



Rekomendacja nr 118/2026

z dnia 13 sierpnia 2026 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ryplazim (plasminogen) we wskazaniu: niedobór plazminogenu u pacjentów pediatrycznych.

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ryplazim (plasminogen) we wskazaniu niedobór plazminogenu u pacjentów pediatrycznych.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Ryplazim (plasminogen), proszek do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych 68,8 mg, we wskazaniu niedobór plazminogenu u pacjentów pediatrycznych.

Lek nie posiada dopuszczenia do obrotu w Polsce, ma natomiast status leku sierocego w Unii Europejskiej oraz rejestrację FDA w Stanach Zjednoczonych.

Brak jest alternatywnych produktów leczniczych zarejestrowanych w ocenianym wskazaniu.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leku Ryplazim oparto na wynikach niewielkich, jednoramiennych badań klinicznych, w których wykazano poprawę lub ustępowanie zmian związanych z niedoborem plazminogenu. W badaniach nie odnotowano zgonów ani zdarzeń prowadzących do trwałego przerwania leczenia. Najczęstsze działania niepożądane leku obejmują: ból brzucha, wzdęcia, nudności, zmęczenie, krwawienie, zaparcia, suchość w ustach, bóle i zawroty głowy oraz bóle mięśniowo-szkieletowe.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zleceniu MZ, oceniany produkt leczniczy nie był wcześniej sprowadzany do Polski w ramach importu docelowego. Aktualnie procedowany jest wniosek dotyczący jednego pacjenta. Ze względu na dawkowanie zależne od masy ciała, prognozowane roczne wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego w ramach importu docelowego wyniosą od 2,1 mln PLN do 8,4 mln PLN na pacjenta, w zależności od jego masy ciała.

Uwzględniając wyniki przeprowadzonych analiz, brak wytycznych klinicznych, bardzo wysoki koszt terapii, szczególnie biorąc pod uwagę brak mechanizmów kontrolujących koszty w rozważanym trybie refundacji oraz związane z nim znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego, jak również negatywne stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Ryplazim (plasminogen) za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ryplazim (plasminogen) proszek do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych 68,8 mg; we wskazaniu leczenie niedoboru plazminogenu u pacjentów pediatrycznych, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253).

Problem zdrowotny

Wrodzony niedobór plazminogenu typu I (hipoplazminogenemia) jest ultraradką chorobą genetyczną spowodowaną mutacjami genu PLG, prowadzącą do zmniejszenia stężenia i aktywności plazminogenu oraz upośledzenia fibrynolizy pozanaczyniowej i usuwania złożeń włókniaka. Skutkiem tego jest tworzenie charakterystycznych błon rzekomych bogatych we włókniak na błonach śluzowych.

Najczęstszą manifestacją kliniczną choroby jest drewniejące zapalenie spojówek (łac. *conjunctivitis lignosa*), występujące u około 81% pacjentów. Niedobór plazminogenu typu I ma charakter wielonarządowy i może obejmować również jamę ustną, drogi oddechowe, ucho środkowe, żeński układ płciowy, przewód pokarmowy, skórę oraz ośrodkowy układ nerwowy; u części chorych obserwowano wrodzone wodogłowie obturacyjne. Ciężkie objawowe postaci choroby występują z częstością szacowaną na mniej niż 1 przypadek na 1 mln osób, zwykle ujawniają się we wczesnym dzieciństwie i mają przebieg przewlekły oraz nawrotowy. Powikłania mogą obejmować m.in. przedwczesną utratę zębów, zaburzenia gojenia ran, niepłodność. Rokowanie zależy przede wszystkim od stopnia zajęcia narządów i ciężkości przebiegu choroby.

Alternatywne technologie medyczne

Brak jest alternatywnych produktów leczniczych zarejestrowanych w analizowanym wskazaniu. W praktyce klinicznej stosuje się preparaty plazminogenu podawane miejscowo, świeżo mrożone osocze i inne metody postępowania wspomagającego, obejmujące leczenie miejscowe, leczenie immunosupresyjne oraz zabiegowe usuwanie włóknikowych pseudobłon. Celem tych interwencji jest ograniczenie objawów choroby, zapobieganie nawrotom zmian oraz ochrona funkcji zajętych narządów.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Ryplazim (plazminogen, human-tvmh) to ludzki plazminogen otrzymywany z osocza; jego stosowanie prowadzi do przejściowego zwiększenia stężenia plazminogenu we krwi. Jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z niedoborem plazminogenu typu I (hipoplazminogenemią).

Wskazanie wnioskowane jest węższe i obejmuje leczenie pacjentów pediatrycznych z niedoborem plazminogenu typu I.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ryplazim została oparta na wynikach wieloośrodkowego, międzynarodowego, otwartego, jednoramiennego badania fazy 2/3 2002C011G/NCT02690714 (n=15, w tym 6 dzieci i 9 dorosłych), otwartego badania długoterminowego 2002C018G/NCT03642691 (n=12) oraz danych pochodzących z programu compassionate use (n=14) (Thibaudeau 2025 - abstrakt). Dodatkowo zidentyfikowano 2 serie przypadków w populacji pediatrycznej (Cerutti-Monteventi 2024, Nakar 2024).

