



DOR.001.30.2026.LAn

**Protokół z posiedzenia
Rady Przejrzystości 32/2026
w dniu 3 sierpnia 2026 roku
w formie wideokonferencji**

Małgorzata Bała otworzyła posiedzenie o godzinie 10:06.

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (kworum 7 osób):

1. Artur Bachta
2. Małgorzata Bała
3. Robert Bryzek
4. Andrzej Dąbrowski
5. Katarzyna Galas
6. Roman Junik
7. Maciej Karaszewski
8. Marcin Kołakowski
9. Marcin Lipowski
10. Aleksandra Zasada

Proponowany porządek obrad:

1. Omówienie powiązań branżowych i ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Suliqua (insulinum glarginum + lixisenatidum) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ztalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 w populacji pediatrycznej.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Procal we wskazaniach: deficyt LCHAD; deficyt VLCAD; deficyt dehydrogenazy pirogronianu; deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT); deficyt transportera glukozy GLUT-1; deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (MTP); glikogenoza typu III.

5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ryplazim (plasminogen) we wskazaniu: niedobór plasminogenu u pacjentów pediatrycznych.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil we wskazaniu: adrenoleukodystrofia u pacjenta leczonego leriglitazonem.
7. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji refundacji substancji czynnej brivaracetamum we wskazaniu pozarejestacyjnym: terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci powyżej 4 r.ż. i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastaut, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych.
8. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Żaden z członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada 10 głosami „za” zaakceptowała proponowany porządek obrad.

Ad 2. Analitik Agencji podsumował dane z raportu dot. leku Suliqua.

Głos zabrał Maciej Karaszewski, po czym Rada wysłuchała stanowiska dopuszczonego do udziału w posiedzeniu przedstawiciela pacjentów.

Projekt stanowiska Rady przygotowali i przedstawili Andrzej Dąbrowski i Marcin Lipowski.

W dyskusji Rady uczestniczyli Maciej Karaszewski i Małgorzata Bała.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego 10 głosami „za” uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analitik Agencji omówił raport dotyczący zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ztalmy.

Rada wysłuchała stanowisk eksperta z dziedziny medycyny oraz przedstawiciela pacjentów, którzy odpowiadali także na pytania członków Rady.

Posiedzenie opuścił Maciej Karaszewski.

Projekt stanowiska Rady przygotował i przedstawił Marcin Kołakowski.

Treść uchwały doprecyzowali Małgorzata Bała i Marcin Kołakowski.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za” uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analitik Agencji przedstawił prezentację odnoszącą się do środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Procal.

Głos zabrali: Artur Bachta, Katarzyna Galas i Roman Junik.

Projekt stanowiska Rady przygotował i przedstawił Artur Bachta.

Głos zabrała Małgorzata Bała, po czym zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za” uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji omówił najważniejsze informacje dotyczące produktu leczniczego Ryplazim.

Głos w dyskusji Rady zabrali: Andrzej Dąbrowski, Katarzyna Galas, Małgorzata Bała i Marcin Kołakowski.

Projekt stanowiska Rady przygotował i przedstawił Robert Bryzek.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym udział wzięli Małgorzata Bała i Robert Bryzek.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za” uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji zaprezentował kluczowe dane dotyczące środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil.

Do posiedzenia dołączył ponownie
Maciej Karaszewski.

W dyskusji Rady głos zabrali: Maciej Karaszewski, Andrzej Dąbrowski i Małgorzata Bała.

Projekt stanowiska Rady przygotował i przedstawił Roman Junik.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym udział wzięli: Małgorzata Bała, Andrzej Dąbrowski, Roman Junik, Maciej Karaszewski i Artur Bachta.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada 10 głosami „za” uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Projekt opinii Rady dot. kontynuacji refundacji substancji czynnej brivaracetamum we wskazaniach pozarejestacyjnych przedstawiła Aleksandra Zasada.

Głos zabrała Małgorzata Bała, po czym, zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada 10 głosami „za” uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Prowadząca zakończyła posiedzenie o godzinie 12:34.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 109/2026 z dnia 3 sierpnia 2026 roku
w sprawie oceny leku Suliqua (insulinum glarginum + lixisenatidum)
we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml + 33 µg/ml, 3 wstrzykiwacze, GTIN 05909991315948,*
- *Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml + 50 µg/ml, 3 wstrzykiwacze, GTIN 05909991315924,*

we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wniosek dotyczy objęcia refundacją preparatu złożonego Suliqua (iGlarLixi, insulina glargine + liksysenatyd), w aptece na receptę, we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 (T2DM).

Wskazanie refundacyjne określone we wniosku jest szersze niż wskazanie rejestracyjne produktu Suliqua wynikające z Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Lek Suliqua jest obecnie refundowany w ramach refundacji aptecznej, w leczeniu T2DM u pacjentów leczonych ≥ 2 lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, rozumianym jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Za wybrane komparatory dla wnioskowanej technologii uznano: długodziałającą analogi insuliny (LAA) + doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD), mieszanki insulinowe (MIX) + OAD, schemat insulina degludec + insulina aspart (iDegAsp) +

OAD, oraz schemat bazowo-bolusowy (z insuliny bazalnej [BI] + insuliny posiłkowej [bolus]) ± OAD.

Wniosek był już rozpatrywany kilka lat temu, uzyskując negatywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2022 z dnia 01.08.2022 r. oraz negatywną rekomendację Prezesa Agencji nr 72/2022 z dnia 02.08.2022 r. ws. oceny leku Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną T2DM pomimo leczenia BI w skojarzeniu z ≥1 OAD z HbA1c >7%.

