



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ryplazim (plasminogen)
we wskazaniu:
niedobór plazminogenu
u pacjentów pediatrycznych

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania
zgody na refundację

Nr: OTAD.414.4.2026

Data ukończenia: 30 lipiec 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Problem zdrowotny	5
3. Wytyczne kliniczne.....	7
4. Wskazanie dowodów naukowych.....	8
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
4.2. Opis badań włączonych do analizy	9
4.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	15
4.5. Podsumowanie.....	18
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	19
6. Kluczowe informacje.....	20
7. Źródła	22
8. Załączniki	23
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji	23

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 02.06.2026, znak PLD.45340.1192.2026.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 2.06.2026) Minister Zdrowia 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) zlecił zbadanie 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.

Produkt leczniczy Ryplazim nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Dla produktu leczniczego Ryplazim, plasminogen nie wydano dotychczas zgody na refundację.

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego Ryplazim

Nazwa produktu	Ryplazim
Zawartość opakowania	68,8 mg proszku
Skład jakościowy i ilościowy	plasminogen, human-tvmh
Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych
Wskazania	<u>Wnioskowane</u> : Leczenie pacjentów pediatrycznych z niedoborem plazminogenu typu I <u>Zarejestrowane (FDA)</u> : Produkt leczniczy RYPLAZIM (plazminogen, human-tvmh), będący ludzkim plazminogenem otrzymywanym z osocza, jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z niedoborem plazminogenu typu I (hipoplazminogenemią).
Dawkowanie	Zalecane dawkowanie produktu leczniczego RYPLAZIM obejmuje podawanie dawki 6,6 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym co 2–4 dni (schemat Q2D–Q4D).
Podmiot odpowiedzialny	Prometic Biotherapeutics, Inc.
Status leku sierocego	TAK – w USA
Inne informacje	<u>Mechanizm działania</u> Stosowanie produktu leczniczego RYPLAZIM prowadzi do przejściowego zwiększenia stężenia plazminogenu we krwi. <u>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</u> USA - FDA: 04.06.2021

Źródło: ulotka FDA RYPLAZIM

2. Problem zdrowotny

Definicja

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. [Schuster 2007]

Epidemiologia

Hipoplazminogenemia jest chorobą bardzo rzadką. Częstość heterozygotycznego niedoboru plazminogenu szacowano w różnych populacjach geograficznych na około 0,35% u osób rasy białej w Minnesocie, 0,13% w południowych Niemczech, 0,26% w Szkocji oraz 0,42% w Japonii. Dziedziczna homozygotyczna lub złożona heterozygotyczna hipoplazminogenemia, odpowiadająca za ciężkie objawowe postacie niedoboru plazminogenu typu I, występuje znacznie rzadziej; częstość tę oszacowano orientacyjnie na poniżej 1 przypadku na 1 000 000 osób. W grupie 74 pacjentów z ciężką hipoplazminogenemią mediana wieku pierwszych objawów wynosiła 9,54 miesiąca, przy zakresie od 3 dni do 61 lat, a stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 1,43:1. [Schuster 2007]

Etiologia i patogeneza

Niedobór plazminogenu typu I jest spowodowany mutacjami genu PLG zlokalizowanego na chromosomie 6q26–q27. Gen ten obejmuje około 52,5 kb DNA, składa się z 19 eksonów i 18 intronów, a jego cDNA koduje białko złożone z 791 aminokwasów. Opisano liczne mutacje związane z hipoplazminogenemią, w tym mutacje missense, nonsense, przesunięcia ramki odczytu, mutacje miejsc splicingowych, delecje oraz insercje aminokwasów; jako najczęstszy defekt molekularny u pacjentów z hipoplazminogenemią wskazano mutację K19E.

Patogeneza choroby wynika z niedostatecznej aktywacji plazminogenu do plazminy i konsekwentnie z upośledzonego usuwania fibryny oraz fibrynogenu z przestrzeni pozanaczyniowej. Plazminogen odgrywa istotną rolę nie tylko w fibrylizacji, ale również w gojeniu ran, migracji komórek, przebudowie tkanek i macierzy zewnątrzkomórkowej. W ciężkiej hipoplazminogenemii proces gojenia zostaje zatrzymany na etapie tworzenia ziarniny, co prowadzi do przewlekłego odkładania włókna i powstawania pseudobłon na błonach śluzowych. Izolowana heterozygotyczna lub nawet homozygotyczna/złożona heterozygotyczna hipoplazminogenemia sama w sobie nie stanowi istotnego czynnika ryzyka zakrzepicy żył głębokich, choć autorzy zwracają uwagę na możliwe ryzyko włóknikowych okluzji wszczepionych cewników, np. zastawek płynowych w leczeniu wodogłowia. [Schuster 2007]

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny ciężkiego niedoboru plazminogenu typu I ma charakter wielonarządowy, ale najbardziej typową i najczęstszą manifestacją jest drzewiaste zapalenie spojówek. Choroba ta rozpoczyna się zwykle przewlekłym łzawieniem i zaczerwienieniem spojówek, po czym dochodzi do tworzenia pseudobłon, najczęściej na powierzchni powiekowej spojówki; zmiany te mogą przyjmować postać białych, żółtobiałych lub czerwonych, grubych mas o twardej, „drewnopodobnej” konsystencji, zastępujących prawidłową błonę śluzową. W zbiorczej analizie 74 pacjentów z ciężką hipoplazminogenemią drzewiaste zapalenie spojówek występowało u 60 chorych, czyli u 81% pacjentów. Kolejną częstą manifestacją było drzewiaste zapalenie dziąseł, stwierdzone u 22 pacjentów, czyli u 30% chorych, które może prowadzić do całkowitej utraty zębów. Zajęcie górnych i dolnych dróg oddechowych, obejmujące zatoki, krtań, drogi oddechowe i tkankę pęcherzykową, odnotowano u 17 pacjentów, czyli u 20% chorych; zajęcie ucha środkowego u 11 pacjentów, czyli u 15%; zajęcie żeńskiego układu płciowego u 7 pacjentek, czyli u 9%; zmiany w przewodzie pokarmowym, takie jak owrzodzenie dwunastnicy, u 2 pacjentów, czyli u 2,7%; kamicy nerkowej u 3 pacjentów, czyli u 4%; a młodzieńcze prosaki koloidowe skóry u 1 pacjenta, czyli u 1%.

Istotną manifestacją neurologiczną choroby jest wrodzone obturacyjne wodogłowie, które odnotowano u co najmniej 9 z 74 pacjentów, czyli u 12% chorych. U co najmniej 4 pacjentów, czyli u 5%, opisano malformację Dandy’ego–Walkera. U części chorych obserwowano również poważnie upośledzone gojenie ran skórnych, zwłaszcza po zabiegach chirurgicznych. Ciężka hipoplazminogenemia może być przyczyną niepłodności kobiet,

prawdopodobnie w związku z przewlekłym włóknikowym zapaleniem żeńskiego układu płciowego oraz możliwym upośledzeniem owulacji. [Schuster 2007]

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia niedoboru plazminogenu typu I jest ograniczenie odkładania włókniaka, rozpuszczenie lub zapobieganie nawrotom pseudobłon, ochrona funkcji zajętych narządów oraz zapobieganie powikłaniom, takim jak utrata widzenia, utrata zębów, nawrotowa obturacja zastawek płynowych czy progresja zmian w obrębie błon śluzowych. W przypadkach ograniczonych do oczu leczeniem pierwszego wyboru, jest miejscowe stosowanie kropli zawierających plazminogen, które wykazano jako skuteczne w rozpuszczaniu włóknikowych pseudobłon. W przeciwieństwie do tego krople zawierające plazminę są nieskuteczne, prawdopodobnie z powodu ograniczonej zdolności wolnej plazminy do wiązania się z fibryną/fibrynogenem i powierzchniami komórek oraz jej szybkiej neutralizacji przez $\alpha 2$ -antyplazminę. [Schuster 2007]

