



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

**Ztalmy (ganaxolone)
we wskazaniu:
padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie
CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej**

Nr: WS.4211.2.2022.ZZK

Opracowanie analityczne na potrzeby oceny zasadności wydawania zgód na refundację
(import docelowy)

Data ukończenia: 09.12.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2021 r. poz. 1598, 1641) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2021 r. poz. 1655).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: („nie dotyczy”).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców („nie dotyczy”).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2021 r. poz. 1598, 1641) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2021 r. poz. 1655).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: („nie dotyczy”).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2021 r. poz. 1598, 1641) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AAN	A amerykańska Akademia Neurologii (<i>ang. American Academy of Neurology</i>)
ACTH	hormon adrenokortykotropowy
ADNFLE	padaczka czołowa o dziedziczeniu autosomalnym dominującym (<i>ang. Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy, ADNFLE</i>)
AED/LPP	leki przeciwpadaczkowe (<i>ang. antiepileptic drugs</i>).
AEs	zdarzenia niepożądane (<i>ang. adverse events</i>)
AES	A amerykańskie Towarzystwo Epilepsji (<i>ang. American Epilepsy Society</i>)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
CADTH	Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Zdrowotnych (<i>ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CBD	kannabidiol
CDD	padaczka lekooporna (encefalopatia padaczkowa) na podłożu genetycznie potwierdzonej mutacji w genie CDKL5 (<i>ang. CDKL5 deficiency disorder</i>),
CDKL5	gen kodujący białko kinazy cyklinozależnej typu 5 (<i>ang. cyclin dependent kinase like 5</i>)
CGI	wykorzystywana w psychiatrii skala ogólnego wrażenia klinicznego (<i>ang. Clinical Global Impression</i>) służąca do oceny ciężkości choroby, poprawy i odpowiedzi na leczenie
CPNP	Kolegium Farmaceutów Psychiatrycznych i Neurologów (<i>ang. College of Psychiatric & Neurologic Pharmacists</i>)
DN	drgawki noworodkowe
EAN	Europejska Akademia Neurologii (<i>ang. European Academy of Neurology</i>)
EEG	elektroencefalografia, nieinwazyjna metoda diagnostyczna służąca do badania czynności bioelektrycznej mózgu
EEs	encefalopatia padaczkowa (<i>ang. epileptic encephalopathies</i>)
EIEEs	encefalopatia padaczkowa o wczesnym wieku zachorowania (<i>ang. early onset and infantile epileptic encephalopathies</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>ang. European Medicines Agency</i>)
EPNS	Europejskie Towarzystwo Neurologii Dziecięcej (<i>ang. European Paediatric Neurology Society</i>)
FDA	A amerykańska Agencja Żywności i Leków (<i>ang. U.S. Food and Drug Administration</i>)
GABAA	rodzaj receptorów błonowych wiążących kwas γ -aminomasłowy, jeden z głównych neuroprzekaźników w organizmie
GLUT-1	transporter glukozy
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, dziesiąta wersja (<i>ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Instytut Badań Klinicznych i Ekonomicznych (<i>ang. Institute for Clinical and Economic Review</i>)

ILAE	Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (<i>ang. International League Against Epilepsy</i>)
IQR	rozstęp ćwiartkowy, przedział międzykwartyłowy (<i>ang. interquartile range</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (<i>ang. National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NNT	parametr bezwzględny oznaczający liczbę pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w określonym czasie. (<i>ang. number needed to treat</i>)
NORD	Narodowa Organizacja ds. Chorób Rzadkich (<i>ang. National Organization for Rare Disorders</i>)
OMIM	kompedium internetowe zawierające informacje o ludzkich genach i fenotypach genetycznych (<i>ang. Online Mendelian Inheritance in Man</i>)
OR	parametr względny oznaczający stosunek szansy wystąpienia A do szansy wystąpienia B – Iloraz Szans (<i>ang. Odds ratio</i>)
PLC	placebo
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTND	Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (<i>ang. randomized clinical trials</i>);
RR	parametr względny oznaczający iloraz ryzyka wystąpienia niekorzystnego punktu końcowego w grupie badanej do ryzyka w grupie kontrolnej – Ryzyko względne (<i>ang. Relative risk</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (<i>ang. treatment emergent adverse event</i>)
TRIP	baza danych wtórnych i raportów HTA (<i>ang. Turning Research into Practice</i>)
VNS	stymulacja nerwu błędnego (<i>ang. vagus nerve stimulation</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>ang. World Health Organization</i>)

Spis treści

1	Przedmiot i historia zlecenia	6
1.1.	Podstawowe dane o zleceniu MZ	6
1.2.	Historia zlecenia	6
1.3.	Podsumowanie	6
2	Problem zdrowotny	9
3	Interwencja oceniana	13
4	Rekomendacje	14
4.1.	Rekomendacje kliniczne	14
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	16
5.	Alternatywne technologie medyczne	17
6.	Dowody naukowe	17
6.1.	Opis metodyki	17
6.2.	Opis badań włączonych do analizy	18
6.3.	Wyniki badań włączonych do przeglądu	20
6.4.	Analiza bezpieczeństwa	24
6.4.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	25
6.5.	Ograniczenia analizy klinicznej	25
7.	Opinia Konsultanta Krajowego	26
8.	Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	27
8.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	27
8.2.	Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce w przypadku refundacji dla wnioskowanego pacjenta	27
8.3.	Szacowana populacja docelowa	28
8.4.	Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce w przypadku refundacji dla kwalifikującej się populacji pacjentów	28
10.	Źródła	30
11.	Załączniki	31
11.1.	Strategia wyszukiwania publikacji	31
11.2.	Szczegółowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ganaxalonu	32
11.3.	Tabela ekstrakcji badania RCT	33
12.	Wykaz tabel	39

1 Przedmiot i historia zlecenia

1.1. Podstawowe dane o zleceniu MZ

Pismem z dnia 13 października 2022 r., znak PLD.45340.2793.2022.1.AK (data wpływu do AOTMiT 14.10.2022 r.), na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463), Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

Ztalmy, ganaxolone, zawiesina do sporządzania zawiesiny doustnej 50mg/ml

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

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977, z późn. zm.). Do chwili obecnej Minister Zdrowia nie wydał żadnej zgody na refundację ww. produktu leczniczego.

Zgodnie z danymi dostępnymi w Systemie Obsługi Importu Docelowego, w analizowanym wskazaniu nie są sprowadzane inne leki lub środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Jednocześnie należy wskazać, że w 2022 r. Minister Zdrowia wydawał zgody na refundację następujących leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia stosowanych w terapii padaczki lekoopornej:

- leki: Ospolot, Taloxa, Inovelon, Synacthen, Fycompa, preparaty etosuksymidu w syropie (Petinimid, Petnidan Saft, Zarontin), kanabinoidy: Epidyolex (wyłącznie zgody na sprowadzenie), Bediol, Bedica, Bedrocan

- środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego: K.Yo, MCT Oil.

Wnioskowane zlecenie dotyczy pacjenta w wieku 2,5 roku, który w toku dotychczasowego leczenia stosował sterydoterapię (Solu-Medrol) oraz leki przeciwpadaczkowe: Fenytoina, Keppra, Vetira, Convulex, Topamax, Luminal, Sabril, Frisium, Vimpat, Zonisamide. U pacjenta stosowana była dieta ketogenna. Pacjent posiada również wszczepiony stymulator nerwu błędnego.

Agencja otrzymała powyższe zlecenie z prośbą o potraktowanie go w sposób priorytetowy.

1.2. Historia zlecenia

Przedmiotowa technologia medyczna nie była wcześniej oceniana przez Agencję.

1.3 Podsumowanie

Analiza została przygotowana w celu oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ztalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej.

Padaczka występuje u ok. 0,5% populacji dzieci i młodzieży, a u ok. 3% dzieci chorych na padaczkę obserwuje się stany padaczkowe (czasem jako pierwszą manifestację choroby). Częstotliwość mutacji w CDKL5 szacuje się na około 1 na 40 000-60 000 żywych urodzeń. To zaburzenie genetyczne powoduje wczesne wystąpienie drgawek, opóźnienie rozwoju i znaczną niepełnosprawność intelektualną. Napady zaczynają się zwykle w ciągu pierwszych trzech miesięcy po urodzeniu i są trudne do kontrolowania za pomocą leków.

Warianty patogenetyczne CDKL5 rozpoznaje się u 8-16% dziewcząt z padaczką o wczesnym początku. CDKL5 jest zlokalizowana na chromosomie X (Xp22), a zaburzenia związane z niedoborem CDKL5 występują czterokrotnie częściej u kobiet, niż u mężczyzn (źródło: <https://rare-diseases.org/rare-diseases/cdkl5/>)

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznej (PubMed, data przeszukania: 23 listopada 2022 r.), mającego na celu odnalezienie dowodów naukowych dotyczących

zidentyfikowano jedno badanie (Marigold) dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa ganaksolonu w padaczce lekoopornej na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej (Knight 2022¹ - wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie RCT fazy 3, 101 pacjentów w wieku 2-21 r.ż., mediana wieku 6 lat – przedział międzykwartyłowy [IQR]: 3-10, galaksolon + standardowe leczenie przeciwpadaczkowe vs standardowe leczenie przeciwpadaczkowe). Charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do ramion badania były zbliżone w zakresie liczby (mediana 7) i rodzaju wcześniej włączonych leków przeciwpadaczkowych. Zidentyfikowano natomiast różnicę w zakresie mediany częstości dużych napadów padaczkowych (w ciągu 28 dni) - w ramieniu ganaksolonu wynosiła 54,0 (IQR 31,3; 147,3), a w ramieniu placebo 49,2 (IQR 18,7; 120,0).

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

W ramach badania przeprowadzono również ocenę drugorzędowych punktów końcowych:

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

Badanie wykazało, że ganaksolon był ogólnie dobrze tolerowany. Odsetek pacjentów, u których zmniejszono dawkę lub tymczasowo odstawiono z powodu działań niepożądanych (AEs), był podobny pomiędzy grupami - mniej, niż 5% pacjentów w grupie ganaksolonu, przerwało leczenie z powodu AE. Zdarzenia niepożądane, takie jak senność, gorączka i zakażenie górnych dróg oddechowych, nadmierne wydzielanie śliny i sedacja były częstsze wśród pacjentów w grupie ganaksolonu, niż wśród pacjentów w grupie placebo. Podczas fazy zaślepienia badania nie odnotowano zgonów.

Analizę kliniczną oparto na wynikach tylko jednego zidentyfikowanego badania RCT, w którym można wskazać pewne ograniczenia:

- stosunkowo krótki czas trwania leczenia (17 tyg.),
- równoległe stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych: Valproate (36% pacjentów z ramienia interwencji i 31 % pacjentów z ramienia placebo), Levetiracetam (26% vs 25%), Clobazam (24% vs 25%), Vigabatrin (20% vs 24%) (nie było IS różnic w rodzaju i liczbie (mediana=2) jednocześnie stosowanych leków między ramionami badania),
- stosunkowo niska liczebność próby (50 w ramieniu interwencji i 51 w ramieniu komparatora),
- badanie finansowane przez producenta leku, który brał udział w projektowaniu badania, gromadzeniu, analizie, interpretacji i weryfikacji danych oraz raportowaniu wyników (jednak zaślepienie obejmowało oprócz pacjenta i opiekuna także badaczy (w tym analizujących dane), personel badawczy i sponsora;
- nie wszyscy pacjenci osiągnęli dawkę docelową (maksymalną) (40/50 pacjentów).

Odnaleziono konsensus ekspertów, zgodnie z którym zaleca się zastosowanie ganaksolonu oraz epidyolexu (zawierającego kannabidiol, CBD) w leczeniu drgawek w przebiegu padaczki lekoopornej na podłożu mutacji w genie CDKL5 (Amin 2022).

Do dnia zakończenia opracowania nie uzyskano opinii w temacie przedmiotowej analizy od Konsultanta Krajowego oraz dwóch Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie neurologii dziecięcej.

¹ Knight EMP, Amin S, Bahi-Buisson N, ., at al. Marigold Trial Group. 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 May;21(5):417-427. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00077-1. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2022 Jul;21(7):e7.

Koszt pierwszego roku terapii u wnioskowanego pacjenta, przy założeniu masy ciała równiej 14 kg (odpowiadającej średniej masie ciała 2,5 letniego pacjenta zgodnie z informacją zawartą w zleceniu) i cenie 1 mg substancji ok 2,02 zł oszacowanej na podstawie ceny opakowania produktu leczniczego zgodnie z informacją z MZ (5500mg/110ml) wynosi **162 412,04 zł** (koszt dla dawki minimalnej) - **486 599,82 zł** (koszt dla dopuszczalnej dawki maksymalnej).

