



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
www.aotmit.gov.pl

**Ztalmy (ganaksolon)  
we wskazaniu:  
w leczeniu uzupełniającym napadów padaczkowych  
związanych z zaburzeniami niedoboru kinazy  
cyklinozależnej typu 5 (CDKL5) [CDD] u pacjentów  
w wieku od 2 do 17 lat.**

**Opracowanie analityczne**

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

Nr: WS.425.9.2023

Data ukończenia: 22.02.2024 r.

---

# SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>1</b>
<b>WYKAZ SKRÓTÓW</b> .....	<b>4</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>6</b>
1.1 Przedmiot analizy .....	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	6
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	7
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych .....	7
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena ekonomiczna.....	8
1.7 Ocena niepewności wnioskowania .....	8
1.8 Podsumowanie kluczowych informacji.....	9
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>11</b>
2.1 Informacje podstawowe .....	11
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	12
2.2.1. Przeciwwskazania.....	12
2.2.2. Diagnostyka .....	12
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	13
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>14</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	14
3.1.1. Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	14
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	16
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	17
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	17
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	17
3.5 Horizon scanning.....	19
3.6 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich.....	19
3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna .....	19
3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	20
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>22</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji .....	22
4.1.1. Opis metodyki .....	22
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	22
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	23
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>24</b>
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	24
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	24
5.3 Opis badań .....	25

5.4	Kryteria populacji docelowej.....	27
5.5	Ocena jakości badań.....	31
5.5.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration .....	31
5.5.2.	Opis komparatora.....	31
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	31
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania .....	32
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	32
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	32
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	32
<b>6</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>34</b>
6.1	Ocena skuteczności klinicznej .....	34
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	38
6.3	Podsumowanie siły interwencji .....	42
<b>7</b>	<b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>44</b>
7.1	Dane wejściowe do modelu .....	44
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	44
7.2.1.	Założenia .....	44
7.2.2.	Dane wejściowe .....	44
7.2.3.	Wyniki .....	45
7.3	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	45
7.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	46
7.5	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	47
<b>8</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....</b>	<b>48</b>
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	48
8.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ) .....	48
8.3	Niepewność dodatkowych danych .....	48
8.4	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego .....	48
8.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego.....	48
8.6	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	48
<b>9</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>49</b>
9.1	Populacja docelowa .....	49
9.2	Wskaźniki oceny efektywności.....	49
9.3	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	49
<b>10</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>50</b>
<b>11</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>52</b>
11.1	EPAR Ztalmy – wybrane fragmenty .....	52
11.2	Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	53
11.3	Strategie wyszukiwania publikacji .....	55
11.4	Diagram selekcji publikacji .....	56

---

11.5 Strategia wyszukiwania analiz HTA .....	56
11.6 Diagram selekcji analiz HTA .....	57

---

## WYKAZ SKRÓTÓW

<b>AAN</b>	ang. <i>American Academy of Neurology</i>
<b>ACTH</b>	hormon adrenokortykotropowy (ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> )
<b>AES</b>	ang. <i>American Epilepsy Society</i>
<b>Allo-S</b>	allopregnanolon siarczanu
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicine Strategy Group</i>
<b>CBD</b>	kannabidiol (ang. <i>cannabidiol</i> )
<b>CDD</b>	zespół niedoboru CDKL5 (ang. <i>Cyclindependent Kinase-like 5 Deficiency Disorder</i> )
<b>CDKL5</b>	kinaza cyklozależna 5 (ang. <i>Cyclindependent Kinase-like 5</i> )
<b>CGI-C</b>	Globalne wrażenie zmiany u opiekuna ( <i>Caregiver Global Impression of Change</i> )
<b>CGI-CSID</b>	Ogólna ocena zmiany intensywności/czasu trwania napadów przez opiekuna (ang. <i>Caregiver Global Impression of Change in Seizure Intensity/Duration</i> )
<b>CGI-I</b>	Ogólne wrażenie kliniczne poprawy (ang. <i>Clinical Global Impression of Improvement</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CSHQ</b>	Kwestionariusz nawyków związanych ze snem dzieci ( <i>Children's Sleep Habit Questionnaire</i> )
<b>DW</b>	wagi niesprawności (ang. <i>disability weights</i> )
<b>EAN</b>	ang. <i>European Academy of Neurology</i>
<b>EAPs</b>	programy rozszerzonego dostępu (ang. <i>Expanded Access Programs</i> )
<b>EEG</b>	elektroencefalografia (ang. <i>electrography</i> )
<b>eGFR</b>	szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
<b>EPNS</b>	ang. <i>European Paediatric Neurology Society</i>
<b>FAERS</b>	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GBD</b>	ang. <i>Global Burden of Disease</i>
<b>GGN</b>	górną granicę normy
<b>GNX</b>	ganaksolon (ang. <i>ganaxolone</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>IHME</b>	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
<b>ILAE</b>	ang. <i>International League Against Epilepsy</i>
<b>IS</b>	napady zgięciowe, zespół Westa (ang. <i>Infantile spasms</i> )
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OLE</b>	przedłużenie fazy podtrzymującej (ang. <i>open-label extension</i> )
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>PTND</b>	Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych
<b>RMP</b>	Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> )
<b>RSV</b>	syncytialny wirus oddechowy (ang. <i>respiratory syncytial virus</i> )

---

<b>TEAEs</b>	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment- emergent adverse events</i> )
<b>THC</b>	tetrahydrokannabinol (ang. <i>tetrahydrocannabinol</i> )
<b>TR TEAE</b>	zdarzenie niepożądane powstałe w trakcie leczenia i związanego z przyjmowanym lekiem
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VNS</b>	Stymulacja nerwu błędnego ( <i>vagus nerve stimulation</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>β-HCG</b>	gonadotropina kosmówkowa beta

---

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Ztalmy (Ztalmy 50 mg/ml zawiesina doustna), którego substancją czynną jest ganaksolon, został zarejestrowany we wskazaniu: w leczeniu uzupełniającym napadów padaczkowych związanych z zaburzeniami niedoboru kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDKL5) [CDD] u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat.

Ganaksolon jest neuroaktywnym steroidem, który dodatkowo i allosterycznie moduluje receptory kwasu gamma-aminomasłowego typu A (GABA<sub>A</sub>) w OUN poprzez interakcję z miejscem rozpoznawania, który różni się od innych allosterycznych modulatorów receptora GABA<sub>A</sub>. Dokładny mechanizm, za pomocą którego ganaksolon wywiera działanie terapeutyczne w leczeniu napadów drgawkowych związanych z CDD, jest nieznan, ale uważa się, że jego działanie przeciwdrgawkowe wynika z modulacji funkcji receptora GABA<sub>A</sub>, zapewniającej stałą lub toniczną modulację neurotransmisji hamującej, w której pośredniczy GABA.

Ztalmy posiada status leku sierociego i został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 26.07.2023 r. Lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Część dotychczas stosowanych leków przeciwpadaczkowych również działa poprzez dodatnie allosteryczne modulowanie receptorów GABA<sub>A</sub> m.in. benzodiazepiny (np. diazepam, klonazepam) czy styrypentol.

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zespół niedoboru CDKL5 (ang. *Cyclindependent Kinase-like 5 Deficiency, Disorder, CDD*) jest rozwojową encefalopatią spowodowaną patogennymi wariantami genu kinazy cyklinozależnej 5 (CDKL5). CDD jest rzadką, genetycznie zdefiniowaną padaczką dziecięcą o szacowanej częstości występowania od 1:40 000 do 1:60 000 żywych urodzeń. Zaburzenie to występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (w stosunku od 4:1 do 12:1). Minimalne kryteria diagnostyczne to: patogenny lub prawdopodobnie patogenny wariant genu CDKL5, opóźnienia rozwoju motorycznego i poznawczego oraz padaczka z początkiem w pierwszym roku życia. Cechy kliniczne powszechnie związane z mutacją CDKL5 obejmują drgawki odporne na leczenie o wczesnym początku, poważne upośledzenie intelektualne i ruchowe oraz poważne zaburzenia snu.

Zaproponowano klasyfikację z podziałem na trzy stopnie zaawansowania napadów w przebiegu CDD:

- I. Padaczka o wczesnym początku (początek od 1 do 10 tygodni).
- II. Encefalopatia padaczkowa z IS i hipsarytmią.
- III. Napady toniczne z mioklonią i opornością na leczenie przeciwdrgawkowe.

Ze względu na rzadkość występowania CDD, niewiele wiadomo na temat długoterminowego rokowania i oczekiwanej długości życia. Większość osób, u których zidentyfikowano tę chorobę, ma mniej niż 18 lat. Obecnie nie ma zatwierdzonych metod leczenia napadów związanych z CDD. Napady są leczone lekami przeciwpadaczkowymi, kortykosteroidami, dietą ketogenną, stymulacją nerwu błędnego i neurochirurgicznie.

W odnalezionym dokumencie rekomendacji, opartym na konsensusie delfickim, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego, zaleca się zastosowanie ganaksolonu (jeśli jest to możliwe) oraz kannabidiol.

Oceniana technologia była przedmiotem wcześniejszej oceny AOTMiT, dotyczącej wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego. Produkt leczniczy Ztalmy (ganaksolon) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej, uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT oraz pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości. Uzasadnienie pozytywnej Rekomendacji Prezesa AOTMiT brzmi: „Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Ztalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej, na podstawie art. 39 ust o ref. pod warunkiem wyczerpania wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych oraz ścisłego monitorowania skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii po każdym okresie leczenia (także w przypadku kontynuacji)”.

W Polsce, we wskazaniu: w leczeniu uzupełniającym napadów padaczkowych związanych z zaburzeniami niedoboru kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDKL5) [CDD] u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat, refundacji nie podlega żadna substancja czynna. We wskazaniu: padaczka (ICD-10: G40) w leczeniu populacji pediatrycznej refundacji podlegają: kwas walproinowy, kwas walproinowy + walproinian sodu, brywaracetam, karbamazepina, klonazepam, diazepam, etosuksymid, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, walproinian sodu; okskarbazepina, fenytoina, styrypentol, tiagabina, topiramata i wigabatryna (w refundacji aptecznej). W ramach programu lekowego brak jest substancji czynnych podlegających refundacji we wskazaniu: G40.

---

W wyniku realizacji prac wystąpiono z prośbą o opinię do Konsultanta Krajowego oraz Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii dziecięcej i 1 stowarzyszenia pacjentów. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

### 1.3 Wielkość populacji docelowej

Liczba nowo zdiagnozowanych przypadków CDD wyniesie 6 (5–7) osób rocznie. Zgodnie z danymi pozyskanymi z GUS liczba urodzeń w latach 2020–2022 oraz prognozowana liczba urodzeń żywych rocznie w latach 2020–2027 zmniejsza się z każdym kolejnym rokiem. Oznacza to, że przy zachowanej tendencji spadkowej urodzeń żywych w Polsce, liczba nowych przypadków również może ulegać zmniejszeniu.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Ztalmy „Nie należy zmniejszać dawki ani przerywać przyjmowania leku ZTALMY bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Nagłe przerwanie leczenia może spowodować zwiększenie liczby napadów padaczkowych.” Należy więc spodziewać się kumulacji pacjentów i wzrostu wydatków związanych z leczeniem w kolejnych latach.

### 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ganaksolonu w leczeniu dzieci i młodych dorosłych oceniano w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy. Jako komparator zastosowano placebo. Jakość głównego badania rejestracyjnego oceniono za pomocą narzędzia Cochrane RoB2 dla badań randomizowanych. Badanie 1042-CDD-3001 oceniono w oparciu o 5 domen. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie.

Głównymi ograniczeniami wpływającymi na jakość materiału dowodowego są: ocena skuteczności oparta na zastępczych punktach końcowych, a także raportowanie części wyników skuteczności interwencji z głównej fazy leczenia, z podwójnie zaślepioną próbą oraz części z fazy podtrzymującej, prowadzonej metodą otwartej próby.

Powyższe ograniczenia mogą znacząco wpływać na wyniki uzyskane w głównym badaniu rejestracyjnym, a co za tym idzie na jego ogólny poziom wiarygodności.

### 1.5 Ocena siły interwencji

Główne badanie rejestracyjne NCT03572933 (1042-CDD-3001, Marigold)

Przeżycie całkowite oraz wyleczenie nie stanowiły punktów końcowych w niniejszym badaniu.

Skala CGI-I została wykorzystana do oceny zmiany ogólnej kontroli napadów, zachowania i tolerancji przed i po rozpoczęciu leczenia. W grupie pacjentów przyjmujących ganaksolon nie zaobserwowano bardzo dużej poprawy, a jedna osoba (2%) w ramieniu placebo oceniła wrażenie klinicznej poprawy jako bardzo dużą poprawę. Duża poprawa została potwierdzona przez 13 z 48 osób w ramieniu interwencji oraz 7 z 48 osób w ramieniu komparatora. Największy odsetek w ramieniu interwencji (35%) stanowiła minimalna poprawa. U dwóch pacjentów (4%) przyjmujących ganaksolon potwierdzono duże pogorszenie. W ramieniu komparatora najczęściej (46%) obserwowano brak poprawy. W badaniu nie potwierdzono bardzo dużego pogorszenia, zarówno w ramieniu interwencji, jak i ramieniu komparatora.

W ramieniu ganaksolonu, na podstawie skali CGI-CSID, zaobserwowano poprawę w zakresie intensywności/czasu trwania napadów: w 4,4% była to bardzo duża poprawa, w 33,3% poprawa duża i 24,4% poprawa minimalna. Brak zmian w zakresie napadów został potwierdzony przez opiekunów u 10 z 50 (22,2%) pacjentów. Łącznie u 7 pacjentów potwierdzono pogorszenie napadów po zastosowaniu ocenianej interwencji. W ramieniu pacjentów przyjmujących placebo u większości (44,7%) nie zaobserwowano zmian w zakresie intensywności lub czasu trwania napadów. U 23,4% chorych przyjmujących placebo opiekunowie potwierdzili minimalną poprawę w stosunku do obrazu napadów sprzed rozpoczęcia leczenia.

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji Pestana Knight z 2022 r. podczas 17-tygodniowej fazy podwójnie ślepej w porównaniu z wartością wyjściową, odnotowano -30,7% zmianę mediany 28-dniowej częstości napadów ruchowych w grupie ganaksolonu i -6,9% w grupie placebo ( $p=0,0036$ ). Oszacowany estymator Hodgesa-Lehmana stanowiący różnicę mediany w odpowiedzi na ganaksolon w porównaniu z placebo wyniósł -27,1% (95% CI: -47,9; -9,6). W EPAR Ztalmy nie przedstawiono wyników dotyczących zmiany napadów ruchowych w trakcie 17-tygodniowej fazy z podwójnie ślepią próbą. W ciągu 13-tygodniowej fazy podtrzymującej, pacjenci z ramienia ganaksolonu mieli większą poprawę, w porównaniu z pacjentami ramienia placebo. Wystąpiła istotna statystycznie ( $p=0,0097$ ) różnica w medianie procentowej zmiany od wartości wyjściowej w 28-dniowej częstotliwości napadów: -29,39% w grupie ganaksolonu, -6,49% w grupie placebo.



Podczas 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślepą próbą potwierdzono zmniejszenie częstotliwości napadów u 12 (24,5%) pacjentów przyjmujących ganaksolon oraz u 5 (9,8%) pacjentów przyjmujących placebo. Różnica w częstotliwości napadów nie osiągnęła istotności statystycznej ( $p=0,064$ ). Po 13-tygodniowej fazie podtrzymującej badania rejestracyjnego wykazano istotną statystycznie ( $p=0,0283$ ) różnicę na korzyść ganaksolonu, która wyniosła 18,6 (95%CI: 2,0; 34,9). W fazie podtrzymującej potwierdzono zmniejszenie częstotliwości napadów u 15 chorych na CDD, otrzymujących ganaksolon oraz 6 chorych przyjmujących placebo. U żadnego pacjenta biorącego udział w badaniu nie potwierdzono zmniejszenia częstości napadów o 100% (tj. braku napadów).

Mediana zmiany dni wolnych od napadów po upływie 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślepą próbą, w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 4,91% dla pacjentów z ramienia ganaksolonu i 0,17% dla pacjentów w ramieniu placebo. Mediana przesunięcia z grupy placebo do grupy ganaksolonu była równa 1,72% (95%CI: 2,71; 7,84).

25 (50%) pacjentów w grupie ganaksolonu i 22 (43,1%) pacjentów w grupie placebo przyjmowało co najmniej jeden lek ratunkowy podczas 17-tygodniowej fazy podwójnie ślepej próby oraz odpowiednio 20 (40%) i 17 (33,3%) w fazie podtrzymującej. Mediana liczby przyjętych dawek wynosiła 8 (zakres: 1; 112) wśród chorych w ramieniu interwencji oraz 6 (zakres: 1; 79) w ramieniu placebo. Oznacza to, iż w grupie osób przyjmujących ganaksolon podczas fazy zaślepionej wymagana była większa podaż leków ratunkowych niż u pacjentów przyjmujących placebo. Mediana liczby dni stosowania leków ratunkowych była jednak niższa w ramieniu ganaksolonu i wynosiła 462 dni (zakres: 273; 560) niż w ramieniu placebo, w którym mediana wyniosła 499 dni (zakres: 406; 740). Najczęściej stosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi przez uczestników badania w fazie podtrzymującej były: walproinian sodu, lewetyracetam, klobazam oraz wigaбатына.

W głównym badaniu rejestracyjnym 86% uczestników z ramienia ganaksolonu i 88,2% z ramienia placebo doświadczyło jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia (TEAE). Zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia, które były związane z przyjmowanym lekiem (TR TEAE) odnotowano u 35 osób przyjmujących GNX oraz 22 osoby przyjmujące placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane potwierdzono u odpowiednio 6 i 5 pacjentów ramion ganaksolonu i placebo. W badaniu Marigold nie wystąpił żaden zgon w wyniku TEAE. Dyskontynuacja leczenia konieczna była wśród 4% (2 osoby) przyjmujących ganaksolon i 7,8% (4 osoby) przyjmujących placebo. Najczęstszymi TR TEAE w badaniu rejestracyjnym były senność: (34% w ramieniu; 5,9% w ramieniu placebo), drgawki (10% przyjmujących GNX i 7,8% przyjmujących placebo), sedacja (6% pacjentów przyjmujących GNX i 3,9% pacjentów przyjmujących placebo) oraz zaparcia (6% w ramieniu GNX; żaden pacjent ramienia placebo).

93 (91,2%) chorych na CDD podczas przyjmowania GNX w kilku badaniach klinicznych doświadczyła jakiegokolwiek TEAE, a 61 (59,8%) jakiegokolwiek TR TEAE. Ciężkie TEAE potwierdzono u 25,5% populacji z CDD. Potwierdzono również jeden zgon związany z TEAE. 13 ze 102 uczestników badań klinicznych, chorujących na CDD zaprzestało leczenia w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W populacji chorych na CDD najczęściej odnotowane TR TEAE to: senność (26,5%), napad drgawkowy (13,7%), zmniejszenie apetytu (4,9%), spadek masy ciała (2,9%) i wysypka (2,0%).

## 1.6 Ocena ekonomiczna

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii z wykorzystaniem ocenianej interwencji (na jednego pacjenta), o średniej masie ciała z badania rejestracyjnego wynoszącej 21 kg, był równy ok. 900 tys. PLN, a koszt terapii dla pacjenta o masie ciała >28 kg wyniósł ok. 1,2 mln PLN.