Podstawą leczenia objawowego niedoboru plazminogenu typu I jest dożylna terapia zastępcza koncentratem plazminogenu, tj. ludzkim osoczopochodnym Glu-plazminogenem. Zalecany schemat dawkowania wynosi 6,6 mg/kg masy ciała co 2–4 dni, z celem uzyskania minimalnej aktywności plazminogenu o 10% powyżej wartości wyjściowej. Leczenie powinno być indywidualizowane w zależności od obciążenia chorobą, lokalizacji zmian, wpływu na funkcję narządów, obecności następstw długoterminowych oraz odpowiedzi klinicznej. U części pacjentów możliwe jest leczenie przerywane, natomiast u chorych z istotnym zajęciem układu oddechowego, ośrodkowego układu nerwowego, nerek, wielonarządową postacią choroby lub nawrotami po odstawieniu terapii należy rozważać leczenie długoterminowe lub profilaktykę ciągłą. Pierwsze infuzje powinny odbywać się w warunkach umożliwiających monitorowanie działań niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów z zajęciem dróg oddechowych. Procedury chirurgiczne i usuwanie zmian powinny być prowadzone wyłącznie w osłonie terapii plazminogenem, ponieważ zabiegi bez leczenia zastępczego wiążą się z ryzykiem szybkiego nawrotu zmian i powikłań. Opieka nad pacjentem powinna mieć charakter wielodyscyplinarny, najlepiej koordynowany przez hematologa lub ośrodek leczenia hemofilii/chorób hemostazy, z regularnym monitorowaniem objawów i aktywności plazminogenu. [Shapiro 2024]

Jako naturalne źródło plazminogenu, stosuje się również podawane miejscowo i podspójówkowo świeżo mrożone osocze. Po rozpuszczeniu pseudobłon przy użyciu plazminogenu lub świeżo mrożonego osocza przydatne może być intensywne leczenie miejscowe heparyną w połączeniu z kortykosteroidami lub alfa-chymotrypsyną w celu zapobiegania odrostowi zmian. U części pacjentów nawrotom mogą zapobiegać leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna A lub azatiopryna. Zabiegowe usuwanie pseudobłon i inne mechaniczne manipulacje w obrębie oczu powinny być, o ile to możliwe, unikane, ponieważ zabiegi chirurgiczne mogą wyzwać rozwój drzewiastego zapalenia spojówek; jeśli interwencja jest konieczna, powinna być zabezpieczona leczeniem miejscowym heparyną. [Schuster 2007]

W wybranych przypadkach stosuje się terapie hormonalne. Leczenie doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi lewonorgestrel i etynyloestradiol u dwóch dorosłych kobiet z drzewiastym zapaleniem spojówek i ciężką hipoplazminogenią doprowadziło do wzrostu stężenia plazminogenu do około 40% wartości prawidłowych; u jednej pacjentki zmiany całkowicie ustąpiły, a u drugiej zatrzymano powstawanie nowych złogów. U pacjenta z drzewiastym zapaleniem spojówek i przyzębia, wysokodawkowe leczenie kortykosteroidami doprowadziło do długotrwałej remisji. W ciężkich postaciach wielonarządowych stosuje się dożylną substytucję liz-plazminogenu. U dziecka z homozygotyczną hipoplazminogenią doprowadziły do całkowitej regresji drzewiastego zapalenia spojówek w ciągu czterech tygodni oraz poprawy wydzieliny w drogach oddechowych i gojenia skóry. [Schuster 2007]

Rokowanie

Rokowanie w niedoborze plazminogenu typu I zależy przede wszystkim od ciężkości deficytu, zakresu zajęcia narządowego oraz dostępności skutecznej terapii miejscowej lub substytucyjnej. Osoby z heterozygotyczną hipoplazminogenią są zazwyczaj klinicznie bezobjawowe w odniesieniu do niedoboru plazminogenu. Natomiast u pacjentów z ciężką homozygotyczną lub złożoną heterozygotyczną hipoplazminogenią choroba ma często przebieg przewlekły i nawrotowy, z dominującym zajęciem błon śluzowych, zwłaszcza spojówek i dziąseł. Powikłania mogą obejmować utratę zębów, upośledzenie gojenia ran, nawrotowe obturacje zastawek płynowych stosowanych w leczeniu wodogłowia, zajęcie dróg oddechowych, żeńskiego układu płciowego oraz niepłodność.

Niedobór plazminogenu typu I nie wiąże się z istotnie zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich, co ma znaczenie w różnicowaniu tej jednostki z klasycznymi trombofiliami. Rokowanie czynnościowe może być jednak niekorzystne w przypadku zajęcia narządów krytycznych, zwłaszcza oczu, dróg oddechowych lub ośrodkowego układu nerwowego. Wodogłowie obturacyjne, nawrotowe powstawanie pseudobłon, wielonarządowe odkładanie włókniaka w ciężkich przypadkach stanowią główne czynniki obciążające przebieg choroby. [Schuster 2007]

3. Wytyczne kliniczne

W dniu 27.07.2026 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej roku przeszukano następujące źródła:

- ❑ American Society of Hematology (ASH), <https://www.hematology.org/>
- ❑ Orphanet – portal for rare diseases and orphan drugs, <https://www.orpha.net/>
- ❑ National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- ❑ International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), <https://www.isth.org/>
- ❑ GIN (Guidelines International Network) - www.g-i-n.net/
- ❑ <https://www.tripdatabase.com>
- ❑ PubMed - www.pubmed.gov (zastosowano słowa kluczowe dotyczące wnioskowanej populacji i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: Type I plg deficiency, Hypoplasminogenemia, Plasminogen deficiency, guideline, recommendation, consensus.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących terapii przedmiotowej jednostki chorobowej.

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających plazminogen w leczeniu wrodzonego niedoboru plazminogenu typu I. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.07.2026 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z wrodzonym niedoborem plazminogenu typu I.

Interwencja: plazminogen dożylny.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania plazminogenu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 8.1 do niniejszego opracowania.

4.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 3 pierwotne badania:

- 2002C011G / NCT02690714 (Shapiro 2018, Shapiro 2023, Shapiro 2026);
- 2002C018G / NCT03642691 (Shapiro 2025);
- Thibaudeau 2025

Dodatkowo przedstawiono opisy przypadków dotyczące populacji pediatrycznej:

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących ocenianej technologii medycznej.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodologia	Populacja	Punkty końcowe
Shapiro 2018 / Shapiro 2023 / Shapiro 2026 Badanie: 2002C011G / NCT02690714 Publikacje odnoszące się do badania: • Shapiro_2018 – analiza pośrednia po ≥12 tygodniach leczenia. • Shapiro_2023 – analiza końcowa badania do maksymalnie 124 tygodni. • Shapiro_2026 – streszczenie prostym językiem publikacji Shapiro_2023; nie stanowi odrębnego badania klinicznego. <u>Źródło finansowania:</u>	<u>Cel badania:</u> Ocena skuteczności, farmakokinetyki i bezpieczeństwa dożylniej terapii zastępczej ludzkim plazminogenem, human-tvmh / human Glu-plasminogen, u dzieci i dorosłych z niedoborem plazminogenu typu 1 / hipoplazminogenemią. W analizie pośredniej oceniano zwiększenie minimalnej aktywności plazminogenu o co najmniej bezwzględne 10% powyżej wartości wyjściowej po 12 tygodniach oraz poprawę objawów klinicznych. W analizie końcowej oceniano wpływ terapii na klinicznie widoczne lub mierzalne zmiany po 48 tygodniach leczenia oraz utrzymanie efektu do maksymalnie 124 tygodni. <u>Intwencja:</u> Plasminogen, human-tvmh / human Glu-plasminogen podawany dożylnie w dawce 6,6 mg/kg. Wlew trwał 10–30 minut. W początkowych segmentach lek podawano co 2–4 dni, a odstępy ustalano na podstawie indywidualnych profili farmakokinetycznych, w tym aktywności plazminogenu w stężeniu minimalnym. Po pierwszych 12 tygodniach badacze mogli modyfikować częstość dawkowania na podstawie odpowiedzi klinicznej i aktywności plazminogenu. <u>Inne:</u> Wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, jednoramienne badanie fazy 2/3 z powtarzanym	<u>Dane demograficzne:</u> W analizie pośredniej Shapiro 2018 uwzględniono 14 pacjentów, w tym 5 dzieci i 9 dorosłych; mediana wieku w populacji łącznej wynosiła 24,0 lata, zakres 5–42 lata. W analizie końcowej Shapiro 2023 uwzględniono 15 pacjentów, w tym 6 dzieci i 9 dorosłych; mediana wieku wynosiła 24,0 lata, zakres 4–42 lata. W badaniu końcowym 12 pacjentów pochodziło z ośrodka w USA, a 3 z ośrodka w Norwegii. <u>Kryteria włączenia:</u> Dzieci w wieku 2–17 lat oraz dorośli w wieku 18–80 lat, z udokumentowanym wywiadem zmian i objawów zgodnych z rozpoznaniem wrodzonego niedoboru plazminogenu oraz aktywnością plazminogenu ≤45%. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci, którzy otrzymali egzogeny plazminogen, w tym plazminogen okulistyczny lub dożylny, laboratoryjny plazminogen, świeżo mrożone osocze lub plazminogen ludzki, w ciągu 2 tygodni przed wizytą przesiewową. <u>Liczebność populacji:</u> Analiza pośrednia: 14 pacjentów, którzy otrzymali ≥12 tygodni leczenia i byli kwalifikowalni do oceny punktów końcowych. Analiza końcowa: 15 pacjentów, którzy ukończyli leczenie do maksymalnie 124 tygodni.	<u>Pierwszorzędowe:</u> W analizie pośredniej: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelową minimalną aktywność plazminogenu, zdefiniowaną jako zwiększenie indywidualnej minimalnej aktywności plazminogenu o co najmniej bezwzględne 10% powyżej wartości wyjściowej w co najmniej 3 pomiarach w okresie 12 tygodni. Sukces pierwszorzędnego punktu końcowego zdefiniowano jako osiągnięcie tego celu przez co najmniej 80% pacjentów podlegających ocenie. W analizie końcowej: ogólny sukces kliniczny w zakresie liczby i wielkości zmian ocenianych za pomocą fotografii lub innych metod obrazowania, zależnie od zajętego narządu, albo zmiany funkcji zajętego narządu po 48 tygodniach leczenia. Ogólny sukces kliniczny zdefiniowano jako uzyskanie przez co najmniej 50% pacjentów z widocznymi lub innymi mierzalnymi zmianami co najmniej 50% poprawy liczby lub wielkości zmian albo funkcji zajętego narządu względem wartości wyjściowej. <u>Drugorzędowe:</u> Ogólny sukces kliniczny w 12. tygodniu; zmiana liczby i wielkości zmian ocenianych fotograficznie lub innymi metodami obrazowania; wyniki skali Clinical Global

Badanie	Metodologia	Populacja	Punkty końcowe
Prometic Biotherapeutics Inc.	dawkowaniem i 21-dniowym okresem przesiewowym. Badanie obejmowało trzy segmenty: pojedynczą dawkę do oceny farmakokinetyki, 12-tygodniowy segment wielokrotnego dawkowania oraz przedłużone leczenie do 48 tygodni lub dłużej. Publikacja z 2018 r. przedstawia analizę pośrednią 14 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 12 tygodni leczenia; publikacja z 2023 r. opisuje końcowe dane 15 pacjentów leczonych do maksymalnie 124 tygodni.		Impression–Improvement; ocena jakości życia oraz ocena bezpieczeństwa.
Shapiro 2025 Badanie: 2002C018G / NCT03642691 Publikacja odnosząca się do badania: Shapiro_2025 – długoterminowe badanie podtrzymujące u pacjentów wcześniej leczonych w badaniu pivotal lub protokołach expanded access. Źródło finansowania: Kedrion Biopharma, Inc.	Cel badania: Ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności dożylnego zastępczej koncentratem plazminogenu u pacjentów z niedoborem plazminogenu typu 1. Interwencja: Dożylny koncentrat plazminogenu w dawce 6,6 mg/kg. Początkowa częstość podawania wynosiła co 3–7 dni, a każda infuzja trwała 10–30 minut i była wykonywana w domu lub podczas wizyt w ośrodku badawczym. Częstość dawkowania dostosowywano na podstawie odpowiedzi klinicznej, minimalnej aktywności plazminogenu oraz dostępności badanego produktu. Inne: Długoterminowe badanie z powtarzanym dawkowaniem prowadzone w USA u dorosłych i pediatrycznych pacjentów z PLGD-1, którzy wcześniej ukończyli wizytę końcową w badaniu pivotal fazy 2/3 2002C011G / NCT02690714 lub w programach expanded access. Badanie prowadzono w trzech lokalizacjach w USA: Kalifornii, Indianie i Tennessee, od września 2018 r. do kwietnia 2022 r. Leczenie kontynuowano do momentu zatwierdzenia przez FDA produktu Ryplazim jako licencjonowanego dożylnego koncentratu plazminogenu.	Dane demograficzne: W badaniu długoterminowym oceniono 12 uczestników, w tym 8 osób kontynuujących udział po badaniu pivotal oraz 4 osoby leczone wcześniej w ramach protokołów expanded access. W momencie włączenia do badania pivotal lub expanded access wiek uczestników wynosił od 16 miesięcy do 39 lat; populacja obejmowała 8 uczestniczek i 4 uczestników, w tym dzieci i dorosłych. Kryteria włączenia: Ukończenie wizyty końcowej w poprzednim badaniu klinicznym z dożylnym koncentratem plazminogenu, tj. w badaniu pivotal fazy 2/3 albo w protokołach expanded access, oraz wcześniejsze otrzymywanie 6,6 mg/kg plazminogenu co 1–7 dni. Liczebność populacji: Do badania długoterminowego włączono 12 uczestników. Autorzy podali, że podczas całego programu rozwoju klinicznego, obejmującego badania fazy 1 i 2/3, expanded access oraz compassionate use, dożylnym koncentratem plazminogenu leczono łącznie 29 uczestników.	Pierwszorzędowe: Ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności dożylnego koncentratu plazminogenu u pacjentów z PLGD-1. Drugorzędowe: Występowanie nowych lub nawrotowych zmian drzewiastych w trakcie leczenia, wpływ zmian częstości dawkowania na kontrolę zmian, czas i całkowitą ekspozycję na lek, liczbę infuzji, pomiary aktywności/stężenia plazminogenu oraz bezpieczeństwo, w tym zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, reakcje związane z infuzją, obecność neutralizujących przeciwciał przeciw plazminogenowi, zgony oraz zdarzenia prowadzące do trwałego odstawienia leku.