Wydatki płatnika publicznego w pierwszym roku finansowania ganaxolonu w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia w zależności od przyjętego dawkowania wyniosą od **1,5 mln zł** (wariant minimalny - 6 pacjentów, dawka minimalna) do **11,7 mln zł** (wariant maksymalny – 16 pacjentów, dawka maksymalna).

Założono, że waga pacjenta odpowiada masie ciała 6 letniego dziecka (na podstawie RCT, Mediana 6 lat, (IQR 3; 10)), zgodnie z siatką centylową - 21kg.

2 Problem zdrowotny

Padaczka

Zgodnie z definicją WHO, padaczka jest przewlekłym zaburzeniem charakteryzującym się różnego typu nawracającymi napadami padaczkowymi. Drgawki mogą być spowodowane nagłym, zwykle krótkotrwałym, nadmiernym pobudzeniem neuronów (WHO 1992)

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) zalicza padaczkę do kategorii rozpoznania G40:

- (G40.0) – Padaczka samoistna (ogniskowa) (częściowa) i zespoły padaczkowe z napadami o zlokalizowanym początku;
- (G40.1) – Padaczka objawowa (ogniskowa) (częściowa) i zespoły padaczkowe z prostymi napadami częściowymi;
- (G40.2) – Padaczka objawowa (ogniskowa) (częściowa) i zespoły padaczkowe ze złożonymi napadami częściowymi;
- (G40.3) – Uogólniona samoistna padaczka i zespoły padaczkowe;
- (G40.4) – Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych;
- (G40.5) – Szczególne zespoły padaczkowe;
- (G40.6) – Napady „grand mal”, nieokreślone (z napadami „petit mal” lub bez takich napadów);
- (G40.7) – Napady „petit mal”, nieokreślone, bez napadów „grand mal”;
- (G40.8) – Inne padaczki - padaczka i zespoły padaczkowe nieokreślone co do charakteru – ogniskowe lub uogólnione
- (G40.9) – Padaczka, nieokreślona;

Napad padaczkowy jest skutkiem wystąpienia przemijającej, nieprawidłowej, nadmiernej synchronizacji czynności komórek mózgu, co prowadzi do pojawienia się stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych.

Zgodnie z najnowszym opracowaniem Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILAE, ang. *International League Against Epilepsy*) padaczka to choroba mózgu określana przez którykolwiek z następujących warunków (Fisher RS, 2014):

- wystąpienie przynajmniej 2 nieprovokowanych (lub odruchowych) epizodów napadowych w odstępie >24 godz.;
- wystąpienie jednego napadu niesprovokowanego (lub odruchowego) oraz istniejące ryzyko nawrotu szacowane na przynajmniej 60% i podobne do ogólnego wskaźnika ryzyka wystąpienia kolejnych napadów po 2 niesprovokowanych napadach w okresie 10 lat obserwacji;
- rozpoznanie zespołu padaczkowego (na podstawie obrazu klinicznego, encefalografii (EEG) i innych badań dodatkowych).

Klasyfikacja napadów padaczkowych

Od 2017 roku obowiązuje nowa klasyfikacja typów napadów padaczkowych (zastępująca wcześniejszą klasyfikację z 1981 r.) oraz nowa klasyfikacja padaczek (zastępująca klasyfikację z 1989 r.). Nowa klasyfikacja składa się z 3 poziomów i obejmuje typy napadów padaczkowych, typy padaczki oraz zespół padaczkowy.

Poszczególne typy napadów padaczkowych w zależności od charakteru jego początku dzieli się na:

- uogólnione (ang. *generalized*) – wyzwolone jednoczesową, patologiczną czynnością mózgu (wyładowania obejmują cały mózg), w badaniu EEG zwykle występuje uogólniona aktywność iglic (ang. *spike wave*), diagnoza najczęściej stawiana jest na podstawie obrazu klinicznego popartego wynikami badania EEG;
- ogniskowe (ang. *focal*) – w których czynność napadowa pojawia się jedynie w pewnej części mózgowia, następnie zanika lub wtórnie rozszerza się na całe mózgowie, powodując kliniczny napad padaczkowy wtórnie uogólniony. Mogą występować napady jednoogniskowe i wieloogniskowe dotyczące jednej półkuli mózgu. W badaniu EEG widoczne są zwykle ogniskowe wyładowania padaczkowe, diagnoza stawiana jest na podstawie obrazu klinicznego popartego wynikami EEG,

- mieszane (ang. *combined generalized & focal*) – występowanie zarówno napadów ogniskowych, jak i uogólnionych. W zapisie EEG mogą występować zarówno uogólnione fale iglicowe, jak i ogniskowe wyładowania padaczkowe, jednak aktywność padaczkowa nie jest konieczna do postawienia diagnozy; przykładami mieszanych napadów padaczkowych jest zespół Draveta i zespół Lennox-Gastauta;
- nieznane (ang. *unknown*) – występowanie napadów padaczkowych bez możliwości określenia ich typów, co może wynikać z braku dostępu do EEG lub wyniki EEG są w normie (Scheffer IE 2017)

Trzeci poziom klasyfikacji – zespół padaczkowy (ang. *epilepsy syndromes*) – oznacza zbiór cech, obejmujących określone typy napadów padaczkowych, zmiany w zapisie EEG i zmiany neuroobrazowe, które występują zazwyczaj wspólnie. Zespół padaczkowy wykazuje często swoiste cechy, np. charakterystyczny wiek zachorowania i ustąpienia zaburzeń, podobne czynniki wyzwalające, rokowanie lub współistniejące zaburzenia.

Epidemiologia

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu oceniana interwencja dotyczy populacji pediatrycznej.

Padaczka występuje u ok. 0,5% populacji dzieci i młodzieży, a u ok. 3% dzieci chorych na padaczkę obserwuje się stany padaczkowe (czasem jako pierwszą manifestację choroby (bipold.aotm.gov.pl, 2022 około 30% przypadków pierwszy napad występuje do 4 roku życia, w ok. 50% – do 11 roku życia, w 70% – do 14 r. ż., i w ok. 80% – do 20 r. ż. Około 5% dzieci prawdopodobnie doświadczy w przeciągu swojego życia jednego napadu drgawek uogólnionych. 16-38% populacji pacjentów pediatrycznych doświadczających stanów padaczkowych, ma zdiagnozowaną padaczkę. Zapadalność na stan padaczkowy waha się od 9,9 do 41 przypadków na 100 000 osób rocznie. Drgawki noworodkowe dotyczą szacunkowo 1-5 przypadków, przypadających na 1000 żywych urodzeń. Zdecydowanie częściej, bo 50-130/1 000 żywych urodzeń występują u wcześniaków. 85% z nich przyjmuje postać ostrych drgawek objawowych i wykazuje tendencję w kierunku samoograniczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie ekonomicznej Lee 2014, dane pochodzące z regionów europejskich (Szkocja, Walia, Niemcy, Hiszpania, Francja, Włochy i Szwajcaria) dotyczące dzieci (w wieku od 6 miesiąca do 18 roku życia), wskazują, iż napady drgawkowe występują ze częstością 0,32-1,26/miesiąc.²

Rokowanie

Padaczka ujawnia się u 16-56% dzieci z drgawkami noworodkowymi w wywiadzie. Istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia padaczki jest lekooporność drgawek noworodkowych. Ryzyko zgonów oceniane jest na 7% do 30%, w szczególności w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie. U 70% dzieci rokowanie jest dobre, u 25% występują trudności w jej leczeniu, a u 5% padaczka ma charakter lekooporny. Badania dotyczące śmiertelności ostrych napadów objawowych są rzadkie. Jeśli po wprowadzeniu leczenia udaje się opanować występowanie napadów padaczkowych, zapis EEG normalizuje się, a dziecko rozwija się dobrze, można po 2–3 latach leczenia rozważyć odstawienie leków przeciwpadaczkowych. U części pacjentów istnieje ryzyko nawrotu napadów. Według zaleceń Międzynarodowej Ligi Padaczkowej, o ustąpieniu padaczki mówi się w przypadku osób, u których występował zależny od wieku zespół padaczkowy, a które z upływem lat znalazły się poza grupą wiekową zagrożoną napadami, a także u osób chorych na padaczkę, które przez co najmniej 5 lat nie przyjmowały leków przeciwpadaczkowych i u których przez co najmniej 10 lat nie występowały napady padaczkowe (źródło: AWA, *Buccolam*).

Lekooporność padaczki

Nie istnieje jedna, obowiązująca definicja padaczki lekoopornej. Jedną z przyjętych definicji pozwala na rozpoznanie tego typu padaczki, gdy zastosowanie trzech klasycznych i dwóch nowych, właściwych dla danego typu napadów, leków przeciwpadaczkowych (LPP) w wysokich, tolerowanych dawkach przez 2 lata nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami (redukcja napadów mniejsza niż 50% względem stanu wyjściowego).

² Źródło: <http://www.imid.med.pl/files/imid/Do%20pobrania/Kurs%20CMKP%20Padaczka/Terczy%C5%84ska,%20HelwichDrgawki%20noworodkowe.pdf>

Zgodnie z inną definicją przyjmuje się, że oporność na leczenie farmakologiczne należy rozpoznać po stwierdzeniu nieskuteczności dwóch prawidłowo wybranych i odpowiednio stosowanych LPP (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym). W praktyce często zdarza się rzekoma lekooporność, gdy:

- chory był leczony nieskutecznie wieloma lekami, ale żadnego nie otrzymywał wystarczająco długo lub w odpowiednio dużych dawkach;
- chory nie przestrzegał przyjmowania przepisanych leków lub
- nieprawidłowe było rozpoznanie typu napadów i padaczki, prowadzące np. do wyboru skutecznego głównie w napadach u chorego mającego w rzeczywistości objawowe napady częściowe (źródło: AWA, Bedrolite)

Do czynników ryzyka wystąpienia padaczki lekoopornej zalicza się między innymi: drgawki gorączkowe w wywiadzie, wady rozwojowe kory mózgowej, występowanie częstych napadów uogólnionych drgawkowych, atonicznych lub nietypowych napadów nieświadomości, upośledzenie umysłowe oraz wczesny początek choroby. Rozwój padaczki lekoopornej może być związany z postępującym pogorszeniem funkcji poznawczych, depresją, gorszymi wynikami w nauce i większym ryzykiem zgonu. Grupa pacjentów z padaczką lekooporną jest heterogenna, często oporność na jeden lek wiąże się z opornością na różne leki o zupełnie różnym mechanizmie działania, lekooporność może pojawić się w trakcie leczenia, wreszcie czynniki ryzyka wystąpienia lekooporności są bardzo różnorodne. Wskazuje to raczej, że mechanizm wystąpienia lekooporności jest niespecyficzny i tym samym może zaburzać odpowiedź na wiele leków przeciwpadaczkowych. Dodatkowo, wskazuje się na rolę czynników genetycznych w powstawaniu lekooporności. Wśród możliwych przyczyn autorzy zwracają uwagę na enzymy metabolizujące leki oraz białka transportujące leki.

Encefalopatie padaczkowe

Encefalopatie padaczkowe (z ang. *Epileptic Encephalopathies, EEs*) o wczesnym wieku zachorowania stanowią szczególną grupę zespołów padaczkowych, które charakteryzują się występowaniem lekoopornych lub trudnych w opanowaniu napadów padaczkowych współwystępujących z zaburzeniami poznawczymi, neurorozwojowymi i behawioralnymi. Objawy EEs zazwyczaj występują już w niemowlęctwie, a 40% padaczek ujawniających się przed 3 r.ż. należy do tej grupy. Encefalopatie padaczkowe o wczesnym wieku zachorowania (z ang. *early onset and infantile epileptic encephalopathies, EIEEs*) cechuje współwystępowanie określonego obrazu klinicznego, charakterystycznego zapisu EEG oraz nieprawidłowy rozwój psychoruchowy pacjentów.

Zgodnie z definicją zaproponowaną przez ILAE encefalopatie padaczkowe są to zespoły, „w przypadku których aktywność napadowa przyczynia się do wystąpienia zaburzeń poznawczych i behawioralnych, mogących pogłębiać się z czasem, w stopniu większym, niż należy się tego spodziewać na podstawie samej patologii”. Obecnie zwraca się jednak uwagę, że takiej definicji nie można stosować do wszystkich jednostek określanych jako EEs. Proponuje się podział na jednostki będące faktycznie encefalopatiami padaczkowymi i padaczkami z encefalopatią. Takie podejście odzwierciedla różne powiązanie dwóch głównych objawów EIEEs, padaczki i zaburzeń kognitywnych, zakładając istnienie potencjalnych dwóch mechanizmów patogennych:

1. niezależnego rozwoju obu fenotypów, lub
2. wpływu napadów padaczkowych na wystąpienie zaburzeń neurorozwojowych.

