

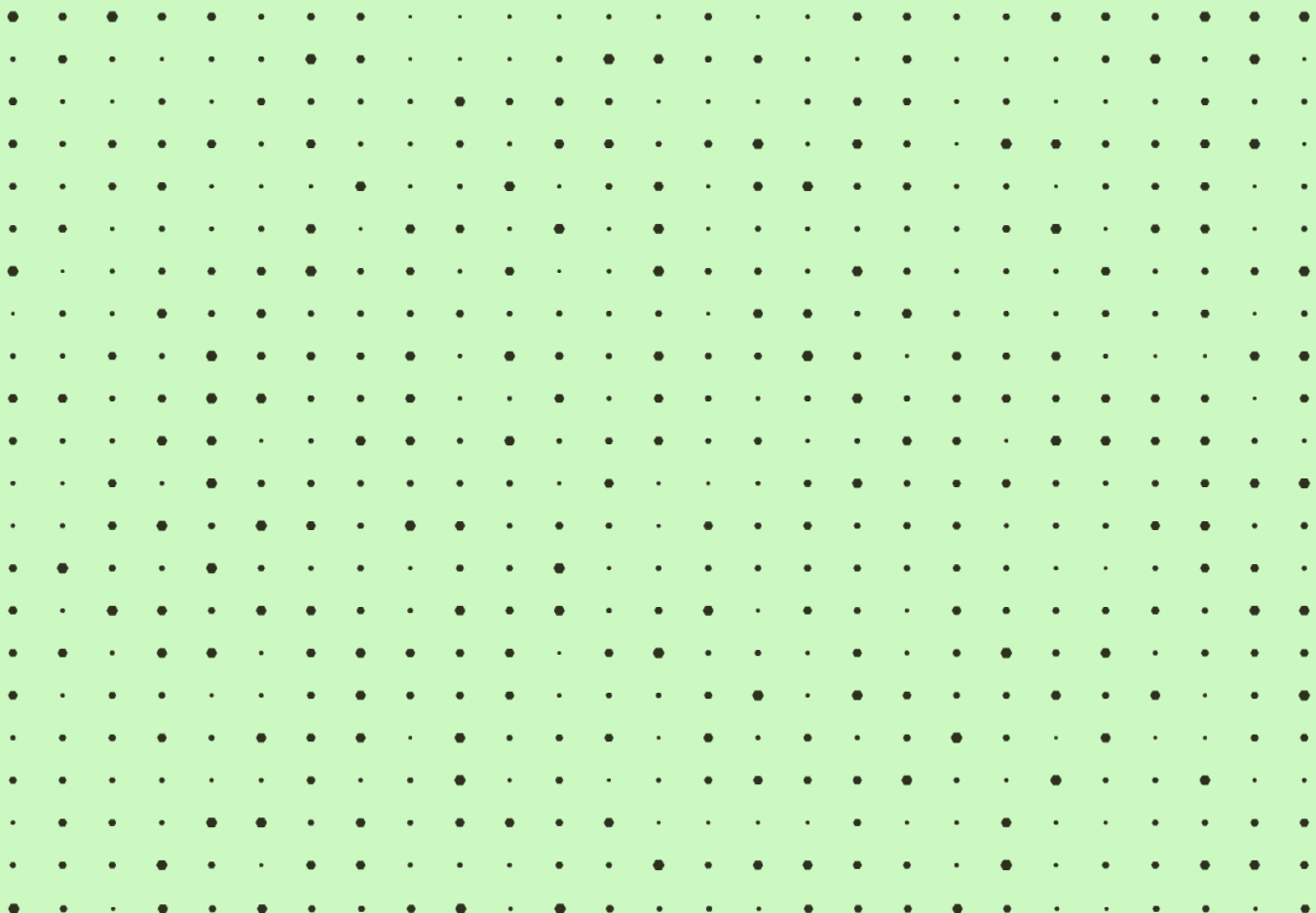
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

## Ganaksolon (Ztalmy)

Tilleggsbehandling av epileptiske anfall assosiert med syklinavhengig kinaselignende 5 (CDKL5)-mangel (CDD) hos pasienter i alderen 2-17 år. Behandlingen med Ztalmy kan fortsette hos pasienter som er 18 år og eldre.

ID2022\_049

09.12.2024



## Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetshaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider ([www.dmp.no](http://www.dmp.no)).

