



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ztalmy (ganaksolon)

we wskazaniu:

**padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie
CDKL5 w populacji pediatrycznej**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

OTOW.414.3.2026

Aneks do opracowania: WS.4211.2.2022.ZZK

Data ukończenia: 29.07.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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 tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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 2026 r., poz. 253, 791)

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 2026 r., poz. 253, 791).

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Wytyczne kliniczne	5
3. Opinie ekspertów klinicznych	6
4. Alternatywne technologie medyczne	8
5. Wskazanie dowodów naukowych	9
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	9
5.2. Opis badań włączonych do analizy	9
5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	10
5.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	14
5.5. Podsumowanie	14
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	16
7. Kluczowe informacje	18
8. Źródła	21
9. Załączniki	22
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	22

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461, z późn. zm.) oraz w związku z 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) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr WS.4211.2.2022.ZZK. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2022 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 124/2022 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 (nr w BIP 101/2022). Lek Ztalmy był również zakwalifikowany do analizy w 2024 roku w ramach oceny TLI (Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności), jednak ostatecznie nie znalazł się w wykazie³.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- opinii ekspertów klinicznych;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Produkt leczniczy Ztalmy (ganaksolon, roztwór doustny 50 mg/ml) jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w procedurze centralnej⁴ jednak ze względu na niedostępność w krajowym obrocie ma zostać sprowadzony z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2025 r. poz. 750, z późn. zm.).

³ <https://bip.aotm.gov.pl/tli/8376-wykaz-tli-2024>

⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ztalmy>

2. Wytyczne kliniczne

W dniu 24.07.2026 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2022 r.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2022 r. przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://ptneuro.pl/>, <https://neuroedu.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (<https://ptnd.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Epileptologii (<https://epilepsy.org.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Pediatryczne (<https://ptp.edu.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Academy of Neurology (<https://www.ean.org/>);
 - European Paediatric Neurology Society (<https://www.epns.info/>);
 - Epilepsy Alliance Europe (<https://www.epilepsyallianceeurope.org/>);
- światowe:
 - World Federation of Neurology (<https://wfneurology.org/>);
 - International Child Neurology Association (<https://www.icnapedia.org/>);
 - International League Against Epilepsy (<https://www.ilae.org/>);
- inne:
 - American Academy of Neurology (<https://www.aan.com/>);
 - American Neurological Association (<https://myana.org/>);
 - Child Neurology Society (<https://www.childneurologysociety.org/>);
 - American Epilepsy Society (<https://www.aesnet.org/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie w bazach TRIP Database (<https://www.tripdatabase.com>) i Google Scholar (<https://scholar.google.com>) z zastosowaniem słów kluczowych: „CDKL5-deficiency disorder guidelines” oraz „CDD treatment guidelines”.

Nie odnaleziono nowych wytycznych dotyczących ocenianego wskazania względem wytycznych przedstawionych w poprzednim opracowaniu.

W ramach prac nad poprzednim opracowaniem (nr WS.4211.2.2022.ZZK) odnaleziono dokument rekomendacji ekspertów, oparty na konsensusie delfickim, po przeprowadzeniu przeglądu, zgodnie z którym zaleca się zastosowanie ganaksolonu oraz Epidyolexu (zawierającego kannabidiol, CBD) w leczeniu drgawek w przebiegu padaczki lekoopornej na podłożu mutacji w genie CDKL5 (Amin 2022).

3. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do sześciu ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano jedną opinię. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Szczegóły opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Opinia eksperta klinicznego dotycząca produktu lekowego Ztalmy (ganaksolon) i jego finansowania

Pytanie	dr n. med. Elżbieta Katarzyna Czyżyk Konsultant Wojewódzka w dziedzinie neurologii dziecięcej
Epidemiologia	<u>Obecna liczba chorych w Polsce</u> 40-50 <u>Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce</u> 6-7 <u>Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją</u> 80%
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby	<i>Redukcja częstości napadów uogólnionych drgawkowych (tonicznych, toniczno-klonicznych, klonicznych, mioklonicznych i atonicznych) o $\geq 30\%$, zmniejszenie intensywności i czasu trwania napadów</i> <u>Minimalna istotna kliniczna różnica (jako wartość liczbowa)</u> <i>Zmniejszenie liczby napadów do 5-6 dziennie</i>
Technologie aktualnie stosowane	• <i>Klasyczne leki przeciwdrgawkowe (VPA, LEV, CLB, TPM, VGB, LTG i inne) i/lub sterydy – technologia najtańsza (odsetek pacjentów stosujących: aktualnie – 100%, w przypadku objęcia refundacją Ztalmy – 70%)</i> • <i>Kannabidiol (Epidiolex) – technologia najskuteczniejsza (odsetek pacjentów stosujących: aktualnie – 30-40%, w przypadku objęcia refundacją Ztalmy – 20%)</i> • <i>Dieta ketogeniczna (odsetek pacjentów stosujących: aktualnie – 30-40%, w przypadku objęcia refundacją Ztalmy – 20%)</i> • <i>Leczenie neurochirurgiczne: VNS, kalozotomia, czynnościowa hemisferekтомia (odsetek pacjentów stosujących: aktualnie – 20-30%, w przypadku objęcia refundacją Ztalmy – 10%)</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Zapewnienie dostępności leku i jego refundacja.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Zastosowanie poza wskazaniami wynikającymi z Charakterystyki Produktu Leczniczego.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Być może efekt leczenia ganaksolonem zależy od rodzaju patogennego wariantu genu CDKL5 i w niektórych mutacjach (subpopulacji pacjentów z określoną mutacją) okaże się korzystniejszy.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Analogicznie brak skuteczności może wiązać się z innymi określonymi patogennymi wariantami genu CDKL5.</i>
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>powinna</u> być finansowana ze środków publicznych	<i>Zaburzenia niedoboru kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDKL5) [CDD] należą do najcięższych encefalopatii padaczkowych i rozwojowych u dzieci, napady cechuje wysoka oporność na leczenie klasycznymi, jak i nowymi lekami przeciwdrgawkowymi - brak skuteczności dotychczasowych terapii, po przejściowej poprawie w pierwszym okresie stosowania efekt często słabnie, brak długoterminowej skuteczności. Zastosowanie Ztalmy powoduje istotne zmniejszenie częstości poważnych motorycznych napadów u ponad 30% pacjentów, zmniejszenie ich intensywności i czasu trwania, co wpływa na poprawę funkcjonowania i</i>

Pytanie	dr n. med. Elżbieta Katarzyna Czyżyk Konsultant Wojewódzka w dziedzinie neurologii dziecięcej
	<i>jakości życia pacjentów i ich rodzin/opiekunów. Pozwoli na redukcję liczby leków w politerapii i stosowanych technologii medycznych, co dodatkowo wpłynie na obniżenie kosztów leczenia.</i>
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>nie powinna</u> być finansowana ze środków publicznych	–
Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię	<i>Ganaksolon najprawdopodobniej zastąpi potrzebę kosztownych wielolekowych nieskutecznych terapii, obejmujących zarówno klasyczne leki przeciwdrgawkowe jak i nowe opcje terapeutyczne (kannabidiol, fenfluramina). U niektórych pacjentów być może możliwe będzie zastosowanie ganaksolonu w monoterapii. Częściowo Ztalmy wyeliminuje konieczność leczenia operacyjnego (VNS i paliatywnego) oraz diety ketogennej</i>
Jaki jest średni czas stosowania ganaksolonu w rozpatrywanej populacji pacjentów	<i>Pacjenci z encefalopatią CDKL5 mają padaczkę lekooporną, uwolnienie od napadów jest rzadkie, stąd w przypadku skuteczności ganaksolonu i jego dobrej tolerancji większość pacjentów będzie wymagała leczenia przez całe życie.</i>

4. Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne konsensusu ekspertów uwzględnionego w pierwotnym raporcie WS.4211.2.2022.ZZK zalecają zastosowanie ganaksolonu oraz epidyolexu (zawierającego kannabidiol) w leczeniu drgawek w przebiegu padaczki lekoopornej na podłożu mutacji w genie CDKL5 (Amin 2022).