Zespoły z grupy EIEEs charakteryzują się heterogennością fenotypową i genetyczną. W charakterystyce tych zespołów istnieje jednak duża rozbieżność klasyfikacji klinicznej i genetycznej. ILAE wyróżnia tylko 10 zespołów klinicznych klasyfikowanych jako EIEEs, natomiast w katalogu OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) wyróżnionych jest już 59 genów i tyleż zespołów EIEEs, z zaznaczeniem, że fenotyp encefalopatii obserwowany jest również w szeregu innych jednostkach, jak encefalopatie glicynowe czy zespół niedoboru transportera glukozy GLUT-1. Biorąc pod uwagę heterogenność objawów EIEEs i ich ewolucję w czasie oraz fakt, że w przypadku tej grupy zespołów nie wszyscy pacjenci spełniają w pełni kryteria ich klinicznej charakterystyki (czyli brak jest jasnej korelacji fenotyp-genotyp), ale także wzrastającą liczbę identyfikowanych genów, których mutacje powodują wystąpienie EIEEs proponuje się charakteryzowanie i określanie poszczególnych zespołów jako zależnych od mutacji w konkretnym genie – np. SCN8A-zależna encefalopatia (EIEE13 wg. OMIM).

Genetyka i podłoże molekularne encefalopatii padaczkowych

Szacuje się, że z występowaniem encefalopatii padaczkowych związanych jest ponad 70 genów, a ich analiza pozwala na identyfikację przyczyny około 20–25% ciężkich padaczek o wczesnym wieku zachorowania. Geny

te kodują nie tylko kanały jonowe i receptory neurotransmiterów, ale białka o różnych funkcjach komórkowych, takich jak przewodzenie sygnału wzdłuż aksonu i w obrębie synaps, stabilizacja synaps, regulacja ekspresji innych genów neuronalnych jako czynniki transkrypcyjne, lub biorące udział w rearanżacji chromatyny. Wskazuje to na zaangażowanie w patogenezę EIEEs wielu szlaków komórkowych, których dysfunkcje mogą powodować zaburzenia interakcji neuronalnych i zachwiania homeostazy i metabolizmu komórkowego.

Doniesienia naukowe z ostatnich lat obejmujące większe grupy pacjentów z encefalopatiami padaczkowymi i/lub chorobami neurorozwojowymi z padaczką pozwoliły określić grupę genów, których mutacje najczęściej identyfikowane są u pacjentów z ciężkimi padaczkami o wczesnym początku i poważnymi chorobami neurorozwojowymi. W przypadku badań dla populacji europejskich (angielskiej i włoskiej) identyfikowano najczęściej mutacje w genie SCN2A a także SCN1A, KCNQ2, STXBP1, MECP2 oraz CDKL5.

Encefalopatia padaczkowa w przebiegu zespołu niedoboru CDKL5

Zaburzenie z niedoboru CDKL5 (ang. *CDKL5 deficiency disorder*, CDD) jest rzadką i często głęboką encefalopatią neurorozwojową spowodowaną patogennymi zmianami w genie CDKL5 i niedoborem funkcjonalnej cyklinozależnej kinazy 5 (CDKL5). Białko będące produktem translacji należy do rodziny kinaz serynowo-treoninowych i jest szeroko rozpowszechnione w organizmie człowieka, z najwyższą ekspresją w mózgu (kora mózgowa, hipokamp, mózdzek, wzgórze i pień mózgu), jądrach i grasicy. Chociaż jej rola nie została dokładnie określona obecnie wiadomo, że CDKL5 odgrywa ważną rolę w tworzeniu i dojrzewaniu neuronów, a także w rozwoju i funkcjonowaniu synaps.

Częstotliwość mutacji w CDKL5 szacuje się na około 1 na 40 000-60 000 żywych urodzeń. To zaburzenie genetyczne powoduje wczesne wystąpienie drgawek, opóźnienie rozwoju i znaczną niepełnosprawność intelektualną. Napady zaczynają się zwykle w ciągu pierwszych trzech miesięcy po urodzeniu i są trudne do kontrolowania za pomocą leków. Ponadto, zaburzenie to charakteryzuje się hipotonią i korowymi zaburzeniami widzenia, którym mogą również towarzyszyć objawy ze strony przewodu pokarmowego takie, jak zaparcia, refluks, połykanie powietrza, co powoduje problemy z karmieniem. Inne cechy, które można zaobserwować to słaby kontakt wzrokowy, stereotypia rąk, skolioza, brak lub ograniczona mowa, dysmorficzne rysy twarzy oraz zaburzenia autonomiczne.

Manifestacje kliniczne zaburzeń CDKL5 nie są jednolite i mogą wynikać z rodzaju i lokalizacji mutacji oraz z wpływu czynników epigenetycznych i środowiskowych. Warianty patogenetyczne CDKL5 rozpoznaje się u 8-16% dziewcząt z padaczką o wczesnym początku. CDKL5 jest zlokalizowana na chromosomie X (Xp22), a zaburzenia związane z niedoborem CDKL5 występują czterokrotnie częściej u kobiet, niż u mężczyzn.

3 Interwencja oceniana

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego Ztalmy (ganaxolone)

Nazwa handlowa, postać i dawka	Ztalmy, zawiesina do sporządzania zawiesiny doustnej 50 mg/ml
Kod ATC	N03AX27
Substancja czynna	ganaxolone
Mechanizm działania	Ganaksalon jest syntetyczną metylową pochodną allopregnanolonu - neurosteroidu, który działa jako modulator allosteryczny o wysokim powinowactwie względem receptorów GABA _A . Neurosteroid ten wiąże się do specyficznego miejsca steroidowego obecnego w kompleksie receptora GABA _A powodując wzrost przepuszczalności kanału chlorkowego.
Wskazanie oceniane wg zlecenia MZ	padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej
Wskazania zarejestrowane	EMA: brak rejestracji FDA: leczenie napadów związanych z zaburzeniem niedoboru kinazy zależnej od cykliny 5 (CDKL5) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.
Dawkowanie we wskazaniu zarejestrowanym	EMA: n.d. FDA: Dawkowanie dla pacjentów o masie ciała 28 kg lub mniejszej: <ul style="list-style-type: none">• dawka początkowa wynosi 6 mg/kg trzy razy na dobę (18 mg/kg/dobę)• maksymalna dawka wynosi 21 mg/kg trzy razy na dobę (63 mg/kg/dobę). Dawkowanie dla pacjentów o masie ciała powyżej 28 kg: <ul style="list-style-type: none">• dawka początkowa wynosi 150 mg trzy razy na dobę (450 mg na dobę)• maksymalna dawka wynosi 600 mg trzy razy na dobę (1800 mg na dobę).
Informacje dodatkowe	Lek należy przyjmować 3 razy dziennie p.o. z posiłkiem. Dokładnie wstrząsać butelką przez co najmniej 1 minutę, a następnie odczekać 1 minutę przed odmierzeniem i podaniem każdej dawki. Zmniejszenie dawki leku w celu zaprzestania leczenia powinno następować stopniowo Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwpadaczkowych należy w miarę możliwości unikać nagłego przerwania leczenia, aby zminimalizować ryzyko zwiększenia częstości napadów i stanu padaczkowego
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: brak FDA: 18.03.2022
Podmiot odpowiedzialny	Marinus Pharmaceuticals, Inc. Radnor, PA 19087 USA
Status leku sierociego (TAK/NIE)	TAK (nr EU/3/19/2224)

4 Rekomendacje

4.1 Rekomendacje kliniczne

W dniach 25 i 28.11.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu padaczki lekoopornej na podłożu mutacji w genie CDKL5. W tym celu przeszukano następujące źródła internetowe:

- 1) polskie:
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN, <https://ptneuro.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND, <https://ptnd.pl/>);
- 2) ogólnoeuropejskie:
 - European Academy of Neurology (EAN, <https://www.ean.org/>);
 - European Paediatric Neurology Society (EPNS, <https://www.epns.info>)
- 3) światowe:
 - International League Against Epilepsy (ILAE, <https://www.ilae.org/>);
 - World Health Organization (WHO, <https://www.who.int/>);
- 4) inne:
 - Turning Research into Practice (TRIP, <https://www.tripdatabase.com/>);
 - American Epilepsy Society (AES, <https://www.aesnet.org/>);
 - College of Psychiatric & Neurologic Pharmacists (CPNP, <https://cpnp.org/>);
 - American Academy of Neurology (AAN, <https://www.aan.com/policy-and-guidelines/guidelines>);
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg>);
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk>).
 - National Organization for Rare Disorders (NORD) (<https://rarediseases.org>)
 - Orphanet (<https://www.orpha.net>)
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (<https://cadth.ca>)
 - Institute for Clinical and Economic Review (ICER) (<https://icer-review.org/>)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej Google z zastosowaniem słów kluczowych: „*Cyclin-dependent kinase-Like 5*”, „*cdkl5 deficiency*”, „*CDKL5 deficiency*”, „*CDKL5 disorder*”, „*CDKL5 encephalopathy*”, „*CDKL5-related epilepsy*”, „*CDKL5-related epileptic encephalopathy*”, „*CDD*”, „*zaburzenie z niedoboru CDKL5*”, „*drug-resistant epilepsy*”, „*zaburzenie niedoboru CDKL5*”.

W odniesieniu do przedmiotu niniejszego zlecenia zidentyfikowano 1 dokument wytycznych praktyki klinicznej w formie zalecenia konsensusu ekspertów:

- International Consensus Recommendations for the Assessment and Management of Individuals With CDKL5 Deficiency Disorder (Amin 2022)³;

Ponadto odnaleziono projekt dokumentu rekomendacji (NICE Guidance) dotyczącej oceny efektywności klinicznej i kosztowej ganaxolonu w leczeniu CDD⁴, którego nie uwzględniono w analizie - dokument w toku przygotowania, przewidywana data publikacji: nieokreślona.

Wobec braku innych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących bezpośrednio przedmiotu niniejszego zlecenia odszukano także ogólne wytyczne dla leczenia padaczek lekoopornych w odniesieniu do populacji pediatrycznej: NICE 2021, SIGN 2021.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych zestawiono w poniższej tabeli.

³ Amin S, Monaghan M, Aledo-Serrano A, Bahi-Buisson N, Chin RF, Clarke AJ, Cross JH, Demarest S, Devinsky O, Downs J, Pestana Knight EM, Olson H, Partridge C-A, Stuart G, Trivisano M, Zuberi S and Benke TA (2022) International Consensus Recommendations for the Assessment and Management of Individuals With CDKL5 Deficiency Disorder. *Front. Neurol.* 13:874695.