## Sammendrag

### Metode

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Ztalmy (ganaksolon). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser i tråd med bestillingen. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at ganaksolon har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Orion Pharma AB, samt konsultasjon med medisinsk fagekspert om alvorlighet av sykdommen, dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID-nummer 2022_049 En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for ganaksolon (Ztalmy) for tilleggsbehandling av epileptiske anfall assosiert med syklinavhengig kinaselignende 5 (CDKL5)-mangel (CDD) hos pasienter i alderen 2-17 år. Behandlingen med Ztalmy kan fortsette hos pasienter som er 18 år og eldre. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	Orion Pharma AB
Preparat	Ztalmy
Virkestoff	ganaksolon
ATC-kode	N03AX
Aktuell indikasjon	Ztalmy er indisert for tilleggsbehandling av epileptiske anfall assosiert med syklinavhengig kinaselignende 5 (CDKL5)-mangel (CDD) hos pasienter i alderen 2 til 17 år. Behandling med Ztalmy kan fortsette hos pasienter som er 18 år og eldre.
Virkningsmekanisme	Ganaksolon er en metylanalog av det endogene nevrosteroidet allopregnanolon. Ganaksolon er en positiv allosterisk modulator av gamma-aminosmørsyre type A (GABA <sub>A</sub> )-reseptorer i CNS, og dette antas å være mekanismen bak den antikonulsive effekten.
Dosering	Ztalmy 50 mg/ml mikstur til peroral administrasjon. Daglig dose bør titreres gradvis (i henhold til anbefalt titreringsplan i preparatomtalen) for å oppnå individuell klinisk respons og tolerabilitet. Pasienter som veier ≤ 28 kg: Den anbefalte maksimale daglige dosen er 63 mg/kg/dag gitt i tre separate doser (hver 8. time). En minimumsdose på 33 mg/kg/dag er vanligvis nødvendig.

	<p>Pasienter som veier &gt; 28 kg: Den anbefalte daglige dosen er 1800 mg/dag gitt i tre separate doser (hver 8. time). Det er vanligvis nødvendig med en minimumsdose på 900 mg/dag.</p> <p>Effekten og sikkerheten ved behandlingsstart hos pasienter over 17 år er ennå ikke fastslått. Hos ungdom som har opplevd en klar behandlingsfordel, kan behandlingen fortsette inn i voksen alder. Behandlingsstart hos voksne anbefales imidlertid ikke, da effekt og sikkerhet ennå ikke er fastslått i denne populasjonen</p> <p>Hvis ganaxolon må seponeres, bør dosen reduseres gradvis.</p>
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/>

## Sykdom

Epileptiske anfall assosiert med syklinavhengig kinaselignende 5 (CDKL5)-mangel (CDD)	
Om sykdommen	<p>CDKL5- mangel sykdom (CDD) er en sjelden epileptisk encefalopati forårsaket av mutasjoner i CDKL5-genet.</p> <p>I klinikken er sykdommen vanligvis assosiert med tidlig debut av behandlingsresistente epileptiske anfall, alvorlig intellektuell og motorisk påvirkning, tap av språkfunksjon, hypotoni (lav muskeltonus), begrenset eller ingen funksjon av hender, søvn- og ernæringsproblemer og synsforstyrrelser (1, 2).</p>
Pasientgrunnlag i Norge	<p>Orion Pharma har estimert at det finnes 10 pasienter med CDD i Norge i dag, og at en ny pasient blir rammet av sykdommen hvert år. Medisinsk fagekspert som DMP har konsultert mener dette er et usikkert, men rimelig estimat.</p>
Behandling i norsk klinisk praksis	<p>Epileptiske anfall i forbindelse med CDD er ofte behandlingsresistente og aktuelle behandlingsalternativer er antiepileptika, steroider, ketogen diett<sup>1</sup>, vagusnervestimulering (VNS)<sup>2</sup> og epilepsikirurgi for å håndtere symptomer. Det gjøres individuelle valg av antiepileptika basert på type anfall og respons på behandling. Mange må bruke et stort antall av ulike antiepileptika samtidig (2).</p> <p>I norsk klinisk praksis regnes følgende legemidler som standardbehandling av CDD; først hormonterapi (ACTH eller prednisolon) eller vigabatrin og deretter antiepileptisk behandling med valproat, levetiracetam, topiramet, zonisamid eller klonazepam.</p>
Plassering av ganaksolon i behandlingsalgoritmen	<p>Det er usikkert hvordan ganaksolon vil bli tatt i bruk i norsk klinisk praksis. Det er ifølge DMP og medisinsk fagekspert to mulige scenarier for bruk av ganaksolon i norsk klinisk praksis.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Scenario 1: Ganaksolon vil bli tatt i bruk som ett av flere alternativer etter behandling med hormonterapi (ACTH eller prednisolon) og eventuelt vigabatrin. Ganaksolon vil da kunne erstatte legemidler som zonisamid, levetiracetam, topiramet eller valproat hvor zonisamid, topiramet og valproat er legemidler med GABAerg virkningsmekanisme tilsvarende ganaksolon.</li> <li>• Scenario 2: Ganaksolon vil bli tatt i bruk etter at man har forsøkt 2-3 andre antiepileptika uten å oppnå tilstrekkelig anfallskontroll.</li> </ul>