W swojej opinii ekspertka dr n. med. Elżbieta Czyżyk wśród aktualnie stosowanych technologii medycznych wskazała klasyczne leki przeciwdrgawkowe (VPA, LEV, CLB, TPM, VGB, LTG i inne) i/lub sterydy, kannabidiol (Epidiolex), dietę ketogeniczną oraz leczenie neurochirurgiczne. Ekspertka wskazała również, że ganaksolon może zastąpić stosowanie kannabidiolu i fenfluraminy (szczegóły opinii w rozdz. 3 niniejszej analizy).

Aktualnie produkt lekowy Epidyolex (kannabidiol) jest refundowany u pacjentów napadami padaczkowymi, jednak w innych jednostkach chorobowych, tj. w ramach programów lekowych:

- B.153 – „Leczenie pacjentów z napadami padaczkowymi w przebiegu zespołu stwardnienia guzowego (ICD-10: G40)”,
- oraz B.154.FM. – „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)” (w ramach programu refundowany jest również produkt lekowy Fintepla [fenfluramina]).

Ponadto zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r., w leczeniu encefalopatii padaczkowych uwarunkowanych genetycznie refundowany jest briwaracetam (lek Briviact, wskazanie pozarejestacyjne „terapia dodana 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 Lennox-Gastauta, zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych”). W konsensusie ekspertów Amin 2022 lek ten nie był rozpatrywany do stosowania w CDD, nie był również wskazany przez eksperta (rozdz. 3 niniejszej analizy).

W zleceniu MZ nie zawarto informacji dot. innych produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2022 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających ganaksolon w leczeniu padaczki lekoopornej na podłożu mutacji w genie CDKL5 w populacji pediatrycznej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.07.2026 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia wyszukiwania przyjęto dzień 01.01.2022 r., do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu WS.4211.2.2022.ZZK.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej.

Interwencja: Ztalmy (ganaksolon) zawiesina do sporządzania zawiesiny doustnej 50mg/ml.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ganaksolonu 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 1 do niniejszego opracowania.

5.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono dwie publikacje dotyczące badania Marigold, uwzględnionego w pierwotnym raporcie WS.4211.2.2022.ZZK. Publikacje te stanowią uzupełnienie wyników badania, o wyniki dodatkowych punktów końcowych niezwiązanych z drgawkami (ocena snu, zachowania i jakości życia, Downs 2024) oraz wyniki otwartej fazy badania (OLE, obserwacja 24 mies., Olson 2023).

Tabela 2. Skrótowa charakterystyka badania włączonego do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Marigold (Knight 2022, Olson 2023, Downs 2024, NCT03572933) <u>Źródło finansowania:</u> <u>Marinus Pharmaceuticals</u>	Typ badania: - RCT - randomizacja 1:1 - wieloośrodkowe (39 ośrodków na świecie, 8 krajów) - podwójnie zaślepione - hipoteza - superiority Interwencja: Ganaksolon (dodany do standardowego leczenia przeciwpadaczkowego) Doustnie lub enteralnie 3x dziennie w trakcie jedzenia (dawka max. 63 mg/kg/dzien dla pacjentów o wadze ≤28 kg lub 1800 mg/dzień dla pacjentów o wadze >28 kg (ustalona po 4 tyg i utrzymywana przez 13 tyg.) przez 17 tyg.	Kryteria włączenia: - wiek od 2 do 21 lat (włącznie) - mutacja genu CDKL5 potwierdzona genetycznie - początek napadów przed 1 rokiem życia oraz brak samodzielnego poruszania się do 2 roku życia - brak możliwości kontroli napadów pomimo stosowania 2 lub więcej leków przeciwpadaczkowych (ASM) - co najmniej 16 napadów padaczkowych w ciągu 28 dni (należących do podstawowych typów napadów padaczkowych) - pacjenci na stabilnym schemacie 0-4 leków przeciwpadaczkowym (VNS, dieta ketogeniczna i zmodyfikowana i zmodyfikowana dieta Atkinsa nie wliczają się do tego limitu) Kryteria wykluczenia (wybrane): - Zespół Westa z wzorcem hipsarytmii w EEG lub napady głównie typu „spazmów niemowlęcych”	Pierwszorzędowy: - Mediana zmian procentowych częstości dużych napadów padaczkowych (w ciągu 28 dni) w stosunku do wartości bazowej (%) – po 17 tyg. leczenia – (MMSF, major motor seizure frequency) Pozostałe (wybrane): - Zmniejszenie częstotliwości dużych napadów padaczkowych o ≥ 50% w stosunku do wartości bazowej n/N (%) – po 17 tyg. leczenia - wynik w skali CGI-I w ocenie opiekuna i lekarza – po 17 tyg. leczenia - Zmiana odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych w stosunku do wartości wyjściowej – po 17 tyg. leczenia - wynik w skali <u>CGI-CSID</u> (Clinical Global Impression–Change in Seizure Intensity/Duration, ocean opiekuna); <u>CGI-I</u> (Clinical Global Impression–Improvement w ocenie rodzica lub opiekuna) po 17 tyg. leczenia

	<u>Komparator:</u> • PLC (dodane do standardowego leczenia przeciwpadaczkowego) Roztwór placebo o takim samym wyglądzie i smaku jak ganaksolon, podawany 3x dziennie przez 17 tyg. w trakcie jedzenia (dawka ustalona po 4 tyg. i utrzymywana przez 13 tyg.) <u>Okres leczenia:</u> • I faza kontrolna – 8 tygodni • II faza podstawowa (obserwacja, zbieranie danych bazowych) – 6 tygodni • III faza miareczkowania dawki – 4 tygodnie • IV faza leczenia – 13 tygodni • faza otwarta – możliwość kontynuacji leczenia - 24 mies. (włącznie z 13 tyg. zasadniczej fazy podtrzymującej).	• pozytywny wynik testu na obecność THC (tetrahydrokannabinolu) lub CBD (kannabidiolu) w moczu lub osoczu, z wyjątkiem pacjentów przyjmujących Epidiolex (CBD) <u>Liczba pacjentów</u> Faza zaślepienia – 101 pacj. • ganaksolon n=50 pacj. • PLC n=51 pacj. Wiek: – mediana: 6 lat (zakres: 2-19); – średnia: 7,26 lata (SD: 4,547). Płeć: – mężczyźni: 20,8%; – kobiety: 79,2%. Faza OLE – 88 pacj. <u>Utrata pacjentów z badania:</u> Faza randomizowana • ganaksolon n=2 (dodatkowo 1 pacjenta nie włączono do analizy skuteczności z powodu utraty danych wejściowych dot. nasilenia choroby) • PLC n=4 Faza OLE: Brak skuteczności n=13; Wycofanie zgodny n=12; Zdarzenia niepożądane n=10; Decyzja lekarza n=1; Śmierć n=1 (sepsa; niezwiązana z lekiem)	• ocena zachowania w skali ADAMS (Anxiety, Depression and Mood Scale; miara oparta na ocenie zastępczej (<i>proxy-report measure</i>) służąca do przesiewowej oceny zdrowia psychicznego u osób z niepełnosprawnością intelektualną). • Zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w Kwestionariuszu nawyków związanych ze snem dzieci (Children's Sleep Habit Questionnaire, CSHQ). • Zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w skalach jakości życia QI-Disability (Quality of Life Inventory-Disability). • Zdarzenia niepożądane <u>Faza OLE</u> • procentowa zmiana MMSF w stosunku do wartości bazowej oceniana w 3 mies. interwałach • występowanie MMS (obejmuje obustronne napady toniczne), uogólnione napady toniczno-kloniczne, obustronne napady kloniczne, napady atoniczne/napady z upadkiem lub napady ogniskowe przechodzące w obustronne napady toniczno-kloniczne. • odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej 25%, 50%, 75% oraz 100% redukcję częstości występowania napadów pierwotnych względem wartości wyjściowej w 3-mies. interwałach, • oceny CGI w 116. Tygodniu • zdarzenia niepożądane
--	--	---	--

5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Podsumowanie wyników głównej fazy badania Marigold przedstawionych w raporcie WS.4211.2.2022.ZZK

Klinicznie istotnym punktem końcowym był pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęty w badaniu Marigold (Knight 2022) tj. mediana zmian procentowych częstości dużych napadów padaczkowych (w ciągu 28 dni) w stosunku do wartości bazowej (%) po 17 tygodniach leczenia. Zaobserwowano zmniejszenie częstości napadów padaczkowych o -30,7% w grupie interwencji i o -6,9% w ramieniu PLC w stosunku do wartości wyjściowej. Mediana różnic między grupami wyniosła -27,1% (95% CI: -47,9; -9,6). Wynik był istotny statystycznie ($p=0,0036$).