⁴ Ganaxolone for treating seizures caused by CDKL5 deficiency disorder in people 2 years and over [ID3988] - in development [GID-TA10948], źródło internetowe: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10948> (data dostępu: 28.11.2022)

Tabela 2. Podsumowanie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (oraz innych) w leczeniu padaczki lekoopornej, w tym na podłożu genetycznie potwierdzonej mutacji w genie CDKL5 (ang. CDKL5 deficiency disorder, CDD)

Nazwa, rok	Opis zaleceń klinicznych
Amin 2022	<p>International Consensus Recommendations for the Assessment and Management of Individuals With CDKL5 Deficiency Disorder Zalecenia postępowania klinicznego w formie konsensusu międzynarodowego panelu ekspertów, klinicystów i naukowców doświadczonych w leczeniu CDD</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny, metoda konsensusu delfickiego (anonimowy kwestionariusz przeprowadzony drogą elektroniczną z ustalonym <i>a priori</i> progiem konsensusu >70% zgodności odpowiedzi ekspertów)</p> <p>Zalecenie - jeśli jest to wskazane klinicznie pacjentom z drgawkami przebiegu CDD należy zaproponować ganaksolon oraz CBD (epidyolex).</p>
NICE 2021	<p>Padaczka u dzieci, młodzieży i dorosłych Napady ogniskowe z ewolucją lub bez ewolucji w obustronne napady toniczno-kloniczne <u>Monoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lamotrygina lub lewetyracetam jako mono terapia w I linii u osób z napadami ogniskowymi. Jeśli pierwszy wybór nie powiedzie się, należy rozważyć drugą z tych opcji; • Przy nieskuteczności monoterapii pierwszego rzutu u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć jedną z następujących opcji mono terapii drugiego rzutu: karbamazepina, kskarbazepina, zonisamid. Jeśli pierwszy wybór jest nieskuteczny, należy rozważyć inne opcje monoterapii drugiego rzutu; • Jeśli wypróbowane terapie w ramach mono terapii drugiego rzutu okażą się nieskuteczne u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć lakozamid jako mon terapię trzeciego rzutu; <p><u>Terapia „add-on”:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli monoterapia jest nieskuteczna u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia „add-on” pierwszego rzutu: karbamazepina, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, topiramid, zonisamid. Jeśli pierwszy wybór nie powiedzie się, należy rozważyć inne opcje terapii „add-on”; • Jeśli wypróbowane leczenie uzupełniające pierwszego rzutu jest nieskuteczne u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia „add-on” drugiego rzutu: brywaracetam, cenobamat, octan eslikarbazepiny, perampanel, pregabalina, walproinian sodu – ten ostatni z wyjątkiem kobiet i dziewcząt. Jeśli pierwszy wybór nie powiedzie się, rozważ inne opcje leczenia „add-on” drugiej linii; • Jeśli wypróbowane leczenie uzupełniające drugiego rzutu jest nieskuteczne u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia dodatkowego trzeciego rzutu: fenobarbital, fenytoina, tiagabina, wigabatryna. Jeśli pierwszy wybór nie powiedzie się, należy rozważyć inne opcje leczenia „add-on” trzeciej linii. <p>Dietyę ketogeniczną należy rozważyć u dzieci i młodzieży w padaczce lekoopornej, jeżeli napady nie ustępują po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych lub leki te są odpowiednie</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</p>
SIGN 2021	<p>Postępowanie w padaczce u dzieci i młodzieży <u>Padaczka ogniskowa – leczenie po I linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Karbamazepina, klobazam, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian sodu, topiramid lub zonisamid (> 6 lat) można rozważyć jako terapie wspomagające u dzieci i młodzieży z padaczką ogniskową, jeśli terapie pierwszego rzutu są nieskuteczne lub źle tolerowane [4,R]. • Walproinianu sodu nie należy stosować u dziewcząt w wieku rozrodczym, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywy i stosowane są środki zapobiegania ciąży (✓). • Perampanel można rozważyć jako terapię wspomagającą u młodzieży w wieku od 12 lat z padaczką ogniskową [1++, R]. <p><u>Metody nefarmakologiczne:</u></p> <p>Dieta ketogeniczna powinna być oferowana jako opcja leczenia u dzieci z padaczką lekooporną [1++, R]. Powinno się ją rozważyć u dzieci, u których nie powiodło się leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwpadaczkowymi. By ocenić skuteczność diety ketogenicznej, należy ją stosować przez co najmniej 3 miesiące.</p>

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych przeszukano następujące źródła:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Przeszukanie przeprowadzono w dniu 28.11.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „ganaxolone”, „Ztalmy”, „reimbursement recommendation”, „pricing recommendation”. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej Google z zastosowaniem powyższych słów kluczowych.

W ramach przeszukania nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych ganaxolone (produkt leczniczy: Ztalmy).

5. Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywną opcję terapeutyczną zaleca stosowanie leku Epidyolex (zawierającego kannabidiol, CBD) w przypadku padaczki w przebiegu CDD (Amin 2022 - publikacja w formie konsensusu ekspertów).

W leczeniu napadów padaczkowych zmierza się do uzyskania kontroli nad ich częstością, występowaniem działań niepożądanych oraz wpływu na długoterminowe wyniki neurorozwojowe za pomocą terapii skojarzonej lub hormonalnej. W tym celu ocenie w ramach prowadzonych badań podlega stosowanie doustnego prednizolonu (10 mg cztery razy dziennie) lub domięśniowo tetrakozaktydu (0,5 mg) z lub bez doustnej wigabatryny.

Badania dotyczące skuteczności leków przeciwpadaczkowych w leczeniu padaczki związanej z CDD często wykazują jedynie przejściową odpowiedź na leki przeciwpadaczkowe (zaostrenie) pomimo stosowania leków o różnych mechanizmach działania.

W badaniu Müller 2016, w którym analizowano wpływ leków przeciwdrgawkowych u 39 osób z CDD najwyższy, ale wciąż bardzo niski, odsetek odpowiedzi po 12 miesiącach odnotowano w przypadku walproinianu sodu (9%, 3 osoby), podczas gdy liczba osób, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie po 12 miesiącach była bardzo niska. Bardzo niewielka liczba pacjentów zareagowała na fenytoinę, felbamat, karbamazepinę i klonazepam.

W badaniu Hector 2017 steroidy/ACTH związane były z 19% odsetkiem odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy, ale 0% odsetkiem odpowiedzi w okresie 12 miesięcy. Podobnie wigabatryna związana była z 32% wskaźnikiem uzyskanych odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy (Scala 2005), ale tylko 4% respondentów w ciągu 12 miesięcy (Fehr 2013, Müller 2016). W przypadku pacjentów z padaczką o wcześniejszym początku z ogniskową aktywnością padaczkową istnieją dowody wspierające stosowanie blokerów kanału sodowego, takich jak okskاربazepina, karbamazepina i lakozamid (Aledo-Serrano 2021). Pojawiają się początkowa pozorna korzyść związana z lekami przeciwpadaczkowymi wiąże się jednak z późniejszą utratą skuteczności przeciwnapadowej.

W badaniu Lim 2017 oceniano zastosowanie diety ketogenicznej w leczeniu odpornej na leczenie padaczki związanej z CDD. Stwierdzono, że spośród około połowy osób z CDD stosujących dietę ketogeniczną około 59% osób doświadczyło poprawy w zakresie częstotliwości, czasu trwania lub intensywności napadów padaczkowych, jednak u żadnej z osób stosujących dietę ketogeniczną nie uzyskano ich remisji. Brak całkowitego ustąpienia napadów w powiązaniu z efektami ubocznymi diety doprowadził do niskiego, długoterminowego stosowania się do zaleceń (mediana czasu trwania 17 miesięcy). W badaniu dotyczącym jakości życia u osób z CDD tylko 20% (5 z 25 badanych) stosowało dietę ketogeniczną (Tangarorang 2019).

6. Dowody naukowe

6.1. Opis metodyki

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

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library, w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ztalmy (ganaxolone) w padaczce lekoopornej na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej (data przeszukania: 23 listopada 2022).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do przeglądu.

Tabela 3. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego

Populacja (P)	padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej.
Interwencja (I)	Ztalmy, ganaxolone, zawiesina do sporządzania zawiesiny doustnej 50mg/ml
Komparator (C)	brak ograniczeń
Efekty zdrowotne (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów
Rodzaj badań (S)	dowody naukowe o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności
Inne	publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu

Selekcję badań wykonano niezależnie przez dwóch analityków. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, w pierwszej kolejności dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności odnośnie do kwalifikacji, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu.

6.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeszukania zidentyfikowano jedno badanie RCT spełniające kryteria włączenia:

- Knight 2022⁵ – obejmujące 101 pacjentów z padaczką z genetycznie potwierdzoną mutacją w genie CDKL5 (CDD), mediana wieku 6 lat (IQR 3-10).

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne najważniejszych informacji odnoszących się do charakterystyki badania włączonego do analizy. W aneksie dokumentu zamieszczono szczegółowe ekstrakcje metodyki i wyników włączonego badania.

Tabela 4. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Knight 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Marinus Pharmaceuticals</p> <p><u>Kraje:</u> Australia, Francja, Izrael, Włochy, Polska, Rosja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT • randomizacja 1:1 • wieloośrodkowe (39 ośrodków na świecie, 8 krajów) podwójnie zaślepione <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ganaksolon: Doustnie lub enteralnie 3x dziennie w trakcie jedzenia (dawka max. 63 mg/kg/dzień dla pacjentów o wadze ≤28 kg lub 1800 mg/dzień dla pacjentów o wadze >28 kg (ustalona po 4 tyg i utrzymywana przez 13 tyg.) przez 17 tyg. <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC <p>Roztwór placebo o takim samym wyglądzie i smaku jak ganaksolon, podawany 3x dziennie przez 17 tyg. w trakcie jedzenia (dawka ustalona po 4 tyg i utrzymywana przez 13 tyg.)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Okres rekrutacji pacjentów 25.06.2018-2.07.2020</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek od 2 do 21 lat (włącznie) • mutacja genu CDKL5 potwierdzona genetycznie • początek napadów przed 1 rokiem życia oraz brak samodzielnego poruszania się do 2 roku życia • brak możliwości kontroli napadów pomimo stosowania 2 lub więcej leków przeciwpadaczkowych • co najmniej 16 napadów padaczkowych w ciągu 28 dni (należących do podstawowych typów napadów padaczkowych) • pacjenci na stabilnym schemacie 0-4 leków przeciwpadaczkowym (VNS, dieta ketogeniczna i zmodyfikowana i zmodyfikowana dieta Atkinsa nie wliczają się do tego limitu) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie ganaksolonu 	<p><u>Pierwszorzędowe p.k.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana zmian procentowych częstości dużych napadów padaczkowych (w ciągu 28 dni) w stosunku do wartości bazowej (%) – po 17 tyg. leczenia <p><u>Drugorzędowe p.k.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie częstotliwości dużych napadów padaczkowych o ≥ 50% w stosunku do wartości bazowej n/N (%) – po 17 tyg. leczenia • wynik w skali CGI-I w ocenie opiekuna i

⁵ Knight EMP, Amin S, Bahi-Buisson N, ., at al. Marigold Trial Group. 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 May;21(5):417-427. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00077-1. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2022 Jul;21(7):e7.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Okres leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> I faza kontrolna – 8 tygodni II faza podstawowa (obserwacja, zbieranie danych bazowych) – 6 tygodni III faza miareczkowania dawki – 4 tygodnie IV faza leczenia – 13 tygodni faza otwarta – możliwość kontynuacji leczenia ganaxolonem 	<ul style="list-style-type: none"> Zespół Westa z wzorcem hipsarytmii w EEG lub napady głównie typu „spazmów niemowlęcych” stosowanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), prednizonu, innych glikokortykoidów lub induktorów/inhibitorów cytochromu P450 3A4/5/7 pozytywny wynik testu na obecność THC (tetrahydrokannabinolu) lub CBD (kannabidiolu) w moczu lub osoczu, z wyjątkiem pacjentów przyjmujących Epidiolex® (CBD) znaczna niewydolność nerek ekspozycja na jakikolwiek inny badany lek w ciągu 30 dni/mniej niż 5 okresów półtrwania przed badaniem przesiewowym Stężenie siarczanu allopregnanolonu (Allo-S) w osoczu $\geq 6,0$ ng/ml podczas wizyty przesiewowej <p><u>Liczba pacjentów:</u> N= 101</p> <ul style="list-style-type: none"> ganaxolon n=50 PLC n=51 <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ganaxolon n=2 (dodatkowo 1 pacjenta nie włączono do analizy skuteczności z powodu utraty danych wejściowych dot. nasilenia choroby) PLC n=4 	<p>lekarza – po 17 tyg. leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych w stosunku do wartości wyjściowej – po 17 tyg. leczenia wynik w skali CGI-CSID, CGI-CA i CGI-C w ocenie rodzica lub opiekuna – po 17 tyg. leczenia Zdarzenia niepożądane

CGI - Clinical Global Impression - skala służąca do oznaczania stanu zdrowia psychicznego i zmian w trakcie leczenia, PLC-placebo

Tabela 5. Definicje skal wykorzystanych do miary punktów końcowych

Nazwa skali/ kwestionariusza	Charakterystyka skali/ kwestionariusza	Podtypy skali CGI
CGI (<i>Clinical Global Impression</i>)	Skala CGI - narzędzie wykorzystywane w psychiatrii służące do oceny ciężkości choroby, poprawy i odpowiedzi na leczenie.	<ul style="list-style-type: none"> CGI-I Impression of Improvement
CGI (CaGI) Caregiver Global Impression		<ul style="list-style-type: none"> CGI-CSID Caregiver Global Impression of Change in Seizure Intensity/Duration CGI-CA Caregiver Global Impression of Change in Attention CGI-C Caregiver Global Impression of Change

6.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W badaniu Knight 2022 pierwszorzędowym punktem końcowym była mediana zmian % częstości napadów padaczkowych w ciągu 28 dni po 17 tygodniach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej. Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego została przeprowadzona przy użyciu testu sumy rang Wilcozona. Oszacowanie mediany różnicy między grupami, wraz z 95% przedziałem ufności, zostało obliczone przy użyciu podejścia Hodgesa-Lehmana. Zaobserwowano zmniejszenie częstości napadów padaczkowych w ciągu 28 dni o -30,7% w grupie interwencji i o -6,9% w ramieniu PLC w stosunku do wartości wyjściowej. Mediany różnic między grupami oszacowana metodą Hodgesa-Lehmana wyniosła -27,1% (95% CI: -49,7; -9,6). Wynik był istotny statystycznie ($p=0,0036$).

