



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.