W ramach badania przeprowadzono również ocenę drugorzędowych punktów końcowych:

- zmniejszenie częstotliwości dużych napadów padaczkowych o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości bazowej po 17 tygodniach leczenia (brak istotnych statystycznie różnic);
- zmiana nasilenia choroby wyrażona w skali CGI-I (tj. wykorzystywanej w psychiatrii skali służącej do oceny ciężkości choroby, poprawy i odpowiedzi na leczenie) - brak istotnych statystycznie różnic;
- mediana zmiany w odsetku dni wolnych od napadów padaczkowych w stosunku do wartości wyjściowej po 17 tygodniach leczenia (brak istotnych statystycznie różnic);
- zmiana nasilenia choroby oceniana przez lekarza (wyrażone w skali CGI-I) oraz rodziców i opiekunów (wyrażone w skali CGI-I, CGI-CSID, CGI-CA, CGI-C) – istotną statystycznie różnicę w poprawie stanu zdrowia na korzyść ganaksolonu odnotowano jedynie w skali CGI-CSID na podstawie oceny rodziców i opiekunów.

Badanie wykazało, że ganaksolon był ogólnie dobrze tolerowany. Odsetek pacjentów, u których zmniejszono dawkę lub tymczasowo odstawiono z powodu działań niepożądanych (AEs), był podobny pomiędzy grupami - 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. Podczas fazy zaślepionej badania nie odnotowano zgonów.

Badanie Marigold – punkty końcowe niezwiązane z drgawkami (Downs 2024)

Skorygowane wyniki podskal ADAMS (Skala Lęku, Depresji i Nastroju) po 17 tyg. leczenia, z wyjątkiem domeny „Obniżonego nastroju”, były niższe w grupie ganaksolonu, co wskazuje na mniejszą liczbę problemów behawioralnych. Efekty były statystycznie istotne dla podskali „Maniakalne/nadaktywne” (wielkość efektu = 1,27, 95% CI: 2,38; 0,16, $p = 0,025$) oraz dla podskali „Zachowanie kompulsywne” (wielkość efektu = 0,58, 95% CI: -1,14; 0,01, $p = 0,046$). Wyniki podskali „Obniżonego nastroju” były zwiększone, jednak różnica była nieistotna statystycznie (wielkość efektu = 0,82, 95% CI: -0,22; 1,86, $p = 0,122$). Wartości wielkości efektu d Cohena dla ww. podskal mieściły się między małym a średnim efektem.

Wyniki senności w ciągu dnia były podobne w grupach ganaksolonu i placebo (wielkość efektu = 0,65, 95% CI: -0,44; 1,74, $p = 0,245$).

Całkowity wynik QI-Disability po leczeniu był o 2,64 (95% CI -1,74; 7,02) punktu wyższy w grupie ganaksolonu. Wyniki podskal były wyższe w grupie ganaksolonu po leczeniu, z wyjątkiem niewielkiego zmniejszenia wyniku domeny „Negatywne emocje”, ale w żadnej podskali efekt nie był statystycznie istotny. Wartości wielkości efektu d Cohena sugerowały małe efekty dla podskal „Interakcje społeczne”, „Czas wolny i aktywność na świeżym powietrzu” oraz „Niezależność”, a także dla wyniku całkowitego.

Tabela 3. Efekty leczenia w zakresie wyników pozanapadowych (Downs 2024)

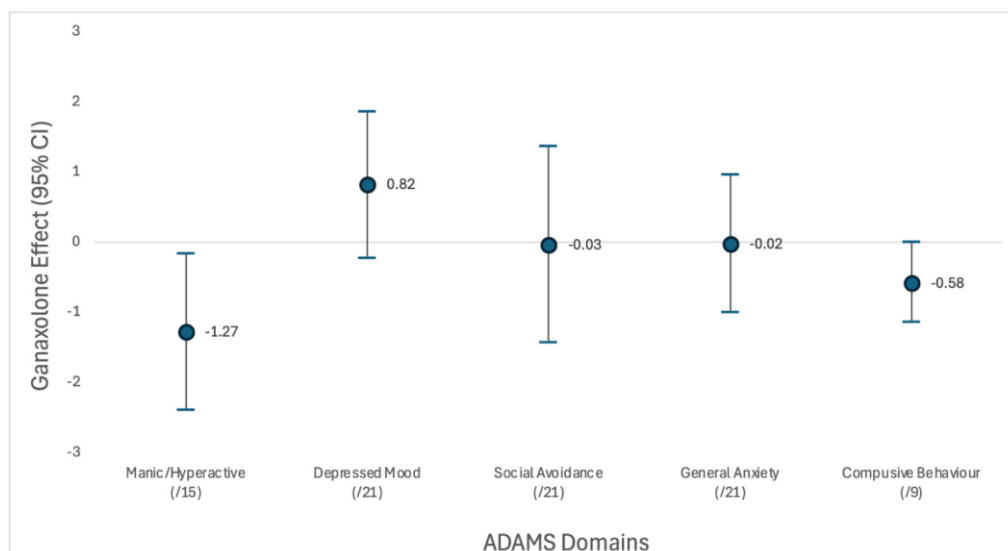
Skala/kwestionariusz	Wielkość efektu ^a	95% CI	d Cohen's ^b	wartość p
ADAMS^c				
Maniakalne/nadaktywne (/15)	-1,27	-2,38; -0,16	0,32	0,025
Obniżony nastrój (/21)	0,82	-0,22; 1,86	0,24	0,122
Unikanie społeczne (/21)	-0,03	-1,43; 1,37	0,01	0,968
Ogólny lęk (/21)	-0,02	-0,99; 0,96	0,01	0,970
Zachowanie kompulsywne (/9)	-0,58	-1,14; -0,01	0,30	0,046
CSHQ^d				
Podskala senności w ciągu dnia (/24)	0,65	-0,44; 1,74	0,21	0,245
QI-Disability (/100)				
Zdrowie fizyczne	0,27	-4,91; 5,45	0,02	0,918
Pozytywne emocje	1,22	-4,93; 7,36	0,06	0,698
Negatywne emocje	-0,26	-4,49; 3,97	<0,01	0,903
Interakcje społeczne	4,74	-2,65; 12,13	0,19	0,209
Czas wolny i aktywność na świeżym powietrzu	4,99	-2,54; 12,53	0,19	0,194
Niezależność	4,49	-2,78; 11,76	0,20	0,226
Wynik całkowity	2,64	-1,74; 7,02	0,17	0,237

^a Wielkość efektu stanowi różnicę średnich między wynikami po leczeniu w grupach ganaksolonu i placebo po skorygowaniu względem wyniku wyjściowego, wieku, płci, wyniku rozwoju, liczby jednocześnie stosowanych ASM i wyjściowej częstości napadów.