Drugorzędowymi punktami końcowymi było zmniejszenie częstotliwości napadów padaczkowych o 50%, (nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ramionami badania) oraz zmiany nasilenia choroby wyrażone w skali CGI-I (nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w poprawie stanu klinicznego pacjenta między grupami interwencji i komparatora).

Inne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: medianę zmiany w odsetku dni wolnych od napadów padaczkowych w stosunku do wartości wyjściowej po 17 tyg. leczenia (wyniki nie były istotne statystycznie) oraz zmiany nasilenia choroby oceniane przez rodziców i opiekunów (wyrażone w skali CGI-CSID, CGI-CA, CGI-C). Istotną statystycznie poprawę na korzyść ganaxolonu odnotowano jedynie w skali CGI-CSID na podstawie oceny rodziców/opiekunów.

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne podsumowujące wyniki z badań włączonych do analizy skuteczności.

Tabela 6. Wyniki badania RCT

Wyniki badania Knight 2022					
Punkt końcowy	Okres obserwacji	Ganaksolon, n=49	Placebo n=51	Parametr względny (95%CI) / Parametr bezwzględny (NNT)	
				Hodges–Lehmann estimate of median difference (95% CI)	OR (95% CI)/RR (95% CI)
Pierwszorzędowy punkt końcowy					
Mediana zmian procentowych częstości dużych napadów padaczkowych (w ciągu 28 dni) w stosunku do wartości wyjściowej % (IQR)	17 tyg	-30,7 % (-49,5; -1,9)	-6,9% (-24,1; 39,7)	-27,1% (-47,9; -9,6)	-
Drugorzędowe punkty końcowe					
Zmniejszenie częstotliwości dużych napadów padaczkowych o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej n/N (%)	17 tyg.	12/49 (24%)	5/51 (10%)	14,7% (-4,7; 33,8)	-
Wynik zmiany nasilenia choroby w skali CGI-I, n/N (%):					
Ocena rodziców/opiekunów	Bardzo duża poprawa	17 tyg.	0/48	1/48 (2%)	ns
			13/48 (27%)	7/48 (15%)	ns
			17/48 (35%)	13/48 (27%)	ns
			14/48 (29%)	22/48 (46%)	ns
			2/48 (4%)	4/48 (8%)	ns
			2/48 (4%)	1/48 (2%)	ns
			0/48	0/48	-
			30/48 (63%)	21/48 (44%)	ns
Ocena lekarza	Bardzo duża poprawa	17 tyg.	0/48	0/48	-
			7/48 (15%)	7/48 (15%)	ns
			19/48 (40%)	13/48 (27%)	ns
			16/48 (33%)	19/48 (40%)	ns
			2/48 (4%)	9/48 (19%)	OR [^] =0,19 (0,04; 0,92), p=0,04 NNT=7 (46;4)
			3/48 (6%)	0/48	ns

Wyniki badania Knight 2022						
Punkt końcowy	Okres obserwacji	Ganaksolon, n=49	Placebo n=51	Parametr względny (95%CI) / Parametr bezwzględny (NNT)		
				Hodges–Lehmann estimate of median difference (95% CI)	OR (95% CI)/RR (95% CI)	
	Bardzo duże pogorszenie	1/48 (2%)	0/48		ns	
	Minimalna poprawa lub lepiej	26/48 (54%)	20/48 (42%)		ns	
Mediana zmiany w odsetku dni wolnych od napadów padaczkowych w stosunku do wartości wyjściowej, % (IQR)		4,9% (0,0; 15,6)	0,2% (-3,0 ; 15,2)	1,7% (-2,7; 7,8)		
Wynik zmiany nasilenia choroby w skali CGI-CSID, n/N (%)						
Ocena rodziców/opiekunów	Bardzo duża poprawa	17 tyg.	2/45 (4%)	1/47 (2%)		ns
	Duża poprawa		15/45 (33%)	5/47 (11%)		OR [^] =4,2 (1,38; 12,81), p=0,012 NNT=5 (3;16)
	Minimalna poprawa		11/45 (24%)	11/47 (23%)		ns
	Bez zmian		10/45 (22%)	21/47 (45%)		OR [^] =0,35 (0,14; 0,88), p=0,025 NNT= 5 (27;3)
	Minimalne pogorszenie		3/45 (7%)	5/47 (11%)		ns
	Duże pogorszenia		2/45 (4%)	4/47 (9%)		ns
	Bardzo duże pogorszenie		2/45 (4%)	0/47		ns
	Minimalna poprawa lub lepiej		28/45 (62%)	17/47 (36%)		OR=2,56 (1,20; 5,45) OR [^] =2,91 (1,25; 6,78), p=0,014 NNT=4 (3;16)
Wynik zmiany nasilenia choroby w skali CGI-CA						
Ocena rodziców/opiekunów	Bardzo duża poprawa	17 tyg.	1/45 (2%)	1/47 (2%)		ns
	Duża poprawa		2/45 (4%)	7/47 (15%)		ns
	Minimalna poprawa		21/45 (47%)	14/47 (30%)		ns
	Bez zmian		18/45 (40%)	23/47 (49%)		ns
	Minimalne pogorszenie		1/45 (2%)	1/47 (2%)		ns
	Duże pogorszenia		1/45 (2%)	1/47 (2%)		ns
	Bardzo duże pogorszenie		1/45 (2%)	0/47		ns

Wyniki badania Knight 2022						
Punkt końcowy		Okres obserwacji	Ganaksolon, n=49	Placebo n=51	Parametr względny (95%CI) / Parametr bezwzględny (NNT)	
					Hodges–Lehmann estimate of median difference (95% CI)	OR (95% CI)/RR (95% CI)
Minimalna poprawa lub lepiej			24/45 (53%)	22/47 (47%)		ns
Wynik zmiany nasilenia choroby w skali CGI-C						
Ocena rodziców/opiekunów	Bardzo duża poprawa	17 tyg.	0/45	0/46		-
	Duża poprawa		4/45 (9%)	6/46 (13%)		ns
	Minimalna poprawa		20/45 (44%)	14/46 (30%)		ns
	Bez zmian		19/45 (42%)	22/46 (48%)		ns
	Minimalne pogorszenie		2/45 (4%)	1/46 (2%)		ns
	Duże pogorszenia		0/45	2/46 (4%)		ns
	Bardzo duże pogorszenie		0/45	1/46 (2%)		ns
	Minimalna poprawa lub lepiej		24/45 (53%)	20/46 (43%)		ns

6.4. Analiza bezpieczeństwa

Badanie Knight 2022 wykazało, że ganaxolon był ogólnie dobrze tolerowany. Odsetek pacjentów, u których zmniejszono dawkę lub tymczasowo odstawiono z powodu AEs był podobny pomiędzy grupami, a mniej niż 5% pacjentów w grupie ganaxolonu przerwało leczenie z AE. Zdarzenia niepożądane, takie jak: senność, gorączka i zakażenie górnych dróg oddechowych, nadmierne wydzielanie śliny i sedacja były częstsze wśród pacjentów w grupie ganaxolonu niż wśród pacjentów w grupie placebo, inne AEs występowały na ogół z podobną częstością w obu grupach. Podczas fazy zaślepionej badania nie odnotowano zgonów. Profil bezpieczeństwa ganaxolonu stosowanego wspomagająco u pacjentów z CDD jest zgodny z dotychczas obserwowanym profilem bezpieczeństwa w programie rozwoju klinicznego ganaxolonu.

Tabela 7. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane	Ganaxolon (n=50)	Placebo (n=51)	Parametr względny RR [^] (95%CI)/ Parametr bezwzględny (NNT/NNH)	Wartość p
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) n (%)	43 (86%)	45 (88%)	0,97 (95% CI: 0,84; 1,13)	p=0,738
Senność n (%)	18 (36%)	8 (16%)	2,3 (95% CI: 1,1; 4,79) NNH = 5 (3;28)	p=0,027
Gorączka n (%)	9 (18%)	4 (8%)	2,3 (95% CI: 0,76; 6,97)	p=0,143
Napad padaczkowy n (%)	7 (14%)	9 (18%)	0,79 (95% CI: 0,32; 1,97)	p=0,617
Wymioty n (%)	5 (10%)	10 (20%)	0,51 (95% CI: 0,19; 1,39)	p=0,187
Infekcja górnych dróg oddechowych n (%)	5 (10%)	3 (6%)	1,7 (95% CI: 0,43; 6,74)	p=0,45
Zaparcia n (%)	3 (6%)	3 (6%)	1,02 (95% CI: 0,22; 4,82)	p=0,98
Nadmierne wydzielanie śliny n (%)	3 (6%)	1 (2%)	3,06 (95% CI: 0,33; 28,44)	p=0,325
Oslabienie n (%)	3 (6%)	2 (4%)	1,53 (95% CI: 0,27; 8,77)	p=0,633
Infekcja ucha n (%)	2 (4%)	3 (6%)	0,68 (95% CI: 0,12; 3,9)	p=0,665
Wysypka n (%)	2 (4%)	4 (8%)	0,51 (95% CI: 0,1; 2,66)	p=0,424
Nieżyt nosa n (%)	2 (4%)	4 (8%)	0,51 (95% CI: 0,1; 2,66)	p=0,424
Biegunka n (%)	1 (2%)	4 (8%)	0,26 (95% CI: 0,03; 2,2)	p=0,214
Wirusowe zakażenie dróg oddechowych n (%)	1 (2%)	3 (6%)	0,34 (95% CI: 0,04; 3,16)	p=0,343
Zakażenie dróg moczowych n (%)	1 (2%)	3 (6%)	0,34 (95% CI: 0,04; 3,16)	p=0,343
Kaszel n (%)	0	3 (6%)	0,15 (95% CI: 0,01; 2,75)	p=0,199
Choroba refluksowa przełyku n (%)	0	3 (6%)	0,15 (95% CI: 0,01; 2,75)	p=0,199
Zapalenie nosogardzieli n (%)	0	5 (10%)	0,09 (95% CI: 0,01; 1,63)	p=0,104
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (treatment related AE) n (%)	35 (70%)	22 (43%)	1,62 (95% CI: 1,13; 2,33) NNH = 5 (3; 13)	p=0,009
Senność n (%)	17 (34%)	3 (6%)	5,78 (95% CI: 1,81; 18,51) NNH = 4 (3; 8)	p=0,003
Napady n (%)	4 (8%)	4 (8%)	1,02 (95% CI: 0,27; 3,86)	p=0,977
Zaparcia n (%)	3 (6%)	0	3,06 (95% CI: 0,33; 28,44)	p=0,325
Nadmierne wydzielanie śliny n (%)	3 (6%)	1 (2%)	1,53 (95% CI: 0,27; 8,77)	p=0,633
Oslabienie n (%)	3 (6%)	2 (4%)	1,62 (95% CI: 1,13; 2,33)	p=0,009
Poważne zdarzenie niepożądane związane z leczeniem. (TEAE) n (%)	6 (12%)	5 (10%)	1,22 (95% CI: 0,4; 3,75)	p=0,724
Zapalenie oskrzeli n (%)	1 (2%)	0	3,06 (95% CI: 0,13; 73,35)	p=0,49
Zakażenie wirusem nosówki n (%)	1 (2%)	0	3,06 (95% CI: 0,13; 73,35)	p=0,49
Zakażenie dróg moczowych n (%)	1 (2%)	0	3,06 (95% CI: 0,13; 73,35)	p=0,49
Mykoplazmowe zapalenie płuc n (%)	0	1 (2%)	0,34 (95% CI: 0,01; 8,15)	p=0,506
Wirusowe zapalenie płuc n (%)	0	1 (2%)	0,34 (95% CI: 0,01; 8,15)	p=0,506
Zapalenie oskrzeli wywołane wirusem syncytialnym układu oddechowego n (%)	0	1 (2%)	0,34 (95% CI: 0,01; 8,15)	p=0,506

Zdarzenia niepożądane	Ganaxolon (n=50)	Placebo (n=51)	Parametr względny RR [^] (95%CI)/ Parametr bezwzględny (NNT/NNH)	Wartość p
Zmniejszone nasycenie tlenem n (%)	1 (2%)	0	3,06 (95% CI: 0,13; 73,35)	p=0,49
Odmowa jedzenia n (%)	1 (2%)	0	3,06 (95% CI: 0,13; 73,35)	p=0,49
Aspiracyjne zapalenie płuc n (%)	1 (2%)	0	3,06 (95% CI: 0,13; 73,35)	p=0,49
Hipoksja n (%)	0	1 (2%)	0,34 (95% CI: 0,01; 8,15)	p=0,506
Kałomocz n (%)	0	1 (2%)	0,34 (95% CI: 0,01; 8,15)	p=0,506
Hipotonia n (%)	0	1 (2%)	0,34 (95% CI: 0,01; 8,15)	p=0,506
Napad drgawkowy n (%)	0	1 (2%)	0,34 (95% CI: 0,01; 8,15)	p=0,506
Brak reakcji na bodźce n (%)	0	1 (2%)	0,34 (95% CI: 0,01; 8,15)	p=0,506
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, prowadzące do przerwania badania n (%)	2 (4%)	4 (8%)	0,51 (95% CI: 0,1; 2,66)	p=0,424
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zmniejszenia dawki lub tymczasowego przerwania leczenia n (%)	11 (22%)	8 (16%)	1,4 (95% CI: 0,62; 3,19)	p=0,42
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu n (%)	0	0		

6.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Ztalmy (ganaxolone) w dniu 18 marca 2022 r. otrzymał dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych wydane przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*).