Dowody naukowe

Kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa preparatu złożonego iGlarLixi (insulina glargine + liksysenatyd; Suliqua) + OAD w zakresie intensyfikacji leczenia T2DM przedstawiono w oparciu o: RCT LixiLan-L i LixiLan-O oraz metaanalizę ich wyników względem LAA (tj. insulina glargine – iGlar) + OAD; RCT Soli-D względem schematu iDegAsp + OAD (populacja chińska); RCT SoliMix i jednoramienne badanie Soli-SWITCH względem MIX, tj. BIAsp 30 [biphasic insulin aspart 30]) + OAD oraz analizę post-hoc PSM Tabak 2020, względem schematu BI + bolus + OAD. W przypadku deintensyfikacji leczenia T2DM odniesiono się do RCT IDEAL dla porównania iGlarLixi z kontynuacją BI + bolus.).

Wyniki tych badań wskazują na następujące korzyści terapii z zastosowaniem Suliqua, u pacjentów niewyrównanych pomimo stosowania insuliny bazowej:

- w badaniu LixiLan-L HbA1c obniżyła się przeciętnie z 8,1% do 6,9% przy leczeniu Suliqua, wobec 7,5% przy dalszym leczeniu samą insuliną glargine;
- nie obserwowano typowego dla intensyfikacji insulinoterapii przyrostu masy ciała, a ryzyko hipoglikemii było zbliżone;
- w badaniu SoliMix, w porównaniu z dwukrotnie podawaną mieszkanką BIAsp 30 (dwufazowa mieszanka analogu insuliny), redukcja HbA1c wyniosła odpowiednio około 1,30% i 1,05%, a różnica masy ciała między grupami wyniosła około 1,9 kg na korzyść Suliqua.

W SoliMix odsetek chorych osiągających HbA1c <7% wynosił około 42% wobec 32% przy mieszance insulinowej. Hipoglikemię odnotowano u około 31% wobec 42% chorych, a leczenie wymagało jednego zamiast dwóch wstrzyknięć dziennie. W terapii Suliqua częstsze były działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego: zaburzenia żołądkowo-jelitowe 10% vs 2%, nudności 7% vs 0%.

Synteza wyników dostarcza więc dowodów wskazujących na skuteczność iGlarLixi, jednak pewność części wniosków jest ograniczona przez brak bezpośrednich porównań dla niektórych komparatorów, wykorzystanie analiz pośrednich lub dopasowanych, krótką obserwację uczestników badań oraz ograniczoną możliwość uogólnienia niektórych wyników na populację polską.

Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest fakt, że większość badań prowadzono u pacjentów z zaawansowaną T2DM, zwykle po niepowodzeniu ≥ 2 leków hipoglikemizujących i z wyższymi wartościami HbA1c, co może ograniczać bezpośrednie przeniesienie wyników na część populacji objętej wnioskowanym rozszerzeniem refundacji (m.in. pacjentów leczonych jednym lekiem lub z HbA1c 7-7,5%).

Ponadto, ten sam problem terapeutyczny można rozwiązać na kilka sposobów, w tym insuliną bazową i agonistą GLP-1 podawanymi oddzielnie lub mieszkanką preparatów insuliny. Preparat złożony (Suliqua) jest prostszy w zastosowaniu, ale kosztem mniejszej elastyczności – zwiększenie dawki insuliny automatycznie zwiększa dawkę liksysenatydu.

W nawiązaniu do negatywnych decyzji Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji z 2022 r., należy stwierdzić, że wyniki badań opublikowanych po tej dacie umocniły pozycję połączeń insuliny bazowej z GLP-1 RA w terapii cukrzycy oraz potwierdziły skuteczność takich terapii w kolejnych populacjach azjatyckich.

Jednakże, Suliqua nie ma nadal wykazanej przewagi w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych. Nie przeprowadzono badania wykazującego zmniejszenie umieralności, zawałów, udarów lub progresji przewlekłej choroby nerek.

Wytyczne kliniczne

Odnalezione wytyczne podkreślają znaczenie wczesnej terapii skojarzonej oraz stopniowej intensyfikacji leczenia, w tym włączenie insuliny bazowej przy braku kontroli glikemii. Preparaty złożone (insulina bazowa + GLP-1RA) są rekomendowane jako opcja intensyfikacji lub alternatywa dla osobnych iniekcji, a w części wytycznych (PTD 2026) rozważana jako pierwsza terapia iniekcyjna.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie iGlarLixi + OAD w porównaniu z komparatorami w intensyfikacji i deintensyfikacji leczenia, jest

Według wnioskodawcy, objęcie refundacją produktu leczniczego Suliqua w wariantcie podstawowym, uwzględniając RSS, z perspektywy płatnika publicznego spowoduje

iGlarLixi w wariantcie podstawowym spowoduje

Przyjęcie w obliczeniach szerszej populacji docelowej skutkuje

Przedstawione wyniki należy traktować jako analizę wrażliwości, ze względu na niepewność związaną z wielkością populacji objętej refundacją tej terapii.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 11 dokumentów zawierających rekomendacje refundacyjne dla przedmiotowego wskazania – 4 warunkowo pozytywne rekomendacje: szwedzką TLV 2017, norweską States legemiddelverk 2018, kanadyjską CDA-AMC/CADTH 2019 i szkocką SMC 2020 oraz 7 negatywnych rekomendacji: francuskie HAS 2018/2021, hiszpańskie CIMP 2017/2018/2019 i australijskie PBAC 2018/2019, a także dokument G-Ba 2020 dot. braku dodatkowej korzyści klinicznej iGlarLixi.

Według wnioskodawcy, Suliqua (iGlarLixi) jest refundowany w całym zakresie wskazań w 7 krajach (spośród 31) UE i EFTA.