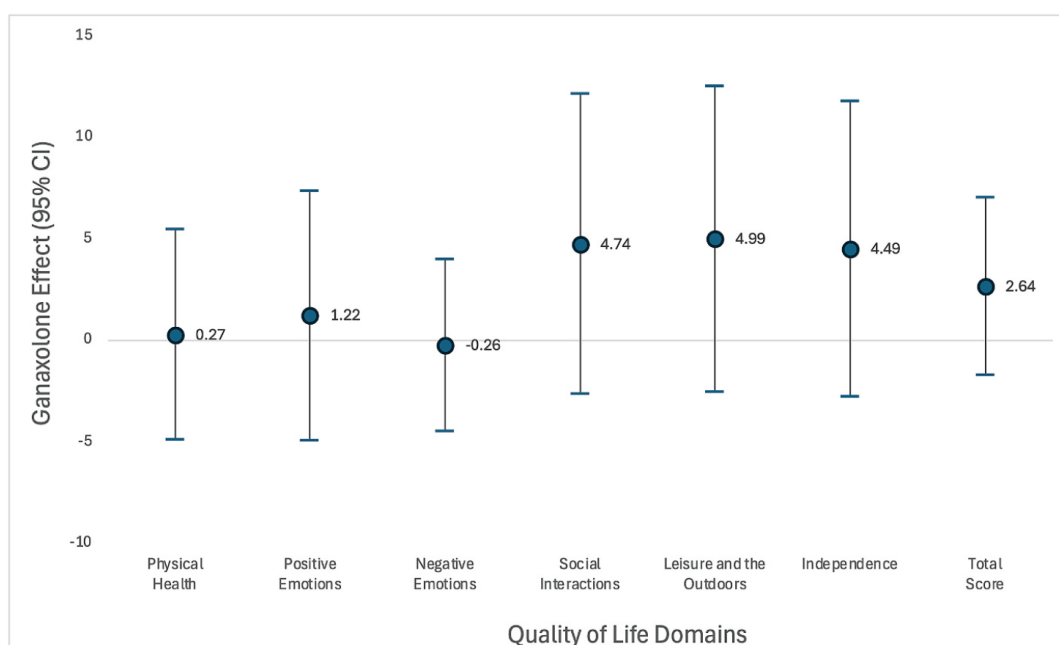
^b Wartości d Cohen's są powszechnie interpretowane jako małe ($d = 0,2$), średnie ($d = 0,5$) i duże ($d = 0,8$).

^c ADAMS – Skala Lęku, Depresji i Nastroju.

^d CSHQ – Kwestionariusz Nawyków Snu u Dzieci.



Rysunek 1. Skorygowane różnice średnich wyników ADAMS po zakończeniu leczenia między grupą otrzymującą ganaksolon a grupą placebo. Ujemne różnice wskazują na bardziej korzystne zachowania w grupie ganaksolonu (Downs 2024)



Rysunek 2. Skorygowane różnice średnich wyników po zakończeniu leczenia w zakresie domen oraz wyniku całkowitego kwestionariusza QI-Disability między grupą otrzymującą ganaksolon a grupą placebo. Dodatnie różnice wskazują na lepszą jakość życia w grupie ganaksolonu (Downs 2024)

Ponadto w badaniu autorzy oceniali korelację między zmianą pierwszorzędnego punktu końcowego z badania (mediana redukcji 28-dniowej MMSF) a zmianą ww. drugorzędowych miar. Autorzy wskazali, że w większości miar wyniki korelacji były słabe, jednak występowała istotna dodatnia zależność w grupie ganaksolonu i istotna ujemna zależność w grupie placebo między % zmianą częstości napadów a wynikami domeny „zachowanie kompulsywne”, wskazująca na lepsze zachowanie kompulsywne przy większych redukcjach napadów w grupie ganaksolonu.

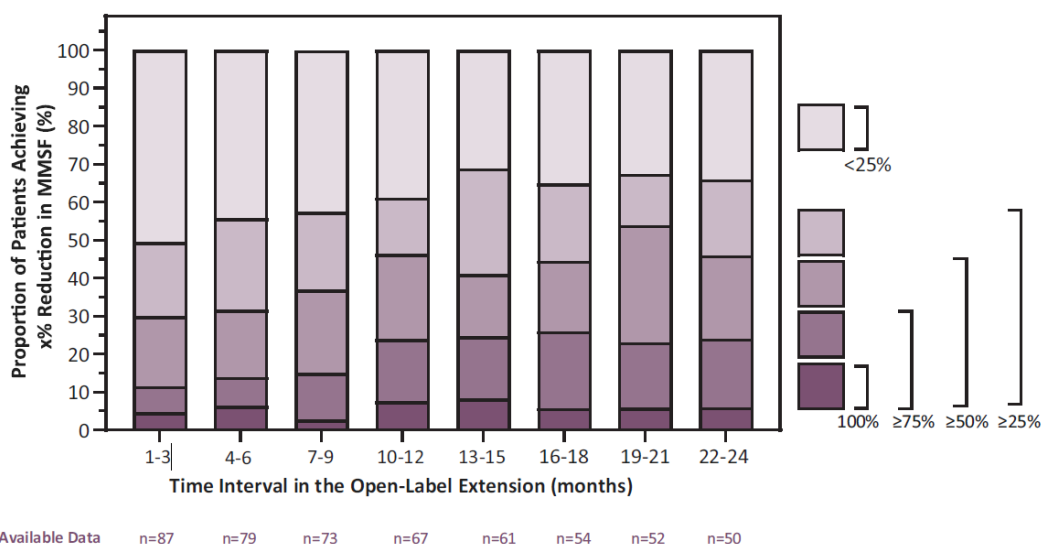
Badanie Marigold – faza OLE (Olson 2023)

Spośród 101 pacjentów poddanych randomizacji w fazie podwójnie ślepej próby, 88 (87,1%) kontynuowało leczenie w ramach OLE. W momencie odcięcia danych 26 pacjentów odstawiło lek w miesiącach 0-12, 11 pacjentów odstawiło lek w miesiącach 13-24, 50 pacjentów kontynuowało leczenie, a jeden pacjent przeszedł do programu rozszerzonego dostępu po ukończeniu 2 lat leczenia w ramach OLE. Przyczyny przerwania leczenia obejmowały brak skuteczności (n=13), wycofanie zgody przez pacjenta/opiekuna (n=12), zdarzenia niepożądane (n=10), decyzję lekarza (n=1) i zgon (n = 1).

Zmiana częstotliwości poważnych napadów ruchowych

W miesiącach 22-24, pacjenci doświadczyli zmniejszenia 28-dniowej częstości poważnych napadów ruchowych o 48,2% (mediana, 95% CI: 27,4; 56,1) (dane dostępne dla 50 pacj.).

Odsetek pacjentów z $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% redukcji częstotliwości poważnych napadów ruchowych w miesiącach 22-24, w stosunku do wartości wyjściowej wynosiły odpowiednio 66% (33/50 pacjentów), 46% (23/50 pacjentów), 24% (12/50 pacjentów) i 6% (3/50 pacjentów). Ponadto, w każdym 3-miesięcznym przedziale OLE, u dwóch do pięciu pacjentów potwierdzono brak wystąpienia napadów. Rysunek poniżej obrazuje odsetki pacjentów, którzy osiągnęli redukcję częstotliwości poważnych napadów ruchowych w kolejnych przedziałach czasowych, w trakcie fazy OLE.



Rysunek 3. Odsetek pacjentów z $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% redukcją częstotliwości poważnych napadów ruchowych w 3-miesięcznych odstępach w fazie OLE (Olson 2023)

Mediana odsetka dni z poważnymi napadami ruchowymi zmniejszyła się w zakresie od 6,5% do 20% w stosunku do wartości wyjściowej, w trakcie każdego 3-miesięcznego przedziału czasowego. W miesiącach 22-24, 50 pacjentów doświadczyło 20% zmniejszenia mediany dni z poważnymi napadami ruchowymi w porównaniu do wartości wyjściowej (mediana wartości wyjściowej 73,5% dni (95% CI: 0,0; 32,9)).