W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego oraz po przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono żadnej analizy HTA lub zestawienia kosztów przy zastosowaniu ganaksolonu w leczeniu CDD u pacjentów pediatrycznych.

Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych z innych krajów. Jedynie NICE z Wielkiej Brytanii jest w trakcie oceny substancji czynnej ganaksolon we wskazaniu: w leczeniu napadów padaczkowych spowodowanych niedoborem CDKL5 u osób w wieku 2 lat i starszych, jednakże rekomendacja nie została jeszcze opublikowana.

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Niska liczebność próby.
- Punkty końcowe badania rejestracyjnego oparte na zastępczych punktach końcowych.
- Równoległe stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych podczas badania.
- Część wyników obrazujących skuteczność interwencji przedstawiona w EPAR pochodzi z fazy podtrzymującej badania, prowadzonej metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie było prowadzone w Polsce (ośrodki w Bydgoszczy i Krakowie).
- Pacjenci rasy białej stanowili 92,1% wszystkich uczestników badania klinicznego.

Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów – 6 (5–7) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Badanie rejestracyjne 1042-CDD-3001 (Marigold) jest badaniem opartym na zastępczych punktach końcowych, w związku z tym analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Roczny koszt terapii lekiem Ztalmy (na jednego pacjenta) oszacowano na ok. 900 tys. PLN dla pacjenta o średniej masie ciała z badania rejestracyjnego wynoszącej 21 kg oraz na ok. 1,2 mln PLN dla pacjenta o masie ciała >28 kg.

Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- Nie dotyczy.

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niska liczebność próby, zastępcze punkty końcowe, wyniki raportowane częściowo z głównej fazy leczenia z zaślepieniem oraz z fazy podtrzymującej, prowadzonej metodą otwartej próby) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

## 1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna:

- Obecnie nie ma zatwierdzonych metod leczenia napadów związanych z CDD.
- W odnalezionym dokumencie rekomendacji, opartym na konsensusie delfickim, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego, zaleca się zastosowanie ganaksolonu (jeśli jest to możliwe) oraz kannabidiol.
- W Polsce, we wskazaniu: Padaczka (ICD-10: G40) w leczeniu populacji pediatrycznej refundacji podlegają, w refundacji aptecznej: kwas walproinowy, kwas walproinowy + walproinian sodu, brywaracetam, karbamazepina, klonazepam, diazepam, etosuksymid, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, walproinian sodu; okskarbazepina, fenytoina, styrypentol, tiagabina, topiramam i wigabatryna.

2. Siła interwencji

- Skuteczność:
  - W grupie pacjentów przyjmujących ganaksolon nie zaobserwowano bardzo dużej poprawy, a jedna osoba (2%) w ramieniu placebo oceniła wrażenie klinicznej poprawy jako bardzo dużą poprawę.
  - W ciągu 13-tygodniowej fazy podtrzymującej, pacjenci z ramienia ganaksolonu mieli większą poprawę, w porównaniu z pacjentami ramienia placebo. Wystąpiła istotna statystycznie ( $p=0,0097$ ) różnica w medianie procentowej zmiany od wartości wyjściowej w 28-dniowej częstotliwości napadów: -29,39% w grupie ganaksolonu, -6,49% w grupie placebo.

- 
- Mediana zmiany dni wolnych od napadów po upływie 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą, w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 4,91% dla pacjentów z ramienia ganaksolonu i 0,17% dla pacjentów w ramieniu placebo.
  - W grupie osób przyjmujących ganaksolon podczas fazy zaślepionej wymagana była większa podaż leków ratunkowych niż u pacjentów przyjmujących placebo – co może oznaczać występowanie większych i trudniejszych do opanowania napadów.
  - Bezpieczeństwo:
    - Wszystkie zdarzenia niepożądane (z wyj. dyskontynuacji leczenia w wyniku wystąpienia AE) były częściej obserwowane w ramieniu interwencji, niż w ramieniu komparatora.
    - Najczęstszymi TR TEAE w badaniu były: senność (34% w ramieniu interwencji; 5,9% w ramieniu placebo), drgawki (10% przyjmujących GNX i 7,8% przyjmujących placebo), sedacja (6% pacjentów przyjmujących GNX i 3,9% pacjentów przyjmujących placebo) oraz zaparcia (6% w ramieniu GNX; żaden pacjent ramienia placebo).
3. Jakość dowodów naukowych
- Randomizowane badanie III fazy, ogólne ryzyko błędu systematycznego: wysokie, zgodnie z narzędziem RoB 2.0.
  - Głównymi ograniczeniami wpływającymi na jakość materiału dowodowego są: ocena skuteczności oparta na zastępczych punktach końcowych oraz raportowanie wyników skuteczności interwencji zarówno z głównej fazy leczenia, z podwójnie zaślepioną próbą oraz fazy podtrzymującej, prowadzonej metodą otwartej próby.
4. Wielkość populacji docelowej
- Liczba nowo zdiagnozowanych przypadków CDD wyniesie 6 (5–7) osób rocznie.
  - Zgodnie z ChPL Ztalmy „Nie należy zmniejszać dawki ani przerywać przyjmowania leku ZTALMY (...)” Należy więc spodziewać się kumulacji pacjentów i wzrostu wydatków związanych z leczeniem w kolejnych latach.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Ztalmy 50 mg/ml zawiesina doustna, 1 butelka 110 ml + 2 strzyk. 12 ml + 2 strzyk. 3 ml + 1 łącznik do butelki, brak numeru GTIN. Ztalmy 50 mg/ml zawiesina doustna, 5 butelek 110 ml + 5 strzyk. 12 ml + 5 łączników do butelek, brak numeru GTIN.
<b>Substancja czynna</b>	ganaksolon
<b>Oceniane wskazanie</b>	Produkt leczniczy ZTALMY jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym napadów padaczkowych związanych z zaburzeniami niedoboru kinazy cyklicznej typu 5 (CDKL5) [CDD] u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. Leczenie produktem ZTALMY może być kontynuowane u pacjentów w wieku 18 lat i starszych. Kod ICD-10: <b>G40</b> , <b>G40.4</b> . Kod ICD-11: 8A61, 8A61.0, 8A61.0Y, 8A61.1, 8A61.1Y, 8A62, 8A62.Y. ORPHA: 505652
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	brak
<b>Dawkowanie</b>	<i>Dzieci i młodzież</i> Dawkę produktu leczniczego ZTALMY należy stopniowo dostosowywać w celu uzyskania indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia. Każdy pacjent, który nie toleruje etapów dawkowania wymienionych w poniższych tabelach, może utrzymać mniejszą dawkę przez dodatkowe dni, zanim przejdzie do następnej dawki. Jeśli następna dawka nadal nie jest tolerowana, pacjenci mogą powrócić do poprzedniej, mniejszej dawki. Zaleca się podawanie całkowitej dawki dobowej w 3 równych dawkach przez cały dzień. Jeżeli nie jest to tolerowane przez pacjenta, dawkę można dostosowywać w celu opanowania objawów (np. senności), pod warunkiem podania całkowitej dawki dobowej. <i>Pacjenci o masie ciała ≤28 kg</i> Zalecana maksymalna dawka dobowa wynosi 63 mg/kg mc. na dobę i jest podawana w trzech osobnych dawkach (co 8 godzin). Na ogół wymagana jest minimalna dawka wynosząca 33 mg/kg mc./dobę. <i>Pacjenci o masie ciała &gt;28 kg</i> Zalecana maksymalna dawka dobowa wynosi 1800 mg na dobę i jest podawana w trzech oddzielnych dawkach (co 8 godzin). Na ogół wymagana jest minimalna dawka wynosząca 900 mg/dobę. <i>Dorośli</i> Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym ZTALMY u pacjentów w wieku powyżej 17 lat. U młodzieży, u której wykazano wyraźne korzyści z leczenia, leczenie można kontynuować po osiągnięciu pełnoletniości. Nie zaleca się jednak rozpoczęcia leczenia u osób dorosłych, ponieważ nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania leku w tej populacji.
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Mechanizm działania</b>	Ganaksolon jest metylowym analogiem endogennego neurosteroidu allopregnanolonu. Ganaksolon jest neuroaktywnym steroidem, który dodatnio i allosterycznie moduluje receptory kwasu gamma-aminomasłowego typu A (GABA <sub>A</sub> ) w OUN poprzez interakcję z miejscem rozpoznawania, który różni się od innych allosterycznych modulatorów receptora GABA <sub>A</sub> . <b>Dokładny mechanizm</b> , za pomocą którego ganaksolon wywiera działanie terapeutyczne w leczeniu napadów drgawkowych związanych z CDD, <b>jest nieznany</b> , ale uważa się, że jego działanie przeciwdrgawkowe wynika z modulacji funkcji receptora GABA <sub>A</sub> , zapewniającej stałą lub toniczną modulację neurotransmisji hamującej, w której pośredniczy GABA.
<b>Grupa ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe. Kod ATC: <b>N03AX27</b> .
<b>Status leku sierocego</b>	Decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady – EU/3/19/2224 z 13.11.2019 r.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	26.07.2023 r. Ztalmy 50 mg/ml zawiesina doustna, 1 butelka 110 ml + 2 strzyk. 12 ml + 2 strzyk. 3 ml + 1 łącznik do butelki, EU/1/23/1743/001. Ztalmy 50 mg/ml zawiesina doustna, 5 butelek 110 ml 5 strzyk. 12 ml + 5 łączników do butelek, EU/1/23/1743/002.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Marinus Pharmaceuticals Emerald Limited 10 Earlsfort Terrace Dublin 2 D02 T380 Irlandia

Źródło: Opracowane własne AOTMiT na podstawie: ChPL Ztalmy [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ztalmy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ztalmy-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 24.08.2023], EPAR Ztalmy [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 24.08.2023].

Substancja czynna leku Ztalmy – ganaksolon imituje działanie substancji w organizmie zwanej allopregnanolonem. Aktywuje ona receptory GABA, co zmniejsza nadmierną aktywność elektryczną w mózgu, a tym samym zmniejsza liczbę napadów. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Ztalmy, ganaksolon jest nową substancją czynną i nie stanowi składnika produktu leczniczego, wcześniej dopuszczonego do obrotu w Unii Europejskiej. Ponadto obecnie nie ma innych, zatwierdzonych metod leczenia napadów związanych z CDD.

Część dotychczas stosowanych leków przeciwpadaczkowych również działa poprzez dodatnie allosteryczne modulowanie receptorów GABA<sub>A</sub> m.in. benzodiazepiny (np. diazepam, klonazepam) czy styrypentol<sup>1</sup>.

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: hypromelozę (E464), alkohol poliwinylowy (E1203), sodu laurylosiarczan (E487), metylu parahydroksybenzoesan (E218), propylu parahydroksybenzoesan (E216), sodu benzoesan (E211), kwas cytrynowy bezwodny (E330), sodu cytrynian dwuwodny (E311), sztuczny aromat wiśniowy (w tym glikol propylenowy [E1520] i alkohol benzyłowy [E1519]), sukralozę (E955), emulsję simetykonu (simetykon, polisorbat 65, metyloceluloza, glikomonostearynian polietylenu, monostearynian glicerolu, guma ksantanowa, kwas benzoesowy [E210], kwas sorbinowy i woda oczyszczona), woda oczyszczona.

Zgodnie z ChPL Ztalmy: „Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami cytochromu P450 (CYP) 3A4, np. karbamazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną, prymidonem, ryfampicyną i zielem dziurawca zwyczajnego, ponieważ mogą one zmniejszyć ekspozycję na ganaksolon”.

*Uwagi Analityków:*

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Ztalmy: „Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania ganaksolonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na rozrodczość są niewystarczające. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ZTALMY w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji”.

### 2.2.2. Diagnostyka

#### 2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Brak informacji w ChPL.

*Uwagi Analityków:*

Produkt leczniczy ZTALMY jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym napadów padaczkowych związanych z zaburzeniami niedoboru kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDKL5). Potwierdzenie patogennego lub prawdopodobnie patogennego wariantu CDKL5 mogłoby zostać sfinansowane w ramach produktu: „5.10.00.0000043 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych”, zawartego w Załączniku Nr 1 do Zarządzenia Nr 167/2019/DSOZ

<sup>1</sup> R.J. Richardson, S. Petrou, A. Bryson, *Established and emerging GABA<sub>A</sub> receptor pharmacotherapy for epilepsy*. Front. Pharmacol. (2024), 15:1341472. doi: 10.3389/fphar.2024.1341472.

---

Prezesa NFZ z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (z późn. zm.)<sup>2</sup>.

### 2.2.1.2 Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Ztalmy, pacjentów podczas leczenia ganaksolonem należy monitorować pod kątem:

- zachowań i myśli samobójczych lub zachowań autodestrukcyjnych.

## 2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Ztalmy (Ztalmy 50 mg/ml zawiesina doustna), którego substancją czynną jest ganaksolon, został zarejestrowany we wskazaniu: w leczeniu uzupełniającym napadów padaczkowych związanych z zaburzeniami niedoboru kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDKL5) [CDD] u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat.

Ganaksolon jest neuroaktywnym steroidem, który dodatnio i allosterycznie moduluje receptory kwasu gamma-aminomasłowego typu A (GABA<sub>A</sub>) w OUN poprzez interakcję z miejscem rozpoznawania, który różni się od innych allosterycznych modulatorów receptora GABA<sub>A</sub>. Dokładny mechanizm, za pomocą którego ganaksolon wywiera działanie terapeutyczne w leczeniu napadów drgawkowych związanych z CDD, jest nieznan, ale uważa się, że jego działanie przeciwdrgawkowe wynika z modulacji funkcji receptora GABA<sub>A</sub>, zapewniającej stałą lub toniczną modulację transmisji hamującej, w której pośredniczy GABA.

Ztalmy posiada status leku sierociego i został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 26.07.2023 r. Lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Część dotychczas stosowanych leków przeciwpadaczkowych również działa poprzez dodatnie allosteryczne modulowanie receptorów GABA<sub>A</sub> m.in. benzodiazepiny (np. diazepam, klonazepam) czy styrypentol.

---

<sup>2</sup> Zarządzenie nr 167/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (z późn. zm.) <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1459/Zarzadzenie-167-2019-DSOZ> [dostęp: 24.01.2024].



## 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

#### 3.1.1. Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: G40 Padaczka: G40.4 Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych.

ICD-11: 8A61 Zespoły genetyczne lub przypuszczalnie genetyczne, których głównym objawem jest padaczka (*Genetic or presumed genetic syndromes primarily expressed as epilepsy*), 8A61.0 Genetyczne zespoły padaczkowe o początku w okresie noworodkowym (*Genetic epileptic syndromes with neonatal onset*). 8A61.0Y Inne określone genetyczne zespoły padaczkowe o początku w okresie noworodkowym (*Other specified genetic epileptic syndromes with neonatal onset*), 8A61.1 Genetyczne zespoły padaczkowe o początku w okresie niemowlęcym (*Genetic epileptic syndromes with onset in infancy*) 8A61.1Y Inne określone genetyczne zespoły padaczkowe z początkiem w okresie niemowlęcym (*Other specified genetic epileptic syndromes with onset in infancy*) 8A61.Y Inne określone zespoły genetyczne lub przypuszczalne zespoły genetyczne objawiające się głównie padaczką (*Other specified genetic or presumed genetic syndromes primarily expressed as epilepsy*) 8A62 Encefalopatie padaczkowe (*Epileptic encephalopathies*), 8A62.Y Inne określone encefalopatie padaczkowe (*Other specified epileptic encephalopathies*).

ORPHA: 505652 Encefalopatia padaczkowa związana z CDKL5.

#### Etiologia<sup>3</sup>

Zespół niedoboru CDKL5 (ang. *Cyclindependent Kinase-like 5 Deficiency Disorder*, CDD) jest rozwojową encefalopatią spowodowaną patogennymi wariantami genu kinazy cyklinozależnej 5 (CDKL5). Gen CDKL5 znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu X (Xp22.13) i koduje kinazę serynowo-treoninową niezbędną do dojrzewania i rozwoju neuronów.

#### Rozpoznanie

W przeglądzie systematycznym autorstwa Olson i in. z 2019 r.<sup>4</sup> dotyczącym CDD, proponowane minimalne kryteria diagnostyczne są następujące:

- patogenny lub prawdopodobnie patogenny wariant genu CDKL5;
- opóźnienia rozwoju motorycznego i poznawczego;
- padaczka z początkiem w pierwszym roku życia.

#### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie<sup>5,6,7</sup>

Cechy kliniczne powszechnie związane z mutacją CDKL5 obejmują drgawki odporne na leczenie o wczesnym początku, poważne upośledzenie intelektualne i ruchowe oraz poważne zaburzenia snu.

<sup>3</sup> EPAR Ztalmy [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 01.09.2023]

<sup>4</sup> H.E. Olson et al., *Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder: Clinical Review*, *Pediatr Neurol*, 2019 Aug;97:18-25. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.015.

<sup>5</sup> EPAR Ztalmy [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 01.09.2023]

<sup>6</sup> H.E. Olson et al., *Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder: Clinical Review*, *Pediatr Neurol*, 2019 Aug;97:18-25. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.015.

<sup>7</sup> H. Leonard et al., *CDKL5 deficiency disorder: clinical features, diagnosis, and management*, *Lancet Neurol*. 2022 Jun;21(6):563-576. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00035-7.

---

Nasilenie CDD jest zmienne, chociaż większość dzieci doświadcza napadów opornych na leczenie i poważnych zaburzeń neurorozwojowych. Pacjenci mogą doświadczać jednego lub więcej z kilku różnych typów napadów, w tym toniczno-klonicznych, atonicznych, klonicznych, tonicznych, mioklonicznych, *petit mal* i ogniskowych, a także napady zgięciowe (zespół Westa) (ang. *Infantile spasms*, IS). Inne objawy neurologiczne obejmują deficyty mowy, ograniczoną lub całkowitą utratę funkcjonalnego użycia rąk, stereotypie, hipotonię, ślepotę korową, cechy autystyczne i zaburzenia snu. Dzieci mogą również cierpieć na dysautonomię, zaburzenia połykania lub zaparcia.

Zaproponowano trzy stopnie zaawansowania napadów w przebiegu CDD:

- I. Padaczka o wczesnym początku (początek od 1 do 10 tygodni).
- II. Encefalopatia padaczkowa z IS i hipsarytmią.
- III. Napady toniczne z mioklonią i opornością na leczenie przeciwdrgawkowe.

Częste drgawki miokloniczne są kluczowym elementem objawów padaczkowych na późniejszym etapie. Niektórzy pacjenci wykazują osobliwy wzorzec napadów z przedłużającymi się uogólnionymi zdarzeniami toniczno-klonicznymi trwającymi od 2 do 4 minut, stopniowo przechodzącymi w powtarzające się, dystalne szarpnięcia miokloniczne.

Ze względu na rzadkość występowania CDD, niewiele wiadomo na temat długoterminowego rokowania i oczekiwanej długości życia. Większość osób, u których zidentyfikowano tę chorobę, ma mniej niż 18 lat.

### **Epidemiologia<sup>8,9</sup>**

CDD jest rzadką, genetycznie zdefiniowaną padaczką dziecięcą o szacowanej częstości występowania od 1:40 000 do 1:60 000 żywych urodzeń. Zaburzenie to występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (w stosunku od 4:1 do 12:1).

### **Aktualne postępowanie medyczne**

Wg EPAR:

Obecnie nie ma zatwierdzonych metod leczenia napadów związanych z CDD.