Badanie	Metodologia	Populacja	Punkty końcowe
Thibaudeau 2025 <i>HTRS2025.P1.15 – Compassionate Use Treatment of Type 1 Plasminogen Deficiency Patients with Intravenous Plasminogen Replacement Therapy</i> Źródło finansowania: Kedrion S.p.A, Kedrion Biopharma Inc.;	<u>Cel badania:</u> Opis bezpieczeństwa i skuteczności plasminogen, human-tvmh u pacjentów z niedoborem plazminogenu typu 1 leczonych poza formalnym programem rozwoju klinicznego. Compassionate use zapewniano pacjentom o wyjątkowej potrzebie terapeutycznej, którzy nie spełniali kryteriów włączenia do badania fazy 2/3 lub programu expanded access w USA. <u>Interwencja:</u> Dożylna terapia zastępcza plasminogen, human-tvmh, czyli osoczopochodny ludzki koncentrat Glu-plazminogenu opracowany jako substytucja plazminogenu u pacjentów z PLGD-1. Schemat dawkowania i długość leczenia dostosowywano według uznania lekarza na podstawie początkowej prezentacji klinicznej i odpowiedzi na leczenie. Dawka wynosiła 6,6 mg/kg, o ile nie wskazano inaczej. <u>Inne:</u> Abstrakt konferencyjny dotyczący programu compassionate use u pacjentów z PLGD-1.	<u>Dane demograficzne:</u> W ramach compassionate use leczono 14 pacjentów z PLGD-1. Pięciu pacjentów było wcześniej leczonych w badaniu fazy 2/3 (3 w Norwegii, 1 w Kanadzie, 1 w Wielkiej Brytanii), lecz nie mogło kontynuować leczenia w długoterminowym badaniu prowadzonym wyłącznie w USA. Dziewięciu dodatkowych pacjentów leczono wyłącznie w trybie compassionate use: 5 w Niemczech, 3 w Wielkiej Brytanii i 1 w Izraelu. <u>Kryteria włączenia/wyłączenia:</u> W abstrakcie nie przedstawiono formalnej listy kryteriów włączenia i wyłączenia. Podano, że compassionate use stosowano u pacjentów z wyjątkową potrzebą terapeutyczną, którzy nie spełniali kryteriów włączenia do pivotalnego badania fazy 2/3 lub programu expanded access w USA. <u>Liczebność populacji:</u> 14 pacjentów z PLGD-1 leczonych w ramach compassionate use; mediana czasu leczenia wyniosła 23,4 miesiąca, a skumulowana ekspozycja 28 pacjentolat.	<u>Pierwszorzędowe:</u> Ocena bezpieczeństwa i skuteczności plasminogen, human-tvmh u pacjentów leczonych poza formalnym programem rozwoju klinicznego. <u>Drugorzędowe:</u> Ustąpienie lub poprawa zmian drzewiastych, tolerancja leczenia, występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych, mediana czasu leczenia oraz skumulowana ekspozycja.

4.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Badania Kliniczne

2002C011G / NCT02690714 (Shapiro 2018, Shapiro 2023, Shapiro 2026)

Skuteczność kliniczna – analiza końcowa

W analizie końcowej badania, obejmującej 15 pacjentów, 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. W badaniu oceniano zarówno zmiany widoczne klinicznie, m.in. w obrębie spojówek i dziąseł, jak i zmiany niewidoczne w rutynowym badaniu przedmiotowym, oceniane metodami obrazowymi lub czynnościowymi, obejmujące m.in. nozdrza, oskrzela, jamę brzuszną, nerki, jelito grube, macicę, szyjkę macicy i pochwę.

Spośród **32 widocznych zmian** obecnych na początku badania wszystkie odpowiedziały na leczenie do 48. tygodnia: **25/32 zmian uległo całkowitemu ustąpieniu**, a **4/32 zmiany uległy poprawie**; 3 zmiany oceniono jako niezmienione w 48. tygodniu, przy czym wcześniej wykazywały poprawę do 36. tygodnia. Mediana czasu do całkowitego ustąpienia zmian, które całkowicie się wycofały, wynosiła **8 tygodni**. W publikacji Shapiro 2026 podsumowano ten wynik jako całkowite ustąpienie **25 z 32 widocznych zmian** oraz poprawę pozostałych **7 z 32 widocznych zmian**.

Spośród **15 niewidocznych zmian** obecnych na początku badania 12 było ocenianych klinicznie przez badaczy. Do 48. tygodnia leczenia wszystkie oceniane niewidoczne zmiany odpowiedziały na terapię: **9/12 zmian uległo całkowitemu ustąpieniu**, a **3/12 zmiany uległy poprawie**. Zgodnie z podsumowaniem Shapiro 2026, po 48 tygodniach leczenia plazminogenem, human-tvmh całkowicie ustąpiło **9 z 12 ocenianych niewidocznych zmian**, a pozostałe **3 z 12 zmian** uległy poprawie.

W trakcie 48 tygodni leczenia nie obserwowano nawrotu ani powstawania nowych widocznych zmian u żadnego pacjenta, w tym również u pacjentów, którzy nie mieli aktywnych zmian na początku badania. Podobnie, do 48. tygodnia nie odnotowano nawrotu ani powstania nowych niewidocznych zmian. W okresie przedłużonego leczenia po 48. tygodniu większość pacjentów utrzymywała lub dalej poprawiała odpowiedź kliniczną; w jednym przypadku u dziecka rozwinęła się nowa zmiana w oku między 48. a 60. tygodniem przy wydłużonym odstępie dawkowania, która ustąpiła po czasowym zwiększeniu częstości podań.

Wyniki analizy pośredniej Shapiro 2018

W analizie pośredniej Shapiro 2018 uwzględniono 14 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 12 tygodni leczenia i byli kwalifikowalni do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego oraz punktów drugorzędowych. W analizie tej wszyscy pacjenci osiągnęli docelowy wzrost minimalnej aktywności plazminogenu o co najmniej bezwzględne 10% powyżej wartości wyjściowej w trakcie pierwszych 12 tygodni terapii.

W analizie pośredniej oceniano **23 klinicznie widoczne zmiany** w obrębie spojówek i dziąseł. Wszystkie widoczne zmiany uległy ustąpieniu lub poprawie do 12. tygodnia leczenia: do 4. tygodnia **12 zmian ustąpiło**, a **9 uległo poprawie**; do 8. tygodnia **15 zmian ustąpiło**, a **7 uległo poprawie**; do 12. tygodnia **18 zmian ustąpiło**, a **5 uległo poprawie**. Ponadto u 3 pacjentów obserwowano 8 manifestacji nieprawidłowego gojenia ran, takich jak trądzik, rany, blizny oraz brodawki dłoniowe lub podeszwowe; 6 z tych manifestacji uległo poprawie do 4. tygodnia, a wszystkie 8 do 12. tygodnia.

W analizie pośredniej 7 pacjentów miało łącznie 10 niewidocznych zmian na początku badania, obejmujących m.in. nosogardło, oskrzela, nerki, jelito grube, szyjkę macicy i pochwę. Spośród zmian ocenionych przez badaczy wszystkie uległy ustąpieniu lub poprawie do 24. tygodnia leczenia. U pacjentki z przewlekłymi zmianami oskrzelowymi wykazano poprawę FEV1 o ponad 75% między wartością wyjściową a ocenami w 4., 8. i 12. tygodniu leczenia. W analizie pośredniej nie obserwowano nowych zmian ani nawrotów zmian do daty odcięcia danych.

Ocena globalna i jakość życia

W analizie końcowej wyniki w skali **Clinical Global Impression–Improvement (CGI-I)** wskazywały na znaczną lub bardzo znaczną poprawę u wszystkich pacjentów do 48. tygodnia leczenia, a wartości te były obserwowane już od 8. tygodnia. Jakość życia oceniana w badaniu była poprawiona lub utrzymana u wszystkich z wyjątkiem jednego pacjenta do 48. tygodnia leczenia; u jednego pacjenta odnotowano spadek wyniku o 1 punkt względem wartości wyjściowej. W publikacji Shapiro 2026 podsumowano, że wszyscy uczestnicy wykazywali ogólną

poprawę PLGD-1 po 48 tygodniach leczenia, a z wyjątkiem jednego uczestnika jakość życia była utrzymana lub poprawiona.

Bezpieczeństwo

W analizie końcowej wszyscy 15 pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę plazminogenu, human-tvmh. Mediana podanej dawki w całej populacji wynosiła **6,4 mg/kg**, przy planowanej dawce docelowej 6,6 mg/kg. Leczenie trwało od 48 do 124 tygodni, a **9/15 pacjentów (60%)** otrzymywało lek przez co najmniej 108 tygodni.

W badaniu nie odnotowano zgonów ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia badanego leku. U **3/15 pacjentów (20%)** wystąpiły łącznie 4 ciężkie zdarzenia niepożądane, które według oceny badacza nie były związane z badanym lekiem. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne; w publikacji wskazano, że **92% zdarzeń niepożądanych** u dzieci i dorosłych miało łagodne nasilenie. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały m.in. zapalenie nosogardła, ból głowy, ból gardła, biegunka, kaszel, ból w nadbrzuszu, nudności, gorączka i wodnisty wyciek z nosa.