Produkt leczniczy Ztalmy (ganaxolone) nie jest obecnie dopuszczony do obrotu na terenie UE (brak rejestracji EMA).

Działania niepożądane:

Najczęstsze działania niepożądane (częstość co najmniej 5% i co najmniej dwa razy częściej niż placebo) to senność, gorączka, nadmierne wydzielanie śliny i alergia sezonowa.

Senność i sedacja: produkt ZTALMY może powodować senność i sedację, które pojawiają się we wczesnym okresie leczenia i są na ogół związane z dawką.

Zachowania i myśli samobójcze: leki przeciwpadaczkowe (AED), w tym produkt ZTALMY, zwiększają ryzyko wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych. Pacjenci leczeni lekami z grupy AED powinni być monitorowani pod kątem pojawienia się lub pogorszenia depresji, myśli lub zachowań samobójczych lub jakichkolwiek nietypowych zmian nastroju lub zachowania.

Odstawienie leków przeciwpadaczkowych: podobnie jak w przypadku większości leków przeciwpadaczkowych, produkt ZTALMY należy odstawiać stopniowo ze względu na ryzyko zwiększenia częstości napadów i wystąpienia stanu padaczkowego. Jeśli wycofanie jest konieczne z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego, można rozważyć szybkie przerwanie stosowania leku.

6.5. Ograniczenia analizy klinicznej

Analizę kliniczną oparto na wynikach tylko jednego zidentyfikowanego badania RCT, w którym można wskazać pewne ograniczenia:

- stosunkowo krótki czas trwania leczenia (17 tyg.),
- równoległe stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych: Valproate (36% pacjentów z ramienia interwencji i 31 % pacjentów z ramienia placebo), Levetiracetam (26% vs 25%), Clobazam (24% vs 25%), Vigabatrin (20% vs 24%) (nie było IS różnic w rodzaju i liczbie (mediana=2) jednocześnie stosowanych leków między ramionami badania),
- stosunkowo niska liczebność próby (50 w ramieniu interwencji i 51 w ramieniu komparatora),
- badanie finansowane przez producenta leku, który brał udział w projektowaniu badania, gromadzeniu, analizie, interpretacji i weryfikacji danych oraz raportowaniu wyników (jednak zaślepienie obejmowało oprócz pacjenta i opiekuna także badaczy (w tym analizujących dane), personel badawczy i sponsora;
- nie wszyscy pacjenci osiągnęli dawkę docelową (maksymalną) (40/50 pacjentów).

7. Opinia Konsultanta Krajowego

Analitycy Agencji zwrócili się do Konsultanta Krajowego oraz dwóch Konsultantów Wojewódzkich (mazowieckiego i małopolskiego) w dziedzinie neurologii dziecięcej z prośbą o opinie ekspercką w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego Eksperta.

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 13.10.2022 r (znak: PLD.45340.2793.2022.1.AK), Minister Zdrowia nie wydał żadnej zgody na refundację ww. produktu leczniczego. Koszt produktu to ok. 11 103,75zł* (2 500 USD) za opakowanie 110 ml (szacunkowa cena brutto leku).

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce w przypadku refundacji dla wnioskowanego pacjenta

Agencja oszacowała koszt pierwszego roku terapii 2,5 letniego pacjenta przyjmując: średnią masę ciała równą 14 kg, a koszt 1 mg substancji ok 2,02 zł oszacowany na podstawie ceny opakowania produktu leczniczego zgodnie z informacją z MZ (5500mg/110ml). Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 8. Szacowana minimalna i maksymalna dzienna dawka Ztalmy u wnioskowanego pacjenta (2,5-letnie dziecko, przyjęta średnia masa ciała 14 kg)

1 do 7 dni	Dawka minimalna 6 mg/kg	Dawka maksymalna 18 mg/kg
	84 mg	252 mg
Od 8 do 14 dni	Dawka minimalna 11 mg/kg	Dawka maksymalna 33 mg/kg
	154 mg	462 mg
Od 15 do 21 dni	Dawka minimalna 16 mg/kg	Dawka maksymalna 48 mg/kg
	224 mg	672 mg
Od 22 do 30 dni	Dawka minimalna 16 mg/kg	Dawka maksymalna 48 mg/kg
	224 mg	672 mg
>30dni	Dawka minimalna 16 mg/kg	Dawka maksymalna 48 mg/kg
	224 mg	672 mg

Tabela 9. Szacowany minimalny i maksymalny dzienny koszt leczenia Ztalmy u wnioskowanego pacjenta (2,5 letnie dziecko, przyjęta średnia masa ciała 14kg)

1 do 7 dni	Dawka minimalna 6 mg/kg	Dawka maksymalna 18 mg/kg
	169,68 zł	509,04 zł
Od 8 do 14 dni	Dawka minimalna 11 mg/kg	Dawka maksymalna 33 mg/kg
	311,08 zł	933,24 zł
Od 15 do 21 dni	Dawka minimalna 16 mg/kg	Dawka maksymalna 48 mg/kg
	452,48 zł	1266,54 zł
Od 22 do 30 dni	Dawka minimalna 16 mg/kg	Dawka maksymalna 48 mg/kg
	452,48 zł	1357,44 zł
>30dni	Dawka minimalna 16 mg/kg	Dawka maksymalna 48 mg/kg
	452,48 zł	1357,44 zł

Tabela 10. Koszty płatnika publicznego w przypadku refundacji produktu leczniczego Ztalmy u wnioskowanego pacjenta

	Koszt minimalny	Koszt maksymalny
1 miesiąc (ustalenie dawki)	10 605,00 zł	31 178,70 zł
Koszt miesięczny od 2 miesiąca terapii	13 800,64 zł	41 401,92 zł
Koszt 1 roku	162 412,04 zł	486 599,82 zł

8.3. Szacowana populacja docelowa

Szacowanie nowych przypadków zachorowań na padaczkę z mutacją CDKL5 oparto na założeniach:

Wariant I

- W grupie dzieci w wieku 1-9 lat padaczka występuje w 50-62 przypadkach na 100 000 żywych urodzeń,
- mutacja CDKL5 występuje u 12% osób z padaczką o wczesnym początku (czterokrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn, oraz 8-16 % dziewczynek).

Tabela 11. Szacowana liczba nowych przypadków wg założeń Wariantu I

Rok	Urodzenia żywe ⁶	Szacowana liczba pacjentów chorych na padaczkę ⁷	Szacowana liczba pacjentów chorych na padaczkę z mutacją CDKL5
2019	375 000	187-225	12-16
2020	355 300	177-220	12-15

Wariant II

- Częstotliwość mutacji w CDKL5 szacuje się na około 1 na 40 000-60 000 żywych urodzeń.

Tabela 12. Szacowana liczba nowych przypadków wg założeń Wariantu II

Rok	Urodzenia żywe ⁸	Szacowana liczba pacjentów chorych na padaczkę z mutacją CDKL5
2019	375 000	6 – 9
2020	355 300	6 – 9

8.4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce w przypadku refundacji dla kwalifikującej się populacji pacjentów

Agencja przyjęła następujące założenia do oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku refundacji produktu leczniczego dla kwalifikującej się populacji.

- waga pacjenta odpowiednia dla 6 letniego dziecka przyjęta zgodnie z siatką centylową⁹ (założenie przyjęte na podstawie analizowanego badania RCT, w którym Me 6 lat, (IQR 3; 10)) - 21kg;
- szacunki przyjęto dla dopuszczalnych dawek minimalnych i maksymalnych w 1 roku terapii;
- oszacowania przeprowadzono dla populacji nowo zdiagnozowanych przypadków (6 – 16 nowych pacjentów/rok);

⁶ Sytuacja demograficzna Polski do 2020r. Zgony i umieralność, Główny Urząd Statystyczny Warszawa 2021

⁷ Padaczki częściowe wieku dziecięcego - aspekty kliniczne i terapeutyczne, Polski Przegląd Neurologiczny 2012, tom 8, 1, 5–12

⁸ Sytuacja demograficzna Polski do 2020r. Zgony i umieralność, Główny Urząd Statystyczny Warszawa 2021

⁹ <https://www.mp.pl/pacjent/pediatric/prawidlowyrozwj/rozwojfizyczny/52272,siatki-centylowe-masa-i-dlugosc-ciala-malego-dziecka>

- koszt 1 mg substancji ok 2,02 zł oszacowany na podstawie ceny opakowania produktu leczniczego zgodnie z informacją z MZ (5500mg/110ml).

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższych tabelach.

Szczegółowe informacje dotyczące kosztów pierwszego roku terapii populacji kwalifikującej się do leczenia przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 13. Szacowana minimalna i maksymalna dzienna dawka Ztalmy u 6-letniego pacjenta, przyjęta średnia masa ciała 21 kg)

1 do 7 dni	Dawka minimalna 6 mg/kg	Dawka maksymalna 18 mg/kg
	126 mg	378 mg
Od 8 do 14 dni	Dawka minimalna 11 mg/kg	Dawka maksymalna 33 mg/kg
	231 mg	633 mg
Od 15 do 21 dni	Dawka minimalna 16 mg/kg	Dawka maksymalna 48 mg/kg
	336 mg	1008 mg
Od 22 do 30 dni	Dawka minimalna 16 mg/kg	Dawka maksymalna 48 mg/kg
	336 mg	1008 mg
>30dni	Dawka minimalna 16 mg/kg	Dawka maksymalna 48 mg/kg
	336 mg	1008 mg

Tabela 14. Szacowany minimalny i maksymalny dzienny koszt leczenia Ztalmy u 6-letniego pacjenta (przyjęta średnia masa ciała 21 kg)

1 do 7 dni	Dawka minimalna 6 mg/kg	Dawka maksymalna 18 mg/kg
	254,52 zł	763,56 zł
Od 8 do 14 dni	Dawka minimalna 11 mg/kg	Dawka maksymalna 33 mg/kg
	466,62 zł	1 278,66 zł
Od 15 do 21 dni	Dawka minimalna 16 mg/kg	Dawka maksymalna 48 mg/kg
	678,72 zł	2 036,16 zł
Od 22 do 30 dni	Dawka minimalna 16 mg/kg	Dawka maksymalna 48 mg/kg
	678,72 zł	2 036,16 zł
>30dni	Dawka minimalna 16 mg/kg	Dawka maksymalna 48 mg/kg
	678,72 zł	2 036,16 zł

Tabela 15. Koszty płatnika publicznego w przypadku refundacji produktu leczniczego Ztalmy u 6-letniego pacjenta

	Koszt minimalny	Koszt maksymalny
1 miesiąc (ustalenie dawki)	15 907,50 zł	46 874,10 zł
Koszt miesięczny od 2 miesiąca terapii	20 700,96 zł	62 102,88 zł
Koszt 1 roku	243 618,06 zł	730 005,78 zł

Zgodnie z powyższymi założeniami szacowane wydatki płatnika publicznego w pierwszym roku w przypadku refundacji produktu leczniczego Ztalmy dla populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Szacowane wydatki płatnika publicznego w pierwszym roku w przypadku refundacji dla populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów

Liczba pacjentów	Minimalny roczny koszt	Maksymalny roczny koszt
6 (min. wariant II)	1 461 708,36 zł	4 380 034,68 zł
16 (max. wariant I)	3 897 888,96 zł	11 680 092,48 zł

10. Źródła

Badania pierwotne	
Knight 2022	Knight EMP, Amin S, Bahi-Buisson N., et al. Marigold Trial Group. 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. <i>Lancet Neurol.</i> 2022 May;21(5):417-427. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00077-1. Erratum in: <i>Lancet Neurol.</i> 2022 Jul;21(7):e7. PMID: 35429480.
Wytyczne praktyki klinicznej	
Amin 2022	Amin S, Monaghan M, Aledo-Serrano A, Bahi-Buisson N. et al. International Consensus Recommendations for the Assessment and Management of Individuals With CDKL5 Deficiency Disorder. <i>Front. Neurol.</i> 2022 13:874695.
NICE 2021	www.nice.org.uk
SIGN 2021	www.sign.ac.uk
Pozostałe źródła	
https://ptneuro.pl/ https://ptnd.pl/ https://www.ean.org https://www.epns.info https://www.ilae.org/ https://www.who.int/ https://www.tripdatabase.com https://www.aesnet.org https://cpnp.org https://www.aan.com https://www.nice.org.uk http://www.sign.ac.uk https://rarediseases.org https://www.orpha.net https://cadth.ca https://icer-review.org/ http://www.scottishmedicines.org.uk/ http://www.awmsg.org/ http://www.ncpe.ie/ https://www.cadth.ca/ http://www.has-sante.fr/ http://www.zorginstituutnederland.nl/ http://www.health.gov.au/ http://www.pharmac.health.nz/	

11. Załączniki

11.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Załącznik 1. Strategia wyszukiwania dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo Ztalmy (Ganaxolone) w bazie Medline (PubMed), data wyszukiwania: 23.11.2022 r.

