



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 121/2022 z dnia 12 grudnia 2022 roku

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
leczniczego Ztalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna
na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji
pediatrycznej

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku
Ztalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji
w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności 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 z mutacją w genie CDKL5, która skutkuje wczesnym
wystąpieniem wielolekoopornych napadów padaczkowych. W chwili obecnej
ganaksolon jest jedynym lekiem posiadającym zarejestrowane wskazanie
dotyczące napadów padaczkowych u pacjentów mutacją CDKL5.*

Dowody naukowe

*Skuteczność i bezpieczeństwo ganaksolonu w padaczce lekoopornej u pacjentów
z mutacją w genie CDKL5 było oceniane w jednym, podwójnie zaślepionym
badaniu RCT (Knight 20221). Po 17 tygodniach leczenia stwierdzono zmniejszenie
częstości napadów padaczkowych o -30,7% w grupie interwencji i o -6,9%
w ramieniu PLC w stosunku do wartości wyjściowej (pierwszorzędowy punkt
końcowy - różnica istotna statystycznie, $p=0,0036$).*

*W odniesieniu do kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, jakim było
zmniejszenie częstotliwości dużych napadów padaczkowych o $\geq 50\%$ w stosunku
do wartości bazowej różnica między grupami nie osiągnęła istotności
statystycznej (ganaksolon 12/49 (24%), placebo 5/51 (10%), różnica 14,7%, 95%*

CI - -4,7-33,8; $p=0,064$). W związku z hierarchiczną strategią analizy pozostałych z drugorzędowych punktów końcowych (między innymi - zmiana nasilenia choroby wyrażona w skali CGI-I, zmiana w odsetku dni wolnych od napadów padaczkowych), nie testowano statystycznie.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że ganaksolon był dobrze tolerowany. Mniej, niż 5% pacjentów w grupie ganaksolonu, przerwało leczenie z powodu AE. Zdarzenia niepożądane, takie jak senność, gorączka i zakażenie górnych dróg oddechowych, nadmierne wydzielanie śliny i sedacja były częstsze wśród pacjentów w grupie ganaksolonu, niż wśród pacjentów w grupie placebo.

Zgodnie z konsensusem ekspertów (Amin 2022), w leczeniu drgawek w przebiegu padaczki lekoopornej na podłożu mutacji w genie CDKL5, rekomenduje się zastosowanie ganaksolonu. Wskazuje się także na możliwość zastosowania kannabidiolu (Epidyolex). Należy jednakże zauważyć, że epidyolex nie jest zarejestrowany do leczenia napadów padaczkowych u pacjentów z mutacją w genie CDKL5 a ocena jego efektywności była przeprowadzona w jednoramiennym, otwartym badaniu na niewielkiej populacji pacjentów z tą mutacją ($n=20$) (Devinsky, 2018). Skuteczność ACTH, glikokortykosteroidów, wigabatryny, kwasu walproinowego i diety ketogennej jest ograniczona.

Problem ekonomiczny

Koszt pierwszego roku terapii jednego pacjenta, przy założeniu masy ciała równiej 14 kg wynosi od około 162 tys. PLN do 486 tys. PLN (w zależności od dawki). Roczna populacja pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia wynosi od 6 do 16 pacjentów.

Główne argumenty decyzji

Dostępne dane kliniczne wskazują na umiarkowaną efektywność ganaksolonu w leczeniu napadów padaczkowych u pacjentów z mutacją w genie CDKL5. Profil bezpieczeństwa leku był zadowalający.

Wobec bardzo ograniczonej efektywności alternatywnych metod leczenia finansowanie ganaksolonu w ramach importu docelowego Rada uznaje za zasadne.

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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) 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 2022 r., poz. 463), z uwzględnieniem opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgód na refundację nr: WS.4211.2.2022.ZZK „Ztalmy

(ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5(ICD-10: G40.8) w populacji pediatricznej”. Data ukończenia: 09.12.2022 r.