Główne argumenty decyzji:

- brak dowodów na wpływ wnioskowanego leku na istotne klinicznie punkty końcowe;*
- dostępność alternatywnych preparatów leczniczych o udokumentowanych korzyściach;*
- znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego;*
- czas obserwacji w badaniach krótszy od czasu stosowania leku;*
- ograniczona możliwość bezpośredniego przeniesienia wyników badań na część populacji objętej wnioskowanym rozszerzeniem refundacji.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OTAP.4130.8.2026 „Wniosek o objęcie refundacją leku Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd) we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2”; data ukończenia: 22.07.2026 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakresłone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 110/2026 z dnia 3 sierpnia 2026 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Ztalmy (ganaksolon) we wskazaniu: padaczka lekooporna
na podłożu mutacji w genie CDKL5 w populacji pediatrycznej

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Ztalmy (ganaksolon), roztwór doustny, 50 mg/ml we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 w populacji pediatrycznej.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności kontynuacji wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Ztalmy, ganaxolone, zawiesina do sporządzania zawiesiny doustnej 50mg/ml we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej. Padaczka lekooporna jest szczególną postacią padaczki, rozpoznawaną wówczas gdy podawanie co najmniej dwóch właściwie dobranych i stosowanych w optymalnych dawkach leków przeciwpadaczkowych nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami. Zlecenie dotyczy pacjentów pediatrycznych z mutacją w genie CDKL5, która skutkuje wczesnym wystąpieniem wielolekoopornych napadów padaczkowych. Produkt leczniczy Ztalmy (ganaksolon, roztwór doustny 50 mg/ml) jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w procedurze centralnej, jednak ze względu na niedostępność w krajowym obrocie ma zostać sprowadzony z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2025 r. poz. 750, z późn. zm.).

Dowody naukowe

W ramach aktualizacji danych klinicznych uwzględniono dwie publikacje uzupełniające wyniki głównej, randomizowanej fazy badania Marigold, przedstawione w pierwotnym raporcie WS.4211.2.2022.ZZK. Publikacja Downs 2024 obejmowała ocenę punktów końcowych niezwiązanych bezpośrednio z napadami padaczkowymi w 17-tygodniowej fazie podwójnie zaślepionej, natomiast publikacja Olson 2023 przedstawiała wyniki długoterminowej, otwartej fazy przedłużonej badania – OLE.

W głównej fazie badania Marigold wykazano istotną statystycznie przewagę ganaksolonu nad placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była procentowa zmiana częstości poważnych napadów ruchowych w przeliczeniu na 28 dni. Po 17 tygodniach leczenia mediana redukcji częstości napadów względem wartości wyjściowej wyniosła 30,7% w grupie ganaksolonu oraz 6,9% w grupie placebo. Mediana różnicy pomiędzy grupami wyniosła -27,1%, a wynik był istotny statystycznie ($p=0,0036$). Dane te wskazują na skuteczność ganaksolonu w ograniczaniu częstości poważnych napadów ruchowych w krótkoterminowym okresie obserwacji.

Analiza punktów końcowych niezwiązanych z napadami, przedstawiona w publikacji Downs 2024, wskazywała na korzystny kierunek zmian w większości domen skali ADAMS, służącej do oceny problemów emocjonalnych i behawioralnych. U pacjentów leczonych ganaksolonem obserwowano mniejsze nasilenie niektórych zaburzeń zachowania w porównaniu z placebo. Istotność statystyczną uzyskano jednak wyłącznie w domenach „maniakalne/nadaktywne” oraz „zachowanie kompulsywne”. W pozostałych domenach stwierdzane różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie senności w ciągu dnia, ocenianej za pomocą odpowiedniej podskali kwestionariusza CSHQ. Podobnie wyniki kwestionariusza QI-Disability, zarówno w zakresie wyniku całkowitego, jak i poszczególnych domen jakości życia i funkcjonowania, nie wskazywały na istotną przewagę ganaksolonu nad placebo. Wartości współczynnika d Cohena sugerowały co najwyżej małą lub umiarkowaną wielkość efektu. Wyniki dotyczące zachowania, funkcjonowania i jakości życia należy zatem interpretować ostrożnie, ponieważ większość obserwowanych różnic nie była istotna statystycznie.

Do otwartej fazy przedłużonej OLE włączono 88 pacjentów, którzy ukończyli fazę podwójnie zaślepioną badania. W miesiącach 22–24 leczenia mediana redukcji 28-dniowej częstości poważnych napadów ruchowych wyniosła 48,2% względem wartości wyjściowej. Redukcję częstości napadów o co najmniej 50% uzyskało 46% pacjentów, redukcję o co najmniej 75% – 24% pacjentów, natomiast całkowity brak napadów odnotowano u 6% pacjentów. Dodatkowo w każdym z kolejnych trzymiesięcznych okresów obserwacji u dwóch do pięciu pacjentów potwierdzano brak występowania napadów.

W poszczególnych trzymiesięcznych przedziałach fazy OLE mediana odsetka dni, w których występowały poważne napady ruchowe, zmniejszała się o 6,5–20,0% względem wartości wyjściowej. Wyniki te wskazują na utrzymywanie się efektu terapeutycznego podczas długoterminowego stosowania ganaksolonu. Należy jednak podkreślić, że faza OLE miała charakter otwarty i nie obejmowała grupy kontrolnej, dlatego nie umożliwia bezpośredniego wnioskowania o przewadze ganaksolonu nad placebo w długim okresie obserwacji.

W 116. tygodniu fazy OLE poprawę kliniczną w skali CGI-I, obejmującą poprawę minimalną, dużą lub bardzo dużą, stwierdzono u 67,3% spośród 49 ocenionych pacjentów według klinicystów oraz u 73,0% spośród 48 pacjentów według opiekunów. W skali CGI-CSID, oceniającej zmianę intensywności lub czasu trwania napadów na podstawie opinii opiekuna, poprawę odnotowano u 81,6% spośród 49 pacjentów. Brak zmian w skali CGI-I raportowano u 28,6% pacjentów w ocenie klinicystów i u 20,8% w ocenie opiekunów, natomiast brak zmian w skali CGI-CSID stwierdzono u 16,3% pacjentów. Pogorszenie obserwowano u niewielkiej liczby uczestników.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem wystąpiły u 46,6% pacjentów. Najczęściej raportowano senność, drgawki, zmniejszenie apetytu, spadek masy ciała, zachowania mające na celu zwrócenie na siebie uwagi oraz zaburzenia chodu. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 31,8% pacjentów, natomiast zdarzenia prowadzące do zakończenia terapii – u 11,4%. Odnotowano jedno zdarzenie niepożądane zakończone zgonem. Najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były zaburzenia układu nerwowego, w szczególności drgawki i senność.