Skuteczność

W badaniu 2002C011G (n=15) u wszystkich 11 pacjentów z widocznymi oraz możliwymi do oceny zmianami niewidocznymi osiągnięto co najmniej 50% poprawę kliniczną po 48 tygodniach leczenia. Spośród 32 widocznych zmian 25 ustąpiło całkowicie, a 4 uległy poprawie, natomiast spośród 12 ocenianych zmian niewidocznych 9 ustąpiło całkowicie, a 3 uległy poprawie.

Ponadto w analizie pośredniej (Shapiro 2018) obejmującej 14 pacjentów wszyscy pacjenci osiągnęli docelowy wzrost minimalnej aktywności plazminogenu o co najmniej bezwzględne 10% powyżej wartości wyjściowej w pierwszych 12 tygodniach terapii. Wszystkie oceniane zmiany w obrębie spojówek i dziąseł uległy ustąpieniu lub poprawie w ciągu pierwszych 12 tygodni terapii, bez obserwacji nowych zmian lub nawrotów.

W badaniu długoterminowym 2002C018G (n=12) nowych ani nawrotowych zmian nie obserwowano u pacjentów przestrzegających zaleconego schematu dawkowania; nawroty wystąpiły u 4 uczestników w okresach wydłużenia odstępów między dawkami i ustępowały po powrocie do wcześniejszego schematu leczenia.

W programie compassionate use (n=14) mediana czasu leczenia wyniosła 23,4 miesiąca, a ustąpienie lub poprawę zmian drewnowatych odnotowano u 13 pacjentów.

Ponadto w seriach przypadków wskazywano na poprawę stanu klinicznego lub ustąpienie ciężkich zmian w obrębie dróg oddechowych po wdrożeniu leczenia plazminogenem.

Bezpieczeństwo

Leczenie było ogólnie dobrze tolerowane. W badaniach klinicznych nie odnotowano zgonów ani zdarzeń prowadzących do trwałego przerwania leczenia. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne (92% w badaniu 2002C011G oraz 75% w badaniu 2002C018G), a ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z leczeniem.

W programie compassionate use odnotowano dwa przypadki ciężkiego krwawienia z przewodu pokarmowego, uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem plazminogenem.

Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumentacji FDA, do najczęściej występujących działań niepożądanych (częstość $\geq 10\%$) należą: ból brzucha, wzdęcia, nudności, zmęczenie, ból kończyn, krwawienie, zaparcia, suchość w ustach, ból głowy, zawroty głowy, ból stawów oraz ból pleców.

Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest jednoramienny charakter badań, niewielka liczebność populacji oraz brak wyodrębnionych wyników dla pacjentów pediatrycznych.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Cena produktu leczniczego Ryplazim (1 ampułka, 68,8 mg) wskazana w zleceniu wynosi 15 345,17 PLN brutto, co odpowiada cenie detalicznej 17 235,13 PLN. Koszty terapii oszacowano z uwzględnieniem zależnego od masy ciała dawkowania produktu oraz liczby ampułek wymaganych do pojedynczego podania. W konsekwencji całkowite koszty leczenia zwiększają się wraz ze wzrostem masy ciała pacjenta.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253)

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zleceniu MZ, oceniany produkt leczniczy nie był dotąd sprowadzany do Polski w ramach importu docelowego. Aktualnie procedowany jest wniosek dla pojedynczego.

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Ryplazim wynosi 6,6 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym co 2–4 dni (schemat Q2D–Q4D). Do obliczeń przyjęto podawanie leku co 3 dni, co odpowiada około 122 podaniom rocznie. W analizie uwzględniono również warianty dawkowania obejmujące 2 ampułki dla pacjenta o masie ciała 20 kg oraz 4 ampułki dla pacjenta o masie ciała 40 kg. Obliczenia przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Prognozowane roczne wydatki na finansowanie Ryplazim w ramach importu docelowego dla jednego pacjenta wyniosą

- 2,1 mln PLN (pacjent o masie 10 kg);
- 4,2 mln PLN (pacjent o masie 20 kg);
- 8,4 mln PLN (pacjent o masie 40 kg).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w ocenianym wskazaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 2.06.2026, Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1192.2026.1.AB), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie 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, na podstawie art. 39

ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 112/2026 z dnia 3 sierpnia 2026 r.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości 112/2026 z dnia 3 sierpnia 2026 r. sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Ryplazim (plasminogen) we wskazaniu: niedobór plazminogenu u pacjentów pediatrycznych.
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Ryplazim (plasminogen) we wskazaniu: niedobór plazminogenu u pacjentów pediatrycznych, nr OTAD.414.4.2026, data ukończenia 30 lipca 2026 r.