Napady są leczone lekami przeciwpadaczkowymi, kortykosteroidami, dietą ketogenną, stymulacją nerwu błędnego i neurochirurgicznie.

Wg polskich wytycznych klinicznych:

Nie odnaleziono polskich wytycznych klinicznych aktualnego postępowania medycznego do leczenia napadów padaczkowych związanych z zaburzeniami niedoboru kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDKL5).

---

<sup>8</sup> EPAR Ztalmy [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 01.09.2023]

<sup>9</sup> S. Amin et al., *International Consensus Recommendations for the Assessment and Management of Individuals With CDKL5 Deficiency Disorder*, *Front Neurol.* 2022 Jun 20;13:874695. doi: 10.3389/fneur.2022.874695.



## 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- przeglądarka Google;

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN, <https://ptneuro.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND, <https://ptnd.pl/>);
- European Academy of Neurology (EAN, <https://www.ean.org>);
- European Paediatric Neurology Society (EPNS, <https://www.epns.info>);
- American Epilepsy Society (AES, <https://aesnet.org/>);
- American Academy of Neurology (AAN, <https://www.aan.com/>);
- International League Against Epilepsy (ILAE, <https://www.ilae.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.08.2023 r., a zaktualizowano w dniu 18.01.2021 r. Odnaleziono 2 dokumenty wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawia Tabela 2.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
Amin 2022	<b><i>International Consensus Recommendations for the Assessment and Management of Individuals With CDKL5 Deficiency Disorder</i></b> <i>Recommendations for the management of individuals with CDD</i> <i>Individuals with seizures should be offered Ganaxolone, if available. Equally, CBD (Epidiolex) should be offered for epilepsy with CDD, provided this met legal and regulatory requirements.</i>
Chin 2021	<b><i>Treatment Recommendations for CDKL5 Deficiency Disorder</i></b> <i>Although there are publications that describe treatment response to specific drugs or diets in patients with CDD, no treatment guidelines for the management of routine seizures in CDD were identified.</i>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Amin et al., *International Consensus Recommendations for the Assessment and Management of Individuals With CDKL5 Deficiency Disorder*, Front Neurol. 2022 Jun 20;13:874695. doi: 10.3389/fneur.2022.874695 oraz Chin et al., *Treatment Guidelines for Rare, Early-Onset, Treatment-Resistant Epileptic Conditions: A Literature Review on Dravet Syndrome, Lennox-Gastaut Syndrome and CDKL5 Deficiency Disorder*. Front. Neurol. 12:734612. doi: 10.3389/fneur.2021.734612.

W jednym z dwóch odnalezionych dokumentów rekomendacji, opartym na konsensusie delfickim, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego, zaleca się zastosowanie ganaksolonu (jeśli jest to możliwe) oraz kannabidiol. W drugim dokumencie znajduje się informacja, iż pomimo dostępności publikacji opisujących odpowiedź na leczenie określonymi lekami lub dietami u pacjentów z CDD, nie zidentyfikowano żadnych wytycznych dotyczących leczenia CDD.

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Ztalmy i substancja czynna ganaksolon stanowił wcześniej przedmiot oceny AOTMiT.

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących napadów padaczkowych u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 3.).

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: padaczka (G40) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu**

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
<b>ganaksolon</b>				
101/2022	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2022 z dnia 12 grudnia 2022 roku	padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/101/SRP/U_49_315_s_12_1_Ztalmy_ganaxolone_import.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/101/SRP/U_49_315_s_12_1_Ztalmy_ganaxolone_import.pdf</a>	„Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> wydawanie zgód na refundację leku Ztalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej.”
	Rekomendacja nr 124/2022 z dnia 7 lutego 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/101/REK/2023_02_07_BP_Rekomendacja_nr_124_2022_Ztalmy_publicacja_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/101/REK/2023_02_07_BP_Rekomendacja_nr_124_2022_Ztalmy_publicacja_BIP_REOPTR.pdf</a>	„Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Ztalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej, na podstawie art. 39 ust o ref. pod warunkiem wyczerpania wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych oraz ścisłego monitorowania skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii po każdym okresie leczenia (także w przypadku kontynuacji).”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Oceniana technologia była przedmiotem wcześniejszej oceny AOTMiT, dotyczącej wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego. Produkt leczniczy Ztalmy (ganaksolon) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej, uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT oraz pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości. Uzasadnienie pozytywnej Rekomendacji Prezesa AOTMiT brzmi: „Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Ztalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej, na podstawie art. 39 ust o ref. pod warunkiem wyczerpania wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych oraz ścisłego monitorowania skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii po każdym okresie leczenia (także w przypadku kontynuacji)”.

### 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: brak;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
  - ganaksolon;
  - kannabidiol;

- 
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: ganaksolon.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.<sup>10</sup> we wskazaniu: w leczeniu uzupełniającym napadów padaczkowych związanych z zaburzeniami niedoboru kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDKL5) [CDD] u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat, refundacji nie podlega żadna substancja czynna.

We wskazaniu: Padaczka (ICD-10: G40) w leczeniu populacji pediatrycznej refundacji podlegają następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej:
  - kwas walproinowy;
  - kwas walproinowy + walproinian sodu;
  - brywaracetam;
  - karbamazepina;
  - klonazepam;
  - diazepam;
  - etosuksymid;
  - gabapentyna;
  - lakozamid;
  - lamotrygina;
  - lewetyracetam;
  - walproinian sodu;
  - okskarbazepina;
  - fenytoina;
  - styrypentol;
  - tiagabina;
  - topiramát;
  - wigabatryna.
- w ramach programu lekowego: brak.

---

<sup>10</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r> [dostęp: 18.01.2024].

### 3.5 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 01.09.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „*CDKL5 Deficiency Disorder (CDD) (Epilepsy)*”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 substancje czynne. Informacje dotyczące leków we wskazaniu: niedoboru kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDD) zawarte w bazie Biomedtracker zostały zawarte w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu: niedobór kinazy CDKL5 (CDD)

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
Ztalmy	ganaksolon	Marinus Pharmaceuticals, Inc.	GABA-A Receptor	Mała cząsteczka	Zatwierdzony	100%	100%	03.2022	dożylnie, doustnie
Fintepla	chlorowodorek fenfluraminy	UCB S.A.	Zwrotny wychwyt serotoniny	Mała cząsteczka	II	12%	44%	01.07-31.12.2024	doustnie
Soticlestat	soticlestat	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	Cytochrom p450	Mała cząsteczka	Zwieszony	0%	–	–	doustnie

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/>, dostęp: [01.09.2023].

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 substancje czynne. Jedynym zatwierdzonym produktem leczniczym jest Ztalmy, który stanowi przedmiot niniejszego opracowania analitycznego. Jedna substancja czynna (chlorowodorek fenfluraminy) jest aktualnie w trakcie badań klinicznych II fazy, z planowaną datą zatwierdzenia między lipcem, a grudniem 2024 r. Ostatnia odnaleziona substancja czynna to soticlestat z 0% prawdopodobieństwa zatwierdzenia ze względu na zawieszenie badań klinicznych we wskazaniu: niedobór kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDD).

### 3.6 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich

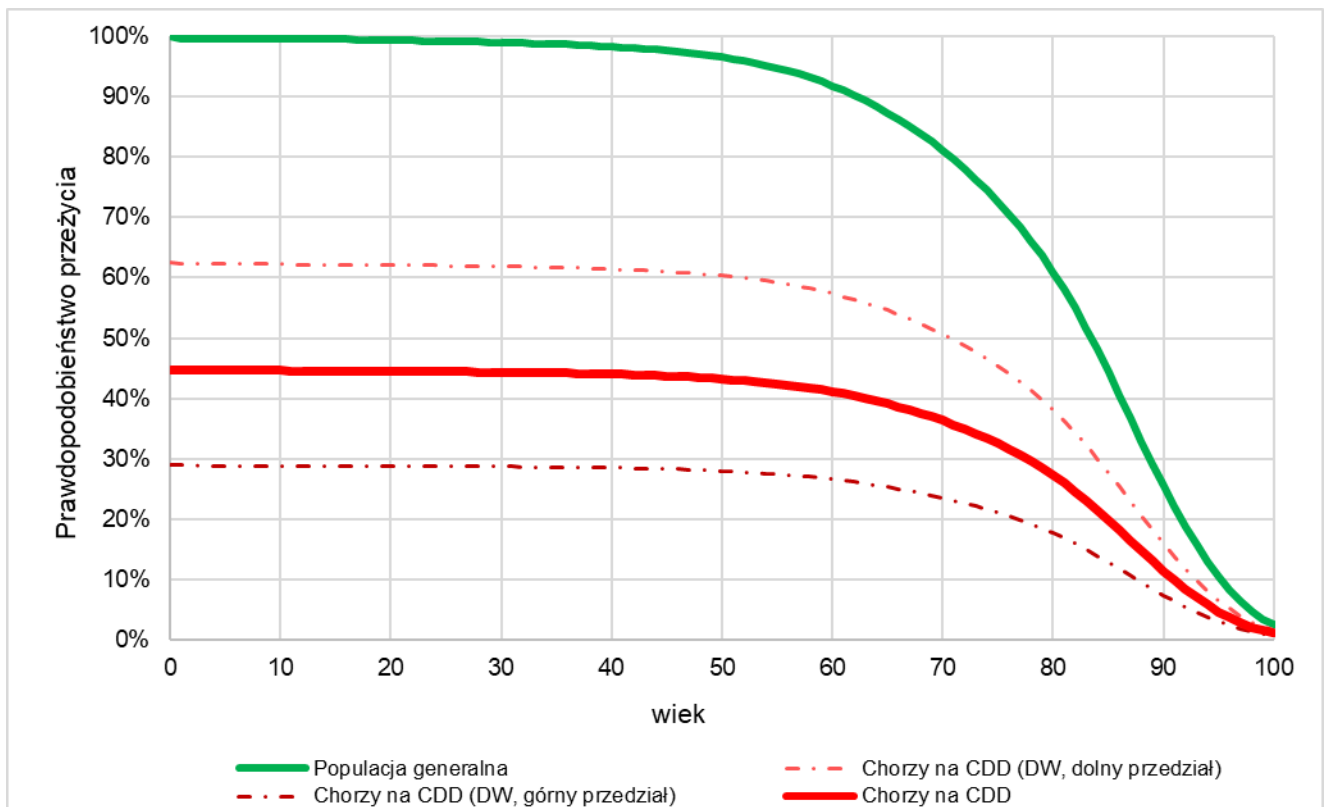
W wyniku realizacji prac wystąpiono z prośbą o opinię do Konsultanta Krajowego oraz Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii dziecięcej i 1 stowarzyszenia pacjentów. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnej odpowiedzi od ekspertów.

### 3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Oszacowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące trwania życia w latach 1990-2022 opublikowane przez Główny Urząd Statystyczny<sup>11</sup>, z uwzględnieniem wag niesprawności (ang. *disability weights*, DW) z badania GBD 2019 (ang. *Global Burden of Disease*) prowadzonego przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA)<sup>12</sup>. Do analizy wykorzystano wagę niesprawności określoną dla ciężkiej padaczki, wynoszącą 0,552 (zakres: 0,375–0,710). **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..** obrazuje prawdopodobieństwo przeżycia skorygowane o jakość wśród chorych z napadami padaczkowymi, związanymi z zespołem niedoboru CDKL5.

<sup>11</sup> Główny Urząd Statystyczny <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice-historyczne.1.1.html> [dostęp: 24.01.2024]

<sup>12</sup> <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 24.01.2024]



**Rysunek 1. Prawdopodobieństwo przeżycia skorygowane o jakość wśród chorych na CDD, w porównaniu do populacji generalnej**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych GUS i wag niesprawności.

### 3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zespół niedoboru CDKL5 (ang. *Cyclindependent Kinase-like 5 Deficiency, Disorder CDD*) jest rozwojową encefalopatią spowodowaną patogennymi wariantami genu kinazy cyklicznej 5 (CDKL5). CDD jest rzadką, genetycznie zdefiniowaną padaczką dziecięcą o szacowanej częstości występowania od 1:40 000 do 1:60 000 żywych urodzeń. Zaburzenie to występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (w stosunku od 4:1 do 12:1). Minimalne kryteria diagnostyczne to: patogenny lub prawdopodobnie patogenny wariant genu CDKL5, opóźnienia rozwoju motorycznego i poznawczego i padaczka z początkiem w pierwszym roku życia. Cechy kliniczne powszechnie związane z mutacją CDKL5 obejmują drgawki oporne na leczenie o wczesnym początku, poważne upośledzenie intelektualne i ruchowe oraz poważne zaburzenia snu. Pacjenci mogą doświadczać jednego lub więcej z kilku różnych typów napadów, w tym toniczno-klonicznych, atonicznych, klonicznych, tonicznych, mioklonicznych, *petit mal* i ogniskowych, a także napady zgięciowe (zespół Westa) (ang. *Infantile spasms, IS*).

Zaproponowano trzy stopnie zaawansowania napadów w przebiegu CDD:

- I. Padaczka o wczesnym początku (początek od 1 do 10 tygodni).
- II. Encefalopatia padaczkowa z IS i hipsarytmią.
- III. Napady toniczne z mioklonią i opornością na leczenie przeciwdrgawkowe.

Ze względu na rzadkość występowania CDD, niewiele wiadomo na temat długoterminowego rokowania i oczekiwanej długości życia. Większość osób, u których zidentyfikowano tę chorobę, ma mniej niż 18 lat. Obecnie nie ma zatwierdzonych metod leczenia napadów związanych z CDD. Napady są leczone lekami przeciwdrgawkowymi, kortykosteroidami, dietą ketogeniczną, stymulacją nerwu błędnego i neurochirurgicznie.

W jednym z dwóch odnalezionych dokumentów rekomendacji, opartych na konsensusie delfickim, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego, zaleca się zastosowanie ganaksolonu (jeśli jest to możliwe) oraz kannabidiol. W drugim dokumencie znajduje się informacja, iż pomimo dostępności publikacji opisujących odpowiedź na leczenie określonymi lekami lub dietami u pacjentów z CDD, nie zidentyfikowano żadnych wytucznych dotyczących leczenia CDD.

---

Oceniana technologia była przedmiotem wcześniejszej oceny AOTMiT, dotyczącej wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego. Produkt leczniczy Ztalmy (ganaxolon) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej, uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT oraz pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości. Uzasadnienie pozytywnej Rekomendacji Prezesa AOTMiT brzmi: „Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Ztalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej, na podstawie art. 39 ust o ref. pod warunkiem wyczerpania wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych oraz ścisłego monitorowania skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii po każdym okresie leczenia (także w przypadku kontynuacji)”.

W Polsce, we wskazaniu: w leczeniu uzupełniającym napadów padaczkowych związanych z zaburzeniami niedoboru kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDKL5) [CDD] u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat, refundacji nie podlega żadna substancja czynna. We wskazaniu: Padaczka (ICD-10: G40) w leczeniu populacji pediatrycznej finansowaniu podlegają w refundacji aptecznej: kwas walproinowy, kwas walproinowy + walproinian sodu, brywaracetam, karbamazepina, klonazepam, diazepam, etosuksymid, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, walproinian sodu; okskarbazepina, fenytoina, styrypentol, tiagabina, topiramam i wigabatryna. W ramach programu lekowego brak jest substancji czynnych podlegających refundacji we wskazaniu G40.

W wyniku realizacji prac wystąpiono z prośbą o opinię do Konsultanta Krajowego oraz Konsultanta Wojewódzkiego w neurologii dziecięcej i 1 stowarzyszenia pacjentów. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnej odpowiedzi od ekspertów.

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych dotyczących urodzeń opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) oraz informacji o częstości występowania CDD, zawartych w EPAR Ztalmy oraz publikacji Amin 2022<sup>13</sup>.

**Tabela 5. Urodzenia żywe w Polsce ogółem w latach 2015–2022**

2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
369 308	382 257	401 982	388 178	374 954	355 309	331 511	305 132

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: danych statystycznych GUS <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> [dostęp: 05.10.2023].

Prognozowane urodzenia żywe w Polsce w latach 2023–2027, które zostały opublikowane przez Główny Urząd Statystyczny przedstawia Tabela 6.

**Tabela 6. Prognozowane urodzenia żywe w Polsce w latach 2023–2027**

2023	2024	2025	2026	2027
301 1907	297 396	294 170	290 911	288 201

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: danych statystycznych GUS [https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza\\_2023\\_2060.aspx](https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza_2023_2060.aspx) [dostęp: 05.10.2023].

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR oraz rekomendacjach postępowania z osobami chorującymi na zaburzenia związane z niedoborem CDKL5 (Amin 2022), częstość występowania CDD wynosi od 1:40 000 do 1:60 000 żywych urodzeń.

Na podstawie informacji z GUS oraz częstości występowania CDD, oszacowano liczbę nowych przypadków osób doświadczających napadów padaczkowych związanych z zaburzeniami niedoboru kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDD), w latach 2020–2027 (Tabela 7.).

**Tabela 7. Oszacowana liczba nowych przypadków CDD w latach 2020–2027**

	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Min	6	6	5	5	5	5	5	5
Max	9	8	8	8	7	7	7	7

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Na podstawie obliczeń oszacowano, że w latach 2024 i 2025 liczba nowo zdiagnozowanych przypadków CDD wyniesie od 5 do 7 osób rocznie (średnio 6 osób). Należy zwrócić uwagę, że liczba urodzeń w latach 2015–2022 (w wyjątku roku 2017) oraz prognozowana liczba urodzeń żywych rocznie w latach 2023–2027 zmniejsza się z każdym kolejnym rokiem. Oznacza to, że przy zachowanej tendencji spadkowej urodzeń żywych w Polsce, liczba nowych przypadków prawdopodobnie również będzie ulegała zmniejszeniu.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Ztalmy „Nie należy zmniejszać dawki ani przerywać przyjmowania leku ZTALMY bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Nagłe przerwanie leczenia może spowodować zwiększenie liczby napadów padaczkowych.” Należy więc spodziewać się kumulacji pacjentów i wzrostu wydatków związanych z leczeniem w kolejnych latach. Założono również, że wszyscy nowo zdiagnozowani pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię.

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 6 (5–7).

<sup>13</sup> S. Amin et al., *International Consensus Recommendations for the Assessment and Management of Individuals With CDKL5 Deficiency Disorder*, *Front Neurol.* 2022 Jun 20;13:874695. doi: 10.3389/fneur.2022.874695.



---

## 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Na podstawie obliczeń oszacowano, że w latach 2024 i 2025 liczba nowo zdiagnozowanych przypadków CDD wyniesie od 5 do 7 osób rocznie (średnio 6 osób). Należy zwrócić uwagę, że liczba urodzeń w latach 2020–2022 (w wyjątkiem roku 2017) oraz prognozowana liczba urodzeń żywych rocznie w latach 2020–2027 zmniejsza się z każdym kolejnym rokiem. Oznacza to, że przy zachowanej tendencji spadkowej urodzeń żywych w Polsce, liczba nowych przypadków również może ulegać zmniejszeniu.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Ztalmy „Nie należy zmniejszać dawki ani przerywać przyjmowania leku ZTALMY bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Nagłe przerwanie leczenia może spowodować zwiększenie liczby napadów padaczkowych.” Należy więc spodziewać się kumulacji pacjentów i wzrostu wydatków związanych z leczeniem w kolejnych latach. Założono również, że wszyscy nowo zdiagnozowani pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię.



## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji czynnej ganaksolon przedstawia Tabela 25., znajdująca się w załączniku 11.2.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono 6 badań klinicznych dotyczących stosowania ganaksolonu. Badanie NCT03164616 stanowi badanie rejestracyjne (1042-CDD-3001, Marigold) dla leku Ztalmy i jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Trzy badania mają status zakończonych, jedno w dalszym ciągu rekrutuje, a jedno jeszcze nie rekrutuje. NCT04678479 to program rozszerzonego dostępu do ganaksolonu dla dzieci w wieku  $\geq 2$  lat, które doświadczają napadów padaczkowych związanych z zaburzeniami niedoboru CDKL5 (CDD). Badanie NCT05249556 dotyczy zastosowania ganaksolonu wśród pacjentów w wieku mniejszym niż 2 lata, chorujących na CDD. Dwa badania (NCT03350035 i NCT04391569) oceniają skuteczność i bezpieczeństwo ganaksolonu podawanego dożylnie w stanach padaczkowych u dzieci powyżej 12 roku życia oraz dorosłych. Ostatnie badanie, tj. NCT00441896 ma na celu ocenę zastosowania ganaksolonu w skurczach niemowląt oraz dzieci między 4, a 24 miesiącem życia.

Dodatkowo na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono informacje o trwających lub zakończonych badaniach klinicznych dotyczących stosowania ganaksolonu wśród dzieci i dorosłych chorych na m.in. inne padaczki lekooporne, padaczkę związaną ze stwardnieniem guzowatym (ang. *Tuberous Sclerosis Complex (TSC)-Related Epilepsy*) czy zespół łamliwego chromosomu X.

### 5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Ztalmy we wskazaniu: w leczeniu uzupełniającym napadów padaczkowych związanych z zaburzeniami niedoboru kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDKL5) [CDD] u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 05.10.2023 roku oraz zaktualizowano w dniu 18.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.3. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dzieci i młodzi dorośli w wieku od 2 do 17 lat, z zaburzeniami związanymi z niedoborem kinazy cyklinozależnej 5 (CDKL5) (CDD).	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Ganaksolon	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Punkty końcowe</b>	brak ograniczeń	
<b>Typ badań</b>	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
<b>Inne</b>	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

### 5.3 Opis badań

Do analizy w ramach przeglądu systematycznego włączono dwie publikacje, opisujące główne badanie rejestracyjne (1042-CDD-3001, Marigold). Charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe																					
Randomizowane Dwuramienne 1042-CDD-3001 Marigold <i>Olson 2023</i> <i>Pestana Knight 2022</i> <u>Źródło finansowania:</u> Marinus Pharmaceuticals	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe,</li> <li>- faza III,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- podwójnie zaślepienie,</li> <li>- początkowe maskowanie (uczestnik, opiekun, badacz, osoba oceniająca wyniki)</li> <li>- hipoteza: <i>superiority</i>,</li> <li>- okres obserwacji: długość fazy głównej: 17 tygodni</li> <li>- długość fazy podtrzymującej: 13 tygodni.</li> <li>- przedłużenie fazy podtrzymującej: 24 miesiące (włącznie z 13 tygodniami zasadniczej fazy podtrzymującej).</li> </ul>	Dzieci i młodzi dorośli z zaburzeniami związanymi z niedoborem kinazy cyklinozależnej 5 (CDKL5) (CDD). <u>Liczba pacjentów – 101:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramię ganaksolonu: 50;</li> <li>- ramię placebo: 51.</li> </ul> Wiek: <ul style="list-style-type: none"> <li>- mediana: 6 lat (zakres: 2-19);</li> <li>- średnia: 7,26 lata (SD: 4,547).</li> </ul> Płeć: <ul style="list-style-type: none"> <li>- mężczyźni: 20,8%;</li> <li>- kobiety: 79,2%.</li> </ul> Rasa: <ul style="list-style-type: none"> <li>- biała: 92,1%;</li> <li>- żółta (Azjaci): 5%;</li> <li>- inna: 3%.</li> </ul>	<u>Interwencja:</u> Ganaksolon (50mg/ml) w dawkach od 15 mg/kg/dobę do 63 mg/kg/dobę (maks. 1800 mg/dobę) w postaci zawiesiny doustnej, trzy razy dziennie. Osobom o masie ciała ≤28 kg podawano dawkę w mg/kg, a osobom o masie ciała >28 kg podawano dawkę w mg/dobę. Wszystkie leki były przyjmowane po posiłku lub przekąsce. <u>Komparator:</u> Placebo w dawkach od 15 mg/kg/dobę do 63 mg/kg/dobę (maks. 1800 mg/dobę) w postaci zawiesiny doustnej, trzy razy dziennie. Osobom o masie ciała ≤28 kg podawano dawkę w mg/kg, a osobom o masie ciała >28 kg podawano dawkę w mg/dobę. Wszystkie leki były przyjmowane po posiłku lub przekąsce. Dawkowanie w zależności od wagi w kolejnych dniach leczenia: <b>Tabela 1. Dawkowanie u pacjentów o m.c. ≤28 kg</b> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Dni</th> <th>Pojedyncza dawka (mg/kg)</th> <th>Dawka dobową (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1–7</td> <td>6</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>8–14</td> <td>11</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>15–21</td> <td>16</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>22–28</td> <td>21</td> <td>63</td> </tr> </tbody> </table> <b>Tabela 2. Dawkowanie u pacjentów o m.c. &gt;28 kg</b> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Dni</th> <th>Pojedyncza dawka (mg)</th> <th>Dawka dobową (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1–7</td> <td>150</td> <td>450</td> </tr> </tbody> </table>	Dni	Pojedyncza dawka (mg/kg)	Dawka dobową (mg/kg)	1–7	6	18	8–14	11	33	15–21	16	48	22–28	21	63	Dni	Pojedyncza dawka (mg)	Dawka dobową (mg/kg)	1–7	150	450	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowa zmiana poważnych napadów ruchowych (obustronnych napadów tonicznych, uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, obustronnych napadów klonicznych, atonicznych/opadających i ogniskowych do obustronnych toniczno-klonicznych) w stosunku do wartości wyjściowej, w 28-dniowej częstości podczas 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą.</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba (%) pacjentów, u których częstość występowania poważnych napadów ruchowych zmniejszyła się o ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowej (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy).</li> <li>• Ogólne wrażenie kliniczne poprawy (ang. <i>Clinical Global Impression of Improvement</i>, CGI-I) podczas ostatniej zaplanowanej wizyty w 17-tygodniowej fazie leczenia z podwójnie ślełą próbą (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy).</li> <li>• Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej odsetka dni wolnych od napadów podczas 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą, w oparciu o główne typy napadów ruchowych.</li> <li>• Ogólna ocena zmiany intensywności/czasu trwania napadów w ocenie opiekuna (ang. <i>Caregiver Global Impression of Change in Seizure Intensity/Duration</i>, CGI-CSID).</li> <li>• Globalne wrażenie zmiany u pacjenta w ocenie opiekuna (<i>Caregiver Global Impression of Change</i>, CGI-C) w zidentyfikowanym przez rodzica/opiekuna aspekcie behawioralnym (potencjalne domeny obejmują towarzyskość, komunikację, drażliwość i nadpobudliwość).</li> </ul>
Dni	Pojedyncza dawka (mg/kg)	Dawka dobową (mg/kg)																							
1–7	6	18																							
8–14	11	33																							
15–21	16	48																							
22–28	21	63																							
Dni	Pojedyncza dawka (mg)	Dawka dobową (mg/kg)																							
1–7	150	450																							

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator			Punkty końcowe
			8–14	300	900	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowa zmiana w 28-dniowej częstotliwości wszystkich napadów.</li> <li>• Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej odsetka dni wolnych od napadów podczas 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą, w oparciu o wszystkie typy napadów.</li> <li>• Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w najdłuższym odstępie wolnym od napadów podczas 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą, w oparciu o główne typy napadów ruchowych i wszystkie typy napadów.</li> <li>• Procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 28-dniowej częstości napadów podczas 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą w następujących policzalnych typach napadów ogniskowych (typy napadów wtórnych): ogniskowych ruchowych z nienaruszoną świadomością lub zmienioną świadomością oraz ogniskowych nieruchomych ze zmienioną świadomością.</li> <li>• Procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 28-dniowej częstości napadów podczas 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą w przypadku następujących trudnych do policzenia typów napadów (typy napadów trzeciorzędowych): ogniskowych napadów nieruchomych z zachowaną świadomością, napadów nieświadomości, napadów mioklonicznych, napadów padaczkowych.</li> <li>• Liczba (%) uczestników uznanych za reagujących na leczenie, zdefiniowanych jako osoby z <math>\geq 25\%</math> i <math>\geq 75\%</math> zmniejszeniem częstości napadów w stosunku do wartości wyjściowej.</li> <li>• Zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w Kwestionariuszu nawyków związanych ze snem dzieci (<i>Children's Sleep Habit Questionnaire</i>, CSHQ).</li> <li>• Liczba (%) pacjentów przyjmujących leki ratunkowe podczas 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą.</li> <li>• Liczba dawek leków ratunkowych.</li> <li>• Zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w skalach jakości życia (PSI i QI-Disability).</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji przy podawaniu ganaksolonu jako terapii wspomagającej w fazie otwartej próby.</li> </ul>
			15–21	450	1350	
			22–28	600	1800	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Ztalmy [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 29.08.2023] oraz protokołu badania rejestracyjnego [https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/33/NCT03572933/Prot\\_002.pdf](https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/33/NCT03572933/Prot_002.pdf) [dostęp: 29.08.2023].

## 5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 10. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Ztalmy

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Molekularne potwierdzenie patogennego lub prawdopodobnie patogennego wariantu CDKL5, wczesnego początku, trudnych do kontrolowania napadów i zaburzeń neurorozwojowych.	4.1 Wskazania do stosowania: „Produkt leczniczy ZTALMY jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym napadów padaczkowych związanych z zaburzeniami niedoboru kinazy cyklozależnej typu 5 (CDKL5) [CDD] (...)”.
Mężczyźni lub kobiety w wieku od 2 do 21 lat.	4.1 Wskazania do stosowania: „Produkt leczniczy ZTALMY jest wskazany do stosowania (...) u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. Leczenie produktem ZTALMY może być kontynuowane u pacjentów w wieku 18 lat i starszych.”
Brak kontroli napadów pomimo odpowiedniego zastosowania 2 lub więcej leków przeciwdrgawkowych w dawkach terapeutycznych.	Brak odniesienia w ChPL.
Wystąpienie co najmniej 16 epizodów głównych typów napadów ruchowych: obustronne toniczne (utrzymująca się aktywność ruchowa $\geq 3$ sekundy), uogólnione toniczno-kloniczne, obustronne kloniczne, atoniczne/opadające lub ogniskowe do obustronnych toniczno-klonicznych, w ciągu 28 dni w każdym 1-miesięcznym okresie (w 2-miesięcznym okresie poprzedzającym badanie przesiewowe).	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnik został zatwierdzony do udziału przez sponsora i/lub osobę wyznaczoną (tj. Konsorcjum Epilepsji, ang. <i>Epilepsy Consortium</i> ) po zapoznaniu się z historią medyczną, badaniami genetycznymi, klasyfikacją napadów i historii napadów.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnicy przyjmujący stabilny schemat (0 do 4) leków przeciwpadaczkowych (w tym leki przeciwpadaczkowe o umiarkowanym lub silnym działaniu indukującym lub hamującym, np. karbamazepina, fenytoina itp.) przez $\geq 1$ miesiąc przed wizytą przesiewową, bez przewidywalnej zmiany dawkowania przez czas trwania fazy podwójnie ślepej próby. Stymulacja nerwu błędnego ( <i>vagus nerve stimulation</i> , VNS), dieta ketogeniczna i zmodyfikowana dieta Atkinsa nie wliczały się do tego limitu, ale musiały pozostać niezmiennione przez 3 miesiące przed badaniem przesiewowym.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci z chirurgicznie wszczepionym VNS mogli wziąć udział w badaniu pod warunkiem spełnienia wszystkich poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> <li>• VNS był wszczepiony przez <math>\geq 1</math> rok przed wizytą przesiewową,</li> <li>• ustawienia pozostały niezmiennie przez 3 miesiące przed wizytą przesiewową i pozostały niezmiennie przez cały czas trwania fazy podwójnie ślepej próby,</li> <li>• oczekiwano, że bateria będzie działać przez cały czas trwania fazy podwójnie ślepej próby.</li> </ul>	Brak odniesienia w ChPL.
Stosowanie felbamatu było dozwolone pod warunkiem, że utrzymywano stabilną dawkę felbamatu przez >6 miesięcy i pacjent miał stabilną czynność wątroby (AST i ALT) i parametry hematologiczne w trakcie leczenia i oczekiwano, że pozostanie ona stała przez cały okres fazy podwójnie ślepej próby.	Brak odniesienia w ChPL.
Rodzic/opiekun był w stanie i chciał prowadzić dokładny i kompletny dzienny elektroniczny kalendarz napadów przez cały czas trwania badania.	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Pacjent był w stanie i chciał przyjmować badany produkt z jedzeniem.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania: <u>Sposób podawania</u> „Produkt ZTALMY należy przyjmować wraz z posiłkami lub wkrótce po nich, a każdą dawkę należy podawać z podobnymi rodzajami pokarmu, jeśli to możliwe.”
Aktywna seksualnie kobieta w wieku rozrodczym musi stosować medycznie akceptowalną metodę kontroli urodzeń i mieć ujemny ilościowy test beta gonadotropiny kosmówkowej ( $\beta$ -HCG) w surowicy. Potencjał rozrodczy definiuje się jako kobietę, która jest biologicznie zdolna do zajścia w ciążę. Medycznie akceptowalna metoda kontroli urodzeń obejmuje wkładki wewnątrzmaciczne stosowane przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym, sterylizację chirurgiczną lub odpowiednie metody barierowe (np. diafragma i pianka). Sam doustny środek antykoncepcyjny nie jest uważany za odpowiedni do celów tego badania. Hormonalne doustne środki antykoncepcyjne muszą być również stosowane, gdy używana jest prezerwatywa. U uczestników, którzy nie są aktywni seksualnie, dopuszczalną formą jest abstinencja.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Ciąża</u> „Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ZTALMY w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.”
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Wcześniejsza ekspozycja na ganaksolon.	Brak odniesienia w ChPL.
Ciąża lub karmienie piersią.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Ciąża</u> „Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ZTALMY w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.” <u>Karmienie piersią</u> „Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem ZTALMY, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.”
Zespół Westa z wzorcem hipsarytmii w elektroencefalografii (EEG) lub napadami głównie typu IS; jeśli wzorec EEG/typ napadu był niepewny, włączenie do badania zostało zweryfikowane i określone przez sponsora/ delegata sponsora.	Brak odniesienia w ChPL.
Jednoczesne stosowanie hormonu adrenokortykotropowego (ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> , ACTH), prednizonu lub innego glikokortykoidu nie było dozwolone, podobnie jak stosowanie umiarkowanych lub silnych induktorów lub inhibitorów CYP3A4/5/7. Umiarkowane lub silne induktory lub inhibitory (leki przeciwdrgawkowe) były dozwolone (np. karbamazepina, fenytoina itp.).	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Induktory CYP3A4</u> : „Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami cytochromu P450 (CYP) 3A4, np. karbamazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną, prymidonem, ryfampicyną i zielem dziurawca zwyczajnego, ponieważ mogą one zmniejszyć ekspozycję na ganaksolon” 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji <u>Induktory CYP3A4</u> „Jednoczesne podawanie z silnym induktorem CYP3A4 spowoduje zmniejszenie ekspozycji na ganaksolon”
Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność THC lub CBD (w moczu lub osoczu) podczas wizyty przesiewowej oraz pozytywnym wynikiem testu na obecność THC lub CBD (w osoczu) podczas wizyty początkowej, bez recepty na Epidiolex w padaczkę zostali wykluczeni z badania. Jednoczesne stosowanie Epidiolexu (CBD) było dozwolone w fazie podwójnie ślepej próby, pod warunkiem, że uczestnik przyjmował stabilną dawkę przez co najmniej 1 miesiąc przed badaniem przesiewowym i oczekiwano, że pozostanie na stabilnej dawce bez przewidywalnej zmiany przez czas trwania fazy podwójnie ślepej próby. THC i/lub CBD były dozwolone w fazie otwartej.	Brak odniesienia w ChPL.
Stosowanie suplementów diety lub preparatów ziołowych nie było dozwolone, jeśli uczestnik stosował je konsekwentnie przez mniej niż 3 miesiące przed badaniem przesiewowym lub nie planował pozostać na stabilnych dawkach przez czas trwania fazy podwójnie ślepej próby. Stosowanie dziurawca zwyczajnego nie było dozwolone.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Induktory CYP3A4</u> : „Należy unikać jednoczesnego stosowania z (...) zielem dziurawca zwyczajnego, ponieważ mogą one zmniejszyć ekspozycję na ganaksolon”

Badanie rejestracyjne	ChPL
Zmiany leków przeciwdrgawkowych w ciągu ostatniego miesiąca przed badaniem przesiewowym. Wszystkie leki przeciwdrgawkowe muszą być stabilne w dawce przez co najmniej 1 miesiąc przed badaniem przesiewowym, chyba że zaznaczono inaczej.	Brak odniesienia w ChPL.
Aktywna infekcja OUN, choroba demielinizacyjna, zwyrodnieniowa choroba neurologiczna lub choroba OUN uznana za postępującą w ocenie obrazowania mózgu (MRI).	Brak odniesienia w ChPL.
Jakiegokolwiek choroby lub stany (medyczne lub chirurgiczne; inne niż CDKL5) podczas badań przesiewowych, które mogły wpłynąć niekorzystnie na układ krwiotwórczy, sercowo-naczyniowy, płucny, nerkowy, żołądkowo-jelitowy lub wątrobowy; lub inne stany, które mogły zakłócić wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie IP lub narazić uczestnika na zwiększone ryzyko.	<p>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i> :Produkt leczniczy ZTALMY można podawać pacjentom z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek bez konieczności dostosowania dawki."</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i> „U pacjentów z łagodnymi (wynik A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (wynik B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego”</p> <p>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i> „U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) zaobserwowano zwiększenie ekspozycji na ganaksolon. U tych pacjentów zaleca się dostosowanie dawki”.</p>
AST lub ALT >3 x GGN w momencie rozpoczęcia badania. Jeśli poziom AST lub ALT wzrósł >3 x GGN podczas badania, uczestnik był monitorowany za pomocą cotygodniowych powtórnych badań laboratoryjnych i kontynuował badanie, jeśli poziomy wykazywały tendencję spadkową. Badanie przerwano, jeśli poziomy nie spadły do <3 x GGN.	Brak odniesienia w ChPL.
Poziom bilirubiny całkowitej większy niż GGN w momencie rozpoczęcia badania. W przypadkach udokumentowanego, stabilnego stanu zdrowia (np. zespół Gilberta) skutkującego poziomem bilirubiny całkowitej większym niż GGN, monitor medyczny ustalał, czy można zrobić wyjątek od protokołu. Jeśli stężenie bilirubiny całkowitej wzrosło do $\geq 1,5$ x GGN podczas badania, uczestnik został wykluczony z badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci ze znaczną niewydolnością nerek, eGFR <30 ml/min (obliczone za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta, pediatrycznego kalkulatora GFR lub przyłóżkowego Schwartz), zostali wykluczeni z udziału w badaniu lub przerwano je, jeśli kryteria zostały spełnione wynikach badań podstawowych.	Brak odniesienia w ChPL.
Poziom allopregnanolonu siarczanu (Allo-S) w osoczu $\geq 6,0$ ng/ml podczas wizyty przesiewowej.	Brak odniesienia w ChPL.
Ekspozycja na jakiegokolwiek inny badany lek w ciągu 30 dni lub mniej niż 5 okresów półtrwania przed badaniem przesiewowym.	Brak odniesienia w ChPL.
Niechęć do powstrzymania się od spożywania grejpfrutów, pomarańczy sewilskich lub owoców gwiaździstych podczas całego badania klinicznego.	Brak odniesienia w ChPL.
Niechęć do powstrzymywania się od spożywania alkoholu przez cały czas trwania badania klinicznego.	<p>4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p> <p><i>Interakcja z etanolem</i> „Jednoczesne stosowanie z produktami działającymi hamująco na OUN (w tym z alkoholem) może zwiększyć ryzyko sedacji i sennaści. W trakcie leczenia pacjentom należy zakazać spożywania alkoholu.”</p>



Badanie rejestracyjne	ChPL
Aktywne plany/zamiary samobójcze lub aktywne myśli samobójcze w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub próba samobójcza w ciągu ostatnich 3 lat.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Zachowania i myśli samobójcze</u> :Pacjenci, u których w różnych wskazaniach stosowano leki przeciwpadaczkowe (AED), zgłaszali myśli i zachowania samobójcze (...) Należy zalecić opiekunom pacjentów monitorowanie pod kątem oznak zachowań i myśli samobójczych lub autodestrukcyjnych zachowań w trakcie leczenia oraz w razie konieczności wprowadzenie zmian w schemacie leczenia. Zaleca się opiekunom zwrócenie się o pomoc medyczną w razie pojawienia się u chorego jakichkolwiek oznak zachowań i myśli samobójczych lub samouszkodzeń”
Znana nadwrażliwość lub alergia na którykolwiek składnik badanych produktów, progesteron lub inne pokrewne związki steroidowe.	4.3 Przeciwwskazania „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: hypromelozę (E464), alkohol poliwinylowy (E1203), sodu laurylosiarczan (E487), metylu parahydroksybenzoesan (E218), propylu parahydroksybenzoesan (E216), sodu benzoesan (E211), kwas cytrynowy bezwodny (E330), sodu cytrynian dwuwodny (E311), sztuczny aromat wiśniowy (w tym glikol propylenowy [E1520] i alkohol benzylowy [E1519]), sukralozę (E955), emulsję simetykonu (simetykon, polisorbát 65, metylceluloza, glikomonostearynian polietylenu, monostearynian glicerolu, guma ksantanowa, kwas benzoesowy [E210], kwas sorbinowy i woda oczyszczona).”