Podsumowując, wyniki fazy OLE są kierunkowo zgodne z rezultatami głównej fazy badania Marigold i wskazują na możliwość utrzymywania się redukcji częstości poważnych napadów ruchowych podczas długotrwałego leczenia ganaksolonem. Interpretację tych danych ograniczają jednak otwarty charakter badania, brak grupy kontrolnej oraz zmniejszająca się liczebność populacji – spośród 101 pacjentów uczestniczących w głównej fazie badania do OLE przeszło 88 osób, a leczenie przez co najmniej dwa lata kontynuowało 50 pacjentów. Dowody dotyczące poprawy jakości życia i funkcjonowania pozanapadowego pozostają mniej jednoznaczne, natomiast profil bezpieczeństwa wskazuje na stosunkowo częste występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym senności i zaburzeń neurologicznych.

Nie odnaleziono nowych wytycznych dotyczących ocenianego wskazania względem wytycznych przedstawionych w poprzednim opracowaniu Agencji.

W ramach prac nad poprzednim opracowaniem (nr WS.4211.2.2022.ZZK) odnaleziono dokument rekomendacji ekspertów, oparty na konsensusie delfickim, zgodnie z którym zaleca się zastosowanie ganaksolonu w leczeniu drgawek w przebiegu padaczki lekoopornej na podłożu mutacji w genie CDKL5 (Amin 2022).

Problem ekonomiczny

Aktualny koszt dla płatnika publicznego za opakowanie produktu leczniczego Ztalmy wynosi 12 132,25 PLN. Oszacowana na podstawie danych ze zlecenia MZ liczba opakowań leku Ztalmy i koszt dla płatnika publicznego w kolejnym roku

refundacji wynoszą odpowiednio 18 (16-20) opakowań i 218 380,50 PLN (od 194 116,00 do 242 645,00 PLN) (w nawiasach podano wartości dla wariantu minimalnego i maksymalnego).

Dodatkowo przeprowadzono oszacowania rocznego kosztu terapii pacjenta rozpoczynającego leczenie produktem leczniczym Ztalmy zgodnie z dawkowaniem podanym w ChPL. Zgodnie z wynikami oszacowań, koszt rocznej terapii lekiem Ztalmy dla płatnika publicznego wynosi od 338 637,22 do 1 407 561,59 PLN w zależności od masy ciała pacjenta i wysokości stosowanej dawki dobowej. Do tej pory lek był sprowadzany incydentalnie.

Główne argumenty decyzji:

- Niezaspokojona potrzeba medyczna;
- Brak przesłanek naukowych do zmiany wcześniejszego pozytywnego Stanowiska Rady;
- Potencjalne koszty akceptowalne dla płatnika publicznego.

Uwaga Rady

Przy obserwacji zwiększania się liczby pacjentów sugeruje się zainicjowanie rozmów ze strony Ministerstwa Zdrowia z podmiotem odpowiedzialnym o złożeniu wniosku refundacyjnego.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), z uwzględnieniem opracowania nr: OTOW.414.3.2026 „Ztalmy (ganaksolon) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 w populacji pediatrycznej”; data ukończenia: 29.07.2026 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.
2. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 111/2026 z dnia 3 sierpnia 2026 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego
MCT Procal w wielu wskazaniach

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Procal, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, saszetki 16 g, we wskazaniach:

- *deficyt LCHAD,*
- *deficyt VLCAD,*
- *deficyt dehydrogenazy pirogronianu,*
- *deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT),*
- *deficyt transportera glukozy GLUT-1,*
- *deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (MTP),*
- *glikogenoza typu III.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem niniejszej oceny jest podtrzymanie stanowiska Rady Przejrzystości nr 26/2023 z 13 marca 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT), deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa; rozszerzonego o wskazania: deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (MTP), oraz glikogenoza typu III, z wyłączeniem wskazana: acyduria malonowa.

Deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (MTP, ang. Mitochondrial trifunctional protein; określany również jako TFP) jest zaburzeniem beta-oksydacji kwasów tłuszczowych charakteryzującym się szerokim spektrum klinicznym od ciężkich objawów występujących już w okresie noworodkowym, obejmujących m.in. kardiomiopatię, hipoglikemię, kwasicę metaboliczną, miopatię mięśni szkieletowych, neuropatię, choroby wątroby i zgon,

do łagodnego fenotypu z polineuropatią obwodową, epizodami rabdomyolizy i zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki.

W literaturze opisano mniej niż 100 przypadków deficytu MTP. Leczenie obejmuje przestrzeganie diety niskotłuszczowej z ograniczeniem spożywania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i ich zastąpienie średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT).

U niemowląt i małych dzieci deficyt MTP powoduje wystąpienie dekompensacji metabolicznej, objawy choroby mogą obejmować m.in. senność, zmianę zachowania, osłabienie mięśni, słaby apetyt, kwasicę metaboliczną, jeżeli choroba nie jest leczona u pacjenta mogą pojawić się problemy z oddychaniem, drgawki oraz śpiączka, poważne problemy z sercem. Brak leczenia zwykle prowadzi do śmierci z powodu problemów z sercem lub oddychaniem ok. trzeciego roku życia. U niewielkiej liczby osób zgłaszano także przypadki deficytu MTP z łagodnymi objawami. Objawy pojawiają się w czasie od drugiego roku życia do dorosłości i charakteryzują się osłabieniem mięśni, bez objawów dekompensacji metabolicznej.

Glikogenozy (GSD) to choroby genetyczne wynikające z zaburzeń metabolizmu glikogenu, dotyczące głównie wątroby i mięśni. Powstają wskutek nieprawidłowości enzymów odpowiedzialnych za przemianę glukozy w glikogen i odwrotnie. Większość typów dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

Częstość występowania wszystkich typów glikogenoz wynosi ok. 1:20 000–40 000 w populacji ogólnej.

