów, inhibicji aktywności 5 α -reduktazy przekształcającej testosteron w dihydrotestosteron, ma działanie diuretyczne poprzez blokowanie działania aldosteronu w cewce dalszej nefronu.

Dawkowanie progesteronu w preparacie Luteina odbywa się dopochwowo lub podjęzykowo w zależności od postaci leku.

W zaburzeniach cyklu miesiączkowego, bolesnym miesiączkowaniu, zespole napięcia przedmiesiączkowego i niewydolności fazy lutealnej okresu przedmonopauzalnego lek stosuje się dopochwowo od 25 do 50 mg progesteronu 2 x na dobę w drugiej fazie cyklu miesiączkowego przez 10-12 dni, natomiast w poronieniach nawykowych i zagrażających, cyklach bezowulacyjnych i indukowanych dopochwowo od 50 do 150 mg progesteronu 2 x na dobę.

W zaburzeniach cyklu miesiączkowego, zespole napięcia przedmiesiączkowego, lek stosuje się podjęzykowo w dawce 50 mg progesteronu 3-4 x na dobę, natomiast w poronieniach nawykowych i zagrażających, cyklach bezowulacyjnych i indukowanych w dawce 100 mg progesteronu podjęzykowo 3-4 x na dobę.

Metabolizm progesteronu podawanego podjęzykowo odbywa się głównie w wątrobie (ok. 90% podlega efektowi pierwszego przejścia). Natomiast progesteron podawany dopochwowo wnika bezpośrednio do naczyń krwionośnych, omijając krążenie wątrobowe^{2,3}.

Wskazania zarejestrowane produktu Luteina, oprócz poronień nawykowych i zagrażających na tle niedoboru progesteronu obejmują: w postaci tabletek dopochwowych (50 mg progesteronu) - niedobory endogennego progesteronu objawiające się zaburzeniami cyklu miesięczkowego, bolesne miesiączkowania, cykle bezowulacyjne, zespół napięcia przedmiesiączkowego, czynnościowe krwawienia maciczne, endometriozę, zapłodnienia *in vitro*, niepłodność związaną z niedomogą lutealną, niewydolność fazy lutealnej okresu przedmenopauzalnego, hormonalną terapię zastępczą (HTZ) w celu ochrony endometrium.

Tabletki podjęzykowe Luteina 50 są zarejestrowane do stosowania: w zaburzeniach miesiączkowania spowodowanych niedoborem endogennego progesteronu, wtórnym braku miesiączki, cyklach bezowulacyjnych, niewydolności ciała żółtego, zespole napięcia przedmiesiączkowego, czynnościowych krwawieniach z dróg rodnych, w zapobieganiu rozrostom endometrium u kobiet przyjmujących estrogeny (np. w HTZ), wspomagająco w leczeniu niepłodności.

Aktualnie produkty lecznicze Luteina i Luteina 50 znajdują się w wykazie leków refundowanych z odpłatnością ryczałtową (grupa limitowa: 65.1, hormony płciowe - progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo) do stosowania we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji².