Zdarzenia związane z infuzją odnotowano u **9/15 pacjentów**, przy czym u jednego pacjenta konieczne było czasowe przerwanie terapii na 9 dni z powodu możliwej reakcji na lek; po wznowieniu leczenia w tej samej dawce i przy tym samym odstępie dawkowania wcześniejsze objawy nie nawróciły. W badaniu nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych z reakcjami nadwrażliwości typu alergicznego, złuszczeniem tkanek ani przeniesieniem czynników zakaźnych.

Przeciwciała przeciw plazminogenowi wykryto w 5 potwierdzonych próbkach od 3 pacjentów. Autorzy wskazali, że nie obserwowano istotnego zmniejszenia docelowej aktywności plazminogenu, pogorszenia odpowiedzi klinicznej ani zdarzeń niepożądanych korelujących z pojawieniem się przeciwciał, co sugerowało, że nie były to przeciwciała neutralizujące. U **5/15 pacjentów (33%)** wystąpiły zdarzenia krwawienia; wszystkie miały łagodne nasilenie i krótki czas trwania, większość mogła być związana z fizjologiczną aktywnością leku towarzyszącą ustępowaniu zmian chorobowych.

Jedna pacjentka zaszła w ciążę w trakcie badania. Miała wcześniej udokumentowaną nieplodność związaną z obecnością pseudobłon w macicy i jajowodach; zmiana w macicy uległa poprawie po 8 tygodniach leczenia i ustąpiła w 12. tygodniu. Ciążę potwierdzono w 21. tygodniu badania po otrzymaniu 41 dawek plazminogenu; pacjentka kontynuowała leczenie przez całą ciążę i urodziła zdrowe dziecko.

2002C018G / NCT03642691 (Shapiro 2025)

Populacja i ekspozycja na leczenie

W momencie włączenia do badania pivotal lub programu expanded access wiek uczestników wynosił od **16 miesięcy do 39 lat**; populacja obejmowała 8 dzieci i 4 dorosłych. Dwie osoby włączone do badania pivotal nie miały zmian chorobowych, natomiast pozostali pacjenci mieli zmiany w wielu lokalizacjach anatomicznych, obejmujących m.in. oczy, dziąsła, układ moczowo-płciowy, układ oddechowy, ośrodkowy układ nerwowy i jelito grube. U dwóch uczestników zmiany w układzie oddechowym uznano za zagrażające życiu.

W momencie rozpoczęcia badania długoterminowego wszystkie zmierzone zmiany chorobowe ustąpiły lub uległy poprawie względem stanu wyjściowego z poprzedniego badania. Czas leczenia w badaniach poprzedzających był zmienny, z medianą **27 miesięcy** i zakresem **3–46 miesięcy**. W samym badaniu długoterminowym 12 uczestników otrzymywało dożylny koncentrat plazminogenu przez medianę **41 miesięcy** (zakres: **25–42 miesięcy**). Po uwzględnieniu ekspozycji z badań początkowych i badania długoterminowego łączna mediana ekspozycji wyniosła **68 miesięcy** (zakres: **28–71 miesięcy**).

W badaniu długoterminowym mediana liczby infuzji na uczestnika wynosiła **172** (zakres: **88–331**), co odpowiadało medianie oraz średniej ok. **5 infuzji miesięcznie** (zakres: **2–8 infuzji miesięcznie**). Łącznie w badaniu podano **2165 infuzji** dożylnego koncentratu plazminogenu.

Dawkowanie i dostosowanie schematu leczenia

Uczestnicy otrzymywali dożylny koncentrat plazminogenu w dawce **6,6 mg/kg**. W okresie badania długoterminowego częstość leczenia podtrzymującego wahała się od dawkowania **co 3 dni** do dawkowania **co 15 dni**. W części przypadków wynikało to z opóźnień w wytwarzaniu badanego produktu i przejściowo ograniczonej dostępności leku. Dane te podkreślają znaczenie indywidualizacji częstości dawkowania oraz wpływ wydłużenia odstępów między dawkami na ryzyko nawrotu zmian u części pacjentów.

Skuteczność kliniczna

W trakcie badania długoterminowego **nie obserwowano nowych ani nawrotowych zmian drzewiastych u uczestników, którzy mogli przestrzegać przepisanego schematu leczenia**. Przejściowe zaburzenia dostępności leku i wynikające z nich wydłużanie odstępów między dawkami wiązały się z nawrotem zmian

u części pacjentów. Nawroty wystąpiły u **4/12 uczestników**, w tym u 2 dorosłych i 2 dzieci; zmiany ustępowały szybko po powrocie do przepisanego schematu dawkowania.

Pomimo zmian częstości dawkowania stabilny przebieg kliniczny utrzymało **8/12 uczestników (66,7%)**, co sugeruje, że u części pacjentów możliwe było wydłużenie odstępów między dawkami bez nawrotu zmian. Jednocześnie wystąpienie nawrotów u pozostałych pacjentów po wydłużeniu odstępów wskazuje, że potrzeby terapeutyczne są zróżnicowane i wymagają indywidualnego dostosowania schematu leczenia.

W okresie leczenia dożylnym koncentratem plazminogenu trzech uczestników poddano procedurom chirurgicznym lub inwazyjnym: tympanomastoidectomii z powodu perforacji błony bębenkowej, bronchoskopii sztywnej i giętkiej oraz lumpektomii. Częstość dawkowania była czasowo zwiększana w celu zapewnienia lepszej osłony terapeutycznej. Procedury te nie prowadziły do pojawienia się nowych ani nawrotowych zmian chorobowych.

Bezpieczeństwo

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.

Pięciu uczestników zgłosiło łącznie **5 ciężkich zdarzeń niepożądanych**, które według oceny badacza nie były związane z badanym lekiem. Zdarzenia te obejmowały 3 przypadki COVID-19, 1 przypadek lewostronnego odmiedniczkowego zapalenia nerek i zapalenia moczowodu oraz 1 przypadek dysfunkcji port-a-cath.

Łącznie zgłoszono **93 zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia**. Mediana liczby zdarzeń na uczestnika wynosiła **6** (zakres: **1–25**). Większość zdarzeń miała łagodne nasilenie: **70/93 zdarzeń (75%)** zaklasyfikowano jako łagodne, a **8/12 uczestników (67%)** doświadczało wyłącznie zdarzeń łagodnych lub umiarkowanych. Jeden uczestnik miał dwa incydenty reakcji związanej z infuzją, które ustąpiły po zmianie miejsca podania. Najczęstsze zdarzenia, występujące u co najmniej 3 uczestników, obejmowały: ból brzucha, zakażenie ucha, gorączkę, paciorkowcowe zapalenie gardła oraz zakażenie układu moczowego.

Thibaudeau 2025- abstrakt konferencyjny

Ekspozycja na leczenie

Czas trwania leczenia oraz schemat dawkowania były dostosowywane według uznania lekarza prowadzącego na podstawie początkowej prezentacji klinicznej oraz odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu leczenia wyniosła 23,4 miesiąca, a skumulowana ekspozycja na leczenie wyniosła 28 pacjentolat.

Skuteczność

Skuteczność leczenia w programie compassionate use była podobna do obserwowanej w badaniu rejestracyjnym. U wszystkich pacjentów, z wyjątkiem 1 pacjenta z Niemiec, obserwowano ustąpienie lub poprawę zmian drzewiastych. W abstrakcie nie przedstawiono szczegółowej lokalizacji zmian, czasu do odpowiedzi ani ilościowych danych dotyczących stopnia poprawy dla poszczególnych pacjentów.

Compassionate use umożliwił pacjentom z ciężką, ostrą chorobą i/lub trudnymi do kontrolowania zmianami dostęp do systemowego leczenia plazminogenem, którego celem było zapobieganie długoterminowym następstwom zmian.

Bezpieczeństwo

Pacjenci ogólnie dobrze tolerowali terapię zastępczą plazminogenem. Według autorów bezpieczeństwo leczenia było podobne do obserwowanego w badaniu rejestracyjnym. W abstrakcie opisano 2 ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego, które uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem plazminogenem.