<sup>1</sup> En ketogen diett innebærer et svært lavt innhold av karbohydrater, men et høyt inntak av fett, noe som fører til produksjon av ketoner. Bakgrunnen for hvorfor dette virker anfallsdempende er per i dag ukjent. Behandling med dietten kan kombineres med alle antiepileptika og vagusnervestimulering.

<sup>2</sup> Med VNS implanteres en pacemakerliknende stimulator i øvre brystvegg. Denne har en tynn elektrisk ledning som festes til venstre vagusnerve og stimulerer denne. VNS har en anfallsreduserende effekt hos noen pasienter.

## Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

### DMPs vurdering av nytte:

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at ganaksolon har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har gitt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ effekt av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

Effekt og sikkerhet av ganaksolon ved CDD er undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3 studie, studien Marigold. EMA vurderte at resultatene viste en klinisk relevant reduksjon i MMSF<sup>3</sup> (major motor seizure frequency) assosiert med CDD sammenlignet med placebo etter 17 ukers behandling.

Det ble vist en *median prosentvis endring* i MMSF på -30,7 % (IQR -49,5, -1,9) for pasientene som fikk ganaksolon og -6,9 % (IQR -24,1, 39,7) for pasientene som fikk placebo (p=0,0036). Hodges-Lehmann estimat for median forskjell mellom ganaksolon og placebo var -27, 1 % (95% KI -47,9, -9,6) (3).

Et viktig sekundært endepunkt var andel pasienter (%) med en  $\geq 50$  % reduksjon fra baseline i antall større motoriske anfall (MMSF). For pasienter som fikk ganaksolon var det 12 (24,5 %) pasienter som oppnådde en 50 % reduksjon fra baseline i MMSF sammenlignet med 5 (9,8 %) av pasientene som fikk placebo. Forskjell i andel var 14,7 (KI -4,7, 33,8 p-verdi =0,0643). Denne forskjellen er ikke statistisk signifikant.

Bivirkninger oppstod hos 43 (86 %) av 50 pasienter i ganaksolongruppen og hos 45 (88%) av 51 pasienter i placebogruppen. Somnolens, pyreksi og øvre luftveisinfeksjoner oppstod hos minst 10 % av pasientene i ganaksolongruppen og hyppigere enn i placebogruppen. Alvorlige bivirkninger oppstod hos 6 (12 %) i ganaksolongruppen og 5 (10 %) i placebogruppen. To (4 %) pasienter i ganaksolongruppen og fire (8 %) i placebogruppen avsluttet studien på grunn av bivirkninger (3).

Medisinsk fagekspert som DMP har vært i kontakt med mener ganaksolon vil være et nyttig tilskudd til verktøykassa, da en stor andel av CDD pasientene ikke oppnår tilstrekkelig effekt med dagens behandling.

### DMPs vurdering av ressursbruk:

DMP har gjort forenklete beregninger av legemiddelkostnader ved å ta utgangspunkt i anbefalt vedlikeholdsdosering i preparatomtalene og en gjennomsnittlig pasientvekt på 21,2 kg, hentet fra Marigold studien. Priser er basert på maksimal AUP med mva.

Legemiddelkostnaden for én måneds behandling med ganaksolon er 97 376 kroner og årskostnaden er 1 167 619.

Til sammenligning er legemiddelkostnaden for én måneds behandling med tradisjonelle antiepileptika beregnet til 700-2000 kr per måned.

---

<sup>3</sup> MMSF inkluderer bilaterale toniske, bilaterale kloniske, generaliserte tonisk-kloniske, atoniske (fall) og fokale til bilaterale tonisk-kloniske anfall.

For fenfluramin er kostnaden inntil ca. 40 000 kr, og for cannabidiol ca. 10 000 kr for én måneds behandling. Det foreligger rabatterte priser for fenfluramin og cannabidiol. Rabattene er unntatt offentlighet etter ønske fra legemiddelfirmaene.

**DMPs vurdering av alvorlighet:**

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ettersom dette er en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, har DMP ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Medisinsk fagekspert beskriver at pasienter med CDD har betydelig redusert livskvalitet med hyppige epileptiske anfall, manglende språk og ofte dyp psykisk utviklingshemming.