Glikogenoza typu III (choroba Coriego) powodowana jest uszkodzeniami genu AGL. Choroba ujawnia się zwykle w okresie niemowlęcym i charakteryzuje się hipoglikemią oraz hiperlipidemią, a współistniejące uszkodzenia wątroby mogą prowadzić do spowolnienia wzrostu.

Hipoglikemia w GSD typu III jest zwykle mniej nasilona niż w GSD typu I (najcięższy i najczęstszy typ), co wynika z zachowanego procesu glukoneogenezy, a w przebiegu choroby obserwuje się znaczną ketonemię z hipoglikemią na czczo.

Leczenie glikogenozy typu III opiera się głównie na postępowaniu dietetycznym, obejmującym regularne posiłki, zwiększoną podaż białka oraz stosowanie węglowodanów o przedłużonym uwalnianiu (np. skrobi kukurydzianej), w celu utrzymania stabilnego stężenia glukozy we krwi oraz zapobiegania powikłaniom metabolicznym.

Dowody naukowe

Zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczów: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt MCT

Odnalezione rekomendacje brytyjskie BIMDG 2024, amerykańskie van Calcar 2020, SERN i GMDI 2019, polskie Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019, europejskie Spiekerkoetter 2009, zalecają w terapii zaburzeń oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt LCHAD, deficyt VLACD oraz deficyt MTP) ograniczenie podaży długołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz stosowanie suplementacji MCT (średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe). Ważne jest unikanie okresów głodzenia i sytuacji mogących prowadzić do dekompensacji metabolicznej. Wśród specjalnych mieszanek zawierających MCT, wytyczne BIMDG 2024 wymieniają m.in. produkt MCT Procal.

Zaburzenia cyklu karnityny: deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT I oraz CPT II)

Odnalezione rekomendacje brytyjskie BIMDG 2024, zalecają ograniczenie podaży długołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz stosowanie suplementacji MCT (średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe). Wśród specjalnych mieszanek zawierających MCT, wytyczne BIMDG 2020 wymieniają m.in. produkt MCT Procal.

Deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1

Wytyczne dotyczące schorzeń związanych z zespołem niedoboru transportera glukozy typu 1 oraz deficytem dehydrogenazy pirogronianu (BIMDG 2024, Klepper 2020, BDA 2020, Kossof 2018) zalecają stosowanie diety ketogenicznej, w tym opartej na trójglicerydach o średnim łańcuchu (MCT). Oceniana interwencja została wymieniona w zaleceniach z BIMDG 2024 (pod nazwą MCT Procal) jako przykładowy suplement o wysokiej zawartości MCT.

Glikogenoza typu III

Wytyczne brytyjskie BIMDG 2024 wymieniają śsspż MCT Procal jako produkt białkowo-energetyczny dostępny na receptę przeznaczony dla pacjentów od 3. roku życia do wieku dorosłego, możliwy do zastosowania jako uzupełnienie diety wysokobiałkowej.

Francuskie wytyczne kliniczne PNDS z 2023 wskazują, że leczenie opiera się głównie na diecie wysokobiałkowej, unikaniu głodzenia oraz stosowaniu skrobi kukurydzianej. Wytyczne wskazują również na możliwość zwiększenia udziału tłuszczów w diecie, szczególnie u pacjentów z kardiomiopatią, jako elementu diety wysokobiałkowej i niskowęglowodanowej. Jednocześnie wytyczne nie zawierają rekomendacji dotyczących stosowania triglicerydów średniołańcuchowych (MCT) ani preparatów zawierających MCT jako standardowego elementu leczenia glikogenozy typu III.

W wytycznych amerykańskich dotyczących glikogenozy typu III (Kishnani 2010) wskazano, że triglicerydy średniołańcuchowe (MCT) nie stanowi standardu postępowania dla wszystkich pacjentów z GSD III. Mogą stanowić alternatywne źródło energii, jednak ich rola terapeutyczna pozostaje nieustalona. Autorzy

podkreślają konieczność dalszych badań. Zaznaczono, że MCT można rozważać jako element indywidualnie dobranej diety u wybranych chorych, szczególnie z GSD IIIa i kardiomiopatią/miopatią, pod kontrolą ośrodka metabolicznego.

W polskich zaleceniach pediatrycznych z 2020 r. opisujących schemat leczenia w glikogenozie III, nie zawarto rekomendacji dotyczących stosowania triglicerydów średniołańcuchowych (MCT). Wytyczne wskazują na dietę niskotłuszczową jako element właściwego żywienia.

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego dla wskazań: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt CPT oraz deficyt GLUT-1 odnaleziono jedno nowe badanie spełniające kryteria włączenia (badanie obserwacyjne Salazar 2024) dotyczące pacjentów z deficytem GLUT-1. Nie odnaleziono nowych dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia dla wskazań: deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu oraz deficyt CPT.

Dla nowo ocenianych wskazań, tj. deficytu mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (MTP) oraz glikogenozę typu III, odnaleziono odpowiednio 4 badania dotyczące pacjentów z MTP lub LCHAD/MTP (badania obserwacyjne - Gillingham 2024 (retrospektywne), Gillingham 2003 (prospektywne), Gillingham 2006 – RCT oraz opis przypadku Guan 2021), a w przypadku glikogenozę typu III 4 publikacje stanowiące opisy pojedynczych pacjentów lub serii przypadków z glikogenozą typu III (Rossi 2020, Merrigan 2019, Clemente 2010, Burns 2009).

W Polsce nie jest dostępna alternatywna technologia medyczna, która może w pełni zastąpić śsspż MCT Procal. Pacjenci mogą stosować śsspż zawierające średniołańcuchowe trójglicerydy (MCT), tj.: K.Vita, Liquigen, MCT Oil, Lipistart, Betaquik i Monogen, sprowadzane głównie w ramach importu docelowego, jednakże różnią się one składem od ocenianego śsspż MCT Procal. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, w przypadku postępowania dietetycznego optymalny dobór preparatu zależy od wielu czynników: indywidualnych potrzeb pacjentów w tym m.in. wieku, stanu zdrowia lub masy ciała.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami analityków, przy uwzględnieniu liczebności populacji na podstawie danych MZ refundacja śsspż MCT Procal w ocenianych wskazaniach będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości ok. 207 tys. PLN rocznie. Największe oszacowane wydatki dla płatnika dotyczą pacjentów z deficytem LCHAD, najniższe zaś z deficytem MPT, a w drugiej kolejności z glikogenozą typu III.