Opisy przypadków

Cerutti-Monteventi 2024

W opisie przypadku uwzględniono 16-miesięcznego chłopca z niedoborem plazminogenu typu 1, u którego choroba ujawniła się jako ciężka, szybko postępująca niewydolność oddechowa w przebiegu zakażenia wirusem paragrypy, początkowo rozpoznana jako stan astmatyczny. Brak odpowiedzi na leczenie metyloprednizolonem, dożylnym salbutamolem i siarczanem magnezu oraz narastająca niewydolność oddechowa doprowadziły do konieczności inwazyjnej wentylacji mechanicznej i zastosowania ECMO. Bronchoskopia wykazała rozlane, gęste czopy śluzowe, głównie w lewym oskrzeli głównym; podanie 20% N-acetylocysteiny oraz rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu pod kontrolą bronchoskopii wiązało się z istotnym rozpuszczeniem bogatych we włókna wydzielin. Po wdrożeniu fizjoterapii klatki piersiowej i wziewnej

N-acetylocysteiny możliwe było zakończenie ECMO w ciągu 24 godzin, a ekstubacja nastąpiła po 3 dniach od pierwszej bronchoskopii diagnostycznej. Rozpoznanie potwierdzono laboratoryjnie na podstawie stężenia plazminogenu 0,3 U/ml (norma 0,8–1,2 U/ml), po czym rozpoczęto leczenie świeżo mrożonym osoczem, a następnie przewlekłą terapię zastępczą ludzkim plazminogenem (Ryplazim).

Nakar 2024

W serii przypadków Nakar 2024 opisano czterech pacjentów z niedoborem plazminogenu typu 1 i ciężkimi zmianami oddechowymi, 3 pediatrycznych i 1 dorosłego, leczonych dożylnym plasminogen, human-tvmh. Manifestacje oddechowe obejmowały m.in. stridor, świszczący oddech, duszność, hipoksemię, hiperkapnię, chrypkę, zmiany w oskrzelach, zwężenie dróg oddechowych, rozstrzenie oskrzeli oraz utrwaloną obturacyjną chorobę płuc. U wszystkich pacjentów po wdrożeniu terapii zastępczej obserwowano zwiększenie aktywności plazminogenu i szybką poprawę lub ustąpienie objawów oddechowych. U jednej pacjentki poprawa stanu oddechowego nastąpiła w ciągu 48 godzin, a w 10. dniu leczenia bronchoskopia wykazała ustąpienie zmian w drogach oddechowych. U drugiego pacjenta leczenie wiązało się z ustąpieniem tachypnoe, hipoksemii i świszczącego oddechu oraz brakiem nawrotu zmian ocznych. U trzeciego pacjenta chrypka ustąpiła w ciągu 4 tygodni, a u pacjentki czwartej FEV1 wzrosła z 1,57 l (46,7% wartości należnej) do 3,07 l (91,4% wartości należnej) w 4. tygodniu leczenia. Długotrwała terapia PLG, trwająca od około 122 do 306 tygodni, była zasadniczo dobrze tolerowana i zapobiegała nawrotom zmian oddechowych. Wczesne rozpoznanie PLGD-1 i wdrożenie skutecznej dożylnej terapii zastępczej plazminogenem może mieć znaczenie ratujące życie u pacjentów z zajęciem dróg oddechowych.

Reschke 2025

W abstrakcie konferencyjnym Reschke 2025 przedstawiono doświadczenia ze stosowaniem dożylnej terapii zastępczej plasminogen, human-tvmh u 17 pacjentów pediatrycznych z niedoborem plazminogenu typu 1, w wieku od 11 miesięcy do 16 lat. Sześciu pacjentów leczono w ramach badania pivotal fazy 2/3, trzech w ramach jednoosobowego programu expanded access w USA, a ośmiu wyłącznie w trybie compassionate use, w tym czterech w Niemczech, trzech w Wielkiej Brytanii i jednego w Izraelu. Schemat dawkowania i długość leczenia dostosowywano według decyzji lekarza prowadzącego na podstawie obrazu klinicznego i odpowiedzi na terapię. Mediana czasu leczenia wyniosła 48 miesięcy, a skumulowana ekspozycja 58 pacjentolat. U wszystkich pacjentów obserwowano ustąpienie lub poprawę zmian drzewiastych. Leczenie było ogólnie dobrze tolerowane; odnotowano jedno ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego, uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem plazminogenem. Autorzy wskazali, że wczesne leczenie PLGD-1 w dzieciństwie może zapobiegać długoterminowym następstwom choroby, a dane z compassionate use uzupełniają formalny program rozwoju klinicznego plazminogenu w tej ultraradziej chorobie.

4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ulotki Ryplazim (FDA)

Przeciwwskazania

Produkt RYPLAZIM jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na plazminogen lub inne składniki produktu RYPLAZIM.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Krwawienie

U pacjentów z niedoborem plazminogenu typu 1 podczas terapii produktem RYPLAZIM może występować krwawienie z aktywnych zmian śluzówkowych związanych z chorobą. W zależności od lokalizacji zmian może się ono manifestować jako krwawienie z przewodu pokarmowego, krwioplucie, krwawienie z nosa, krwawienie z pochwy lub krwiomocz.

Produkt RYPLAZIM może nasilać aktywne krwawienie niezwiązane ze zmianami chorobowymi. U jednego pacjenta z niedawnym wywiadem krwawienia z przewodu pokarmowego z powodu wrzodów żołądka wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego dwa dni po otrzymaniu drugiej dawki produktu RYPLAZIM. Pacjent otrzymywał RYPLAZIM w ramach programu compassionate use w dawce 6,6 mg/kg masy ciała co 2 dni. Badanie endoskopowe wykazało liczne owrzodzenia, w tym jedno aktywnie krwawiące owrzodzenie w pobliżu odźwiernika. Biorąc pod uwagę mechanizm działania plazminogenu w procesie fibrylizacji, możliwe jest, że produkt RYPLAZIM miał udział w przedłużeniu lub nasileniu aktywnego krwawienia.

Produkt RYPLAZIM nie był badany u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia z powodu choroby lub urazu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem RYPLAZIM należy potwierdzić wygojenie zmian lub ran podejrzewanych jako źródło niedawnego krwawienia.

Produkt RYPLAZIM może przedłużać lub nasilać krwawienie u pacjentów ze skazami krwotocznymi albo u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i/lub przeciwplatekcyjne oraz inne leki, które mogą zaburzać prawidłową krzepliwość. Podczas podawania produktu RYPLAZIM pacjentom ze skazami krwotocznymi oraz pacjentom przyjmującym leki przeciwzakrzepowe, przeciwplatekcyjne lub inne leki mogące zaburzać prawidłową krzepliwość należy monitorować pacjentów w trakcie infuzji oraz przez 4 godziny po jej zakończeniu.

Jeżeli u pacjenta wystąpi niekontrolowane krwawienie, zdefiniowane jako jakiekolwiek krwawienie z przewodu pokarmowego lub krwawienie z innej lokalizacji utrzymujące się dłużej niż 30 minut, należy zapewnić pilną pomoc medyczną i natychmiast przerwać stosowanie produktu RYPLAZIM.

Złuszczenie tkanek

Po rozpoczęciu leczenia produktem RYPLAZIM może wystąpić złuszczenie tkanek w miejscach śluzówkowych, ponieważ aktywność plazminogenu jest przywracana do poziomów fizjologicznych i zachodzi fibrynoliza. Zmiany w układzie oddechowym, pokarmowym i moczowo-płciowym mogą ulegać złuszczeniu po leczeniu, co może prowadzić do krwawienia lub niedrożności narządu.

U pacjentów ze zmianami tchawiczno-oskrzelowymi może rozwinąć się niedrożność dróg oddechowych lub krwotok. Należy ściśle monitorować pacjentów z potwierdzoną lub podejrzaną chorobą dróg oddechowych, manifestującą się kaszlem, świszczącym oddechem, dusznością lub zmianami mowy, czyli dysfonią.