GGN –górna granica normy;

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: protokołu badania rejestracyjnego [https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/33/NCT03572933/Prot\\_002.pdf](https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/33/NCT03572933/Prot_002.pdf) [dostęp: 30.08.2023], EPAR Ztalmy [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 30.08.2023], protokołu badania rejestracyjnego [https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/33/NCT03572933/Prot\\_002.pdf](https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/33/NCT03572933/Prot_002.pdf) [dostęp: 30.08.2023] oraz ChPL Ztalmy [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ztalmy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ztalmy-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 30.08.2023].

#### Podsumowanie:

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym są szerzej opisane niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Te kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. Charakterystyka Produktu Leczniczego nie odnosi się jednak do niektórych kryteriów włączenia i wykluczenia zastosowanych w badaniu 1042-CDD-3001. W kryteriach włączenia do badania przedstawione zostały warunki, które nie zostały zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ztalmy, tj.: brak kontroli napadów, wystąpienie co najmniej 16 epizodów głównych typów napadów ruchowych, czy przyjmowanie stabilnego schematu leków przeciwpadaczkowych. Kryteria wykluczenia, które nie zostały uwzględnione w ChPL, to m.in.: zespół Westa z wzorcem hipsarytmii w EEG lub napadami głównie typu IS; zmiany leków przeciwdrgawkowych; aktywna infekcja OUN, choroba demielinizacyjna, zwyrodnieniowa choroba neurologiczna lub choroba OUN uznana za postępującą w ocenie obrazowania mózgu (MRI) czy nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (AST, ALT, bilirubina, eGFR, Allo-S).

## 5.5 Ocena jakości badań

### 5.5.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0.

Główne badanie rejestracyjne [NCT03572933 \(1042-CDD-3001, Marigold\)](#)

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako:
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	wysokie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	wysokie
<b>Ogólne ryzyko błędu</b>	<b>wysokie</b>

Wnioski:

Badanie Marigold oceniono w oparciu o 5 domen, przy czym 2 z nich przypisano wysokie ryzyko w zakresie błędu systematycznego, tj. w zakresie ryzyka błędu przy pomiarze punktu końcowego oraz ryzyka błędu przy selekcji raportowanego wyniku, a w 3 niskie ryzyko błędu. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na posiadające **wysokie**.

### 5.5.2. Opis komparatora

Główne badanie rejestracyjne [NCT03572933 \(1042-CDD-3001, Marigold\)](#)

W badaniu rejestracyjnym Marigold zastosowano komparator w postaci placebo.

Zgodnie z informacjami zawartymi w rekomendacjach z 2022 r., w leczeniu chorych z zaburzeniami niedoboru kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDD) zalecany jest ganaksolon lub kannabidiol.

### 5.5.3. Opis punktów końcowych

Główne badanie rejestracyjne [NCT03572933 \(1042-CDD-3001, Marigold\)](#)

Punkty końcowe dotyczące:

- Śmiertelności: brak punktów końcowych związanych ze śmiertelnością.
- Jakości życia:
  - Ogólne wrażenie klinicznej poprawy (ang. *Clinical Global Impression of Improvement*, CGI-I) podczas ostatniej zaplanowanej wizyty w 17-tygodniowej fazie leczenia z podwójnie ślepą próbą (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy).
  - Ogólna ocena zmiany intensywności/czasu trwania napadów w ocenie opiekuna (ang. *Caregiver Global Impression of Change in Seizure Intensity/Duration*, CGI-CSID).
  - Globalne wrażenie zmiany u pacjenta w ocenie opiekuna (ang. *Caregiver Global Impression of Change*, CGI-C) w zidentyfikowanym przez rodzica/opiekuna aspekcie behawioralnym (potencjalne domeny obejmują towarzyskość, komunikację, drażliwość i nadpobudliwość).
  - Zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w Kwestionariuszu nawyków związanych ze snem dzieci (ang. *Children's Sleep Habit Questionnaire*, CSHQ).
  - Zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w skalach jakości życia (PSI i QI-Disability).
- Wyleczenia: brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia.
- Inne (zastępcze punkty końcowe) – wybrane:
  - Procentowa zmiana poważnych napadów ruchowych (obustronnych napadów tonicznych, uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, obustronnych napadów klonicznych, atonicznych/opadających i ogniskowych do obustronnych toniczno-klonicznych) w stosunku



- 
- do wartości wyjściowej, w 28-dniowej częstości podczas 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą (pierwszorzędowy punkt końcowy).
- Liczba (%) pacjentów, u których częstość występowania poważnych napadów ruchowych zmniejszyła się o  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowej (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy).
  - Procentowa zmiana w 28-dniowej częstości wszystkich napadów.
  - Liczba (%) uczestników uznanych za reagujących na leczenie, zdefiniowanych jako osoby z  $\geq 25\%$  i  $\geq 75\%$  zmniejszeniem częstości napadów w stosunku do wartości wyjściowej.
  - Liczba (%) pacjentów przyjmujących leki ratunkowe podczas 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą.
  - Liczba dawek leków ratunkowych.
  - Procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 28-dniowej częstości napadów podczas 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą, w następujących policzalnych typach napadów ogniskowych (typy napadów wtórnych): ogniskowych ruchowych z nienaruszoną świadomością lub zmienioną świadomością oraz ogniskowych nieruchomych ze zmienioną świadomością.
  - Procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 28-dniowej częstości napadów podczas 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą, w przypadku następujących trudnych do policzenia typów napadów (typy napadów trzeciorzędowych): ogniskowych napadów nieruchomych z zachowaną świadomością, napadów nieświadomości, napadów mioklonicznych, napadów padaczkowych.
  - Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej odsetka dni wolnych od napadów podczas 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą, w oparciu o główne typy napadów ruchowych.
  - Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w najdłuższym odstępie wolnym od napadów podczas 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą, w oparciu o główne typy napadów ruchowych i wszystkie typy napadów.
- Bezpieczeństwa:
    - Ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji przy podawaniu ganaksolonu jako terapii wspomagającej w fazie otwartej próby.

#### 5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

Nie dotyczy.

#### 5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Niska liczebność próby.
- Zastępcze punkty końcowe badania rejestracyjnego, tj. procentowa zmiana poważnych napadów ruchowych, czy liczba pacjentów, u których częstość występowania poważnych napadów ruchowych zmniejszyła się o  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowej.
- Równoległe stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych podczas badania.
- Część wyników obrazujących skuteczność interwencji przedstawiona w EPAR pochodzi z fazy podtrzymującej badania, prowadzonej metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.

#### 5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Główne ograniczenie danych do modelowania to zastępcze punkty końcowe, tj. procentowa zmiana poważnych napadów ruchowych, czy liczba pacjentów, u których częstość występowania poważnych napadów ruchowych zmniejszyła się o  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowej.

## 5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ganaksolonu w leczeniu dzieci i młodych dorosłych, oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy. Jako komparator zastosowano placebo. Jakość głównego badania rejestracyjnego oceniono za pomocą narzędzia Cochrane RoB2 dla badań randomizowanych.

---

Badanie 1042-CDD-3001 oceniono w oparciu o 5 domen. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie.

Głównymi ograniczeniami wpływającymi na jakość materiału dowodowego są: ocena skuteczności oparta na zastępczych punktach końcowych, a także raportowanie części wyników skuteczności interwencji z głównej fazy leczenia, z podwójnie zaślepioną próbą oraz części z fazy podtrzymującej, prowadzonej metodą otwartej próby.

Powyższe ograniczenia mogą znacząco wpływać na wyniki uzyskane w głównym badaniu rejestracyjnym, a co za tym idzie na jego ogólny poziom wiarygodności.

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Główne badanie rejestracyjne NCT03572933 (1042-CDD-3001, Marigold)

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki skuteczności dla najistotniejszych punktów końcowych, zdefiniowanych w badaniu 1042-CDD-3001 (NCT03572933) na podstawie EPAR Ztalmy oraz publikacji Pestana Knight 2022<sup>14</sup>.

#### Analiza przeżycia

Przeżycie całkowite nie stanowiło punktu końcowego w niniejszym badaniu.

#### Analiza jakości życia

Ogólne wrażenie klinicznej poprawy (CGI-I)

Tabela 12. Ogólne wrażenie klinicznej poprawy w ocenie pacjenta/opiekuna (faza z podwójnie ślełą próbą)

Zmiana n (%)	Placebo (N = 48)	Ganaxolon (N = 48)
Bardzo duża poprawa	1 (2)	0 (0)
Duża poprawa	7 (15)	13 (27)
Minimalna poprawa	13 (27)	17 (35)
Brak zmian	22 (46)	14 (29)
Minimalne pogorszenie	4 (8)	2 (4)
Duże pogorszenie	1 (2)	2 (4)
Bardzo duże pogorszenie	0 (0)	0 (0)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Pestana Knight 2022.

Skala *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I) została wykorzystana do oceny zmiany ogólnej kontroli napadów, zachowania i tolerancji przed i po rozpoczęciu leczenia w badaniu Marigold. Ogólne wrażenie klinicznej poprawy oceniano na podstawie siedmiostopniowej skali: bardzo duża poprawa, duża poprawa, minimalna poprawa, brak zmiany, minimalne pogorszenie, duże pogorszenie oraz bardzo duże pogorszenie. W grupie pacjentów przyjmujących ganaxolon nie zaobserwowano bardzo dużej poprawy, w przeciwieństwie do grupy osób przyjmujących placebo: jedna osoba (2%) oceniła wrażenie klinicznej poprawy jako bardzo dużą poprawę. Duża poprawa została potwierdzona przez 13 z 48 osób w ramieniu interwencji oraz 7 z 48 osób w ramieniu komparatora. Największy odsetek w ramieniu interwencji (35%) stanowiła minimalna poprawa. U dwóch pacjentów (4%) przyjmujących ganaxolon potwierdzono duże pogorszenie. W ramieniu komparatora najczęściej (46%) obserwowano brak poprawy. W badaniu nie potwierdzono bardzo dużego pogorszenia, zarówno w ramieniu interwencji, jak i ramieniu komparatora.

Ogólna ocena zmiany intensywności/czasu trwania napadów w ocenie opiekuna (CGI-CSID)

Tabela 13. Wyniki ogólnej oceny zmiany intensywności/czasu napadów w ocenie opiekuna (faza z podwójnie ślełą próbą)

Zmiana n (%)	Placebo (N = 51)	Ganaxolon (N = 50)
Bardzo duża poprawa	1 (2,1)	2 (4,4)
Duża poprawa	5 (10,6)	15 (33,3)
Minimalna poprawa	11 (23,4)	11 (24,4)
Brak zmian	21 (44,7)	10 (22,2)
Minimalne pogorszenie	5 (10,6)	3 (6,7)
Duże pogorszenie	4 (8,5)	2 (4,4)
Bardzo duże pogorszenie	0 (0,0)	2 (4,4)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Ztalmy s. 80 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 06.09.2023].

<sup>14</sup> E.M. Pestana Knight 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.

Do ogólnej oceny zmiany intensywności/czasu trwania napadów w ocenie opiekuna zastosowano siedmiostopniową skalę *Caregiver Global Impression of Change in Seizure Intensity/duration* (CGI-CSID). W ramieniu ganaksolonu zaobserwowano poprawę w zakresie intensywności lub czasu trwania napadów: w 4,4% była to bardzo duża poprawa, w 33,3% poprawa duża i 24,4% poprawa minimalna. Brak zmian w zakresie napadów został potwierdzony przez opiekunów u 10 z 50 (22,2%) pacjentów chorujących na CDD. Łącznie u 7 pacjentów potwierdzono pogorszenie napadów po zastosowaniu ocenianej interwencji. W ramieniu pacjentów przyjmujących placebo u większości (n=21; 44,7%) nie zaobserwowano zmian w zakresie intensywności lub czasu trwania napadów. U 23,4% chorych przyjmujących placebo opiekunowie potwierdzili minimalną poprawę w stosunku do obrazu napadów sprzed rozpoczęcia leczenia.

### Analiza punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia

W głównym badaniu rejestracyjnym nie zidentyfikowano punktów końcowych związanych z wyleczeniem zaburzeń niedoboru kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDKL5) w populacji pediatrycznej.

### Analiza zastępczych punktów końcowych

*Procentowa zmiana poważnych napadów ruchowych w stosunku do wartości wyjściowej*

**Tabela 14. Procentowa zmiana napadów ruchowych w ramieniu interwencji i komparatora w badaniu Marigold**

	Wartość wyjściowa		Procentowa zmiana w 13-tygodniowej fazie podtrzymującej	
	Ganaksolon (N=49)	Placebo (N=51)	Ganaksolon (N=49)	Placebo (N=51)
Średnia (SD)	115,32 (138,380)	103,94 (172,983)	-12,18 (78,345)	70,19 (312,441)
Mediana (Q1,Q3)	54,00 (31,33; 147,33)	49,17 (18,67; 120,00)	-29,39 (-65,78; 1,30)	-6,49 (-26,77; 38,46)
Różnica – estymator Hodgesa-Lehmanna (95%CI)	–	–	-29,08 (-51,17; -8,41)	–
Wartość p	–	–	0,0097	–

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Ztalmy s. 77 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 06.10.2023].

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji Pestana Knight z 2022 r. podczas 17-tygodniowej fazy podwójnie ślepej próby mediana 28-dniowej częstotliwości poważnych napadów ruchowych wynosiła 45,0 (Q1: 23,5; Q3:106,3) w grupie ganaksolonu i 55,5 (Q1: 21,6; Q3: 124,7) w grupie placebo. W porównaniu z wartością wyjściową, odnotowano -30,7% (Q1: -49,5; Q3:-1,9) zmianę mediany w 28-dniowej częstości napadów ruchowych w grupie ganaksolonu i -6,9% (Q1:-24,1; Q3: 39,7) zmianę mediany w grupie placebo (p=0,0036). Oszacowany estymator Hodgesa-Lehmanna stanowiący różnicę mediany w odpowiedzi na ganaksolon w porównaniu z placebo wyniósł -27,1% (95% CI: -47,9; -9,6).

W EPAR Ztalmy nie przedstawiono wyników dotyczących zmiany napadów ruchowych w trakcie 17-tygodniowej fazy z podwójnie ślepej próbą. W ciągu 13-tygodniowej fazy podtrzymującej, pacjenci z ramienia ganaksolonu mieli większą poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w 28-dniowej częstości napadów dla głównych typów napadów ruchowych, w porównaniu z pacjentami ramienia placebo. Wystąpiła istotna statystycznie (p=0,0097) różnica w medianie procentowej zmiany od wartości wyjściowej w 28-dniowej częstości napadów: -29,39% w grupie ganaksolonu, -6,49% w grupie placebo.

*Liczba pacjentów, u których częstość występowania poważnych napadów ruchowych zmniejszyła się o  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowej*

**Tabela 15. Wyniki dotyczące  $\geq 50\%$  zmniejszenia częstotliwości napadów ruchowych w stosunku do wartości wyjściowej**

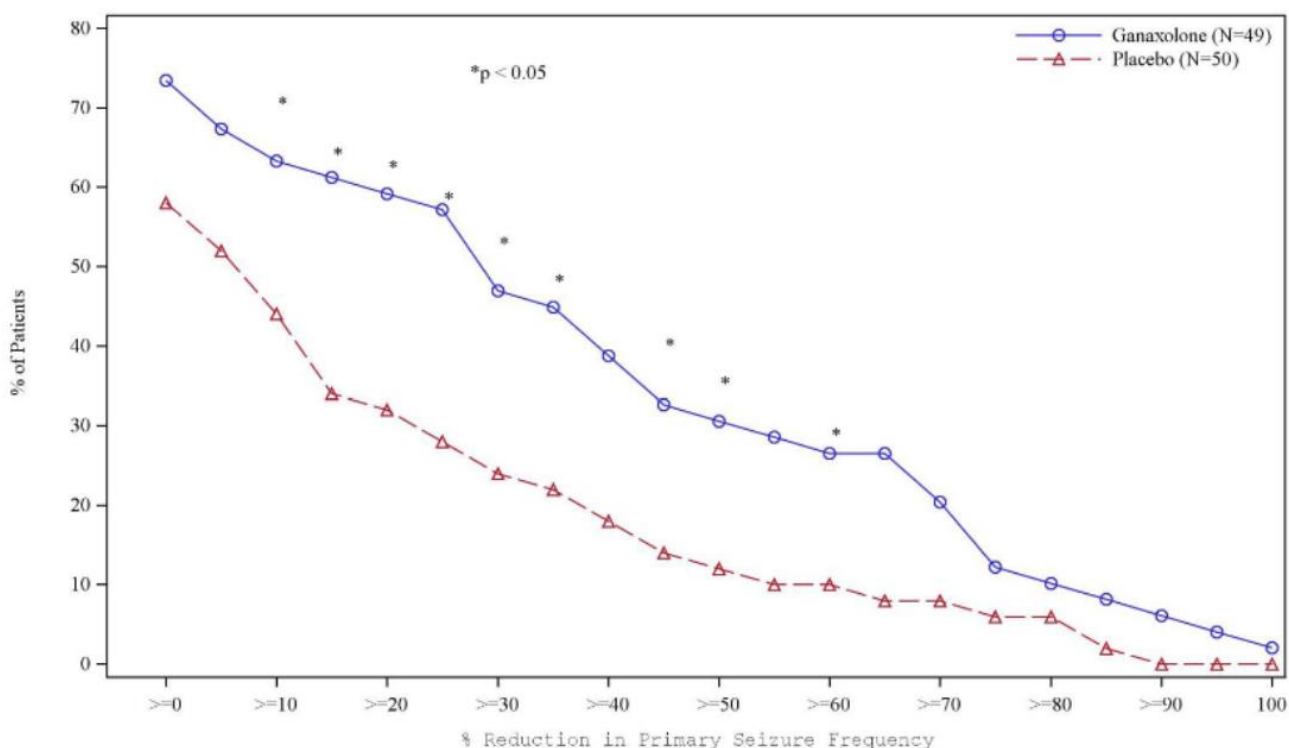
	Faza z podwójnie ślepej próbą		Faza podtrzymująca	
	Ganaksolon (N=49)	Placebo (N=51)	Ganaksolon (N=49)	Placebo (N=50)
Odsetek odpowiedzi n (%)	12 (24,5)	5 (9,8)	15 (30,6)	6 (12,0)
Różnica (95%CI)	14,7 (-4,7; 33,8)	–	18,6 (2,0; 34,9)	–

	Faza z podwójnie ślełą próbą		Faza podtrzymująca	
	Ganaxolon (N=49)	Placebo (N=51)	Ganaxolon (N=49)	Placebo (N=50)
Wartość p	0,064	–	0,0283	–

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Ztalmy s. 88-89 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 06.10.2023].

