



Rekomendacja nr 116/2026

z dnia 13 sierpnia 2026 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ztalmy (ganaksolon) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 w populacji pediatrycznej

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Ztalmy (ganaksolon) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 w populacji pediatrycznej.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Ztalmy (ganaksolon) był już przedmiotem oceny Agencji. W 2022 roku wydano pozytywną rekomendację w zakresie jego finansowania w ramach importu docelowego w tożsamym do ocenianego wskazaniu. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi (konsensus ekspercki) ganaksolon jest zalecaną opcją terapeutyczną w leczeniu padaczki lekoopornej na podłożu mutacji w genie CDKL5 w populacji pediatrycznej.

Dostępne dowody w postaci badania z randomizacją wskazują na statystycznie istotną różnicę w zakresie zmiany względem wartości początkowych, w częstości występowania dużych napadów motorycznych u pacjentów leczonych ganaksolonem, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (różnica median = -27,1% [95% CI: -47,9; -9,6], $p=0,0036$). W fazie przedłużonej badania, w której wszyscy pacjenci otrzymywali ganaksolon, obserwowano utrzymywanie się efektu terapeutycznego w dłuższym okresie obserwacji, w miesiącach 22–24 mediana redukcji 28-dniowej częstości dużych napadów motorycznych względem wartości wyjściowej wynosiła 48,2% (95% CI: 27,4; 56,1).

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2025 roku lek był sprowadzany dla jednego pacjenta, a koszt netto finansowania terapii szacuje się na ok. 220 tys. PLN. Należy jednak zauważyć, że produkt dawkuje się indywidualnie zgodnie ze schematem wskazanym w ChPL uzależnionym od masy ciała, co skutkuje niepewnością oszacowań kosztów ponoszonych przez płatnika. Według przeprowadzonej analizy wpływu na budżet zakres rocznych wydatków na pacjenta może wynosić od ok. 339 tys. PLN do ok. 1,4 mln PLN.

Wzięto również pod uwagę niezaspokojoną potrzebę medyczną w ocenianej populacji. Produkt leczniczy Ztalmy jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną zarejestrowaną w CDD, a eksperci ankietowani przez Agencję wskazali na brak skutecznych terapii zapewniających trwałą kontrolę napadów u pacjentów z tym rozpoznaniem.

Podsumowując, zebrane w procesie oceny informacje uznano za wystarczające, by uzasadnić dalsze wydawanie zgód na refundację produktu Ztalmy (ganaksolon) w analizowanym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ztalmy (ganaksolon) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 w populacji pediatrycznej, 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 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Padaczka lekooporna z mutacją w genie CDKL5 jest rzadką encefalopatią neurorozwojową spowodowaną patogennymi zmianami w genie CDKL5 i niedoborem funkcjonalnej cyklinozależnej kinazy 5 (CDKL5). Napady drgawek zaczynają się zwykle w ciągu pierwszych trzech miesięcy po urodzeniu i są trudne do kontrolowania za pomocą leków. Ponadto, zaburzenie to charakteryzuje się hipotonią

i korowymi zaburzeniami widzenia, którym mogą również towarzyszyć objawy ze strony przewodu pokarmowego.

Szacuje się, że częstotliwość mutacji w CDKL5 występuje około 1 na 40 000-60 000 urodzeń.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ w ocenianym wskazaniu nie są refundowane żadne produkty lecznicze. Zgodnie z opinią eksperta wśród aktualnie stosowanych technologii wymienia się leki przeciwdrgawkowe i/lub sterydy, kannabidiol, dietę ketogeniczną oraz leczenie neurochirurgiczne.

Ponadto, we wskazaniu pozarejestacyjnym tj. terapii dodanej 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 Lennoxa-Gastauta, zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych, refundowany jest produkt leczniczy Briviact (briwaracetam).

Opis wnioskowanego świadczenia

Ganaksolon jest neuroaktywnym steroidem, który dodatkowo i allosterycznie moduluje receptory kwasu gammaaminomasłowego typu A (GABAA) w OUN. Dokładny mechanizm, za pomocą którego ganaksolon wywiera działanie terapeutyczne w leczeniu napadów drgawkowych związanych z CDD nie jest znany.

Produkt leczniczy Ztalmy jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym napadów padaczkowych związanych z zaburzeniami niedoboru kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDKL5) u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. Leczenie produktem Ztalmy może być kontynuowane u pacjentów w wieku 18 lat i starszych.

Ztalmy (ganaksolon) był przedmiotem oceny Agencji (w tym w ocenie TLI), w 2022 roku uzyskał pozytywną rekomendację w zakresie finansowania w ramach importu docelowego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

W poprzednim opracowaniu (WS.4211.2.2022.ZZK) uwzględniono jedno randomizowane, podwójnie zaślepione wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ganaksolonu względem placebo, u 101 pacjentów w wieku od 2 do 21 lat, z padaczką z genetycznie potwierdzoną mutacją w genie CDKL5 (Knight 2022).