Leczenie produktem RYPLAZIM należy rozpoczynać w odpowiednim środowisku klinicznym, z personelem przeszkolonym w zakresie postępowania w drogach oddechowych oraz z łatwo dostępnym sprzętem do wspomagania oddychania. Pacjentów z grupy ryzyka należy monitorować w takim środowisku przez co najmniej 4 godziny po otrzymaniu pierwszej dawki produktu RYPLAZIM.

U pacjentów ze zmianami w układzie pokarmowym i moczowo-płciowym złuszczenie tkanek może powodować: ból, krwawienie lub wydalanie fragmentów tkanek z zajętych układów narządowych. Pacjenci powinni zgłaszać lekarzom utrzymujący się ból brzucha, okolicy lędźwiowej lub miednicy.

Przenoszenie czynników zakaźnych

Ponieważ produkt RYPLAZIM jest otrzymywany z ludzkiego osocza, niesie ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych. Na podstawie skutecznego procesu kwalifikacji dawców i procesów wytwarzania produktu, RYPLAZIM wiąże się z niewielkim ryzykiem przeniesienia chorób wirusowych oraz wariantu choroby Creutzfeldta-Jakoba (vCJD). Istnieje teoretyczne ryzyko przeniesienia choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD). Możliwe jest także, że w produkcie RYPLAZIM mogą być obecne nieznane czynniki zakaźne.

Ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych zmniejszono poprzez badanie dawców osocza pod kątem wcześniejszej ekspozycji na określone wirusy, wykonywanie testów w kierunku obecności określonych aktualnych zakażeń wirusowych oraz włączenie etapów inaktywacji/usuwania wirusów w procesie wytwarzania produktu RYPLAZIM.

Reakcje nadwrażliwości

Podczas stosowania produktu RYPLAZIM mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja. W przypadku reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać stosowanie produktu RYPLAZIM i wdrożyć leczenie zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Przeciwciała neutralizujące

Dotychczas nie zgłaszano tworzenia przeciwciał neutralizujących przeciw plazminogenowi po podaniu produktu RYPLAZIM. Należy monitorować pacjentów pod kątem utraty skuteczności klinicznej, objawiającej się rozwojem nowych lub nawrotowych zmian podczas terapii produktem RYPLAZIM, oraz oznaczać minimalne aktywności plazminogenu w celu potwierdzenia, że uzyskano i utrzymano odpowiednie poziomy aktywności plazminogenu.

Nieprawidłowości laboratoryjne

U pacjentów otrzymujących produkt RYPLAZIM może występować zwiększone stężenie D-dimerów we krwi. Stężenia D-dimerów należy interpretować ostrożnie u pacjentów poddawanych diagnostyce przesiewowej w kierunku żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE), ponieważ podwyższone wartości mogą być związane z fizjologiczną aktywnością produktu RYPLAZIM, czyli fibrynolizą zmian drzewiastych, a nie wskazywać na VTE. U pacjentów otrzymujących produkt RYPLAZIM należy rozważyć inne badania przesiewowe w kierunku VTE, ponieważ stężenia D-dimerów nie będą możliwe do interpretacji.

Działania niepożądane

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.

Doświadczenie z badań klinicznych

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z dwóch jednoramiennych, otwartych badaniach klinicznych oraz programów: expanded access i compassionate use. Łącznie u 29 pacjentów z niedoborem plazminogenu typu 1, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu RYPLAZIM. Pacjenci byli w wieku od 11 miesięcy do 42 lat. Wśród nich było 18 pacjentów pediatrycznych i 11 dorosłych. Piętnaście pacjentek było płci żeńskiej. Dwudziestu ośmiu pacjentów było rasy białej, a jeden pacjent był Azjatą.

W badaniu RYPLAZIM Trial 1 włączono 7 pacjentów, w tym 5 pacjentek, z których 2 było pacjentami pediatrycznymi w wieku od 13 do 15 lat, a 5 było dorosłymi. Pięciu pacjentów otrzymało dwie infuzje: jedną infuzję w dawce 2 mg/kg i jedną infuzję w dawce 6 mg/kg. Dwóch pacjentów otrzymało pojedynczą infuzję w dawce 6 mg/kg. W tym badaniu nie wystąpiły działania niepożądane.

W badaniu RYPLAZIM Trial 2 włączono 15 pacjentów, w tym 11 pacjentek, z których 6 było pacjentami pediatrycznymi w wieku od 4 do 16 lat, a 9 było dorosłymi. Sześciu z 15 pacjentów uczestniczyło w badaniu RYPLAZIM Trial 1. Czas leczenia wynosił od 48 do 124 tygodni. Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt RYPLAZIM w dawce 6,6 mg/kg podawanej co drugi, trzeci lub czwarty dzień przez 48 tygodni.

Do protokołu leczenia długoterminowego włączono 12 pacjentów, w tym 8 pacjentek, z których 8 było pacjentami pediatrycznymi w wieku od 16 miesięcy do 16 lat, a 4 pacjentów było dorosłymi. Ośmiu pacjentów kontynuowało leczenie z badania Trial 2, a 4 pacjentów pochodziło z indywidualnych protokołów expanded access w USA. Wszyscy pacjenci nadal otrzymują produkt RYPLAZIM w dawce 6,6 mg/kg co 2–4 dni.

Czternastu pacjentów, w tym 5 pacjentek, otrzymało produkt RYPLAZIM w ramach programów expanded access. W tej grupie było 8 pacjentów pediatrycznych w wieku od 11 miesięcy do 17 lat oraz 6 dorosłych. Schematy dawkowania dostosowywano na podstawie odpowiedzi klinicznej i wahały się od 6,6 mg/kg co 1–7 dni.

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane u $\geq 10\%$ pacjentów z niedoborem plazminogenu typu 1 (N = 19)

Działanie niepożądane	Liczba pacjentów (%) (N = 19)
Ból brzucha	3 (16%)
Rozszerzenie żołądka / wzdęcie / uczucie wzdęcia	3 (16%)
Nudności	3 (16%)
Zmęczenie	3 (16%)
Ból kończyn	3 (16%)
Krwotok / krwawienie	3 (16%)
Zaparcie	2 (11%)
Suchość w jamie ustnej	2 (11%)
Ból głowy	2 (11%)
Zawroty głowy	2 (11%)
Ból stawów	2 (11%)
Ból pleców	2 (11%)

Immunogenność

W badaniu RYPLAZIM Trial 2 u trzech pacjentów (20%) po leczeniu produktem RYPLAZIM rozwinęły się przeciwciała przeciw plazminogenowi. Porównanie parametrów farmakokinetycznych i/lub minimalnych poziomów aktywności dla tych próbek dodatnich z parametrami ocenianymi albo na początku badania, albo dla próbek ujemnych, sugeruje, że przeciwciała te nie są przeciwciałami neutralizującymi.

Stosowanie w szczególnych populacjach

Stosowanie u dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu RYPLAZIM zostały ustalone u pacjentów pediatrycznych. Stosowanie produktu RYPLAZIM jest poparte dwoma badaniami klinicznymi oraz programami expanded access i compassionate use, które obejmowały 18 pacjentów pediatrycznych w wieku od 11 miesięcy do 17 lat.

4.5. Podsumowanie

Najważniejsze wyniki skuteczności

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 odłączenia 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.

Najważniejsze wyniki bezpieczeństwa

W badaniu 2002C011G / NCT02690714 nie odnotowano zgonów ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia badanego leku. U 3/15 pacjentów (20%) wystąpiły łącznie 4 ciężkie zdarzenia niepożądane, które według oceny badacza nie były związane z badanym lekiem. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne; w publikacji wskazano, że 92% zdarzeń niepożądanych u dzieci i dorosłych miało łagodne nasilenie. Zdarzenia związane z infuzją odnotowano u 9/15 pacjentów.