Główne argumenty decyzji:

- Niezaspokojona potrzeba medyczna;
- Brak alternatywnej technologii medycznej;

- *Aktualne wytyczne kliniczne;*
- *Niewielkie obciążenie finansowe dla płatnika publicznego.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), z uwzględnieniem opracowania nr: DWOK.414.4.2026 (Aneks do opracowania nr: OT.4211.23.2022) „MCT Procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT), deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (MTP), glikogenoza typu III”; data ukończenia: 29 lipca 2026 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 112/2026 z dnia 3 sierpnia 2026 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Ryplazim (plasminogen) we wskazaniu: niedobór plazminogenu
u pacjentów pediatrycznych

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Ryplazim (plasminogen), proszek do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych, 68,8 mg we wskazaniu: niedobór plazminogenu u pacjentów pediatrycznych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przygotowanie opinii w przedmiocie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ryplazim (plasminogen) proszek do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych 68,8 mg we wskazaniu: niedobór plazminogenu u pacjentów pediatrycznych z niedoborem plazminogenu typu I. Produkt leczniczy Ryplazim nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dla produktu leczniczego Ryplazim, plasminogen nie wydano dotychczas zgody na refundację. Aktualnie procedowany jest wniosek dla pojedynczego pacjenta. Wrodzony niedobór plazminogenu typu I, określany również jako hipoplazminogenemia, jest rzadkim zaburzeniem układu plazminogen–plazmina, w którym zmniejszeniu ulega zarówno stężenie immunoreaktywnego plazminogenu, jak i jego aktywność funkcjonalna, przy zachowanej prawidłowej swoistej aktywności cząsteczki. Ciężka postać choroby, występująca u osób homozygotycznych lub złożonych heterozygot, prowadzi przede wszystkim do upośledzenia pozanaczyniowego usuwania fibryny podczas gojenia tkanek, co skutkuje tworzeniem włóknikowych, pseudobłoniastych zmian o „drzewiastej” konsystencji na błonach śluzowych. Najczęstszą manifestacją kliniczną jest drzewiaste zapalenie spojówek, jednak choroba może mieć charakter wielonarządowy i obejmować m.in. jamę ustną, drogi oddechowe, ucho środkowe, przewód pokarmowy, żeński układ płciowy, ośrodkowy układ nerwowy oraz skórę.

Dowody naukowe

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących terapii przedmiotowej jednostki chorobowej. W badaniu 2002C011G / NCT02690714 wykazano, że w analizie końcowej pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności został

osiągnięty: u 100% pacjentów z widocznymi i możliwymi do oceny niewidocznymi zmianami obecnymi na początku badania ($n = 11$) stwierdzono co najmniej 50% poprawę po 48 tygodniach leczenia plazminogenem, human-tvmh. Spośród 32 widocznych zmian: 25 ustąpiło całkowicie, 4 uległy poprawie, a 3 były niezmienione w 48. tygodniu, choć wcześniej wykazywały poprawę do 36. tygodnia. Spośród 12 ocenianych niewidocznych zmian: 9 ustąpiło całkowicie, a 3 uległy poprawie. W analizie pośredniej Shapiro 2018 wszyscy pacjenci osiągnęli docelowy wzrost minimalnej aktywności plazminogenu o co najmniej bezwzględne 10% powyżej wartości wyjściowej w pierwszych 12 tygodniach terapii. Wszystkie 23 klinicznie widoczne zmiany w obrębie spojówek i dziąseł uległy ustąpieniu lub poprawie do 12. tygodnia leczenia. W analizie pośredniej nie obserwowano nowych zmian ani nawrotów zmian do daty odcięcia danych. W badaniu długoterminowym 2002C018G / NCT03642691 do leczenia włączono 12 uczestników. W trakcie badania nie obserwowano nowych ani nawrotowych zmian drzewiastych u pacjentów, którzy mogli przestrzegać przepisanego schematu leczenia. Nawroty wystąpiły u 4/12 uczestników, w tym u 2 dorosłych i 2 dzieci, w okresach przejściowego wydłużenia odstępów między dawkami, związanych z ograniczoną dostępnością produktu. Zmiany ustępowały szybko po powrocie do przepisanego schematu dawkowania. Stabilny przebieg kliniczny utrzymało 8/12 uczestników (66,7%). W abstrakcie Thibaudeau 2025 mediana czasu leczenia wyniosła 23,4 miesiąca, a skumulowana ekspozycja wyniosła 28 pacjentolat. Według autorów skuteczność i bezpieczeństwo leczenia w programie compassionate use były podobne do obserwowanych w badaniu pivotalnym, a u wszystkich pacjentów, z wyjątkiem jednego pacjenta z Niemiec, obserwowano ustąpienie lub poprawę zmian drzewiastych.

W badaniu podano łącznie 2165 infuzji dożylnego koncentratu plazminogenu. Nie wykryto neutralizujących przeciwciał przeciw plazminogenowi, nie odnotowano zgonów oraz nie wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia badanym produktem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, z częstością występowania $\geq 10\%$, były: ból brzucha, wzdęcie, nudności, zmęczenie, ból kończyn, krwotok/krwawienie, zaparcie, suchość w jamie ustnej, ból głowy, zawroty głowy, ból stawów i ból pleców.