Medisinsk fagekspert som DMP har konsultert vil vurdere CDD som noe mer alvorlig enn Dravets Syndrom (DS) og Lennox-Gastauts syndrom (LGS). DS og LGS er også epileptiske encefalopater kjennetegnet med behandlingsresistent epilepsi som debuterer i tidlig alder, forsinket psykomotorisk utvikling, kognitiv svikt og motoriske problemer. Eksplorative beregninger av absolutt prognosetap for DS og LGS i metodevurderingen av cannabidiol (Epidyolex) i ID2018\_081 var henholdsvis 34-49 QALY og 32-52 QALY avhengig av hvilke nyttevekter som ble lagt til grunn.

**DMPs vurdering av budsjettvirkninger:**

Dersom inntil 10 pasienter får behandling med ganaksolon, så vil dette tilsvare en årlig budsjettkonsekvens på inntil 12 millioner kr, basert på maksimal AUP med mva. for ganaksolon og dersom man regner med en gjennomsnittsvikt på 21, 2 kg (hentet fra Marigold studien). Det vil være en feilmargin i beregningen av budsjettkonsekvens da kostnaden for ganaksolon er avhengig av dose/vekt. Budsjettkonsekvens for inntil 10 pasienter på maksimal dose (1800 mg/dag) vil til sammenligning tilsvare en årlig budsjettkonsekvens på inntil 16 millioner kr.

**DMPs vurdering av usikkerhet:**

Det er vist at ganaksolon i tillegg til standard behandling reduserer frekvens av epileptiske anfall for pasienter med CDD sammenlignet med placebo, men følgende begrensninger i den kliniske dokumentasjonen gir økt usikkerhet knyttet til størrelsen av behandlingseffekten:

- Det var stor individuell variasjon i anfallsfrekvens mellom studiepasientene, og i placeboarmen var det noen enkeltpasienter som opplevde en ekstrem forverring i anfallsfrekvens.
- Effekt og sikkerhet av ganaksolon sammenlignet med andre antiepileptika, som brukes i behandlingen av CDD i dag, er ikke kjent.
- Pasienter som oppnår effekt av ganaksolon vil antageligvis fortsette behandlingen så lenge de opplever tilfredsstillende effekt av behandlingen uten bivirkninger. Det er usikkert hvilke langtidseffekter ganaksolon vil ha i klinisk praksis, da den pivotale studien kun dokumenterte effekt av ganaksolon etter 17 ukers behandling. Langtidseffekter av ganaksolon er studert i en åpen utvidelsesfase av Marigold studien hvor 88 av 101 pasienter fikk videre behandling med ganaksolon i 2 år. En høy andel (31/88) pasienter avsluttet behandling med ganaksolon og 12/31 begrunnet dette i manglende effekt.



- DMP anerkjenner at reduksjon i anfallsfrekvens vil være av betydning for livskvaliteten til pasienter med CDD, men det er usikkert i hvilken grad livskvaliteten vil forbedres totalt sett siden livskvalitet ikke er rapportert som primære eller sekundære endepunkter i studien, og på grunn av gjenværende alvorlige kognitive, motoriske og andre symptomer hvor det ikke er dokumentert noen effekt av ganaxolon.

# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>SAMMENDRAG</b> .....	<b>4</b>
<b>Metode</b> .....	<b>4</b>
<b>Sykdom</b> .....	<b>6</b>
<b>Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden</b> .....	<b>7</b>
<b>INNHOLDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTE OVER TABELLER</b> .....	<b>12</b>
<b>LISTE OVER FIGURER</b> .....	<b>13</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>14</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>16</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>17</b>
<b>1.1 Oversikt over oppdraget</b> .....	<b>17</b>
1.1.1 Intervensjon.....	17
1.1.2 Oppdragsramme.....	18
<b>1.2 Epileptiske anfall assosiert med syklinavhengig kinaselignende 5 (CDKL5)-mangel (CDD) hos pasienter i alderen 2-17 år</b> .....	<b>19</b>
<b>1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap</b> .....	<b>20</b>
<b>1.4 Behandling av epileptiske anfall assosiert med CDD i norsk klinisk praksis</b> .....	<b>20</b>
<b>1.5 Forventet plassering av ganaksolon i behandlingsalgoritmen</b> .....	<b>21</b>
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON</b> .....	<b>24</b>
<b>2.1 Oppsummering av klinisk dokumentasjon for ganaksolon</b> .....	<b>24</b>
<b>3 PICO</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1 Pasientpopulasjon</b> .....	<b>26</b>
3.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon.....	26
3.1.2 Norsk klinisk praksis .....	27