W badaniu 2002C018G / NCT03642691 podano łącznie 2165 infuzji dożylnego koncentratu plazminogenu. Nie wykryto neutralizujących przeciwciał przeciw plazminogenowi, nie odnotowano zgonów ani zdarzeń prowadzących do trwałego przerwania leczenia. U 5 uczestników zgłoszono łącznie 5 ciężkich zdarzeń niepożądanych, które według oceny badacza nie były związane z badanym lekiem. Łącznie zgłoszono 93 zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia, z czego 70/93 (75%) miało łagodne nasilenie.

W danych z programu compassionate use opisanych w abstrakcie Thibaudeau 2025 leczenie było ogólnie dobrze tolerowane, ale odnotowano 2 ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego, które uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem plazminogenem. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych szczegółów dotyczących tych zdarzeń.

5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

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

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.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 3. Wyniki oszacowań wpływu na budżet finansowania Ryplazim w 1 rocznym horyzoncie czasowym.

1 pacjent	Ilość ampułek na 1 podanie	koszt pojedynczego podania	Koszt rocznej terapii
10 kg	1	17 235,13 zł	2 096 940,91 zł
20 kg	2	34 470,26 zł	4 193 881,81 zł
40 kg	4	68 940,52 zł	8 387 763,63 zł

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).

6. Kluczowe informacje

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 02.06.2026, znak PLD.45340.1192.2026.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 2.06.2026) Minister Zdrowia 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) zlecił zbadanie 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.

Produkt leczniczy Ryplazim nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Dla produktu leczniczego Ryplazim, plasminogen nie wydano dotychczas zgody na refundację

Wytyczne kliniczne

Nie odnaleziono

Wskazanie dowodów naukowych

Najważniejsze wyniki skuteczności

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.

Najważniejsze wyniki bezpieczeństwa

W badaniu 2002C011G / NCT02690714 nie odnotowano zgonów ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia badanego leku. U 3/15 pacjentów (20%) wystąpiły łącznie 4 ciężkie zdarzenia niepożądane, które według oceny badacza nie były związane z badanym lekiem. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne; w publikacji wskazano, że 92% zdarzeń niepożądanych u dzieci i dorosłych miało łagodne nasilenie. Zdarzenia związane z infuzją odnotowano u 9/15 pacjentów.

W badaniu 2002C018G / NCT03642691 podano łącznie 2165 infuzji dożylnego koncentratu plazminogenu. Nie wykryto neutralizujących przeciwciał przeciw plazminogenowi, nie odnotowano zgonów ani zdarzeń prowadzących do trwałego przerwania leczenia. U 5 uczestników zgłoszono łącznie 5 ciężkich zdarzeń niepożądanych, które według oceny badacza nie były związane z badanym lekiem. Łącznie zgłoszono 93 zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia, z czego 70/93 (75%) miało łagodne nasilenie.

W danych z programu compassionate use opisanych w abstrakcie Thibaudeau 2025 leczenie było ogólnie dobrze tolerowane, ale odnotowano 2 ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego,

które uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem plazminogenem. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych szczegółów dotyczących tych zdarzeń.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

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

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).

Uwagi dodatkowe

brak

7. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Cerutti-Monteventi 2024	Cerutti-Monteventi O., Tse S.M., Tilly-Gratton A. Life-Threatening Pulmonary Manifestation of Plasminogen-Deficiency Type I in a 16-Month-Old Boy: A Case Report. Am J Respir Crit Care Med. 2024;209:A6206. .
Nakar 2024	Nakar C., McDaniel H., Parker J.M., Thibadeau K., Thukral N., Shapiro A.D. Case Report: Respiratory lesions successfully treated with intravenous plasminogen, human-tvmh, replacement therapy in four patients with plasminogen deficiency type 1. Frontiers in Pediatrics. 2024;12:1465166. DOI: 10.3389/fped.2024.1465166
Reschke 2025	Reschke M., Nakar C., McDaniel H., Tenbrock K., Parker J., Thibadeau K., Shapiro A. Treatment of pediatric patients with type 1 plasminogen deficiency with intravenous plasminogen replacement therapy. EHA Library. 2025; abstract PF1263; 4159675.
Schuster 2007	Schuster V, Hu" gle B, Tefs K. Plasminogen deficiency. J Thromb Haemost 2007; 5: 2315–22.
Shapiro 2018	Shapiro AD, Nakar C, Parker JM, Albert GR, Moran JE, Thibadeau K, Thukral N, Hardesty BM, Laurin P, Sandset PM. Plasminogen replacement therapy for the treatment of children and adults with congenital plasminogen deficiency. Blood. 2018;131(12):1301–1310.
Shapiro 2023	Shapiro AD, Nakar C, Parker JM, Thibadeau K, Crea R, Sandset PM. Plasminogen, human-tvmh for the treatment of children and adults with plasminogen deficiency type 1. Haemophilia. 2023;29:1556–1564.
Shapiro 2024	Shapiro A.D., Nakar C., How I treat type 1 plasminogen deficiency, Blood (2025) 145 (25): 2954–2965.
Shapiro 2025	Shapiro AD, Thukral N, McDaniel H, Decker RW, Parker JM, Thibadeau K, Nakar C, Lorber J. Safety and Efficacy of Long-Term Treatment of Type 1 Plasminogen Deficient Patients With Intravenous Plasminogen Replacement Therapy. Haemophilia. 2025;31:477–484. DOI: 10.1111/hae.70019.
Shapiro 2026	Shapiro AD, Nakar C, Parker JM, Thibadeau K, Crea R, Sandset PM. Plain language summary: a phase 2/3 study of plasminogen, human-tvmh for the treatment of children and adults with type 1 plasminogen deficiency. Expert Review of Hematology. 2026;19(7):669–680.
Thibadeau 2025	Thibadeau K., Sandset P.M., St-Louis J., Chowdary P., Reschke M., Tenbrock K., Parker J.M. Compassionate Use Treatment of Type 1 Plasminogen Deficiency Patients with Intravenous Plasminogen Replacement Therapy. HTRS2025.P1.15. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2025;9(Suppl. S3):abstract P1.15. DOI: 10.1016/j.rpth.2025.103035.
Pozostałe publikacje	
Ulotka Ryplazim	https://www.fda.gov/media/149806/download

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 23.07.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
11	((IV PLG[Title/Abstract]) OR (Ryplazim[Title/Abstract])) AND (((("Plasminogen Deficiency, Type I" [Supplementary Concept]) OR (Type 1 plasminogen deficiency[Title/Abstract])) OR (PLGD-1[Title/Abstract])) OR ((type 1[Title/Abstract]) AND (plasminogen deficiency[Title/Abstract])))	3
10	((("Plasminogen Deficiency, Type I" [Supplementary Concept]) OR (Type 1 plasminogen deficiency[Title/Abstract])) OR (PLGD-1[Title/Abstract])) OR ((type 1[Title/Abstract]) AND (plasminogen deficiency[Title/Abstract]))	94
9	(type 1[Title/Abstract]) AND (plasminogen deficiency[Title/Abstract])	23
8	type 1[Title/Abstract]	232,079
7	plasminogen deficiency[Title/Abstract]	266
6	PLGD-1[Title/Abstract]	4
5	Type 1 plasminogen deficiency[Title/Abstract]	15
4	"Plasminogen Deficiency, Type I" [Supplementary Concept]	78
3	(IV PLG[Title/Abstract]) OR (Ryplazim[Title/Abstract])	61
2	IV PLG[Title/Abstract]	59
1	Ryplazim[Title/Abstract]	3

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase (data wyszukiwania: 23.07.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	PLGD-1.ab,hw,kf,ti.	14
2	Plasminogen Deficiency.ab,hw,kf,ti.	395
3	type 1.ab,hw,kf,ti.	402370
4	2 and 3	65
5	1 or 4	65
6	IV PLG.ab,hw,kf,ti.	6
7	Ryplazim.ab,hw,kf,ti.	8
8	plasminogen/	10533
9	6 or 7 or 8	10533
10	5 and 9	56

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 23.07.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(plasminogen):ti,ab,kw OR (Ryplazim):ti,ab,kw OR (IV PLG):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5965
#2	(PLGD-1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#3	(Plasminogen Deficiency):ti,ab,kw AND (type 1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19
#4	#3 AND #1	19