ID	Słowa kluczowe	Wynik
#1	refractory	157 878
#2	resistant	1 354 146
#3	"drug resistant"	5 222
#4	((refractory) OR (resistant)) OR ("drug resistant")	1 487 705
#5	epilepsy	1 731
#6	((((refractory) OR (resistant)) OR ("drug resistant")) AND (epilepsy))	201
#7	ganaxolone	168
#8	ZTALMY	168
#9	(ganaxolone) OR (ZTALMY)	168
#10	(((((refractory) OR (resistant)) OR ("drug resistant")) AND (epilepsy)) AND ((ganaxolone) OR (ZTALMY)))	37

Załącznik 2. Strategia wyszukiwania dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo leku Ztalmy (Ganaxolone) w bazie Embase (Ovid), data wyszukiwania: 23.11.2022 r.

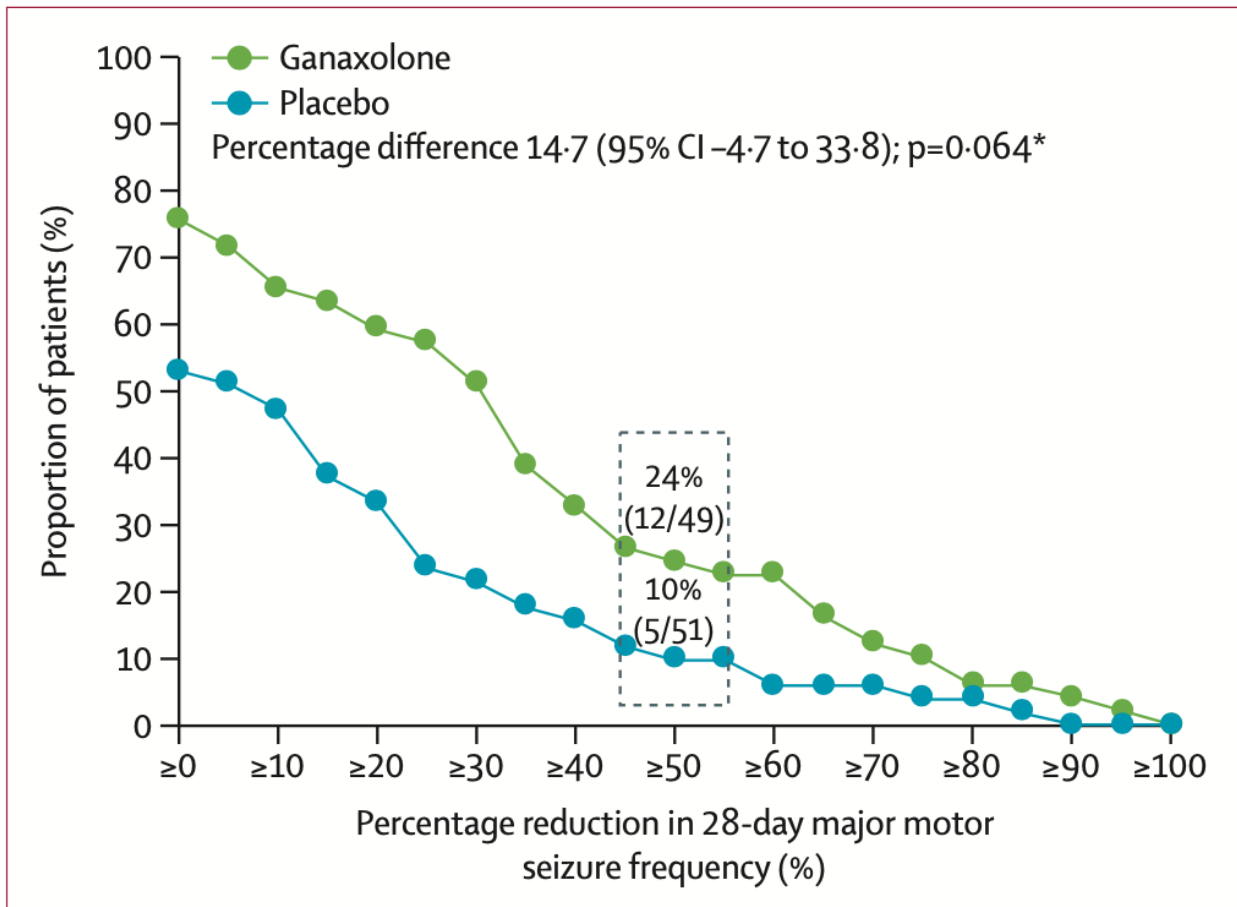
ID	Słowa kluczowe	Wynik
#1	refractory.ab,ti.	248 820
#2	resistant.ab,ti.	643 390
#3	"drug resistant".ab,ti.	64 386
#4	1 or 2 or 3	872 752
#5	epilepsy.ab,ti.	169 140
#6	4 and 5	24 971
#7	ganaxolone.ab,ti.	234
#8	ZTALMY.ab,ti.	2
#9	7 or 8	234
#10	6 and 9	44

Załącznik 3. Strategia wyszukiwania dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo leku Ztalmy (Ganaxolone) w bazie Cochrane Library, data wyszukiwania: 23.11.2022 r.

ID	Słowa kluczowe	Wynik
#1	(refractory):ti,ab,kw	21 193
#2	(resistant):ti,ab,kw	86 458
#3	("drug resistant"):ti,ab,kw	10 957
#4	#1 OR #2 OR #3	103 750
#5	(epilepsy):ti,ab,kw	8 030
#6	#4 AND #5	1 744
#7	(ganaxolone):ti,ab,kw	39
#8	(ZTALMY):ti,ab,kw	0
#9	#7 OR #8	39
#10	#6 AND #9	9

11.2. Szczegółowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ganaxalonu

Rysunek 1. Krzywa częstotliwości dużych napadów padaczkowych



Źródło: Knight EMP, Amin S, Bahi-Buisson N, .. at al. Marigold Trial Group. 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 May;21(5):417-427

11.3. Tabela ekstrakcji badania RCT

Knight 2022 (Marigold)											
Safety and efficacy of ganaxolone in patients with CDKL5 deficiency disorder: results from the double-blind phase of a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial (Lancet Neurology, 15.06.2022)											
Metodologia	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia							
<p>RCT 3 fazy, randomizacja 1:1 podwójnie zaślepienie (zaślepienie obejmowało pacjentów, opiekunów, badaczy (w tym analizujących dane), personel badawczy i sponsora)</p> <p>Wieloośrodkowe: 39 ośrodków ambulatoryjnych w 8 krajach (Australia, Francja, Izrael, Włochy, Polska, Rosja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 25.06.2018, 2.07.2020 – okres randomizacji</p> <p><u>Okres leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> I faza kontrolna (historyczna) – 8 tygodni II faza podstawowa (obserwacja, zbieranie danych bazowych) – 6 tygodni 	<p>N= 101</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 2 do 21 lat (włącznie) mutacja genu CDKL5 potwierdzona genetycznie początek napadów przed 1 rokiem życia oraz brak samodzielnego poruszania się do 2 roku życia brak możliwości kontroli napadów pomimo stosowania 2 lub więcej leków przeciwpadaczkowych co najmniej 16 napadów padaczkowych w ciągu 28 dni (należących do podstawowych typów napadów padaczkowych) pacjenci na stabilnym schemacie 0-4 leków przeciwpadaczkowym (VNS, dieta ketogeniczna i zmodyfikowana i zmodyfikowana dieta Atkinsa nie wliczają się do tego limitu) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie ganaxolonu Zespół Westa z wzorcem hipsarytmii w EEG lub napady głównie typu „spazmów niemowlęcych” stosowanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), prednizonu, innych glikokortykoidów lub induktorów/inhibitorów cytochromu P450 3A4/5/7 pozytywny wynik testu na obecność THC (tetrahydrokannabinolu) lub CBD (kannabidiolu) w moczu lub osoczu, z wyjątkiem pacjentów przyjmujących Epidiolex® (CBD) znaczna niewydolność nerek ekspozycja na jakikolwiek inny badany lek w ciągu 30 dni/mniej niż 5 okresów półtrwania przed badaniem przesiewowym stężenie siarczanu allopregnanolonu (Allo-S) w osoczu ≥ 6,0 ng/ml podczas wizyty przesiewowej 	<p>Ni=50</p> <p>Ganaxolon: Doustnie lub enteralnie 3x dziennie w trakcie jedzenia (dawka max. 63 mg/kg/dzień dla pacjentów o wadze ≤28 kg lub 1800 mg/dzień dla pacjentów o wadze >28 kg (ustalona po 4 tyg i utrzymywana przez 13 tyg.) 17 tyg.</p> <p>Standardowe leczenie przeciwpadaczkowe</p>	<p>Nc= 51 Placebo Roztwór placebo o takim samym wyglądzie i smaku jak ganaxolon, podawany enteralnie 3 x dziennie przez 17 tyg. w trakcie jedzenia (dawka ustalona po 4 tyg i utrzymywana przez 13 tyg.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Stosunkowo krótki czas trwania leczenia - Równoległe stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych u badanych - Brak oceny stężenia towarzyszących leków przeciwpadaczkowych w osoczu badanych - Stosunkowo niska liczebność próby - Badanie finansowane przez producenta leku, który brał udział w projektowaniu badania, gromadzeniu, analizie, interpretacji i weryfikacji danych oraz raportowaniu wyników. - nie wszyscy pacjenci osiągnęli dawkę docelową (maksymalną) (40/50 pacjentów z ramienia interwencji i 42/51 z ramienia komparatora) 							
					<p>Mediana wieku (IQR)</p> <p>Kobiety, n/N (%)</p> <table border="1"> <tr> <td rowspan="3">Główny typ napadu padaczkowego</td> <td>Obustronny toniczny n/N (%)</td> <td>35/49 (71%)</td> <td>39/51 (76%)</td> </tr> <tr> <td>Uogólniony toniczno-kloniczny, n/N (%)</td> <td>24/49 (49%)</td> <td>20/51 (39%)</td> </tr> <tr> <td>Atoniczny, n/N (%)</td> <td>9/49 (18%)</td> <td>12/51 (24%)</td> </tr> </table>	Główny typ napadu padaczkowego	Obustronny toniczny n/N (%)	35/49 (71%)	39/51 (76%)	Uogólniony toniczno-kloniczny, n/N (%)	24/49 (49%)
Główny typ napadu padaczkowego	Obustronny toniczny n/N (%)	35/49 (71%)	39/51 (76%)								
	Uogólniony toniczno-kloniczny, n/N (%)	24/49 (49%)	20/51 (39%)								
	Atoniczny, n/N (%)	9/49 (18%)	12/51 (24%)								