Ocena poprawy klinicznej – kwestionariusze CGI

W 116 tygodniu OLE odsetek pacjentów z ogólną kliniczną poprawą (CGI-I) ocenioną przez klinicystów jako bardzo duża poprawa, duża poprawa oraz minimalna poprawa, wyniósł odpowiednio: 6,1%, 24,5% oraz 36,7%, natomiast w ocenie opiekuna było to odpowiednio 16,7%, 31,3% oraz 25%. Brak zmian został potwierdzony w 14 przypadkach (28,6%) w ocenie klinicysty oraz w 10 (20,8%) przypadkach w ocenie opiekuna. U dwóch (4,1%) pacjentów stwierdzono minimalne pogorszenie w ocenie klinicysty oraz w 3 przypadkach (6,3%) w ocenie opiekuna. Zarówno w ocenie klinicystów i opiekunów żaden z pacjentów nie doświadczył dużego pogorszenia w trakcie przyjmowania ganaksolonu w ramach OLE.

Bardzo duża poprawa, duża poprawa oraz minimalna poprawa w zakresie zmiany intensywności/czasu trwania napadów (CGI-CSID) w ocenie opiekuna nastąpiła u odpowiednio: 14,3%, 36,7% i 30,6% pacjentów. Brak zmian raportowano u 16,3% pacjentów. Opiekun jednego (2%) pacjenta wskazał na duże pogorszenie.

Tabela 4. Wyniki ocen CGI w 116 tygodniu OLE (Olson 2023)

	CGI-I w ocenie klinicysty [n(%)], N=49	CGI-I w ocenie opiekuna [n(%)], N=48	CGI-CSID [n(%)], N=49
Bardzo duża poprawa	3 (6,1)	8 (16,7)	7 (14,3)
Duża poprawa	12 (24,5)	15 (31,3)	18 (36,7)
Minimalna poprawa	18 (36,7)	12 (25,0)	15 (30,6)
Brak zmian	14 (28,6)	10 (20,8)	8 (16,3)
Minimalne pogorszenie	2 (4,1)	3 (6,3)	0 (0)
Duże pogorszenie	0 (0)	0 (0)	1 (2,0)

	CGI-I w ocenie klinicysty [n(%)], N=49	CGI-I w ocenie opiekuna [n(%)], N=48	CGI-CSID [n(%)], N=49
Bardzo duże pogorszenie	0 (0)	0 (0)	0 (0)

CGI-CSID, Clinical Global Impression–Change in Seizure Intensity/Duration (ocena opiekuna) – zmiana w intensywności/czasu trwania napadu; CGI-I, Clinical Global Impression–Improvement – ogólna kliniczna poprawa

Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane

W badaniu Marigold OLE 41 pacjentów (46,6%) zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TR TEAE). Najczęstszymi TR TEAE były: senność (17,0%), drgawki (11,4%), zmniejszony apetyt (5,7%), spadek wagi (4,5%), zachowania mające na celu zwrócenie na siebie uwagi (3,4%) oraz zaburzenia chodu (3,4%).

Tabela 5. Zdarzenia niepożądane (TEAEs) wśród pacjentów przyjmujących ganaksolon w ramach OLE (Olson 2023)

	OLE (n=88)
TR TEAE	41 (46,6)
Poważne TEAE	28 (31,8)
TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia	10 (11,4)
TEAE prowadzące do zgonu	1 (1,1)

TEAE, które doprowadziły do przerwania leczenia zgłosiło 10 pacjentów (11,4%), najczęściej z powodu zaburzeń układu nerwowego, tj. drgawki u trzech (3,4%) i senność u dwóch (2,3%) pacjentów. W pojedynczych przypadkach powodem rezygnacji z leczenia były aspiracja, ataksja, dysfagia, hipersomnia, hipotonia krwotok miesięczkowy, niewydolność nerek, sopor i stan padaczkowy.

Wystąpienie poważnego TEAE zostało potwierdzone u 28 z 88 pacjentów (31,8%) do daty odcięcia danych (obserwacja od 1 do 45 miesięcy). Poważne TEAE zgłaszane u więcej niż u więcej niż dwóch pacjentów to: drgawki u sześciu pacjentów (6,8%), zapalenie płuc u pięciu pacjentów (5,7%) oraz odwodnienie, zachłystowe zapalenie płuc i ostra niewydolność oddechowa każde u trzech pacjentów (3,4%).

W trakcie OLE nastąpił jeden zgon pacjenta w wyniku sepsy.

5.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w badaniach klinicznych u pacjentów z CDD to senność (29,4%) i gorączka (23,5%).

Do często ($\geq 1/100$) występujących działań niepożądanych produktu Ztalmy należą: sedacja, hipersomnia, letarg, ślinienie, nadmierna sekrecja śliny.

Opis wybranych działań niepożądanych

Senność i sedacja

Produkt leczniczy ZTALMY może powodować senność i sedację. W kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym CDD częstość występowania senności i sedacji wynosiła odpowiednio 31,4% i 3,9% u pacjentów leczonych produktem ZTALMY, w porównaniu z, odpowiednio, 15,7% i 3,9% u pacjentów otrzymujących placebo. Te działania niepożądane pojawiają się na wczesnym etapie leczenia i są zależne od dawki; objawy mogą się zmniejszać w miarę kontynuowania leczenia.

EMA oceniła, że korzyści zdrowotne ze stosowania leku przeważają nad ryzykiem stosowania.

5.5. Podsumowanie

W ramach aktualizacji danych klinicznych uwzględniono dwie publikacje stanowiące uzupełnienie wyników głównej, randomizowanej fazy badania Marigold przedstawionych w pierwotnym raporcie WS.4211.2.2022.ZZK. Publikacja Downs 2024 dotyczy punktów końcowych niezwiązanych z drgawkami ocenianych w fazie zaślepionej

badania Marigold, oraz publikację Olson 2023, opisującą wyniki długoterminowej, otwartej fazy przedłużonej OLE badania Marigold.

W publikacji Downs 2024 po 17 tygodniach leczenia kierunek zmian wyników w większości domen skali ADAMS wskazywały na korzyść z leczenia w grupie ganaksolonu w porównaniu do placebo, co wskazywało na mniejsze nasilenie problemów behawioralnych, jednak istotność statystyczną odnotowano tylko dla domen „Maniakalne/nadaktywne” oraz „Zachowanie kompulsywne”. Nie wykazano też istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie senności w ciągu dnia ocenianej w podskali CSHQ, jak również w kwestionariuszu QI-Disability w zakresie wyniku całkowitego i w poszczególnych domenach. Wartości d Cohena wskazywały co najwyżej na małe lub średnie efekty, a wyniki dotyczące jakości życia należy interpretować ostrożnie ze względu na brak istotności statystycznej.

W fazie OLE opisanej w publikacji Olson 2023 do leczenia ganaksolonem włączono 88 pacjentów, którzy ukończyli fazę podwójnie zaślepioną badania. W miesiącach 22–24 obserwowano medianę redukcji 28-dniowej częstości poważnych napadów ruchowych o 48,2% względem wartości wyjściowej, przy czym redukcję $\geq 50\%$ uzyskało 46% pacjentów, redukcję $\geq 75\%$ – 24% pacjentów, a brak napadów – 6% pacjentów. Ponadto w każdym 3-miesięcznym przedziale OLE u dwóch do pięciu pacjentów potwierdzono brak występowania napadów. Mediana odsetka dni z poważnymi napadami ruchowymi zmniejszała się w poszczególnych 3-miesięcznych przedziałach o 6,5–20,0% względem wartości wyjściowej.

W zakresie globalnej oceny poprawy klinicznej w 116. tygodniu OLE poprawę w skali CGI-I, obejmującą bardzo dużą, dużą lub minimalną poprawę, stwierdzono u 67,3% (na 49 pacj.) pacjentów w ocenie klinicystów oraz u 73% (na 48 pacj.) pacjentów w ocenie opiekunów. W skali CGI-CSID, dotyczącej zmiany intensywności lub czasu trwania napadów w ocenie opiekuna, poprawę odnotowano u 81,6% pacjentów (na 49 pacj.). Brak zmian w CGI-I raportowano u 28,6% pacjentów w ocenie klinicysty oraz u 20,8% pacjentów w ocenie opiekuna, natomiast brak zmian w CGI-CSID u 16,3% pacjentów. Minimalne pogorszenie wystąpiło u dwóch pacjentów w ocenie klinicysty i trzech w ocenie opiekuna (minimalne), natomiast duże pogorszenie w zakresie intensywności i czasu trwania napadu zgłoszono u jednego pacjenta.