Podczas 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą potwierdzono zmniejszenie częstotliwości napadów u 12 (24,5%) pacjentów przyjmujących ganaxolon oraz u 5 (9,8%) pacjentów przyjmujących placebo. Jednakże różnica w częstotliwości napadów nie osiągnęła istotności statystycznej ( $p=0,064$ ). Dopiero w 13-tygodniowej fazie podtrzymującej badania rejestracyjnego wykazano istotną statystycznie ( $p=0,0283$ ) różnicę na korzyść ganaxolonu, która wyniosła 18,6 (95%CI: 2,0; 34,9). W fazie podtrzymującej potwierdzono zmniejszenie częstotliwości napadów u 15 chorych na CDD, otrzymujących ganaxolon oraz 6 chorych przyjmujących placebo. U żadnego pacjenta biorącego udział w badaniu nie potwierdzono zmniejszenia częstości napadów o 100% (tj. braku napadów).

Poniżej przedstawiono skumulowaną krzywą odpowiedzi w zakresie zmniejszenia 28-dniowej częstotliwości napadów ruchowych, w trakcie 13-tygodniowej fazy podtrzymującej (Rysunek 2.).



**Rysunek 2. Skumulowana krzywa odpowiedzi na 28-dniową częstotliwość napadów dla głównych typów napadów ruchowych (13-tygodniowa faza podtrzymująca, populacja ITT)**

Źródło: EPAR Ztalmy s. 78 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 06.10.2023].

## Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej odsetka dni wolnych od napadów

Tabela 16. Odsetki dni wolnych od napadów dla głównych typów napadów ruchowych (17-tygodniowa faza podwójnie ślepej próby)

	Wartość wyjściowa		Faza z podwójnie ślepej próbą	
	Ganaxolon (N=49)	Placebo (N=51)	Ganaxolon (N=49)	Placebo (N=51)
Średnia (SD)	22,57 (25,761)	30,32 (27,070)	9,62 (21,364)	5,86 (15,350)
Mediana (min, max)	11,90 (0; 82,9)	49,17 (0; 97,5)	4,91 (-29,4; 91,4)	0,17 (-29,4;53,9)
Przesunięcie estymator Hodgesa-Lehmana (95%CI)	–	–	1,72 (-2,71; 7,84)	–

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Ztalmy s. 79-80 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 06.10.2023].

Mediana zmiany dni wolnych od napadów po upływie 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślepej próbą, w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 4,91% dla pacjentów z ramienia ganaxolonu i 0,17% dla pacjentów w ramieniu placebo. Mediana przesunięcia z grupy placebo do grupy ganaxolonu była równa 1,72% (95%CI: 2,71; 7,84).

### Leki ratunkowe

25 (50%) pacjentów w grupie ganaxolonu i 22 (43,1%) pacjentów w grupie placebo przyjmowało co najmniej jeden lek ratunkowy podczas 17-tygodniowej fazy podwójnie ślepej próby oraz odpowiednio 20 (40%) i 17 (33,3%) w fazie podtrzymującej. Mediana liczby przyjętych dawek wynosiła 8,0 (zakres: 1; 112) wśród chorych w ramieniu interwencji oraz 6,0 (zakres: 1; 79) w ramieniu placebo. Oznacza to, iż w grupie osób przyjmujących ganaxolon podczas fazy zaślepionej wymagana była większa podaż leków ratunkowych niż u pacjentów przyjmujących placebo.

Mediana liczby dni stosowania leków ratunkowych była jednak niższa w ramieniu ganaxolonu i wynosiła 462 dni (zakres: 273; 560) niż w ramieniu placebo, w którym mediana wyniosła 499 dni (zakres: 406; 740). Najczęściej stosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi przez uczestników badania w fazie podtrzymującej były: walproinian sodu (36% w grupie ganaxolonu; 31,4% w grupie placebo), lewetyracetam (26% w grupie ganaxolonu; 25,5% w grupie placebo), klobazam (26% w grupie ganaxolonu; 29,4% w grupie placebo) oraz wigabatryna (20% w grupie ganaxolonu; 23,5% w grupie placebo).

### Dwuletnie przedłużenie fazy podtrzymującej badania Marigold (CT03572933)

Wyniki skuteczności przedłużenia fazy podtrzymującej OLE (ang. *open-label extension*) przedstawiono na podstawie publikacji Olson 2023<sup>15</sup>.

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 poważnych napadów ruchowych

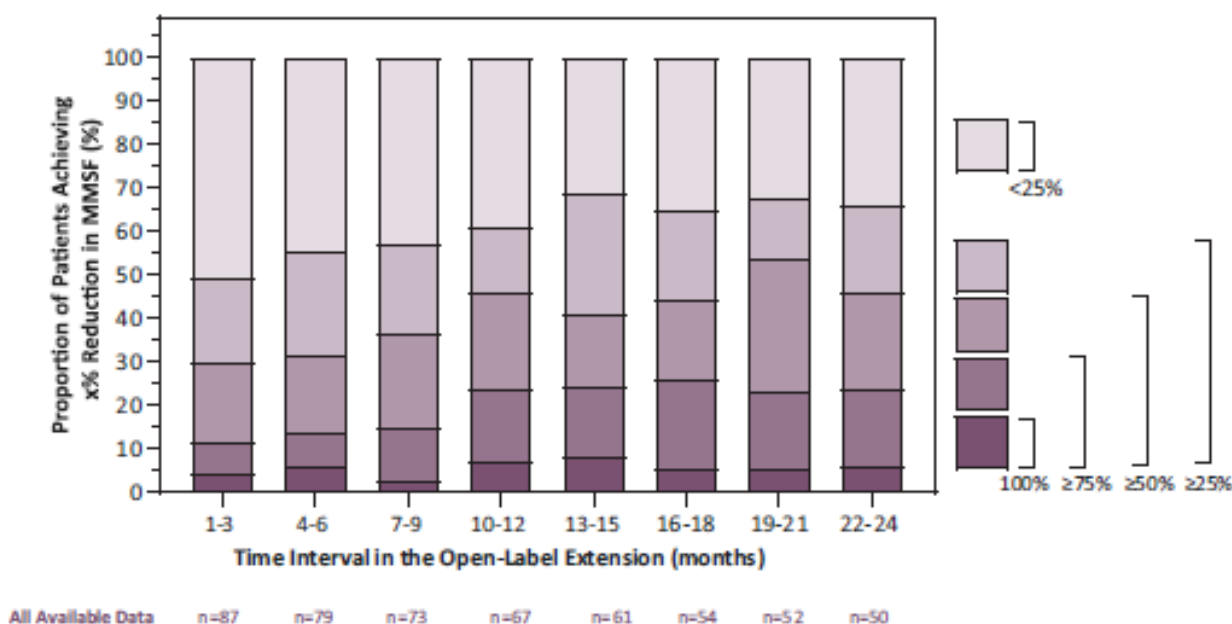
W miesiącach 22-24, pacjenci (n=50) doświadczyli zmniejszenia mediany 28-dniowej częstości poważnych napadów ruchowych o 48,2% (95% CI: 27,4; 56,1).

Odsetek pacjentów z  $\geq 25\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  i 100% redukcji poważnych napadów ruchowych w miesiącach 22-24, w stosunku do wartości wyjściowej wynosiły odpowiednio 66,0% (33/50 pacjentów), 46,0% (23/50 pacjentów), 24,0% (12/50 pacjentów) i 6,0% (3/50 pacjentów). Ponadto, w każdym 3-miesięcznym przedziale OLE, u dwóch do pięciu pacjentów potwierdzono brak wystąpienia napadów. Rysunek 3. obrazuje odsetki pacjentów, którzy osiągnęli redukcję poważnych napadów ruchowych w kolejnych przedziałach czasowych, w trakcie trwania OLE.

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 20,0% zmniejszenia mediany dni z poważnymi napadami ruchowymi w porównaniu do wartości wyjściowej (mediana wartości wyjściowej 73,5% dni (95% CI: 0,0; 32,9)).

<sup>15</sup> H.E. Olson 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>.





Rysunek 3. Odsetek pacjentów z  $\geq 25\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  i  $100\%$  redukcją poważnych napadów ruchowych w 3-miesięcznych odstępach podczas OLE

Źródło: Olson 2023.

### Wrażenie klinicznej poprawy

Tabela 17. Wyniki związane z wrażeniem klinicznej poprawy wśród pacjentów w 116 tygodniu OLE

	CGI-I [n(%)]	CGI-CSID [n(%)]
Bardzo duża poprawa	3 (6,1)	7 (14,3)
Duża poprawa	12 (24,5)	18 (36,7)
Minimalna poprawa	18 (36,7)	15 (30,6)
Brak zmian	14 (28,6)	8 (16,3)
Minimalne pogorszenie	2 (4,1)	0 (0)
Duże pogorszenie	0 (0)	1 (2,0)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Olson 2023.

W 116 tygodniu OLE odsetek pacjentów z ogólnym klinicznym wrażeniem poprawy (CGI-I) ocenionym przez klinicystów jako bardzo duża poprawa i duża poprawa, wyniósł odpowiednio: 6,1% i 24,5%. Brak zmian został potwierdzony w 14 przypadkach (28,6%). U dwóch (4,1%) pacjentów CGI-I został oceniony jako minimalne pogorszenie. W ocenie klinicystów 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. Opiekun jednego (2%) pacjenta wskazał na duże pogorszenie.

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Profil bezpieczeństwa ganaksolonu opisany został na podstawie EPAR i ChPL produktu leczniczego Ztalmy, a także komunikatów bezpieczeństwa URPL, FDA (FAERS), VigiAccess, EudraVigilance.

### Główne badanie rejestracyjne NCT03572933 (1042-CDD-3001, Marigold)

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Ztalmy ganaksolon (GNX) był badany w szerokim zakresie schorzeń OUN (kilka zespołów padaczkowych, migrena, depresja poporodowa i zespół stresu pourazowego). Łącznie 1930 osób było leczonych ganaksolonem (1837 osób w 42 zakończonych badaniach klinicznych doustnym GNX, 77

osób dożylnym GNX i 16 osób, którym podawano zarówno doustny, jak i dożylny GNX). 379 uczestników było eksponowanych na działanie postaci zawiesiny doustnej w 8 badaniach fazy 2/3 (238 pacjentów pediatrycznych i 141 dorosłych).

Profil bezpieczeństwa określony został dla populacji głównego badania rejestracyjnego oraz wszystkich pacjentów z CDD, którzy przyjmowali ganaksolon, tj. 102 pacjentów (50 pacjentów z badania 3001, 45 pacjentów, którzy przeszli z placebo na GNX w badaniu 3001 i 7 pacjentów z CDD z badania 0900).

Średni czas trwania ekspozycji na ganaksolon (data odcięcia: 30.06.2022 r.) wynosił 613,7 dnia wśród populacji pacjentów z CDD. Przez większość czasu pacjenci otrzymywali leczenie w dawce docelowej, tj. 1800 mg/dzień dla osób o masie ciała >28 kg lub 63 mg/kg/dzień dla osób o masie ciała ≤28 kg.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące wybranych zdarzeń niepożądanych w głównym badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Ztalmy oraz populacji wszystkich chorych na CDD.

**Tabela 18. Zdarzenia niepożądane w badaniu Marigold oraz w populacji pacjentów chorych na CDD**

Zdarzenie niepożądane n (%)	Marigold		Populacja z CDD
	GNX (n=50)	Placebo (n=51)	GNX (n=102)
Jakiegokolwiek TEAE	43 (86,0)	45 (88,2)	93 (91,2)
Jakiegokolwiek TR TEAE	35 (70,0)	22 (43,1)	61 (59,8)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE	6 (12,0)	5 (9,8)	26 (25,5)
TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia	2 (4,0)	4 (7,8)	13 (12,7)
TEAE prowadzące do zredukowania dawki/ przerwania leczenia	11 (22,0)	8 (15,7)	24 (23,5)
TEAE prowadzące do zgonu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Ztalmy s. 101 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 30.08.2023].

W głównym badaniu rejestracyjnym 86% uczestników z ramienia ganaksolonu i 88,2% z ramienia placebo doświadczyło jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*, TEAE). Zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia, które były związane z przyjmowanym leczeniem (*treatment-related treatment emergent adverse event*, TR TEAE) odnotowano u 35 (70%) osób przyjmujących GNX oraz 22 (43,1%) osoby przyjmujące placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane potwierdzono u odpowiednio 6 i 5 pacjentów ramion ganaksolonu i placebo. W badaniu Marigold nie wystąpił żaden zgon w wyniku TEAE. Dyskontynuacja leczenia konieczna była wśród 4% (2 osoby) przyjmujących ganaksolon i 7,8% (4 osoby) przyjmujących placebo.

Najczęstszymi TR TEAE w badaniu rejestracyjnym były senność: (34,0% w ramieniu interwencji; 5,9% w ramieniu placebo), drgawki (10% przyjmujących GNX i 7,8% przyjmujących placebo), sedacja (6,0% pacjentów przyjmujących GNX i 3,9% pacjentów przyjmujących placebo) oraz zaparcia (6,0% w ramieniu GNX; żaden pacjent ramienia placebo).

93 (91,2%) chorych na CDD podczas przyjmowania GNX w kilku badaniach klinicznych doświadczyła jakiegokolwiek TEAE, a 61 (59,8%) zdarzenia niepożądanego związanego z przyjmowanym leczeniem (TR TEAE). Ciężkie TEAE potwierdzono u 25,5% populacji z CDD. Potwierdzono również jeden zgon związany z TEAE. 13 ze 102 uczestników badań klinicznych, chorujących na CDD zaprzestało leczenia w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W populacji chorych na CDD najczęściej odnotowane TR TEAE to: senność (26,5%), napad drgawkowy (13,7%), zmniejszenie apetytu (4,9%), spadek masy ciała (2,9%) i wysypka (2,0%).

#### Dwuletnie przedłużenie fazy podtrzymującej badania Marigold (CT03572933)

Profil zdarzeń niepożądanych w trakcie przedłużenia fazy podtrzymującej OLE (ang. *open-label extension*) przedstawiono na podstawie publikacji Olson 2023.



**Tabela 19. Zdarzenia niepożądane (TEAEs) wśród pacjentów przyjmujących ganaksolon w ramach OLE**

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

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Olson 2023.

41 pacjentów (46,6%) zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TR TEAE). Najczęstszymi TR TEAE (>10% przypadków) były: senność (17,0%), drgawki (11,4%) i zmniejszony apetyt (11,4%).

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

Wystąpienie ciężkiego TEAE zostało potwierdzone u 28 z 88 pacjentów (31,8%) do daty odcięcia danych (obserwacja od 1 do 45 miesięcy). Ciężkie TEAE zgłaszane u więcej niż u więcej niż dwóch pacjentów to: drgawki (n=6; 6,8%), zapalenie płuc (n=5; 5,7%), odwodnienie (n=3; 3,4%), zachłystowe zapalenie płuc (n=3; 3,4%) i ostra niewydolność oddechowa (n=3; 3,4%).

W trakcie OLE nastąpił jeden zgon pacjenta w wyniku zdarzenia niepożądanego, jakim była sepsa.

#### Działania niepożądane wg ChPL Ztalmu

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane związane ze stosowaniem ganaksolonu w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CDD i średnim czasem trwania ekspozycji wynoszącym 411,5 dnia (N = 102) według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ),
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ),
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 20. Działania niepożądane ganaksolonu u pacjentów chorych na CDD**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Uspokojenie polekowe (sedacja) Nadmierna senność Ospałość Ślinotok
Zaburzenia żołądka i jelit	–	Nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	–

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Ztalmu [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ztalmu-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ztalmu-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 31.08.2023].

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane leku w badaniach klinicznych u pacjentów z CDD to: senność (29,4%) i gorączka (23,5%). Częstość występowania senności i sedacji wynosiła odpowiednio 31,4% i 3,9% u pacjentów leczonych produktem Ztalmu, w porównaniu z odpowiednio 15,7% i 3,9% u pacjentów otrzymujących placebo.

## Komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Ztalmy

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), na dzień 18.01.2024 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Ztalmy<sup>16</sup>.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ztalmy oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. W ChPL przedstawiono Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: na żądanie Europejskiej Agencji Leków, w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS, na dzień 18.01.2024 r.) odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktem leczniczym Ztalmy<sup>17</sup>. Odnotowano 104 przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych (wg FAERS: „*This page displays the number of cases indentified for the product/reaction term of interest by Reaction. Reaction is suspected side effect, also known as adverse event or adverse drug reaction*”). Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono w 28 przypadkach, wśród których 3 były śmiertelne. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (>10) dotyczyły: zaburzeń układu nerwowego (38), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (31), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podawania leków (28) infekcji i infestacji (16) i zaburzeń żołądkowo-jelitowych (13).

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO, na dzień 18.01.2024 r., odnaleziono 106 zgłoszeń o działaniach niepożądanych Ztalmy (ganaksolonu)<sup>18</sup>. Najczęściej odnotowywano:

- zaburzenia układu nerwowego (37 zgłoszeń) m.in.: napad padaczkowy (14), senność (9), sedacja (5), zmiana w prezentacji napadów (11), ślinotok (1), dyskineza (1) i hipotonia (1);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania leków (30 zgłoszeń), wśród których m. in.: nieskuteczność leku (15), gorączka (3), zmęczenie (4), choroba (ang. *illness*) (2), samopoczucie odbiegające od normy (ang. *feeling abnormal*) (2), śmierć (1) i brak odpowiedzi na terapię (1);
- urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (31 zgłoszeń): problemy pominięcia dawki produktu (30 zgłoszeń) i zastosowanie *off-label* (1);
- infekcje i infestacje (16 zgłoszeń) wśród których: grypa (3), zapalenie płuc (3), zakażenie dróg moczowych (3), infekcja grzybicza (2), infekcja syncytialnym wirusem oddechowym RSV (2) i sepsa (1).