3.1.3	DMPs vurdering.....	27
<b>3.2</b>	<b>Intervensjon .....</b>	<b>28</b>
3.2.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis .....	28
3.2.2	DMPs vurdering.....	29
<b>3.3</b>	<b>Komparator .....</b>	<b>30</b>
3.3.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis .....	30
3.3.2	Norsk klinisk praksis .....	31
3.3.3	DMPs vurdering.....	31
<b>3.4</b>	<b>Kliniske utfallsmål .....</b>	<b>31</b>
3.4.1	Effekt .....	31
3.4.2	Uønskede medisinske hendelser .....	34
<b>4</b>	<b>LEGEMIDDELKOSTNADER .....</b>	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>BUDSJETTBEREGNINGER .....</b>	<b>36</b>
	<b>REFERANSER .....</b>	<b>37</b>
	<b>VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT .....</b>	<b>38</b>

## Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder .....	17
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	18
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.....	24
Tabell 4 Baseline pasientkarakteristika i Marigold-studien. Kilde: (3).....	26
Tabell 5. Beskrivelse av intervensjon i innsendt dokumentasjon og norsk klinisk praksis. Kilde: Innsendt dokumentasjon og preparatomtale (10).....	28
Tabell 6 Tidligere og samtidig bruk av antiepileptika i Marigold studien. Kilde: EPAR (1) .....	30

## Liste over figurer

Figur 1 MMSF-frekvens-respons-kurve (3) .....	32
---	----

## Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	26-07-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	25-04-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	18-12-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	25-01-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	06-02-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	22-03-2024
Rapport ferdigstilt	09-12-2024
Total tid hos DMP <sup>4</sup>	357 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager
<b>Saksbehandlingstid hos DMP<sup>5</sup></b>	<b>350 dager</b>
Herunder <sup>6</sup> :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	38 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	50 dager

<sup>4</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

<sup>5</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

<sup>6</sup> Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Roar Fjær	Helse Midt-Norge RHF, St. Olavs hospital HF
<p>Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten</p>	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Heidi Werner Holter	Saksutreder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Saksveileder	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

## Ordliste

Ordliste	
ACTH	Adrenokortikotropt hormon
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
CDD	CDKL5- mangel sykdom
CDKL5	syklinavhengig kinaselignende 5
CGI-C	Caregiver Global Impression of Change
CGI-I	Clinical Global Impression of Improvement
CNS	Sentralnervesystemet
DEE	Developmental epileptic encephalopathy
DS	Dravet Syndrom
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IS	Infantile spasmer
LGS	Lennox-Gastaut syndrom
MMSF	Major Motor Seizure Types
MVA	Merverdiavgift
OLE	Open-Label extension/Åpen utvidelsesstudie
QALY	Kvalitetsjustert leveår
VNS	Vagus nervestimulering



# 1 Bakgrunn

## 1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at ganaksolon har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse 26.07.2023. Ganaksolon er et nytt legemiddel og er klassifisert som et legemiddel til sjeldne tilstander (orphan medicinal product (OMP)<sup>7</sup> (13.11.2019). For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Orion Pharma AB.

### 1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Ganaksolon (Ztalmly)	
<b>Indikasjon relevant for metodevurderingen</b>	Ztalmly er indisert for tilleggsbehandling av epileptiske anfall assosiert med syklinavhengig kinaselignende 5 (CDKL5)-mangel (CDD) hos pasienter i alderen 2 til 17 år. Behandling med Ztalmly kan fortsette hos pasienter som er 18 år og eldre.
<b>Andre godkjente indikasjoner</b>	Behandlingen har ingen andre godkjente indikasjoner.
<b>Virkningsmekanisme</b>	Ganaksolon er en metylanalog av det endogene neurosteroidet allopregnanolon. Ganaksolon er et neuroaktivt steroid som positivt og allosterisk modulerer gamma-aminosmørsyre type A (GABA <sub>A</sub> )-reseptorer i CNS ved å interagere med et gjenkjennelsessted som er forskjellig fra andre allosteriske GABA <sub>A</sub> -reseptormodulatorer. Den nøyaktige mekanismen bak de terapeutiske effektene av ganaksolon i behandlingen av anfall assosiert med CDD er ukjent, men dens antikonvulsive effekter antas å være resultatet av denne moduleringen av GABA <sub>A</sub> -reseptorfunksjonen som gir konstant, eller tonisk, modulering av GABA-mediert hemmende neurotransmisjon.
<b>Dosering ved relevant indikasjon</b>	Ganaksolon 50 mg/ml mikstur til peroral administrasjon. Daglig dose bør titreres gradvis (i henhold til anbefalt titreringsplan i preparatomtalen) for å oppnå individuell klinisk respons og tolerabilitet. Pasienter som veier ≤ 28 kg: Den anbefalte maksimale daglige dosen er 63 mg/kg/dag gitt i tre separate doser (hver 8. time). En minimumsdose på 33 mg/kg/dag er vanligvis nødvendig.