Knight 2022 (Marigold)								
• III faza miareczkowania dawki – 4 tygodnie		Obustronnie kloniczny, n/N (%)	6/49 (12%)	3/51 (6%)				
		Ogniskowy przechodzący w obustronny toniczno-kloniczny, n/N (%)	7/49 (14%)	6/51 (12%)				
• IV faza leczenia – 13 tygodni	Liczba dużych napadów padaczkowych w ciągu 28 dni, mediana (IQR)		54,0 (31,3-147,3)	49,2 (18,7-120,0)				
	Liczba stosowanych wcześniej leków przeciwpadaczkowych, mediana (IQR)		7 (5–10)	7 (4–9)				
	Liczba obecnie przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych, mediana (IQR)		2 (2–4)	2 (1–3)				
Wyniki								
Punkt końcowy	Okres obserwacji	Ganaksolon, n=49	Placebo n=51	Parametr względny (95%CI)		Parametr bezwzględny (95%CI)	Wartość p	
				Hodges–Lehmann estimate of median difference (95% CI)	OR (95% CI)/RR (95% CI)			
Pierwszorzędowy punkt końcowy								
Mediana zmian procentowych częstości dużych napadów padaczkowych (w ciągu 28 dni) w stosunku do wartości wyjściowej % (IQR)	17 tyg	-30,7 % (-49,5; -1,9)	-6,9% (-24,1; 39,7)	-27,1% (-47,9; -9,6)	--	--	0,0036	
Drugorzędowe punkty końcowe								
Zmniejszenie częstotliwości dużych napadów padaczkowych o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej n/N (%)	17 tyg.	12/49 (24%)	5/51 (10%)	14,7% (-4,7; 33,8)	--	--	0,064	
Wynik zmiany nasilenia choroby w skali CGI-I, n/N (%):								
Ocena rodziców/opiekunów	Bardzo duża poprawa	17 tyg.	0/48	1/48 (2%)	--	OR [^] =0,33 (0,01; 8,22)	--	p=0,496
	Duża poprawa		13/48 (27%)	7/48 (15%)	--	OR [^] =2,14 [^] (0,95; 4,85)	--	p=0,067
	Minimalna poprawa		17/48 (35%)	13/48 (27%)	--	OR [^] =1,48 (0,62; 3,52)	--	p=0,38
	Bez zmian		14/48 (29%)	22/48 (46%)	--	OR [^] =0,49 [^] (0,21; 1,13)	--	p=0,094

Knight 2022 (Marigold)								
	Minimalne pogorszenie		2/48 (4%)	4/48 (8%)	--	OR [^] =0,48 [^] (0,08; 2,74)	--	p=0,408
	Duże pogorszenia		2/48 (4%)	1/48 (2%)	--	OR [^] 2,04 [^] (0,18; 23,32)	--	p=0,565
	Bardzo duże pogorszenie		0/48	0/48	--	--	--	--
	Minimalna poprawa lub lepiej		30/48 (63%)	21/48 (44%)	--	OR=1,87 (0,89; 3,91) OR [^] =2,14 (0,95; 4,85)	--	p=0,067
Ocena lekarza	Bardzo duża poprawa		0/48	0/48	--	--	--	--
	Duża poprawa		7/48 (15%)	7/48 (15%)	--	OR [^] =1 (0,32; 3,11)	--	p=1
	Minimalna poprawa		19/48 (40%)	13/48 (27%)	--	OR [^] =1,76 (0,75; 4,17)	--	p=0,196
	Bez zmian		16/48 (33%)	19/48 (40%)	--	OR [^] =0,76 (0,33; 1,76)	--	p=0,525
	Minimalne pogorszenie		2/48 (4%)	9/48 (19%)	--	OR [^] =0,19 (0,04; 0,92)	NNT=7 (46;4)	p=0,04
	Duże pogorszenia		3/48 (6%)	0/48	--	OR [^] =7,46 [^] (0,37; 148,48)	--	p=0,188
	Bardzo duże pogorszenie		1/48 (2%)	0/48	--	OR [^] =3,06 [^] (0,12; 77,09)	--	p=0,496
	Minimalna poprawa lub lepiej		26/48 (54%)	20/48 (42%)	--	OR=1,41 (0,68; 2,94) OR [^] =1,65 (0,74; 3,71)	--	p=0,221
Mediana zmiany w odsetku dni wolnych od napadów padaczkowych w stosunku do wartości wyjściowej, % (IQR)			4,9% (0,0; 15,6)	0,2% (-3,0 ; 15,2)	1,7% (-2,7; 7,8)	--	--	--
Wynik zmiany nasilenia choroby w skali CGI-CSID, n/N (%)								
Ocena rodziców/opiekunów	Bardzo duża poprawa	17 tyg.	2/45 (4%)	1/47 (2%)	--	OR [^] =2,14 (0,19; 24,45)	--	p=0,541

Knight 2022 (Marigold)								
	Duża poprawa		15/45 (33%)	5/47 (11%)	--	OR [^] =4,2 (1,38; 12,81)	NNT=5 (3;16)	p=0,012
	Minimalna poprawa		11/45 (24%)	11/47 (23%)	--	OR [^] =1,06 (0,41; 2,76)	--	p=0,907
	Bez zmian		10/45 (22%)	21/47 (45%)	--	OR [^] =0,35 (0,14; 0,88)	NNT= 5 (27;3)	p=0,025
	Minimalne pogorszenie		3/45 (7%)	5/47 (11%)	--	OR [^] =0,6 (0,13; 2,67)	--	p=0,503
	Duże pogorszenia		2/45 (4%)	4/47 (9%)	--	OR [^] =0,5 (0,09; 2,88)	--	p=0,437
	Bardzo duże pogorszenie		2/45 (4%)	0/47	--	OR [^] =5,46 (0,25; 116,92)	--	p=0,278
	Minimalna poprawa lub lepiej		28/45 (62%)	17/47 (36%)	--	OR=2,56 (1,20; 5,45) OR [^] =2,91 (1,25; 6,78)	NNT=4 (3;16)	p=0,014
Wynik zmiany nasilenia choroby w skali CGI-CA								
Ocena rodziców/opiekunów	Bardzo duża poprawa	17 tyg.	1/45 (2%)	1/47 (2%)	--	OR [^] =1,05 (0,06; 17,23)	--	p=0,975
	Duża poprawa		2/45 (4%)	7/47 (15%)	--	OR [^] =0,27 (0,05; 1,36)	--	p=0,111
	Minimalna poprawa		21/45 (47%)	14/47 (30%)	--	OR [^] =2,06 (0,88; 4,86)	--	p=0,098
	Bez zmian		18/45 (40%)	23/47 (49%)	--	OR [^] =0,7 (0,3; 1,59)	--	p=0,389
	Minimalne pogorszenie		1/45 (2%)	1/47 (2%)	--	OR [^] =1,05 (0,06; 17,23)	--	p=0,975
	Duże pogorszenia		1/45 (2%)	1/47 (2%)	--	OR [^] =1,05 (0,06; 17,23)	--	p=0,975

Knight 2022 (Marigold)								
	Bardzo duże pogorszenie		1/45 (2%)	0/47	--	OR ^Λ =3,2 (0,13; 80,68)	--	p=0,48
	Minimalna poprawa lub lepiej		24/45 (53%)	22/47 (47%)	--	OR ^Λ =1,3 (0,57; 2,95)	--	p=0,532
Wynik zmiany nasilenia choroby w skali CGI-C								
Ocena rodziców/opiekunów	Bardzo duża poprawa	17 tyg.	0/45	0/46	--	--	--	--
	Duża poprawa		4/45 (9%)	6/46 (13%)	--	OR ^Λ =0,8 (0,2; 3,19)	--	p=0,752
	Minimalna poprawa		20/45 (44%)	14/46 (30%)	--	OR ^Λ =1,83 (0,77; 4,32)	--	p=0,169
	Bez zmian		19/45 (42%)	22/46 (48%)	--	OR ^Λ =0,8 (0,35; 1,82)	--	p=0,591
	Minimalne pogorszenie		2/45 (4%)	1/46 (2%)	--	OR ^Λ =2,09 (0,18; 23,93)	--	p=0,552
	Duże pogorszenia		0/45	2/46 (4%)	--	OR ^Λ =0,2 (0,01; 4,19)	--	p=0,297
	Bardzo duże pogorszenie		0/45	1/46 (2%)	--	OR ^Λ =0,33 (0,01; 8,4)	--	p=0,505
	Minimalna poprawa lub lepiej		24/45 (53%)	20/46 (43%)	--	OR=0,94 (0,44; 2,01) OR ^Λ =1,49 (0,65; 3,39)	--	p=0,348
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem*: n/N (%)		17 tyg.	35/50 (70%)	22/51 (43%)	--	RR ^Λ = 1,62 (1,13; 2,33)	NNT=4 (3;13)	p=0,009
Senność, n/N (%)			17/50 (34%)	3/51 (6%)	--	RR ^Λ = 5,78 (1,81;18,51)	NNT=4 (3; 8)	p=0,003
Napady drgawkowe, n/N (%)			4/50 (8%)	4/51 (8%)	--	RR ^Λ = 1,02 (0,27; 3,86)	--	p=0,977
Zaparcia, n/N (%)			3/50(6%)	0	--	RR ^Λ = 7,14 (0,38; 134,72)	--	p=0,19
Nadmierne wydzielanie śliny			3/50 (6%)	1/51 (2%)	--	RR ^Λ = 3,06 (0,33; 28,44)	--	p=0,325

Knight 2022 (Marigold)							
Oslabienie		3/50 (6%)	2/51 (4%)	--	RR [^] = 1,53 (0,27; 8,77)	--	p=0,633
Powazne zdarzenia niepozadane (TEAE), n (%)		6/50 (12%)	5/51 (10%)	--	RR [^] = 1,22 (0,4; 3,75)	--	p=0,724
Zdarzenie niepozadane zwiazane z leczeniem (TEAE) prowadzace do przerwania leczenia, n/N (%)		2/50 (4%)	4/51 (8%)	--	RR [^] = 0,51 (0,1; 2,66)	--	p=0,424
Zdarzenie niepozadane zwiazane z leczeniem (TEAE) prowadzace do smierci, n/N (%)		0	0	--	--	--	--
Wnioski Autorów: Wyniki z randomizowanej czesci badania fazy 3 dostarczaja dowodow klinicznych, ze ganaxolon jest ogolnie dobrze tolerowany i skuteczny w zmniejszaniu czestosci duzych napadow padaczkowych, co potwierdza potencjal ganaxolonu jako opcji leczenia pacjentow z padaczką oporną na leczenie związaną z CDD.							

* Treatment-related Adverse Event – zgodnie z definicją Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology: AEs raportowane u co najmniej 5% pacjentów w grupie poddanej leczeniu.

[^] obliczenia własne Agencji

12. Wykaz tabel

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego Ztalmy (ganaxolone).....	13
Tabela 2. Podsumowanie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (oraz innych) w leczeniu padaczki lekoopornej na podłożu genetycznie potwierdzonej mutacji w genie CDKL5 (ang. CDKL5 deficiency disorder, CDD).....	15
Tabela 3. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.....	18
Tabela 4. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej.....	18
Tabela 5. Definicje skal wykorzystanych do miary punktów końcowych.....	19
Tabela 6. Wyniki badania RCT.....	21
Tabela 7. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa.....	24
Tabela 8. Szacowana minimalna i maksymalna dzienna dawka Ztalmy u wnioskowanego pacjenta (2,5-letnie dziecko, przyjęta średnia masa ciała 14 kg).....	27
Tabela 9. Szacowany minimalny i maksymalny dzienny koszt leczenia Ztalmy u wnioskowanego pacjenta (2,5 letnie dziecko, przyjęta średnia masa ciała 14kg).....	27
Tabela 10. Koszty płatnika publicznego w przypadku refundacji produktu leczniczego Ztalmy u wnioskowanego pacjenta.....	28
Tabela 11. Szacowana liczba nowych przypadków wg założeń Wariantu I.....	28
Tabela 12. Szacowana liczba nowych przypadków wg założeń Wariantu II.....	28
Tabela 13. Szacowana minimalna i maksymalna dzienna dawka Ztalmy u 6-letniego pacjenta, przyjęta średnia masa ciała 21 kg).....	29
Tabela 14. Szacowany minimalny i maksymalny dzienny koszt leczenia Ztalmy u 6-letniego pacjenta (przyjęta średnia masa ciała 21 kg).....	29
Tabela 15. Koszty płatnika publicznego w przypadku refundacji produktu leczniczego Ztalmy u 6-letniego pacjenta.....	29
Tabela 16. Szacowane wydatki płatnika publicznego w pierwszym roku w przypadku refundacji dla populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów.....	29