



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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Ztalmy (ganaksolon), roztwór doustny, 50 mg/ml we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 w populacji pediatrycznej.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności kontynuacji 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 pediatrycznych z mutacją w genie CDKL5, która skutkuje wczesnym wystąpieniem wielolekoopornych napadów padaczkowych. Produkt leczniczy Ztalmy (ganaksolon, roztwór doustny 50 mg/ml) jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w procedurze centralnej, 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.).

Dowody naukowe

W ramach aktualizacji danych klinicznych uwzględniono dwie publikacje uzupełniające wyniki głównej, randomizowanej fazy badania Marigold, przedstawione w pierwotnym raporcie WS.4211.2.2022.ZZK. Publikacja Downs 2024 obejmowała ocenę punktów końcowych niezwiązanych bezpośrednio z napadami padaczkowymi w 17-tygodniowej fazie podwójnie zaślepionej, natomiast publikacja Olson 2023 przedstawiała wyniki długoterminowej, otwartej fazy przedłużonej badania – OLE.

W głównej fazie badania Marigold wykazano istotną statystycznie przewagę ganaksolonu nad placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była procentowa zmiana częstości poważnych napadów ruchowych w przeliczeniu na 28 dni. Po 17 tygodniach leczenia mediana redukcji częstości napadów względem wartości wyjściowej wyniosła 30,7% w grupie ganaksolonu oraz 6,9% w grupie placebo. Mediana różnicy pomiędzy grupami wyniosła -27,1%, a wynik był istotny statystycznie ($p=0,0036$). Dane te wskazują na skuteczność ganaksolonu w ograniczaniu częstości poważnych napadów ruchowych w krótkoterminowym okresie obserwacji.

Analiza punktów końcowych niezwiązanych z napadami, przedstawiona w publikacji Downs 2024, wskazywała na korzystny kierunek zmian w większości domen skali ADAMS, służącej do oceny problemów emocjonalnych i behawioralnych. U pacjentów leczonych ganaksolonem obserwowano mniejsze nasilenie niektórych zaburzeń zachowania w porównaniu z placebo. Istotność statystyczną uzyskano jednak wyłącznie w domenach „maniakalne/nadaktywne” oraz „zachowanie kompulsywne”. W pozostałych domenach stwierdzane różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie senności w ciągu dnia, ocenianej za pomocą odpowiedniej podskali kwestionariusza CSHQ. Podobnie wyniki kwestionariusza QI-Disability, zarówno w zakresie wyniku całkowitego, jak i poszczególnych domen jakości życia i funkcjonowania, nie wskazywały na istotną przewagę ganaksolonu nad placebo. Wartości współczynnika d Cohena sugerowały co najwyżej małą lub umiarkowaną wielkość efektu. Wyniki dotyczące zachowania, funkcjonowania i jakości życia należy zatem interpretować ostrożnie, ponieważ większość obserwowanych różnic nie była istotna statystycznie.

Do otwartej fazy przedłużonej OLE włączono 88 pacjentów, którzy ukończyli fazę podwójnie zaślepioną badania. W miesiącach 22–24 leczenia mediana redukcji 28-dniowej częstości poważnych napadów ruchowych wyniosła 48,2% względem wartości wyjściowej. Redukcję częstości napadów o co najmniej 50% uzyskało 46% pacjentów, redukcję o co najmniej 75% – 24% pacjentów, natomiast całkowity brak napadów odnotowano u 6% pacjentów. Dodatkowo w każdym z kolejnych trzymiesięcznych okresów obserwacji u dwóch do pięciu pacjentów potwierdzano brak występowania napadów.

W poszczególnych trzymiesięcznych przedziałach fazy OLE mediana odsetka dni, w których występowały poważne napady ruchowe, zmniejszała się o 6,5–20,0% względem wartości wyjściowej. Wyniki te wskazują na utrzymywanie się efektu terapeutycznego podczas długoterminowego stosowania ganaksolonu. Należy jednak podkreślić, że faza OLE miała charakter otwarty i nie obejmowała grupy kontrolnej, dlatego nie umożliwia bezpośredniego wnioskowania o przewadze ganaksolonu nad placebo w długim okresie obserwacji.

W 116. tygodniu fazy OLE poprawę kliniczną w skali CGI-I, obejmującą poprawę minimalną, dużą lub bardzo dużą, stwierdzono u 67,3% spośród 49 ocenionych pacjentów według klinicystów oraz u 73,0% spośród 48 pacjentów według opiekunów. W skali CGI-CSID, oceniającej zmianę intensywności lub czasu trwania napadów na podstawie opinii opiekuna, poprawę odnotowano u 81,6% spośród 49 pacjentów. Brak zmian w skali CGI-I raportowano u 28,6% pacjentów w ocenie klinicystów i u 20,8% w ocenie opiekunów, natomiast brak zmian w skali CGI-CSID stwierdzono u 16,3% pacjentów. Pogorszenie obserwowano u niewielkiej liczby uczestników.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem wystąpiły 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 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 31,8% pacjentów, natomiast zdarzenia prowadzące do zakończenia terapii – u 11,4%. Odnotowano jedno zdarzenie niepożądane zakończone zgonem. Najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były zaburzenia układu nerwowego, w szczególności drgawki i senność.

Podsumowując, wyniki fazy OLE są kierunkowo zgodne z rezultatami głównej fazy badania Marigold i wskazują na możliwość utrzymywania się redukcji częstości poważnych napadów ruchowych podczas długotrwałego leczenia ganaksolonem. Interpretację tych danych ograniczają jednak otwarty charakter badania, brak grupy kontrolnej oraz zmniejszająca się liczebność populacji – spośród 101 pacjentów uczestniczących w głównej fazie badania do OLE przeszło 88 osób, a leczenie przez co najmniej dwa lata kontynuowało 50 pacjentów. Dowody dotyczące poprawy jakości życia i funkcjonowania pozanapadowego pozostają mniej jednoznaczne, natomiast profil bezpieczeństwa wskazuje na stosunkowo częste występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym senności i zaburzeń neurologicznych.

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 ganaksolonu w leczeniu drgawek w przebiegu padaczki lekoopornej na podłożu mutacji w genie CDKL5 (Amin 2022).

Problem ekonomiczny

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. Do tej pory lek był sprowadzany incydentalnie.

Główne argumenty decyzji:

- Niezaspokojona potrzeba medyczna;
- Brak przesłanek naukowych do zmiany wcześniejszego pozytywnego Stanowiska Rady;
- Potencjalne koszty akceptowalne dla płatnika publicznego.

Uwaga Rady

Przy obserwacji zwiększania się liczby pacjentów sugeruje się zainicjowanie rozmów ze strony Ministerstwa Zdrowia z podmiotem odpowiedzialnym o złożeniu wniosku refundacyjnego.

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: OTOW.414.3.2026 „Ztalmy (ganaksolon) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 w populacji pediatrycznej”; data ukończenia: 29.07.2026 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.
2. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.