Efektywność kliniczna

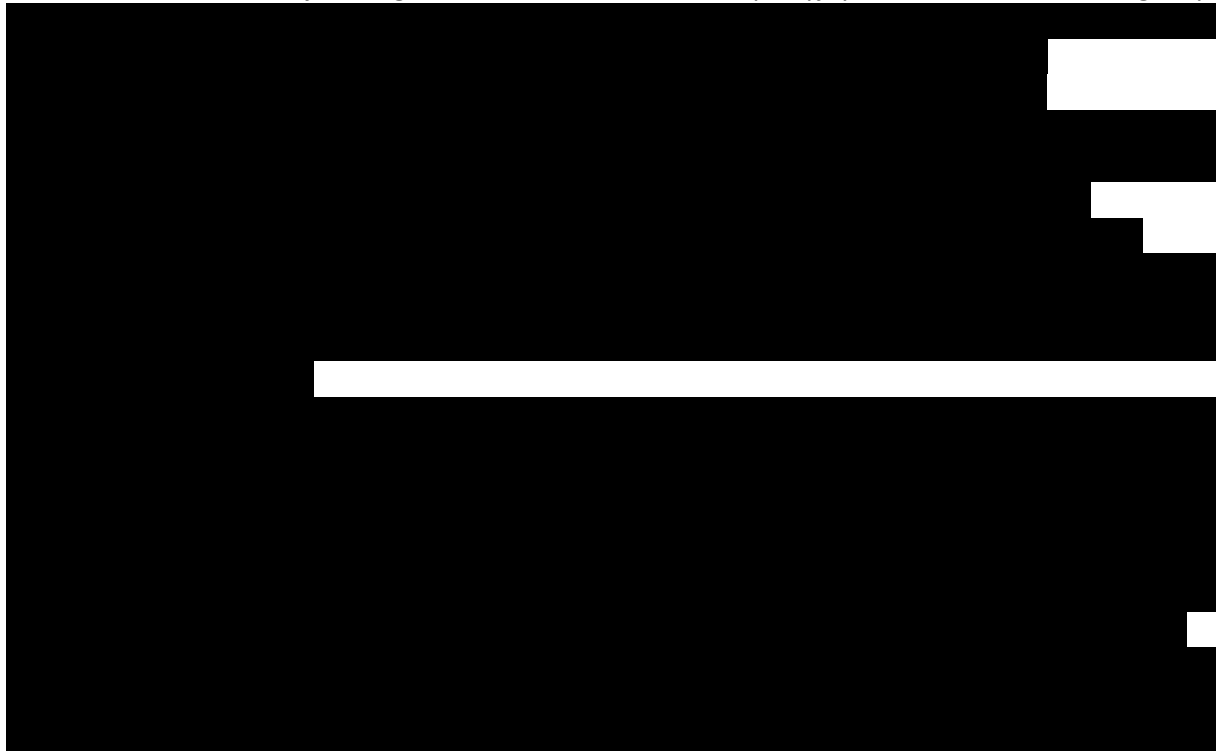




Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego³, w przypadku stosowania tabletek podjęzykowych Luteina 50, zaobserwowano sporadyczne przypadki senności, zaburzenia koncentracji i uwagi, uczucia lęku, depresji, nudności, bóle i zawroty głowy. Rzadko obserwowano nieprawidłowe krwawienia z narządu rodnego, plamienia, brak miesiączki, zaczerwienie skóry, trądzik, reakcje alergiczne, żółtaczkę cholestatyczną, zaburzenia zakrzepowe, suchość w jamie ustnej, krwawienie z dziąseł. Lek może powodować wahania masy ciała.

Przyjmowanie tabletek dopochwowych skutkowało pojedynczymi przypadkami senności, zaburzeniami koncentracji i uwagi, uczuciami leku, stanami depresyjnymi, bólami i zawrotami głowy.



[Redacted content]

Efektywność kosztowa

[Redacted content]



Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted content]



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) wydało pozytywną rekomendację w sprawie stosowania progesteronu w poronieniach nawykowych oraz zagrażających. Rekomendacja stwierdza, że metaanaliza randomizowanych badań klinicznych wykazała, że podawanie progesteronu u kobiet z poronieniami nawracającymi w wywiadzie, zmniejsza ryzyko następnego poronienia. W rekomendacji stwierdzono, iż brak jest obecnie badań potwierdzających skuteczność progesteronu w profilaktyce poronienia u ciężarnych z jednym lub dwoma poronieniami w wywiadzie. W przypadku poronień zagrażających, na podstawie wyników badań klinicznych stwierdzono, że progesteron stosowany dopochwowo u ciężarnych z niedomogą lutealną oraz objawami poronienia zagrażającego zmniejsza dolegliwości i ryzyko poronienia. W zaburzeniach cyklu miesięczkowego progesteron jest niezbędny do wytworzenia zmian wydzielniczych w endometrium, co warunkuje jego prawidłowe złuszczenie. Leczenie progesteronem u kobiet nie będących w ciąży zwykle stosowane jest przez długi czas.

W suplementacji II fazy cyklu miesięczkowego u kobiet hiperestrogennych zalecane jest stosowanie progesteronu w formie dopochwowej (w dawce 25–50mg, dwa razy dziennie) lub doustnej (w dawce 50 mg, trzy, cztery razy dziennie) przez 10–12 dni.