W badaniu Marigold OLE raportowano zdarzenia niepożądane związanych z leczeniem u 46,6% pacjentów. Najczęściej raportowano senność, drgawki, zmniejszenie apetytu, spadek masy ciała, zachowania mające na celu zwrócenie na siebie uwagi oraz zaburzenia chodu. Poważne TEAE wystąpiły u 31,8% pacjentów, TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia u 11,4% pacjentów. Raportowany jedno TEAE prowadzący do zgonu. Najczęstszymi przyczynami dyskontynuacji z powodu TEAE były zaburzenia układu nerwowego, w tym drgawki i senność.

Wyniki przedłużonej fazy badania Marigold OLE (Olson 2023, 2-letnia obserwacja) są spójne kierunkowo z wynikami głównej fazy badania (Knight 2022, 17 tyg. obserwacja), jednak ze względu na otwarty charakter OLE oraz brak grupy kontrolnej nie pozwalają na wnioskowanie porównawcze względem placebo. Należy również mieć na uwadze, że ze 101 pacjentów z głównej fazy badania do fazy OLE badania przeszło 88 pacjentów, a leczenie przez przynajmniej 2 lata kontynuowało 50 pacjentów. W głównej fazie badania Marigold wykazano istotną statystycznie przewagę ganaksolonu nad placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. mediany procentowej zmiany częstości dużych napadów padaczkowych w ciągu 28 dni po 17 tygodniach leczenia, a redukcja względem wartości wyjściowej wyniosła 30,7% w grupie ganaksolonu oraz 6,9% w grupie placebo, a mediana różnic między grupami wyniosła -27,1% ($p=0,0036$). W fazie OLE, w której wszyscy pacjenci otrzymywali ganaksolon, obserwowano utrzymywanie się efektu terapeutycznego w dłuższym okresie obserwacji – w miesiącach 22–24 mediana redukcji 28-dniowej częstości poważnych napadów ruchowych wyniosła 48,2% względem wartości wyjściowej. Również w zakresie drugorzędowych punktów końcowych tj. ocenie wg skal CGI, zarówno w fazie OLE jak i głównej fazie badania jakąkolwiek poprawę obserwowano u przynajmniej połowy pacjentów.

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 15 kwietnia 2026 r. (znak: PLD.45340.808.2026.1.KB), cena produktu leczniczego Ztalmy wynosi obecnie 11 000,00 zł za 1 butelkę 110 ml. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową, pochodząca z raportu z ZSMOPL z kwietnia 2026 r. W przedmiotowym wskazaniu w 2025 r. w ramach importu docelowego wydano 1 zgodę na refundację omawianego produktu leczniczego dla 1 pacjenta na liczbę 16 butelek (analiza przygotowana na podstawie danych zawartych w Systemie Obsługi Importu Docelowego).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu Agencji (nr WS.4211.2.2022.ZZK), w 2022 r. szacunkowa cena brutto leku Ztalmy za opakowanie 110 ml wynosiła ok. 11 103,75 zł.

Koszt dla płatnika publicznego za opakowanie produktu leczniczego Ztalmy zgodnie z danymi z aktualnego zlecenia MZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Koszt opakowania Ztalmy

Nazwa	Opakowanie	CH [PLN]*	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Ztalmy (ganaksolon), roztwór doustny 50 mg/ml	1 butelka 110 ml	11 000,00	11 880,00	12 135,45	ryczałt	3,20	12 132,25
Źródło:		Ministerstwo Zdrowia (raport ZSMOPL)	Ustawa o refundacji: art. 2 pkt 5a (lek: +8% VAT)	Ustawa o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1, art. 6 ust. 2 pkt 2, art. 6 ust. 6		Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9

* szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (pismo znak PLD.45340.808.2026.1.KB z dnia 15 kwietnia 2026 r.)

Zgodnie z otrzymaną opinią eksperta klinicznego (dr n. med. Elżbiety Czyżyk, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie neurologii dziecięcej), obecna liczba pacjentów z omawianym rozpoznaniem w Polsce wynosi 40-50, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi 6-7. Oszacowany przez eksperta odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, wynosi 80-90% (30-40 pacjentów). W swojej opinii ekspert wskazała także, że w przypadku skuteczności i dobrej tolerancji ganaksolonu większość pacjentów będzie wymagała stosowania tego leku przez całe życie.

W celu oszacowania kosztów leku Ztalmy na kolejny rok refundacji wykorzystano dane przekazane przez MZ dotyczące 2025 r. Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem danych dotyczących rocznych przyrostów masy ciała u dzieci w wieku od 2 lat do osiągnięcia masy ciała 28 kg na podstawie polskich siatek centylogowych (Kułaga 2015). Oszacowana liczba opakowań wynosi 18 (16-20), a koszt dla płatnika publicznego – 218 380,50 PLN (od 194 116,00 do 242 645,00 PLN) (w nawiasach podano wartości dla wariantu minimalnego i maksymalnego). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Oszacowanie kosztów Ztalmy w kolejnym roku refundacji na podstawie danych ze zlecenia MZ

Nazwa	Opakowanie	Refundacja w 2025 r.		Oszacowanie kosztów na kolejny rok refundacji	
		Liczba unikalnych nr. PESEL we wnioskach	Liczba opakowań	Liczba opakowań*	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Ztalmy (ganaksolon), roztwór doustny 50 mg/ml	1 butelka 110 ml	1	16	18 (16 – 20)	218 380,50 (194 116,00 – 242 645,00)

* Liczbę opakowań w kolejnym roku refundacji oszacowano na podstawie liczby opakowań zrefundowanych w 2025 r., powiększonej o średnią z rocznych przyrostów masy ciała u dzieci od wieku 2 lat do osiągnięcia 28 kg masy ciała na podstawie Kułaga 2015 (uwzględniono wartości dla 50. percentyla). W wariancie minimalnym przyjęto liczbę opakowań równą liczbie opakowań zrefundowanych w 2025 r., a w wariancie maksymalnym liczba opakowań została oszacowana na podstawie najwyższego rocznego przyrostu masy ciała u dzieci od wieku 2 lat do osiągnięcia wagi 28 kg na podstawie siatek centylogowych (przyjęto wartość 22%). Otrzymane wyniki zaokrąglono do liczb całkowitych.

Dodatkowo przeprowadzono oszacowania rocznego kosztu terapii produktem leczniczym Ztalmy zgodnie z dawkowaniem podanym w ChPL. Lek Ztalmy stosuje się u pacjentów w wieku od 2 lat. W przypadku masy ciała ≤ 28 kg zakres dawki dobowej wynosi 33-63 mg/kg m.c., a w przypadku masy ciała powyżej 28 kg zakres dawki dobowej jest stały i wynosi 900-1800 mg. Leczenie rozpoczyna się, stopniowo zwiększając dawkę Ztalmy w kolejnych tygodniach. Lek podaje się w trzech dawkach co 8 h. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, lek należy podawać, korzystając ze znajdujących się w opakowaniu strzykawek wielokrotnego użytku, zaokrąglając dawkę obliczoną do najbliższej wartości na podziałce strzykawki. Oszacowania przeprowadzono dla pacjenta w wieku 2 lat oraz dla pacjenta o masie ciała powyżej 28 kg, dla minimalnej i maksymalnej dobowej dawki leku, zakładając rozpoczęcie terapii w horyzoncie czasowym obliczeń. Oszacowany koszt rocznej terapii lekiem Ztalmy dla płatnika publicznego wynosi od 338 637,22 do 1 407 561,59 PLN w zależności od masy ciała pacjenta i wysokości stosowanej dawki dobowej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Oszacowanie rocznych kosztów dla płatnika publicznego terapii Ztalmy u pacjenta rozpoczynającego leczenie (analiza wariantów skrajnych)^

Pacjent	Wysokość dawki dobowej	Roczna liczba opakowań	Roczny koszt dla płatnika publicznego [PLN]
w wieku 2 lat	33 mg/kg m.c.	27,91	338 637,22
	63 mg/kg m.c.	52,38	635 434,13
powyżej 28 kg masy ciała	900 mg	59,15	717 677,73
	1800 mg	116,02	1 407 561,59

^ Dla pacjenta w wieku 2 lat masę ciała na początku i na końcu horyzontu czasowego przyjęto na podstawie Kułaga 2015, zakładając liniowy wzrost parametru (przyjęto wartości dla 50. percentyla). Odsetek pacjentów płci męskiej przyjęto na podstawie poprzedniego opracowania AOTMiT (20%). Obliczenia przeprowadzono dla horyzontu czasowego wynoszącego 365 dni. W obliczeniach nie uwzględniono każdorazowego zaokrąglania wyliczonej dawki leku do najbliższej wartości na podziałce strzykawek dostarczonych w opakowaniu.