<sup>7</sup> En slik klassifisering krever at sykdommen forekommer hos færre enn 5 av 10 000 innbyggere i EU, og at tilstanden skal være livstruende eller kronisk invalidiserende. Samtidig skal det nye legemidlet være til betydelig nytte utover eventuell eksisterende behandling. En klassifisering som OMP utløser økonomisk støtte som skal fremme utviklingen av denne type legemidler.

	<p>Pasienter som veier &gt; 28 kg: Den anbefalte daglige dosen er 1800 mg/dag gitt i tre separate doser (hver 8. time). Det er vanligvis nødvendig med en minimumsdose på 900 mg/dag.</p> <p>Effekten og sikkerheten ved behandlingsstart hos pasienter over 17 år er ennå ikke fastslått. Hos ungdom som har opplevd en klar behandlingsfordel, kan behandlingen fortsette inn i voksen alder. Behandlingsstart hos voksne anbefales imidlertid ikke, da effekt og sikkerhet ennå ikke er fastslått i denne populasjonen</p> <p>Hvis ganaksolon må seponeres, bør dosen reduseres gradvis.</p>
--	---

### 1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen	
<b>Bestilling</b>	<p>ID2022_049</p> <p>En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for ganaksolon (Ztalmy) for tilleggsbehandling av epileptiske anfall assosiert med syklinavhengig kinaselignende 5 (CDKL5)-mangel (CDD) hos pasienter i alderen 2-17 år. Behandlingen med Ztalmy kan fortsette hos pasienter som er 18 år og eldre.</p> <p>Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.</p>
<b>Analysetype(r)</b>	Forenklet metodevurdering (løp D) med tilhørende prisnotat.

Evidensen i metodevurderingen er basert på den pivotale studien Marigold. Marigold er en fase III, dobbelblindet, randomisert og placebokontrollert studie.

## 1.2 Epileptiske anfall assosiert med syklinavhengig kinaselignende 5 (CDKL5)-mangel (CDD) hos pasienter i alderen 2-17 år

CDKL5-mangelsykdom (CDD) er en sjelden epileptisk encefalopati forårsaket av mutasjoner i CDKL5-genet. De fleste CDKL5 mutasjoner skyldes ikke arv, men oppstår spontant. CDKL5-genet er lokalisert på X-kromosomet og sykdommen rammer kvinner i større grad enn menn (ratio 4:1) (1). CDKL5-genet koder for proteiner som er essensielle for utvikling av nevroner og normal hjernefunksjon. Mutasjoner fører til redusert nivå av CDKL5 protein (4, 5).

I klinikken er sykdommen vanligvis assosiert med tidlig debut av behandlingsresistente epileptiske anfall, alvorlig intellektuell og motorisk påvirkning, tap av språkfunksjon, hypotoni (lav muskeltonus), begrenset eller ingen funksjon av hender, søvn- og ernæringsproblemer og synsforstyrrelser (1, 2). Tidligere ble CDD klassifisert som en atypisk variant av Rett syndrom, men har siden 2013 blitt klassifisert som en egen sykdom (1).

Pasientene kan oppleve ett eller flere forskjellige typer epileptiske anfall, inkludert infantile spasmer (IS), toniske, atoniske, myoklonier, absenser, fokale og generalisert tonisk-kloniske anfall. Det har blitt beskrevet tre stadier av anfall i forbindelse med utvikling av CDD-sykdommen:

- **Stadium 1** er epileptiske anfall med tidlig debut (oppstår hos spedbarn fra 1 til 10 uker).
- **Stadium 2** er epileptisk encefalopati med infantile spasmer og hysarytmi (spesielt EEG-mønster).
- **Stadium 3** er toniske anfall med myoklonier og variabel respons på antiepileptiske legemidler. Hyppige myoklone rykninger er en nøkkelkomponent av de epileptiske manifestasjonene på dette senere stadiet.

Noen pasienter har særegne anfallsmønstre med langvarige tonisk-kloniske hendelser som varer 2-4 minutter med gradvis overgang til repetitive distale myoklone rykninger (1).

Medisinsk fagekspert som DMP har konsultert anser det som rimelig å dele inn forløp av CDD i tre stadier som beskrevet ovenfor.