Problem ekonomiczny

Cena produktu leczniczego Ryplazim (ampułka 68,8 mg) wskazana w zleceniu wynosi 15 345,17 zł brutto (cena detaliczna 17 235,13 zł). Zalecane dawkowanie produktu leczniczego RYPLAZIM obejmuje podawanie dawki 6,6 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym co 2–4 dni (schemat Q2D–Q4D). W ramach obliczeń uwzględniono podawanie leku co 3 dni (~122 podań/rok). W obliczeniach przyjęto, iż 1 ampułka leku (68,8 mg) pozwala na przygotowanie pojedynczej infuzji dla pacjenta o wadze 10 kg. W obliczeniach uwzględniono terapię 1 pacjenta pediatrycznego, o masie: 10 kg, 20 kg i 40 kg. Obliczenia

przeprowadzono dla 1 rocznego horyzontu czasowego. W obliczeniach przyjęto, że rok ma 365 dni. Prognozowane wydatki na finansowanie Ryplazim w ramach importu docelowego wynoszą rocznie dla 1 pacjenta: 2,1 mln zł (pacjent o masie 10 kg); 4,2 mln zł (pacjent o masie 20 kg); 8,4 mln zł (pacjent o masie 40 kg).

Główne argumenty decyzji:

- *dane naukowe pochodzą z jednoramiennych badań otwartych,*
- *brak zaleceń wytycznych klinicznych odnośnie stosowania tej interwencji,*
- *zbyt wysoka cena.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), z uwzględnieniem opracowania nr: OTAD.414.4.2026 „Ryplazim (plasminogen) we wskazaniu: niedobór plazminogenu u pacjentów pediatrycznych”; data ukończenia: 30 lipiec 2026 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 113/2026 z dnia 3 sierpnia 2026 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil
we wskazaniu: adrenoleukodystrofia u pacjenta leczonego
leriglitzonem

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil, płyn, butelka 500 ml, we wskazaniu: adrenoleukodystrofia u pacjenta leczonego leriglitzonem.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 08.05.2026, Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil, płyn, butelka 500 ml we wskazaniu: adrenoleukodystrofia u pacjenta leczonego leriglitzonem.

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2023 r. poz. 1448, z późn. zm.) we wskazaniu: adrenoleukodystrofia w subpopulacji bezobjawowych pacjentów bez lub z minimalnymi zmianami w obrazie rezonansu magnetycznego. Środek uzyskał rekomendację nr 147/2024 z dnia 20 grudnia 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil we wskazaniu: adrenoleukodystrofia.

Preparat stanowi mieszaninę trójoleinianu glicerolu i trójerukanu glicerolu w stosunku 4:1, podanie doustne, podmiot odpowiedzialny NUTRICIA LTD.

Oceniane w niniejszym raporcie wskazanie dotyczy pacjenta z adrenoleukodystrofią leczonego leriglitzonem (nazwa handlowa Nezglyal), uzyskał on pozytywną opinię komitetu EMA (CHMP), który zarekomendował dopuszczenie go do obrotu, ale wciąż oczekuje na ostateczną decyzję Komisji Europejskiej). Ponadto zgodnie z przekazaną dokumentacją wskazanie obejmuje dziecięcą mózgową postać adrenoleukodystrofii (ang. childhood cerebral

adrenoleukodystrophy, ccALD), z istotnymi objawami klinicznymi cALD. Tym samym niniejsza ocena dotyczy nowego wskazania względem populacji, dla której obecnie sprowadzany jest Lorenzo's Oil.

Ministerstwo Zdrowia przekazało dokumenty dotyczące przebiegu choroby u pacjenta, którego dotyczy wniosek oraz opinie od Konsultant Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej oraz od Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie pediatrii metabolicznej.

Pacjent przyjmuje leriglitazon, zawiesina doustna, w ramach francuskiego programu wczesnego dostępu do terapii, przed uzyskaniem standardowej dostępności produktu (ATU, fr. Autorisation Temporaire d'Utilisation).

Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X (X-ALD) to rzadka choroba genetyczna, dotyka głównie chłopców, występuje w niej mutacja genu ABCD1, zaburzenie peroksysomalnej β -oksydacji, kumulacja kwasów tłuszczowych o długich łańcuchach (VLCFA), których organizm nie potrafi rozbijać. Skutkiem tego tłuszcze gromadzą się w mózgu i nadnerczach, niszcząc osłonki nerwów (demielinizacja). Głównymi postaciami choroby są:

- Mózgowa u dzieci: dotyka chłopców w wieku 4–10 lat, szybko prowadzi do utraty wzroku, mowy i sprawności.
- Adrenomieloneuropatia (AMN): pojawia się u dorosłych, powoduje sztywność i osłabienie nóg oraz niewydolność nadnerczy.

Leczenie to przeszczep szpiku lub komórek macierzystych (pomaga tylko na wczesnym etapie postaci mózgowej), podawanie hormonów kory nadnerczy. Wczesne wykrycie daje szansę na skuteczną pomoc.

Lorenzo's Oil jest wskazany do stosowania u pacjentów z adrenoleukodystrofią, mechanizm jego działania polega na hamowaniu syntezy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCFA), które gromadzą się u pacjentów z adrenoleukodystrofią sprzężoną z chromosomem X (X-ALD). Mononienasycone kwasy tłuszczowe zawarte w preparacie konkurują z enzymami odpowiedzialnymi za wydłużanie łańcuchów kwasów tłuszczowych, co prowadzi do zmniejszenia stężenia VLCFA we krwi.

Dowody naukowe

Nie odnaleziono badań oceniających bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonego stosowania Lorenzo's Oil i leriglitazonu. W badaniu NEXUS, oceniającym skuteczność leriglitazonu u pacjentów z dziecięcą postacią mózgową adrenoleukodystrofii (cALD) (N=11) stosowanie Lorenzo's Oil było dozwolone jako leczenie towarzyszące pod warunkiem stabilnej dawki. Nie przedstawiono analiz dotyczących wpływu stosowania Lorenzo's Oil na wyniki leczenia ani analiz podgrup uwzględniających tę terapię, w związku z tym nie jest możliwe określenie zakresu ekspozycji na Lorenzo's Oil ani ocena jego potencjalnego wpływu na obserwowane efekty kliniczne.