Należy zwrócić uwagę na rozbieżność liczby opakowań zrefundowanych w 2025 r. (16) i oszacowanego zakresu liczby opakowań w przypadku rocznej terapii Ztalmy (ok. 28-116), która może wskazywać na potencjalne niedoszacowanie opartej na danych z 2025 r. prognozy dotyczącej liczby opakowań i kosztów refundacji leku w kolejnym roku.

7. Kluczowe informacje

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461, z późn. zm.) oraz w związku z 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) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr WS.4211.2.2022.ZZK. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2022 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 124/2022 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ztalmy (ganaxsolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej (nr w BIP 101/2022). Lek Ztalmy był również zakwalifikowany do analizy w 2024 roku w ramach oceny TLI (Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności), jednak ostatecznie nie znalazł się w wykazie.

Wytyczne kliniczne

Nie odnaleziono nowych wytycznych dotyczących ocenianego wskazania względem wytycznych przedstawionych w poprzednim opracowaniu Agencji.

W ramach prac nad poprzednim opracowaniem (nr WS.4211.2.2022.ZZK) odnaleziono dokument rekomendacji ekspertów, oparty na konsensusie delfickim, zgodnie z którym zaleca się zastosowanie ganaxsolonu oraz Epidyolexu (zawierającego kannabidiol, CBD) w leczeniu drgawek w przebiegu padaczki lekoopornej na podłożu mutacji w genie CDKL5 (Amin 2022).

Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano opinię dr n. med. Elżbieta Czyżyk. Ekspertka jako kluczowe przyczyny, dlaczego lek Ztalmy powinien być refundowany: „Zaburzenia niedoboru kinazy cyklozależnej typu 5 (CDKL5) [CDD] należą do najcięższych encefalopatii padaczkowych i rozwojowych u dzieci, napady cechuje wysoka oporność na leczenie klasycznymi, jak i nowymi lekami przeciwdrgawkowymi – brak skuteczności dotychczasowych terapii, po przejściowej poprawie w pierwszym okresie stosowania efekt często słabnie, brak długoterminowej skuteczności. Zastosowanie Ztalmy powoduje istotne zmniejszenie częstości poważnych motorycznych napadów u ponad 30% pacjentów, zmniejszenie ich intensywności i czasu trwania, co wpływa na poprawę funkcjonowania i jakości życia pacjentów i ich rodzin/opiekunów. Pozwoli na redukcję liczby leków w politerapii i stosowanych technologii medycznych, co dodatkowo wpłynie na obniżenie kosztów leczenia”.

Wskazanie dowodów naukowych

W ramach aktualizacji danych klinicznych uwzględniono dwie publikacje stanowiące uzupełnienie wyników głównej, podwójnie zaślepionej fazy badania Marigold przedstawionych w pierwotnym raporcie WS.4211.2.2022.ZZK. Publikacja Downs 2024 dotyczy punktów końcowych niezwiązanych z drgawkami ocenianych w fazie zaślepionej badania Marigold, oraz publikację Olson 2023, opisującą wyniki długoterminowej, otwartej fazy przedłużonej OLE badania Marigold.

Marigold – punkty końcowe niezwiązane z drgawkami (Downs 2024)

Skorygowane wyniki podskal ADAMS (Skala Lęku, Depresji i Nastroju) po 17 tyg. leczenia w większości, były niższe w grupie ganaxsolonu, co wskazuje na mniejszą liczbę problemów behawioralnych. Efekty były statystycznie istotne dla podskali „Maniakalne/nadaktywne” (wielkość efektu = 1,27, 95% CI: 2,38; 0,16, $p = 0,025$) oraz dla podskali „Zachowanie kompulsywne” (wielkość efektu = 0,58, 95% CI: 1,14; 0,01, $p = 0,046$). Wynik podskali „Obniżonego nastroju” był nieistotnie podwyższony (wielkość efektu = 0,82, 95% CI: -0,22; 1,86, $p = 0,122$).

Wyniki senności w ciągu dnia były podobne w grupach ganaxsolonu i placebo (wielkość efektu = 0,65, 95% CI: 0,44; 1,74, $p = 0,245$).

Całkowity wynik QI-Disability po leczeniu był o 2,64 (95% CI -1,74; 7,02) punktu wyższy w grupie ganaxsolonu (dodatknie wartości wskazują na korzyści dla ganaxsolonu). Wyniki większości podskal były wyższe w grupie ganaxsolonu po leczeniu, z wyjątkiem niewielkiego zmniejszenia wyniku domeny „Negatywne emocje”, ale w żadnej podskali efekt nie był statystycznie istotny.

Badanie Marigold – faza OLE (Olson 2023)

Spośród 101 pacjentów poddanych randomizacji w fazie zaślepionej, 88 (87,1%) kontynuowało leczenie w ramach OLE. W momencie odcięcia danych 26 pacjentów odstawiło lek w miesiącach 0-12, 11 pacjentów odstawiło lek w miesiącach 13-24, 50 pacjentów kontynuowało leczenie, a jeden pacjent przeszedł do programu rozszerzonego dostępu po ukończeniu 2 lat leczenia w ramach OLE. Przyczyny przerwania leczenia obejmowały brak skuteczności (n=13), wycofanie zgody przez pacjenta/opiekuna (n=12), zdarzenia niepożądane (n=10), decyzję lekarza (n=1) i zgon (n = 1).

Zmiana częstotliwości poważnych napadów ruchowych

W miesiącach 22-24, pacjenci doświadczyli zmniejszenia 28-dniowej częstości poważnych napadów ruchowych o 48,2% (mediana, 95% CI: 27,4; 56,1) (dane dostępne dla 50 pacjentów). Redukcję częstości poważnych napadów ruchowych o $\geq 25\%$ uzyskało 66% pacjentów, o $\geq 50\%$ uzyskało 46% pacjentów, o $\geq 75\%$ – 24% pacjentów, a brak napadów – 6% pacjentów. Ponadto w każdym 3-miesięcznym przedziale OLE u dwóch do pięciu pacjentów potwierdzono brak występowania napadów. Mediana odsetka dni z poważnymi napadami ruchowymi zmniejszała się w poszczególnych 3 miesięcznych przedziałach o 6,5–20,0% względem wartości wyjściowej.

W miesiącach 22-24, 50 pacjentów doświadczyło 20,0% zmniejszenia mediany dni z poważnymi napadami ruchowymi w porównaniu do wartości wyjściowej.