For å få bekreftet diagnosen CDD kreves det en genetisk test for CDKL5-mutasjoner.

Ifølge medisinsk fagekspert som DMP har konsultert, er det viktig med tidlig gentest av pasienter med IS for å komme raskt i gang med behandling for å kunne bedre pasientenes prognose. Ifølge medisinsk fagekspert vil det ta minst en måned å få svar på gentester for prioriterte pasienter/tilstander, og 3 måneder for andre.

CDD er en sjelden epileptisk encefalopati også sammenlignet med andre epileptiske encefalopatier som Dravets syndrom (DS) og Lennox-Gastaut syndrom (LGS) (4). Orion Pharma har estimert at det finnes 10 pasienter med CDD i Norge i dag, og at en ny pasient blir rammet av sykdommen hvert år. Medisinsk fagekspert som DMP har konsultert mener dette er et usikkert, men rimelig estimat.

### 1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

På grunn av at CDD er så sjelden og genetisk årsak først ble identifisert i 2004, vet man lite om langtids prognose og forventet levealder. De fleste individene som har blitt identifisert med CDD er under 18 år (1). Det har blitt rapportert om noen voksne som har blitt diagnostisert med CDD i 40- og 50 årene (4, 5).

Ifølge medisinsk fagekspert som DMP har konsultert, er forventet levealder for CDD pasienter trolig kortere enn for friske individer på samme alder. Medisinsk fagekspert mener forkortet levetid kan skyldes både epileptiske anfall og motoriske begrensninger (rullestol).

NICE i England har under sitt arbeid med metodevurdering av Ztalmy fått innspill fra kliniske eksperter og pasienteksperter. Kliniske eksperter forklarer at CDD kan være mer kompleks enn andre pediatrike epilepsier, inkludert DS og LGS. Dette er på grunn av type og frekvens av epileptiske anfall, problemer med anfallskontroll, bivirkninger ved polyfarmasi og hyppighet av sykehusinnleggelses. Påvirkning av CDD på livskvalitet for pasienter med CDD og deres pårørende er assosiert med antall epileptiske anfall, og vil dermed også påvirkes av hvor godt anfallene blir kontrollert. Kliniske eksperter forklarer at det er vanskelig å vite hvordan epileptiske anfall spesifikt vil påvirke livskvaliteten sammenlignet med komorbiditeter. De forklarer at bedre anfallskontroll betyr at en pasient med CDD trolig vil tilbringe mindre tid til å komme seg etter anfall, vil ha færre sykehusinnleggelses og bedre livskvalitet selv om komorbiditeter fortsatt vil være til stede. Kliniske eksperter forklarer at det å oppleve anfallsfrie dager er en viktig faktor for livskvalitet, da et epileptisk anfall kan ha negativ påvirkning på hele dagen. Pasienteksperter forklarer at det ikke bare er anfallshyppighet som er viktig, men også type anfall, om de oppstår i klaser («cluster») og hvor synlige de er (2).

Medisinsk fagekspert som DMP har konsultert beskriver at pasienter med CDD ofte har betydelig redusert livskvalitet med hyppige epileptiske anfall, manglende språk, dyp psykisk utviklingshemming og behov for å sitte i rullestol. Medisinsk fagekspert vil vurdere CDD som mer alvorlig enn DS og LGS. Eksplorative beregninger av absolutt prognosetap for DS og LGS i metodevurderingen av cannabidiol (Epidyolex) i ID2018\_081 (6) var henholdsvis 34-49 QALY og 32-52 QALY avhengig av hvilke nyttevekter som ble lagt til grunn.

### 1.4 Behandling av epileptiske anfall assosiert med CDD i norsk klinisk praksis

Det finnes ingen spesifikk behandling mot selve sykdommen CDD, og behandlingen retter seg i hovedsak mot epileptiske anfall assosiert med CDD. Epileptiske anfall i forbindelse med CDD er ofte behandlingsresistente og aktuelle behandlingsalternativer er antiepileptika, steroider, ketogen diett<sup>8</sup>, vagusnervestimulering (VNS)<sup>9</sup> og epilepsikirurgi for å håndtere symptomer (1). Det er få pasienter med CDD som blir anfallsfrie, så de fleste må prøve flere antiepileptika og tilleggsbehandlinger/ulike kombinasjoner av antiepileptika. Det gjøres individuelle valg av antiepileptika basert på type anfall og respons på behandling. Mange må bruke et stort antall av ulike antiepileptika samtidig. Siden det ikke