W bazie EudraVigilance, na dzień 18.01.2024 r. odnaleziono 45 zgłoszeń o działaniach niepożądanych ganaksolonu<sup>19</sup>. Najczęściej odnotowywane działania niepożądane:

- zaburzenia układu nerwowego: 28 przypadków, w tym 27 ciężkich;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania leków: 18 przypadków, w tym 16 ciężkich;
- infekcje i infestacje: 10 przypadków, z których wszystkie zaklasyfikowano jako ciężkie;
- urazy, zatrucia i powikłania proceduralne: 5 przypadków, z których wszystkie zaklasyfikowano jako ciężkie.

<sup>16</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0> [dostęp: 18.01.2024].

<sup>17</sup> FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 18.01.2024].

<sup>18</sup> WHO VigiAccess <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 18.01.2024].

<sup>19</sup> Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków EudraVigilance [https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F\\_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+19377](https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+19377) [dostęp: 18.01.2024]

---

## 6.3 Podsumowanie siły interwencji

Główne badanie rejestracyjne NCT03572933 (1042-CDD-3001, Marigold)

Przeżycie całkowite oraz wyleczenie nie stanowiły punktów końcowych w niniejszym badaniu.

Skala CGI-I została wykorzystana do oceny zmiany ogólnej kontroli napadów, zachowania i tolerancji przed i po rozpoczęciu leczenia. W grupie pacjentów przyjmujących ganaksolon nie zaobserwowano bardzo dużej poprawy, a jedna osoba (2%) w ramieniu placebo oceniła wrażenie klinicznej poprawy jako bardzo dużą poprawę. Duża poprawa została potwierdzona przez 13 z 48 osób w ramieniu interwencji oraz 7 z 48 osób w ramieniu komparatora. Największy odsetek w ramieniu interwencji (35%) stanowiła minimalna poprawa. U dwóch pacjentów (4%) przyjmujących ganaksolon potwierdzono duże pogorszenie. W badaniu nie potwierdzono bardzo dużego pogorszenia, zarówno w ramieniu interwencji, jak i ramieniu komparatora.

W ramieniu ganaksolonu, na podstawie skali CGI-CSID, zaobserwowano poprawę w zakresie intensywności/czasu trwania napadów: w 4,4% była to bardzo duża poprawa, w 33,3% poprawa duża i 24,4% poprawa minimalna. Brak zmian w zakresie napadów został potwierdzony przez opiekunów u 10 z 50 (22,2%) pacjentów. Łącznie u 7 pacjentów potwierdzono pogorszenie napadów po zastosowaniu ocenianej interwencji. W ramieniu pacjentów przyjmujących placebo u większości (n=21; 44,7%) nie zaobserwowano zmian w zakresie intensywności lub czasu trwania napadów. U 23,4% chorych przyjmujących placebo opiekunowie potwierdzili minimalną poprawę w stosunku do obrazu napadów sprzed rozpoczęcia leczenia.

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji Pestana Knight z 2022 r. podczas 17-tygodniowej fazy podwójnie ślepej w porównaniu z wartością wyjściową, odnotowano -30,7% zmianę mediany 28-dniowej częstości napadów ruchowych w grupie ganaksolonu i -6,9% w grupie placebo (p=0,0036). Oszacowany estymator Hodgesa-Lehmana stanowiący różnicę mediany w odpowiedzi na ganaksolon w porównaniu z placebo wyniósł -27,1% (95% CI: -47,9; -9,6). W EPAR Ztalmy nie przedstawiono wyników dotyczących zmiany napadów ruchowych w trakcie 17-tygodniowej fazy z podwójnie ślepą próbą. W ciągu 13-tygodniowej fazy podtrzymującej, pacjenci z ramienia ganaksolonu mieli większą poprawę, w porównaniu z pacjentami ramienia placebo. Wystąpiła istotna statystycznie (p=0,0097) różnica w medianie procentowej zmiany od wartości wyjściowej w 28-dniowej częstotliwości napadów: -29,39% w grupie ganaksolonu, -6,49% w grupie placebo.

Podczas 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślepą próbą potwierdzono zmniejszenie częstotliwości napadów u 12 (24,5%) pacjentów przyjmujących ganaksolon oraz u 5 (9,8%) pacjentów przyjmujących placebo. Różnica w częstotliwości napadów nie osiągnęła istotności statystycznej (p=0,064). Po 13-tygodniowej fazie podtrzymującej badania rejestracyjnego wykazano istotną statystycznie (p=0,0283) różnicę na korzyść ganaksolonu, która wyniosła 18,6 (95%CI: 2,0; 34,9). W fazie podtrzymującej potwierdzono zmniejszenie częstotliwości napadów u 15 chorych na CDD, otrzymujących ganaksolon oraz 6 chorych przyjmujących placebo. U żadnego pacjenta biorącego udział w badaniu nie potwierdzono zmniejszenia częstości napadów o 100% (tj. braku napadów).

Mediana zmiany dni wolnych od napadów po upływie 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślepą próbą, w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 4,91% dla pacjentów z ramienia ganaksolonu i 0,17% dla pacjentów w ramieniu placebo. Mediana przesunięcia z grupy placebo do grupy ganaksolonu była równa 1,72% (95%CI: 2,71; 7,84).

25 (50%) pacjentów w grupie ganaksolonu i 22 (43,1%) pacjentów w grupie placebo przyjmowało co najmniej jeden lek ratunkowy podczas 17-tygodniowej fazy podwójnie ślepej próby oraz odpowiednio 20 (40%) i 17 (33,3%) w fazie podtrzymującej. Mediana liczby przyjętych dawek wynosiła 8,0 (zakres: 1; 112) wśród chorych w ramieniu interwencji oraz 6,0 (zakres: 1; 79) w ramieniu placebo. Oznacza to, iż w grupie osób przyjmujących ganaksolon podczas fazy zaślepionej wymagana była większa podaż leków ratunkowych niż u pacjentów przyjmujących placebo. Mediana liczby dni stosowania leków ratunkowych była jednak niższa w ramieniu ganaksolonu i wynosiła 462 dni (zakres: 273; 560) niż w ramieniu placebo, w którym mediana wyniosła 499 dni (zakres: 406; 740). Najczęściej stosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi przez uczestników badania w fazie podtrzymującej były: walproinian sodu, lewetyracetam, klobazam oraz wigabatryna.

W głównym badaniu rejestracyjnym 86% uczestników z ramienia ganaksolonu i 88,2% z ramienia placebo doświadczyło jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia (TEAE). Zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia, które były związane z przyjmowanym lekiem (TR TEAE) odnotowano u 35 (70%) osób przyjmujących GNX oraz 22 osoby przyjmujące placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane potwierdzono u odpowiednio 6 i 5 pacjentów ramion ganaksolou i placebo. W badaniu Marigold nie wystąpił żaden zgon w wyniku TEAE. Dyskontynuacja leczenia konieczna była wśród 4% (2 osoby) przyjmujących ganaksolon i 7,8% (4 osoby) przyjmujących placebo. Najczęstszymi TR TEAE w badaniu rejestracyjnym były senność: (34% w ramieniu; 5,9% w ramieniu placebo), drgawki (10% przyjmujących GNX i 7,8% przyjmujących placebo), sedacja

---

(6% pacjentów przyjmujących GNX i 3,9% pacjentów przyjmujących placebo) oraz zaparcia (6% w ramieniu GNX; żaden pacjent ramienia placebo).

93 (91,2%) chorych na CDD podczas przyjmowania GNX w kilku badaniach klinicznych doświadczyła jakiegokolwiek TEAE, a 61 (59,8%) zdarzenia niepożądanego związanego z przyjmowanym lekiem (TR TEAE). Ciężkie TEAE potwierdzono u 25,5% populacji z CDD. Potwierdzono również jeden zgon związany z TEAE. 13 ze 102 uczestników badań klinicznych, chorujących na CDD zaprzestało leczenia w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W populacji chorych na CDD najczęściej odnotowane TR TEAE to: senność (26,5%), napad drgawkowy (13,7%), zmniejszenie apetytu (4,9%), spadek masy ciała (2,9%) i wysypka (2,0%).

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

### 7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

### 7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

#### 7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: „Pacjenci o masie ciała  $\leq 28$  kg: Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 63 mg/kg mc. na dobę i jest podawana w trzech osobnych dawkach (co 8 godzin). (...) Pacjenci o masie ciała  $> 28$  kg: Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 1800 mg na dobę i jest podawana w trzech oddzielnych dawkach (co 8 godzin).”
- Koszty oszacowano dla średniej wagi pacjentów badaniu rejestracyjnym Marigold wynoszącej 21 kg, dla wariantu maksymalnego u pacjentów o masie ciała  $\leq 28$  kg oraz wariantu dla pacjentów o masie ciała  $> 28$  kg.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Ztalmy, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Z uwagi na brak informacji w [redacted] na temat produktu leczniczego Ztalmy, dane o cenie leku zaczerpnięto ze strony [drugs.com](https://www.drugs.com)<sup>20</sup>, gdzie 5 butelek kosztuje 12 777,13 USD. Koszt jednej butelki był równy 2555,43 USD. Na podstawie ww. informacji obliczono cenę za 1 mg substancji równą 0,46 USD.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli dolarów amerykańskich na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 30.01.2024 r. wynoszącego 4,0135 PLN za 1 USD (Tabela nr 022/A/NBP/2024 z dnia 30.01.2024 r.).

#### 7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 21. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 [PLN]	4,0135	Tabela nr 022/A/NBP/2024 z dnia 30.01.2024 r.
Dawka dobową [mg] – pacjent o masie ciała 21 kg	1323	ChPL Ztalmy
Dawka dobową [mg] – pacjent o masie ciała 28 kg	1764	ChPL Ztalmy
Dawka dobową [mg] – pacjent o masie ciała $> 28$ kg	1800	ChPL Ztalmy
Cykl leczenia [dzień]	1	ChPL Ztalmy
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	3	ChPL Ztalmy
Cena za 1 mg [PLN]	1,86	<a href="https://www.drugs.com/price-guide/ztalmy">https://www.drugs.com/price-guide/ztalmy</a>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

<sup>20</sup> <https://www.drugs.com/price-guide/ztalmy> [dostęp: 01.02.2024].

### 7.2.3. Wyniki

Tabela 22. Oszacowanie rocznych kosztów ocenianej interwencji

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Dawka dobową [mg]	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt na 1 podanie [PLN]	Koszt jednego cyklu [PLN]	Koszt roczny terapii [PLN]
1	2	3	4	5	6=2x5	7=2x3x5	8
<b>Pacjent o masie 21 kg</b>							
ganaksolon	441	3	1323	1,86	820,26	2460,78	898 184,70
<b>Pacjent o masie 28 kg</b>							
ganaksolon	588	3	1764	1,86	1 093,68	3281,04	1 197 579,60
<b>Pacjent o masie &gt;28 kg</b>							
ganaksolon	600	3	1800	1,86	1 116,00	3 348,00	1 222 020,00

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 23. Oszacowane porównanie kosztów terapii ocenianą interwencją

Wariant	Pacjent o m.c. 21 kg	Pacjent o m.c. 28 kg	Pacjent o m.c. >28 kg
	Lek [PLN]	Lek [PLN]	Lek [PLN]
Minimalny (-20% ceny Ztalmy)	718 547,76	958 063,68	977 616,00
<b>Średni</b>	<b>898 184,70</b>	<b>1 197 579,60</b>	<b>1 222 020,00</b>
Maksymalny (+20% ceny Ztalmy)	1 077 821,64	1 437 095,52	1 466 424,00

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii z wykorzystaniem ocenianej interwencji (na jednego pacjenta), o średniej masie ciała z badania rejestracyjnego wynoszącej 21 kg, był równy ok. 900 tys. PLN, a koszt terapii dla pacjenta o masie ciała >28 kg wyniósł ok. 1,2 mln PLN.

## 7.3 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Ztalmy 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, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 01.09.2023 roku oraz zaktualizowano w dniu 18.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5. Strategia wyszukiwania analiz HTA.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: *Ztalmy*, *ganaxolone* w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.



Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnej analizy. W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego nie odnaleziono również żadnej analizy HTA lub zestawienia kosztów przy zastosowaniu ganaxolonu w leczeniu CDD u pacjentów pediatrycznych.

## 7.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Ztalmy we wskazaniu: w leczeniu uzupełniającym napadów padaczkowych związanych z zaburzeniami niedoboru kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDKL5) [CDD] u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 01.09.2023 r. oraz zaktualizowano 18.01.2024 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: *ganaxolone*, *Ztalmy*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych. Odnaleziono informację o trwającej ocenie leku Ztalmy we wskazaniu: w leczeniu napadów padaczkowych spowodowanych niedoborem CDKL5 u osób w wieku 2 lat i starszych (NICE, Wielka Brytania) oraz odstąpieniu od oceny (AWMSG, Walia). Szczegóły przedstawiono dotyczące rekomendacji refundacyjnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ztalmy

Organizacja, rok kraj/region/zasięg, link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2023</b> <b>Wielka Brytania</b> <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10948/documents">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10948/documents</a>	Ganaxolon w leczeniu napadów padaczkowych spowodowanych niedoborem CDKL5 u osób w wieku 2 lat i starszych	W trakcie oceny	Oczekiwana publikacja: nieokreślona.
<b>All Wales Medicine Strategy Group, (AWMSG) 2023</b> <b>Walia</b> <a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ganaxolone-ztalmy/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ganaxolone-ztalmy/</a>	Terapia uzupełniająca w leczeniu napadów u dzieci i młodych dorosłych w wieku 2 lat i starszych z genetycznie potwierdzoną mutacją genu CDKL5	Odstąpiono od oceny	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG na podstawie oceny NICE.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł wskazanych w tabeli.



---

## 7.5 Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii z wykorzystaniem ocenianej interwencji (na jednego pacjenta), o średniej masie ciała z badania rejestracyjnego wynoszącej 21 kg, był równy ok. 900 tys. PLN, a koszt terapii dla pacjenta o masie ciała >28 kg wyniósł ok. 1,2 mln PLN.

W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego oraz po przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono żadnej analizy HTA lub zestawienia kosztów przy zastosowaniu ganaksolonu w leczeniu CDD u pacjentów pediatrycznych.

Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych z innych krajów. Jedynie NICE z Wielkiej Brytanii jest w trakcie oceny substancji czynnej ganaksolon we wskazaniu: w leczeniu napadów padaczkowych spowodowanych niedoborem CDKL5 u osób w wieku 2 lat i starszych, jednakże rekomendacja nie została jeszcze opublikowana.

---

## 8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Niska liczebność próby.
- Punkty końcowe badania rejestracyjnego oparte na zastępczych punktach końcowych.
- Równoległe stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych podczas badania.
- Część wyników obrazujących skuteczność interwencji przedstawiona w EPAR pochodzi z fazy podtrzymującej badania, prowadzonej metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.

### 8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie było prowadzone w Polsce (ośrodki w Bydgoszczy i Krakowie).
- Pacjenci rasy białej stanowili 92,1% wszystkich uczestników badania klinicznego.

### 8.3 Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów – 6 (5–7) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

### 8.4 Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Badanie rejestracyjne 1042-CDD-3001 (Marigold) jest badaniem opartym na zastępczych punktach końcowych, w związku z tym analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Roczny koszt terapii lekiem Ztalmy (na jednego pacjenta) oszacowano na ok. 900 tys. PLN dla pacjenta o średniej masie ciała z badania rejestracyjnego wynoszącej 21 kg oraz na ok. 1,2 mln PLN dla pacjenta o masie ciała >28 kg.

### 8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

### 8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niska liczebność próby, zastępcze punkty końcowe, wyniki raportowane częściowo z głównej fazy leczenia z zaślepieniem oraz z fazy podtrzymującej, prowadzonej metodą otwartej próby) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

---

## 9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

### 9.1 Populacja docelowa

Pacjenci w wieku od 2 do 17 lat doświadczający napadów padaczkowych związanych z zaburzeniami niedoboru kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDKL5) [CDD].

### 9.2 Wskaźniki oceny efektywności

- Ogólne wrażenie klinicznej poprawy (ang. *Clinical Global Impression of Improvement*, CGI-I).
- Ogólna ocena zmiany intensywności/czasu trwania napadów w ocenie opiekuna (ang. *Caregiver Global Impression of Change in Seizure Intensity/Duration*, CGI-CSID).
- Procentowa zmiana poważnych napadów ruchowych (obustronnych napadów tonicznych, uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, obustronnych napadów klonicznych, atonicznych/opadających i ogniskowych do obustronnych toniczno-klonicznych) w stosunku do wartości wyjściowej, w 28-dniowej częstości.
- Liczba (%) pacjentów, u których częstość występowania poważnych napadów ruchowych zmniejszyła się o  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowej.
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej odsetka dni wolnych od napadów podczas 17-tygodniowej fazy leczenia, w oparciu o główne typy napadów ruchowych.
- Liczba (%) pacjentów przyjmujących leki ratunkowe oraz liczba dawek leków ratunkowych podczas 17-tygodniowej fazy leczenia.

### 9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

Zalecana dawka produktu leczniczego Ztalmy, w leczeniu uzupełniającym napadów padaczkowych związanych z zaburzeniami niedoboru kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDKL5) [CDD], wynosi:

- dla pacjentów o masie ciała  $\leq 28$  kg – zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 63 mg/kg mc. na dobę i jest podawana w trzech osobnych dawkach (co 8 godzin);
- dla pacjentów o masie ciała  $> 28$  kg – zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 1800 mg na dobę i jest podawana w trzech oddzielnych dawkach (co 8 godzin).
  - Ogólne wrażenie klinicznej poprawy (CGI-I) [%]: bardzo duża poprawa – nie mniej niż 6; duża poprawa – nie mniej niż 24,5; minimalna poprawa – nie mniej niż 36,5; minimalne i duże pogorszenie – nie więcej niż 4.
  - Ogólna ocena zmiany intensywności/czasu trwania napadów przez opiekuna (CGI-CSID) [%]: bardzo duża poprawa – nie mniej niż 14; duża poprawa – nie mniej niż 36,5; minimalna poprawa – nie mniej niż 30,5; duże i bardzo duże pogorszenie – nie więcej niż 2.
  - Procentowa zmiana poważnych napadów ruchowych [%]: nie mniejsza niż -29%.
  - Liczba pacjentów, u których częstość występowania poważnych napadów ruchowych zmniejszyła się o  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowej [%]: nie mniej niż 46.
  - Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej odsetka dni wolnych od napadów: oczekiwana zmiana mediany zwiększona o [%]: nie mniej niż 5.
  - Odsetek pacjentów przyjmujących leki ratunkowe [%] oraz liczba dawek leków ratunkowych [n] podczas 17-tygodniowej fazy leczenia: odsetek pacjentów nie większy niż 40; liczba dawek nie większa niż 8.