Pomimo potencjalnej komplementarności mechanizmów działania obu terapii – Lorenzo’s Oil poprzez wpływ na metabolizm bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCFA), a leriglitazon poprzez modulację szlaków zależnych od PPAR γ (receptor aktywowany przez proliferator peroksysomów), obejmujących m.in. odpowiedź zapalną, stres oksydacyjny i funkcję mitochondrialną – obecnie brak jest bezpośrednich dowodów klinicznych potwierdzających dodatkową korzyść wynikającą z jednoczesnego stosowania obu terapii u pacjentów z cALD.

Należy jednak uwzględnić, że adrenoleukodystrofia jest chorobą ultrarzadką, co ogranicza dostępność wysokiej jakości danych klinicznych oraz możliwość przeprowadzania badań oceniających terapie skojarzone.

Według Konsultantów Krajowej i Wojewódzkiej w publikacjach medycznych od lat poruszany jest temat leczenia ALD olejem Lorenza. Preparat ten zawiera trójoleinian glicerolu i trójerukan glicerolu w stosunku 4:1, które zmniejszają syntezę bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCFA) poprzez konkurencyjne hamowanie enzymu odpowiedzialnego za wydłużanie nasyconych kwasów tłuszczowych. Mimo poprawy biochemicznej, nie udowodniono do tej pory jednoznacznej skuteczności klinicznej tego preparatu. Na podstawie ograniczonych dostępnych dowodów wydaje się, że olej Lorenza nie zapobiega postępowi choroby w przypadku ALD ani go nie spowalnia, może natomiast poprawić profil biochemiczny chorych. Działania niepożądane oleju Lorenza obejmują trombocytopenię, podwyższone stężenie enzymów wątrobowych, dolegliwości żołądkowo-jelitowe i zapalenie dziąseł. Mimo powyższych, biorąc pod uwagę bardzo trudne rokowanie co do dalszego przebiegu choroby, Konsultanci popierają wniosek o podjęcie próby leczenia pacjenta olejem Lorenza, mając nadzieję, że w połączeniu z leriglitazonem zmniejszy on u chłopca ciężkość przebiegu ALD.

Problem ekonomiczny

Z informacji otrzymanych od MZ wynika, że do daty przekazania zlecenia do AOTMiT wpłynął 1 wniosek o refundację w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu. Zgodnie z oszacowaniami pozytywna decyzja refundacyjna dla importu śsspż Lorenzo’s Oil będzie wiązała się z wydatkami płatnika publicznego wynoszącymi 48 tys. PLN rocznie.

W oszacowaniach wykorzystano najbardziej wiarygodne dostępne dane, jednak cechują się one ograniczeniami:

- Przyjęto założenie dotyczące kosztu jednego opakowania, oparte na danych pochodzących z niemieckiego zestawienia cen aptecznych, co może nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów ponoszonych w ramach importu docelowego.*

- *Oszacowania oparto na liczbie opakowań objętych zgodą na refundację w 2023 r., która może nie odpowiadać aktualnemu lub przyszłemu poziomowi wykorzystania produktu. Jednak brak szczegółowych danych dotyczących pacjenta wskazanego we wniosku uniemożliwia przeprowadzenie bardziej precyzyjnych oszacowań kosztów terapii. Oceniany śsspż jest stosowany jako uzupełnienie diety u pacjentów w różnym wieku, co wpływa na indywidualne zapotrzebowanie i dawkowanie produktu.*

Główne argumenty decyzji:

- *Brak efektu leczniczego w populacji z istotnymi objawami klinicznymi otrzymującej leriglitazon;*
- *Brak badań naukowych świadczących o istotności klinicznej produktu;*
- *Zalecenia wytycznych nie wskazują na zasadność użycia tej metody;*
- *Brak rekomendacji refundacyjnych.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), z uwzględnieniem opracowania nr: DWOK.414.3.2026 „Lorenzo's Oil we wskazaniu: adrenoleukodystrofia u pacjenta leczonego leriglitazonem”; data ukończenia: 29 lipca 2026 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 110/2026 z dnia 3 sierpnia 2026 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
brivaracetamum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania,
lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną brivaracetamum we wskazaniu pozarejestacyjnym: terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci powyżej 4 r.ż. i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Poprzednie opinie Rady (nr 258/2020 z dnia 5 października 2020 r. oraz nr 150/2023 z dnia 4 września 2023 r.) były pozytywne. Rada wzięta pod uwagę analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa brywaracetamu opartą na badaniach retrospektywnych: Willems 2018, Nissenkorn 2019, Visa-Rene 2019, Russo 2022, Ferragut Ferrejtans 2022 oraz przeglądach systematycznych Song 2023 i Verrotti 2020. Dane te wskazują na pewną skuteczność brywaracetamu w ocenianym wskazaniu.

Dowody naukowe

Od ostatniej oceny zostały opublikowane wytyczne kliniczne NICE 2025, które wymieniają terapię dodaną brywaracetamem jako jedną z możliwych opcji terapeutycznych w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia w populacji pacjentów obejmującej m.in. dzieci powyżej 4 r.ż. i młodzieży poniżej 16. r. ż.

Od ostatniej oceny opublikowane zostały również wyniki badań klinicznych i metaanaliz (Bourikas 2025, Caraballo 2024, Fasin 2026, Hassan 2025, Lagae 2023, Spilarowa 2024, Surya 2024) wskazujące na skuteczność brivaracetamu u znacznej części pacjentów po wcześniejszych niepowodzeniach terapii w ocenianej populacji oraz stosunkowo dobrą tolerancję leczenia i akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Zaktualizowane dane potwierdzają wcześniejsze wyniki badań.

Główne argumenty decyzji:

- *Wyniki badań klinicznych wskazujące, że stosowanie brywaracetamu może być pomocne w leczeniu encefalopatii padaczkowych u dzieci i młodzieży;*
- *Najnowsze wytyczne kliniczne NICE;*
- *Brak danych uzasadniających zmianę poprzedniej decyzji Rady.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461).