Progesteron oraz jego pochodne (szczególnie octan medroksyprogesteronu) znajdują od dawna zastosowanie w leczeniu rozrostów endometrium, zwłaszcza u kobiet przed menopauzą. Rekomendacja stwierdza, że leczenie progesteronem powoduje regresję zmian hiperplastycznych u ponad 90% pacjentek. Zwykle dawkowanie progesteronu wynosi 200–300 mg doustnie lub dopochwowo, a jego octanu 10 do 20 mg doustnie lub raz na 12 tygodni 150 mg w formie domięśniowej depot.

The European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) – Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP), 2006.

Rekomendacja ESHRE przytacza dane na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania progesteronu w poronieniach nawykowych, zaczerpnięte z odnalezionej literatury naukowej (w tym przeglądów systematycznych). ESHRE zwraca uwagę na brak dostatecznych danych dotyczących optymalnej dawki, drogi podania oraz czasu suplementacji. Metaanaliza w podgrupach wykazała statystycznie istotny spadek liczby poronień w grupie kobiet leczonych w porównaniu do grupy placebo oraz nieleczonych (OR 0.39, 95% CI: 0,17–0,91). Droga podania leku nie wpłynęła na uzyskane wyniki. Rekomendacja zwraca uwagę na niską jakość dostępnych dowodów naukowych (badania przeprowadzone ponad 40 lat temu; brak badań randomizowanych). W związku z powyższym stwierdzono, że wymagane jest przeprowadzenie badań RCT. Stanowisko zostało opracowane przez panel ekspertów na podstawie piśmiennictwa naukowego. Nie podano informacji o metodycie wyszukiwania dowodów naukowych.

Negatywną rekomendację stosowania progesteronu we wskazaniu poronienia nawykowe oraz zagrażające, wydała w 2009 r. WHO. W stanowisku WHO zawarto sformułowanie, że progestageny nie powinny być stosowane w celu zapobiegania poronieniom. WHO zaleca zwiększenie świadomości wśród decydentów, pracowników służby zdrowia i pacjentów o tym, że praktyka stosowania progesteronu nie jest oparta na dowodach naukowych.

Rekomendacja stwierdza, że terapia progestagenami w ciąży (od wczesnego okresu ciąży do połowy okresu trwania ciąży) nie zapobiega poronieniom. Na podstawie wyników czterech badań (z małą liczbą włączonych badanych; badania włączono do przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury) stwierdzono, że leczenie progestagenem może być korzystne dla kobiet z poronieniami

nawracającymi. Jednak zalecono, aby wniosek o potencjalnej korzyści interpretować z ostrożnością, dopóki skuteczność nie zostanie potwierdzona w badaniach o większej liczbie pacjentek.

Stanowisko WHO z 2006 r. zawierało następujące wnioski: terapia progestagenami w ciąży (od wczesnego okresu ciąży do połowy okresu jej trwania) nie zapobiega poronieniom zagrażającym, natomiast badania, w których brała udział mała liczba pacjentek, mogą dostarczać przesłanek o skuteczności progestagenów w leczeniu poronień nawykowych. Jednak wnioski o potencjalnej korzyści należy wysuwać z ostrożnością, dopóki skuteczność nie zostanie potwierdzona w badaniach o większej liczbie pacjentek.

Wytyczne Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (nr 17, kwiecień 2011 r. Diagnostyka i terapia w przypadku poronień nawracających w I i II trymestrze ciąży). Rekomendacje opracowano na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania w bazach Cochrane oraz Medline. Wyszukiwano badań RCT, przeglądów systematycznych oraz metaanaliz. Wyszukiwanie ograniczono do przedziału czasowego 1966-2010. Rekomendacja stwierdza, że istnieje zbyt mało danych na temat skuteczności podawania progesteronu w zapobieganiu poronieniom u ciężarnych z poronieniami nawracającymi w wywiadzie.