Ocena poprawy klinicznej – kwestionariusze CGI

W 116 tygodniu OLE odsetek pacjentów z ogólną kliniczną poprawą (CGI-I) ocenioną przez klinicystów jako bardzo duża poprawa, duża poprawa oraz minimalna poprawa, wyniósł odpowiednio: 6,1%, 24,5% oraz 36,7%, natomiast w ocenie opiekuna było to odpowiednio 16,7%, 31,3% oraz 25%. Brak zmian został potwierdzony w 14 przypadkach (28,6%) w ocenie klinicysty oraz w 10 (20,8%) przypadkach w ocenie opiekuna. U dwóch (4,1%) pacjentów stwierdzono minimalne pogorszenie w ocenie klinicysty oraz w 3 przypadkach (6,3%) w ocenie opiekuna. Zarówno w ocenie klinicystów i opiekunów żaden z pacjentów nie doświadczył dużego pogorszenia w trakcie przyjmowania ganaksolonu w ramach OLE.

Bardzo duża poprawa, duża poprawa oraz minimalna poprawa w zakresie zmiany intensywności/czasu trwania napadów (CGI-CSID) w ocenie opiekuna nastąpiła u odpowiednio: 14,3%, 36,7% i 30,6% pacjentów. Brak zmian raportowano u 16,3% pacjentów. Opiekun jednego (2%) pacjenta wskazał na duże pogorszenie.

Ocena bezpieczeństwa

W badaniu Marigold OLE 41 pacjentów (46,6%) zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TR TEAE). Najczęstszymi TR TEAE były: senność (17,0%), drgawki (11,4%), zmniejszony apetyt (5,7%), spadek wagi (4,5%), zachowania mające na celu zwrócenie na siebie uwagi (3,4%) oraz zaburzenia chodu (3,4%).

TEAE, które doprowadziły do przerwania leczenia zgłosiło 10 pacjentów (11,4%), najczęściej z powodu zaburzeń układu nerwowego, tj. drgawki u trzech (3,4%) i senność u dwóch (2,3%) pacjentów.

Wystąpienie poważnego TEAE zostało potwierdzone u 28 z 88 pacjentów (31,8%) do daty odcięcia danych (obserwacja od 1 do 45 miesięcy). Poważne TEAE zgłaszane u więcej niż u więcej niż dwóch pacjentów to: drgawki (6,8%), zapalenie płuc (5,7%) oraz odwodnienie, zachłystowe zapalenie płuc i ostra niewydolność oddechowa każde u trzech pacjentów (3,4%). W trakcie OLE nastąpił jeden zgon pacjenta w wyniku sepsy.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ cena hurtowa leku Ztalmy wynosi obecnie 11 000,00 zł za 1 butelkę 110 ml. W 2025 r. w ramach importu docelowego wydano 1 zgodę na refundację dla 1 pacjenta na liczbę 16 butelek. Zgodnie z wcześniejszym opracowaniem Agencji szacunkowa cena brutto leku w 2022 r. wynosiła ok. 11 103,75 zł za opakowanie 110 ml.

Zgodnie z otrzymaną opinią eksperta klinicznego, obecna liczba pacjentów z omawianym rozpoznaniem w Polsce wynosi 40-50, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi 6-7. Oszacowany przez eksperta odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, wynosi 80-90% (30-40 pacjentów). W swojej opinii ekspert wskazała także, że w przypadku skuteczności i dobrej tolerancji ganaksolonu większość pacjentów będzie wymagała stosowania tego leku przez całe życie.

Aktualny koszt dla płatnika publicznego za opakowanie produktu leczniczego Ztalmy wynosi 12 132,25 PLN. Oszacowana na podstawie danych ze zlecenia MZ liczba opakowań leku Ztalmy i koszt dla płatnika publicznego

w kolejnym roku refundacji wynoszą odpowiednio 18 (16-20) opakowań i 218 380,50 PLN (od 194 116,00 do 242 645,00 PLN) (w nawiasach podano wartości dla wariantu minimalnego i maksymalnego).

Dodatkowo przeprowadzono oszacowania rocznego kosztu terapii pacjenta rozpoczynającego leczenie produktem leczniczym Ztalmy zgodnie z dawkowaniem podanym w ChPL. Zgodnie z wynikami oszacowań, koszt rocznej terapii lekiem Ztalmy dla płatnika publicznego wynosi od 338 637,22 do 1 407 561,59 PLN w zależności od masy ciała pacjenta i wysokości stosowanej dawki dobowej.

Należy zwrócić uwagę na rozbieżność liczby opakowań zrefundowanych w 2025 r. (16) i oszacowanego zakresu liczby opakowań w przypadku rocznej terapii Ztalmy (ok. 28-116), która może wskazywać na potencjalne niedoszacowanie opartej na danych z 2025 r. prognozy dotyczącej liczby opakowań i kosztów refundacji leku w kolejnym roku.

8. Źródła

Badania pierwotne					
Downs 2024	Downs J, Jacoby P, Specchio N, et al. Effects of ganaxolone on non-seizure outcomes in CDKL5 Deficiency Disorder: Double-blind placebo-controlled randomized trial. European Journal of Paediatric Neurology 51 (2024) 140–146. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2024.06.005				
Knight 2022	Pestana-Knight E.M. et al., Safety and efficacy of ganaxolone in patients with CDKL5 deficiency disorder: results from the double-blind phase of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet Neurol 2022; 21: 417–27. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00077-1				
Olson 2023	Olson H.E. et al. Long-term treatment with ganaxolone for seizures associated with cyclindependent kinase-like 5 deficiency disorder: Two year open-label extension follow-up, Epilepsia.2024;65:37–45. https://doi.org/10.1111/epi.17826 .				
Rekomendacje kliniczne					
Amin 2022	Amin S, Monaghan M, Aledo-Serrano A, Bahi-Buisson N et al. International Consensus Recommendations for the Assessment and Management of Individuals With CDKL5 Deficiency Disorder. Front. Neurol. 2022 13:874695. doi: 10.3389/fneur.2022.874695				
Pozostałe publikacje					
ChPL Ztalmy	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Ztalmy	(01.07.2026)
	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ztalmy				
TLI Ztalmy	Ztalmy (ganaksolon) we wskazaniu: w leczeniu uzupełniającym napadów padaczkowych związanych z zaburzeniami niedoboru kinazy cyklozależnej typu 5 (CDKL5) [CDD] u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. Opracowanie analityczne Nr: WS.425.9.2023. Data ukończenia: 22.02.2024 r. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024. https://bip.aotm.gov.pl/tli/8376-wykaz-tli-2024				
WS.4211.2.2022.ZZK	Raport nr: WS.4211.2.2022.ZZK „Ztalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej”; data ukończenia: 09.12.2022 r https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7859-101-2022-zlc				
Kułaga 2015	Kułaga Z, Różdżyńska-Świątkowska A, Grajda A, Gurzkowska B, Wojtyło M, Góźdz M, Świąder-Leśniak A, Litwin M. Siatki centylowe dla oceny wzrastania i stanu odżywienia polskich dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 roku życia. Standardy Medyczne/Pediatrica, 2015, T. 12, 119-135. https://nauka.czd.pl/wp-content/uploads/2025/08/Siatki_centylowe_standardy_medyczne_6_2014.pdf [dostęp: 27.07.2026 r.]				

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 07.07.2026 r., data odcięcia: 01.01.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	Search: #7 or #10 Filters: English, Polish, from 2022 - 2026 Sort by: Most Recent	24
#12	Search: #7 or #10 Filters: from 2022 - 2026 Sort by: Most Recent	24
#11	Search: #7 or #10 Sort by: Most Recent	24
#10	Search: #3 and #4 Filters: Clinical Trial, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Network Meta-Analysis, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review Sort by: Most Recent	5
#7	Search: #3 and #4 Sort by: Most Recent	24
#9	Search: #7 and #8 Sort by: Most Recent	15
#8	Search: trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR review[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	14,713,971
#6	Search: #4 or #5 Sort by: Most Recent	236
#5	Search: "ganaxolone"[Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	93
#4	Search: ganaxolone[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	231
#3	Search: #1 or #2 Sort by: Most Recent	2,414
#2	Search: CDKL5[Title/Abstract] OR CDD[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	2,358
#1	Search: "CDKL5 deficiency disorder" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	266

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 07.07.2026 r., data odcięcia 01.01.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(CDD or CDKL5):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	117
#2	(ganaxolone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	65
#3	#1 and #2	23