W wyniku aktualizacji przeglądu odnaleziono dwie publikacje dotyczące ww. badania i uwzględniające wyniki dodatkowych punktów końcowych niezwiązanych z drgawkami, tj. obejmujących ocenę snu, zachowania i jakości życia (Downs 2024) oraz wyniki otwartej fazy badania (OLE, obserwacja 24 mies., Olson 2023).

Szczegółowe podsumowanie przeprowadzonego wyszukiwania i wyniki włączonych badań przedstawiono w raporcie analitycznym.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Po zakończeniu 13-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego wykazano statystycznie istotną różnicę w zakresie zmiany częstości występowania poważnych napadów motorycznych w stosunku do wartości wyjściowej, u pacjentów leczonych ganaksolonem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (różnica median = -27,1% [95% CI: -47,9; -9,6]; p=0,0036).

W fazie przedłużonej OLE obejmującej okres obserwacji do 24 mies. (22-24 mies.) wśród 50 pacjentów, mediana redukcji 28-dniowej częstości dużych napadów motorycznych względem wartości wyjściowej wyniosła 48,2% (95% CI: 27,4; 56,1). Odsetek pacjentów z $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% redukcji częstotliwości dużych napadów ruchowych w miesiącach 22-24, w stosunku do wartości wyjściowej wynosił odpowiednio: 66% (33/50 pacjentów), 46% (23/50 pacjentów), 24% (12/50 pacjentów) i 6% (3/50 pacjentów).

W fazie OLE 41 pacjentów (46,6%) zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TEAE). Najczęstszymi były: senność (17,0%), drgawki (11,4%) i zmniejszony apetyt (5,7%).

Leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych przerwało 10 pacjentów (11,4%), najczęściej z powodu zaburzeń układu nerwowego, tj. drgawki u trzech (3,4%), senność u dwóch (2,3%) pacjentów. Wystąpienie poważnego TEAE zostało zaraportowane u 28 z 88 pacjentów (31,8%), w badaniu wystąpił zgon jednego pacjenta (sepsa).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem badania jest krótki okres porównania z randomizacją. Główna ocena skuteczności opierała się na 13-tygodniowej fazie leczenia podtrzymującego. Jendocześnie w otwartej

fazie przedłużonej ostatecznie brała udział mniej liczna grupa pacjentów, terapię przerwało 37 pacjentów, w tym z powodu braku skuteczności (13) i działań niepożądanych (10).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, cena netto, zawierająca marżę hurtową, produktu leczniczego Ztalmy wynosi 11 000,00 zł za 1 butelkę 110 ml.

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 z późn. zm.).

Nie dotyczy.

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

Biorąc pod uwagę oszacowania eksperta ankietowanego przez Agencję populacja docelowa może wynosić ok. 30-40 pacjentów. Zgodnie z danymi za 2025 rok, otrzymanymi w zleceniu MZ dotychczas w ramach importu docelowego wydano 1 zgodę na refundację produktu leczniczego Ztalmy dla 1 pacjenta (16 butelek).

Zgodnie z powyższym szacowany koszt na jednego pacjenta (przy założeniu zużycia 16 butelek) wyniósł 218 380,50 PLN.

Należy zwrócić uwagę, że niepewność wyników zależy głównie od przyjętego dawkowania leku, która zależy od masy ciała pacjenta (odrębne schematy dawkowania dla masy ciała poniżej i powyżej 28 kg).

Oszacowany koszt rocznej terapii lekiem Ztalmy dla płatnika publicznego wynosi od 338 637,22 PLN do 1 407 561,59 PLN w zależności od masy ciała pacjenta i wysokości stosowanej dawki dobowej. Szczegółowe założenia i wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w materiałach analitycznych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku aktualizacji wyszukiwania, nie odnaleziono nowych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w leczeniu padaczki lekoopornej na podłożu mutacji w genie CDKL5. W ramach prac nad poprzednim opracowaniem (nr WS.4211.2.2022.ZZK) odnaleziono dokument obejmujący konsensus ekspertów, zgodnie z którym, w ww. wskazaniu zaleca się zastosowanie ganaksolonu oraz Epidyolexu (zawierającego kannabidiol, CBD).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15 kwietnia 2026 (znak pisma: PLD.45340.808.2026.1.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ztalmy (ganaksolon) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 w populacji pediatrycznej, 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 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska 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.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OTOW.414.3.2026. Ztalmy (ganaksolon) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 w populacji pediatrycznej.
2. 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.