# 10 PIŚMIENICTWO

## Badania pierwotne i wtórne

- Leonard 2022** Leonard H. et al., *CDKL5 deficiency disorder: clinical features, diagnosis, and management*, Lancet Neurol. 2022 Jun;21(6):563-576. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00035-7.
- Olson 2019** Olson H.E. et al., *Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder: Clinical Review*, Pediatr Neurol, 2019 Aug;97:18-25. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.015.
- 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>.
- Pestana-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

## Rekomendacje kliniczne i finansowe

- Amin 2022** Amin S. et al., *International Consensus Recommendations for the Assessment and Management of Individuals With CDKL5 Deficiency Disorder*, Front Neurol. 2022 Jun 20;13:874695. doi: 10.3389/fneur.2022.874695
- AWMSG 2023** All Wales Medicine Strategy Group, *ganaxolone (Ztalmy®)* <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ganaxolone-ztalmy/> [dostęp: 18.01.2024]
- Chin 2021** Chin R.F. et al., *Treatment Guidelines for Rare, Early-Onset, Treatment-Resistant Epileptic Conditions: A Literature Review on Dravet Syndrome, Lennox-Gastaut Syndrome and CDKL5 Deficiency Disorder*. Front. Neurol. 12:734612. doi: 10.3389/fneur.2021.734612.
- NICE 2023** National Institute for Health and Care Excellence, *Ganaxolone for treating seizures caused by CDKL5 deficiency disorder in people 2 years and over [ID3988]*, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10948/documents> [dostęp: 18.01.2024]

## Pozostałe publikacje

- Biomedtracker 2023** <https://www.biomedtracker.com/>, dostęp: [01.09.2023].
- ChPL Ztalmy** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ztalmy [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ztalmy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ztalmy-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 31.08.2023]
- Drugs.com 2024** <https://www.drugs.com/price-guide/ztalmy> [dostęp: 01.02.2024].
- EPAR Ztalmy** European Public Assessment Report Ztalmy [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 06.10.2023].
- EudraVigilance 2024** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków EudraVigilance [https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F\\_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+19377](https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+19377) [dostęp: 18.01.2024]
- FAERS 2024** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 18.01.2024].
- GBD 2019** <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 24.01.2024].
- GUS 2023** Główny Urząd Statystyczny, *Wyniki badań bieżących* <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> [dostęp: 05.10.2023].
- GUS 2023** Główny Urząd Statystyczny, *Prognoza ludności na lata 2023-2060* [https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza\\_2023\\_2060.aspx](https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza_2023_2060.aspx) [dostęp: 05.10.2023].
- GUS 2023** Główny Urząd Statystyczny, *Tablice trwania życia w latach 1991-2022*, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice-historyczne.1.1.html> [dostęp: 24.01.2024].
- NBP 2024** Narodowy Bank Polski, Kursy walut, Tabela nr 022/A/NBP/2024 z dnia 2024-01-31, <https://www.nbp.pl> [dostęp: 01.02.2024].
- NCT00441896** <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00441896?term=ganaxolone&draw=3&rank=16> [dostęp: 09.06.2023]
- NCT03350035** <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03350035?term=ganaxolone&draw=3&rank=11> [dostęp: 09.06.2023]
- NCT03572933** <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03572933?term=ganaxolone&draw=2&rank=2> [dostęp: 09.06.2023]
- NCT04391569** <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04391569?term=ganaxolone&draw=3&rank=18> [dostęp: 09.06.2023]
- NCT04678479** <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04678479?term=ganaxolone&draw=3&rank=14> [dostęp: 09.06.2023]
- NCT05249556** <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05249556?term=ganaxolone&draw=3&rank=12> [dostęp: 09.06.2023]
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.

<b>z dnia 11 grudnia 2023 r.</b>	<a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r</a> [dostęp: 18.01.2024].
<b>Protokół badania rejestracyjnego 1042-CDD-3001</b>	PROTOCOL: 1042-CDD-3001, <i>A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Adjunctive Ganaxolone Treatment in Children and Young Adults with Cyclindependent Kinase-like 5 (CDKL5) Deficiency Disorder (CDD) Followed by Long-term Open-label Treatment</i> <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/33/NCT03572933/Prot_002.pdf">https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/33/NCT03572933/Prot_002.pdf</a> [dostęp: 30.08.2023].
<b>Rekomendacja nr 124/2022</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 124/2022 z dnia 7 lutego 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Złalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej</i> , Warszawa 2023 r.
<b>Richardson 2024</b>	Richardson R.J., Petrou S., Bryson A., <i>Established and emerging GABA<sub>A</sub> receptor pharmacotherapy for epilepsy</i> . <i>Front. Pharmacol.</i> (2024), 15:1341472. doi: 10.3389/fphar.2024.1341472.
<b>SRP nr 121/2022</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2022 z dnia 12 grudnia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Złalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej</i> , Warszawa 2022 r.
<b>URPL 2024</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <a href="https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0">https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0</a> [dostęp: 18.01.2024].
<b>WHO VigiAccess 2024</b>	WHO VigiAccess <a href="https://vigiaccess.org/">https://vigiaccess.org/</a> [dostęp: 18.01.2024].
<b>Zarządzenie NFZ SOK 2019</b>	Zarządzenie nr 167/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (z późn. zm.) <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1459/Zarzadzenie-167_2019_DSOZ">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1459/Zarzadzenie-167_2019_DSOZ</a> [dostęp: 24.01.2024]

---

## 11 ZAŁĄCZNIKI

### 11.1 EPAR Ztalmy – wybrane fragmenty

#### **Disease or condition**

CDKL5 deficiency disorder (CDD) is a developmental encephalopathy caused by pathogenic variants in the gene cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5). The clinical characteristics commonly associated with a CDKL5 mutation include early-onset medication-refractory seizures, severe intellectual and gross motor impairment, and severe sleep disturbances. Since 2013, CDD is characterised as a separate disorder, whereas before that time it was classified as an atypical variant of Rett Syndrome.

#### **Epidemiology**

CDD is a rare, genetically defined paediatric epilepsy with an estimated incidence of 1:40,000 to 1:60,000 live births (Olson 2019; Demarest 2019). The disorder is more common in females than in males (ratio 4:1; Olson 2019).

#### **Biologic features**

The CDKL5 gene is located on the short arm of the X chromosome and encodes a serine-threonine kinase essential for neuronal maturation and development (Jakimiec et al., 2020). CDKL5 is widely expressed in the brain. A wide variety of pathogenic variants in the CDKL5 gene have been reported, of which most are de novo mutations. In addition, cases of parental mosaicism have been reported (Orphanet).

#### **Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis**

The severity of CDD is variable, although most children experience treatment-resistant seizures and severe neurodevelopmental impairment. Patients may experience one or more of several different seizure types, including tonic-clonic, atonic, clonic, tonic, myoclonic, absence, and focal seizures, as well as infantile spasms (IS) (Kilstrup-Nielsen et al., 2012). Three stages of seizures in the course of CDD have been proposed: Stage I, early-onset epilepsy (onset 1 to 10 weeks); Stage II, epileptic encephalopathy with IS and hypsarrhythmia; Stage III, tonic seizures with myoclonia and variable level of control with ASMs (Bahi-Buisson et al., 2008). Frequent myoclonic jerks are a key component of epileptic manifestations at this later stage. Some patients show a peculiar seizure pattern with prolonged generalized tonic-clonic events lasting 2 to 4 minutes gradually transitioning to repetitive, distal myoclonic jerks. Other neurologic manifestations include deficits in speech or language, limited or complete loss of functional hand use, stereotypies, hypotonia, cortical blindness, autistic features, and sleep disturbances. Children may also have dysautonomia, impaired swallowing, or constipation. The overall life-expectancy for a CDD patient is likely shorter than for age-matched healthy individuals. Due to the rarity of CDD, little is known about long-term prognosis and life expectancy. Most individuals who have been identified with this condition are under 18 years of age.

#### **Management**

There are currently no treatments approved specifically for seizures associated with CDD. Seizures in CDD are treated with anti-seizure medications, corticosteroids, a ketogenic diet, vagal nerve stimulation and neurosurgery.



## 11.2 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 25. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ganaxolonu w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Tak	NCT03572933: Study of Adjunctive Ganaxolone Treatment in Children and Young Adults With CDKL5 Deficiency Disorder (Marigold)	III	Zakończone	Kolejna	30.06.2018	31.07.2020	28.05.2021	101	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03572933?term=ganaxolone&amp;draw=2&amp;rank=2">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03572933?term=ganaxolone&amp;draw=2&amp;rank=2</a>	26.07.2022
Nie	NCT03350035: Intravenous Ganaxolone as Adjunctive Therapy to Treat Subjects With Status Epilepticus	II	Zakończone	Nieokreślona	19.02.2018	18.09.2019	18.09.2019	17	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03350035?term=ganaxolone&amp;draw=3&amp;rank=11">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03350035?term=ganaxolone&amp;draw=3&amp;rank=11</a>	15.12.2022
Nie	NCT05249556: Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Ganaxolone in CDKL5 Deficiency Patients 6 Months to Less Than 2 Years Old	III	Jeszcze nie rekrutuje	Kolejna	05.2023	12.2024	12.2024	20	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05249556?term=ganaxolone&amp;draw=3&amp;rank=12">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05249556?term=ganaxolone&amp;draw=3&amp;rank=12</a>	–
Nie	NCT04678479: Ganaxolone Expanded Access Program Compassionate Use (CDD)	–	Dostępne	Nieokreślona	–	–	–	–	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04678479?term=ganaxolone&amp;draw=3&amp;rank=14">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04678479?term=ganaxolone&amp;draw=3&amp;rank=14</a>	–
Nie	NCT00441896: A Randomized, Controlled Trial of Ganaxolone in Patients With Infantile Spasms	II	Zakończone	Kolejna	01.2007	05.2008	05.2008	57	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00441896?term=ganaxolone&amp;draw=3&amp;rank=16">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00441896?term=ganaxolone&amp;draw=3&amp;rank=16</a>	02.06.2023

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Tak	NCT04391569: Randomized Therapy In Status Epilepticus (RAISE)	III	Rekrutuje	Kolejna	10.10.2020	31.10.2023	31.10.2023	124	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04391569?term=gabapentin&amp;rank=3">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04391569?term=gabapentin&amp;rank=3</a>	–

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 09.06.2023] oraz <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp: 29.08.2023].

## 11.3 Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ztalmy w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 18.01.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	ganaxolone OR Ztalmy	188
#2	CDKL5 deficiency disorder OR CDKL5-related encephalopathy OR CDKL5-related epileptic encephalopathy OR cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder OR cyclin-dependent kinase-like 5-related encephalopathy OR cyclin-dependent kinase-like 5-related epileptic encephalopathy OR CDD OR Epilepsy OR seizure* OR epileptic seizure*	270 203
#3	Children OR Child* OR Adolescent* OR Youth* OR Young OR pediatric patient* OR Infant* OR Newborn* OR Neonate*	6 034 301
#4	#1 AND #2 AND #3	48

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 27. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ztalmy w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 18.01.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	ganaxolone OR Ztalmy	66
#2	CDKL5 deficiency disorder OR CDKL5 related encephalopathy OR CDKL5 related epileptic encephalopathy OR cyclin dependent kinase like 5 deficiency disorder OR cyclin dependent kinase like 5 related encephalopathy OR cyclin dependent kinase like 5 related epileptic encephalopathy OR CDD OR Epilepsy OR seizure* OR epileptic seizure*	15 602
#3	Children OR Child* OR Adolescent* OR Youth* OR Young OR pediatric patient* OR Infant* OR Newborn* OR Neonate*	437 495
#4	#1 AND #2 AND #3	34

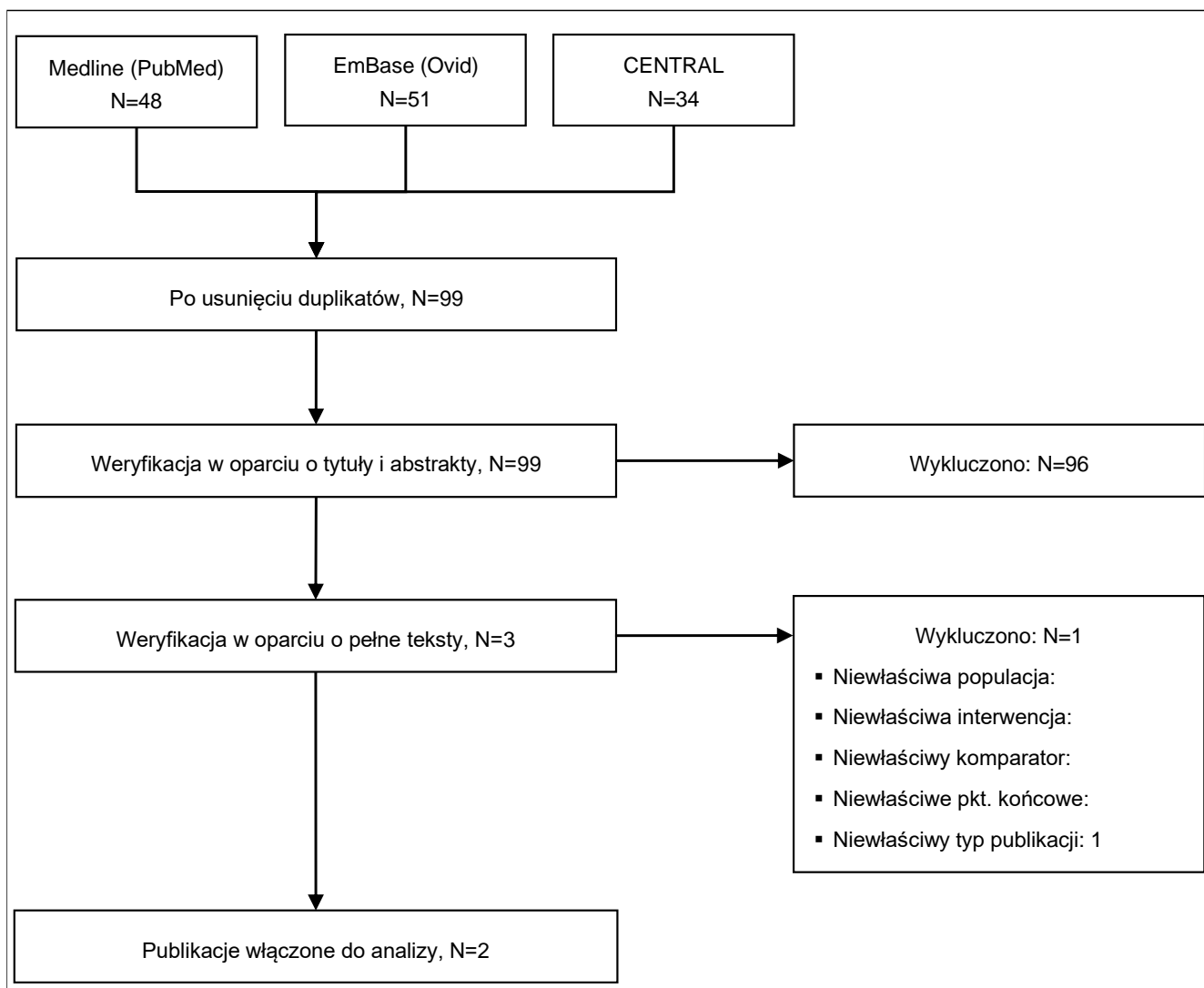
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 28. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ztalmy w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 18.01.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(ganaxolone or Ztalmy).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	533
#2	(CDKL5 deficiency disorder or CDKL5-related encephalopathy or CDKL5-related epileptic encephalopathy or cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder or cyclin-dependent kinase-like 5-related encephalopathy or cyclin-dependent kinase-like 5-related epileptic encephalopathy or CDD or Epilepsy or seizure* or epileptic seizure*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	422 593
#3	(Children or Child* or Adolescent* or Youth* or Young or pediatric patient* or Infant* or Newborn* or Neonate*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	5 599 296
#4	1 and 2 and 3	105
#5	4 and Filtered By: Specific Year Range from 2018 to 2024	51

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.4 Diagram selekcji publikacji



Rysunek 4. Diagram selekcji publikacji

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

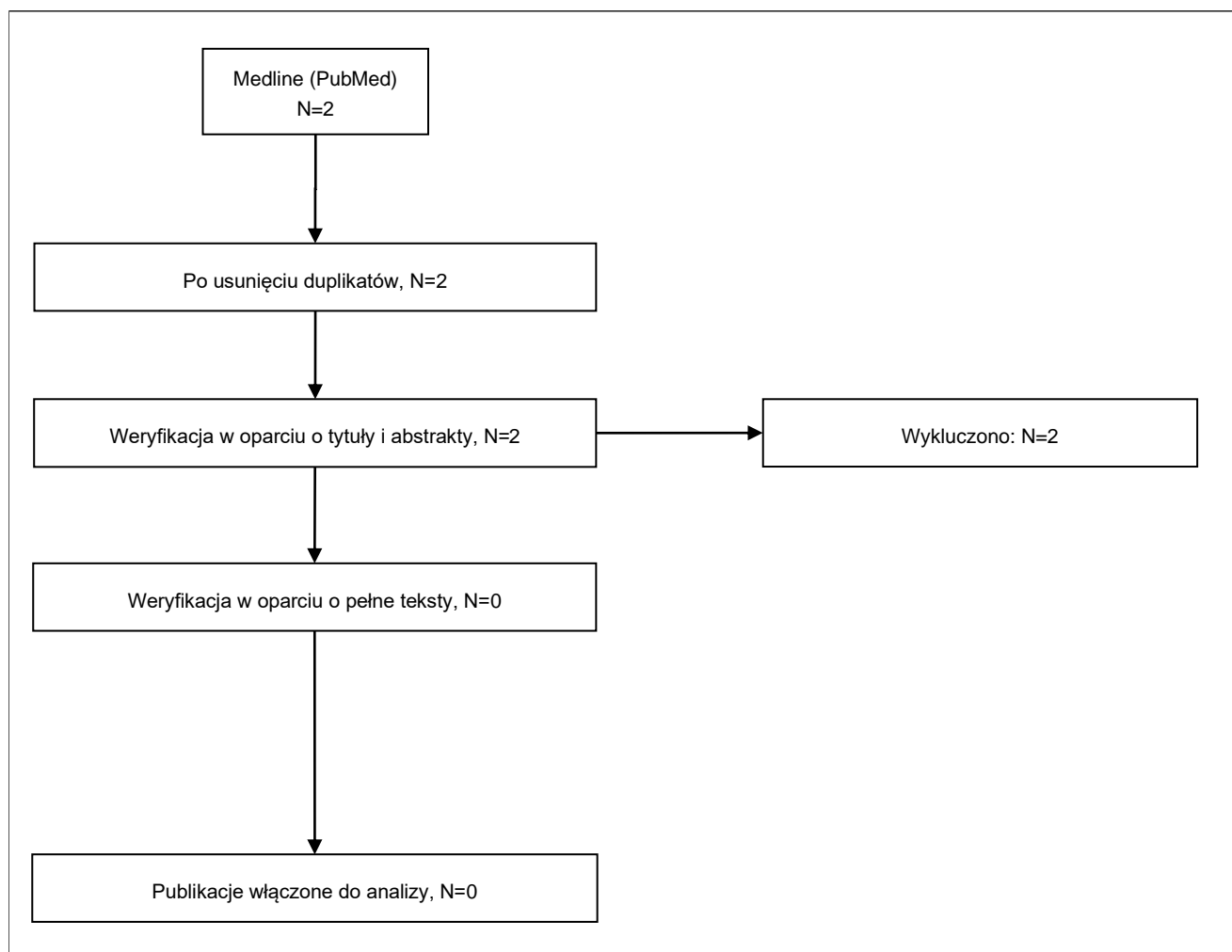
## 11.5 Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 29. Strategia wyszukiwania analiz HTA (data ostatniego wyszukiwania: 18.01.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 749 066
#2	(ganaxolone) OR (Ztalmy)	188
#3	(#1) AND (#2)	2

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.6 Diagram selekcji analiz HTA



**Rysunek 5. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.