Na podstawie analizy wyników w podgrupie kobiet z poronieniami nawracającymi w wywiadzie stwierdzono, że terapia progesteronem zmniejszyła częstości występowania poronień w porównaniu z grupą placebo i grupą nieleczoną (OR: 0,38; 95% CI: 0,2-0,7). Jednak metaanaliza obejmowała trzy badania o niewielkiej liczebności, spośród których w każdym nie wykazano znamiennej poprawy w przebiegu ciąży. Aktualnie prowadzone jest duże badanie wieloośrodkowe (PROMISE, www.medscinet.net/promise), oceniające korzyści wynikające z suplementacji progesteronu pacjentek z poronieniami nawracającymi o nieustalonej etiologii w wywiadzie.

The Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology (NVOG), 2007. Holenderskie rekomendacje dotyczące leczenia poronień nawykowych zwróciły uwagę na brak wystarczających dowodów odnośnie skuteczności stosowania progesteronu w rozważanym wskazaniu. Wytyczne opracowane zostały w oparciu o przeprowadzone wyszukiwanie (Pubmed oraz Cochrane; z ograniczeniem daty publikacji do przedziału 1985 – listopad 2006).

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCCWCH), 2007.

W rekomendacji stwierdzono, że ormonalna terapia zastępcza nie powinna być stosowana w leczeniu obfitych krwawień menstruacyjnych (w tym występowania nieregularnych cykli).

Progestageny podawane doustnie stosowane jedynie w fazie lutealnej, nie powinny być stosowane w celu leczenia HMB (ang. *heavy menstrual bleeding*). Rekomendacja nie wyróżnia kategorii nieregularnych miesiączek. Stanowisko zostało opracowane przez specjalną grupę roboczą, złożoną z ekspertów klinicznych (ginekologów, lekarzy ogólnych, radiologa, epidemiologa, pielęgniarki) oraz pacjentów. Stanowisko opracowano z wykorzystaniem wyników przeprowadzonego wyszukiwania opublikowanych dowodów naukowych (w bazach Medline, Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, British Nursing Index, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Review oraz Database of Abstracts of Reviews of Effects).

Sri Lanka College of Obstetricians & Gynaecologists (SLCOG), 2007 r.

Badania RCT zawarte w wytycznych SLCOG wykazały, że progestageny nie są skuteczne w zwalczaniu regularnych, ciężkich krwawień miesięczkowych w porównaniu z NLPZ i kwasem traneksamowym. Natomiast progestageny mogą być skuteczne w leczeniu kobiet z nieregularnymi cyklami i bezowulacyjnymi cyklami przy podawaniu przez 21 dni każdego miesiąca.

Odnaleziona francuska rekomendacja dotycząca finansowania ze środków publicznych jest pozytywna wobec finansowania progesteronu dla pacjentek z poronieniami nawykowymi, zagrażającymi i nieregularnymi miesiączkami (Haute Autorité de Santé HAS; 2004, 2009, 2010). Natomiast Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), Nowa Zelandia; 2004 rekomendowała usunięcie progesteronu w postaci iniekcji 50 mg/ml z listy leków refundowanych z powodu niskiego stosowania leku oraz ograniczenie stosowania do klinik niepłodności, które posiadają własne źródła finansowania.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja Prezesa Agencji w przedmiocie usunięcia zmiany/sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Luteina (progesteron) we wskazaniach poronienia nawykowe i zagrażające oraz zaburzenia cyklu miesiączkowego (N92.6 wg ICD 10)” została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 1 września 2009 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-61/GB/09), oraz w nawiązaniu do pisma z 21 października 2009 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-93/GB/09), oraz pisma z 4 maja 2010 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-255/GB/10), zgodnie z art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych z dnia 27 sierpnia 2004 r. (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2012 z dnia 23 kwietnia 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Luteina (progesteron) we wskazaniach poronienia nawykowe i zagrażające oraz zaburzenia cyklu miesiączkowego (N92.6 wg ICD 10)”.
2. Raport AOTM-OT-0250 „Luteina (Luteina®, Luteina 50®; progesteron) we wskazaniach poronienia nawykowe i zagrażające oraz zaburzenia cyklu miesiączkowego (N92.6 wg ICD 10)”.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.