<sup>8</sup> En ketogen diett innebærer et svært lavt innhold av karbohydrater, men et høyt inntak av fett, noe som fører til produksjon av ketoner. Bakgrunnen for hvorfor dette virker anfallsdempende er per i dag ukjent. Behandling med dietten kan kombineres med alle antiepileptika og vagusnervestimulering

<sup>9</sup> Med VNS implanteres en pacemakerliknende stimulator i øvre brystvegg. Denne har en tynn elektrisk ledning som festes til venstre vagusnerve og stimulerer denne. VNS har en anfallsreduserende effekt hos noen pasienter

finnes noen spesifikk behandling, vil man vanligvis først forsøke bredspektrede og vanlig brukte antiepileptika med kjent sikkerhetsprofil før man legger til mindre brukte antiepileptika. For CDD pasienter er det vanlig å prøve minst 8 forskjellige antiepileptika, og dette kan være flere legemidler enn for andre epileptiske tilstander (1) (2).

Det finnes i dag ingen europeiske evidens-baserte retningslinjer for oppfølging og behandling av CDD. Ifølge innsendt dokumentasjon ble det i 2022 utarbeidet en veiledning om farmakologisk behandling av pasienter med CDD basert på anbefalinger fra et internasjonalt panel av kliniske eksperter. Det var ingen konsensus (> 70 % enighet) om valg av behandling. Standardbehandling med vigabatrin, steroider og en kombinasjon av disse ble hyppigst trukket frem som anbefalte behandlingalternativ i tillegg til ketogen diett.

Spesialsykehuset for epilepsi (SSE) ved Oslo universitetssykehus utarbeidet i 2019 en kunnskapsbasert retningslinje om epilepsi, etter mandat fra Helsedirektoratet (heretter kalt retningslinjen)(7). Denne retningslinjen inneholder ikke spesifikke anbefalinger om behandling av CDD i norsk klinisk praksis, men gir generelle anbefalinger knyttet til behandling av typer epileptiske anfall som er kjent ved CDD. De fleste barna med CDD har infantile spasmer (IS) og ifølge retningslinjen er det hormonbehandling i form av ACTH (Synacthen Depot) eller prednisolon som er førstevalg. Retningslinjen anbefaler videre at barn som har fått hormonterapi uten tilfredsstillende effekt forsøker vigabatrin. Det er kun hormonterapi (ACTH eller prednisolon) og vigabatrin som har dokumentert effekt.

Dersom man ikke oppnår anfallskontroll med hormonbehandling eller vigabatrin, anbefales en rask opptrapping og høy vedlikeholdsdose av et antiepileptikum. Det foreslås i retningslinjen at man kan forsøke zonisamid, levetiracetam, eller topiramate. Valproate kan også forsøkes, men ikke før barnet er metabolsk utredet. Retningslinjen anbefaler videre at nitrazepam og klonazepam *kan* forsøkes, men at sliming, sedasjon og toleranseutvikling er vanlig. Sultiam kan også forsøkes, men preparatet er ikke registrert i Norge.

I stadium 3 av CDD er hyppige myoklone rykninger en nøkkelkomponent av de epileptiske manifestasjonene. De preparatene som anbefales som førstevalg til behandling av myoklonier hos barn er valproate, levetiracetam og klonazepam (7). Medisinsk fagekspert som DMP har konsultert antar at også topiramate vil være et aktuelt behandlingalternativ ved myoklone anfall.

## 1.5 Forventet plassering av ganaxolon i behandlingsalgoritmen

Ganaxolon er indisert som tilleggsbehandling for pasienter i alderen 2-17 år med epileptiske anfall assosiert med CDD som ikke har tilfredsstillende anfallskontroll til tross for nåværende behandling.

Virkningsmekanismen til ganaxolon er knyttet til påvirkning av GABA-signalering. Dette er ikke et nytt behandlingsprinsipp siden flere antiepileptika<sup>10</sup> på markedet i dag virker ved å påvirke GABA-signalering og ved å hemme nervecellers elektriske aktivitet. GABA (gammaaminosmørsyre) er den viktigste hemmende signalsubstansen i sentralnervesystemet. GABA virker ved å binde seg til spesielle GABA-reseptorer. Disse sitter dels på nerveender (presynaptisk) og dels på de nervecellene som danner synapse med de GABA-holdige nerveendene (postsynaptisk). GABA-reseptorer er av to typer: ionekanaler og G-

---

<sup>10</sup> Klonazepam, nitrazepam, klobazam, vigabatrin, gabapentin, valproate, topiramate, pregabalin, fenobarbital, zonisamid

protein-koblede reseptorer. De kalles henholdsvis for GABA<sub>A</sub>- og GABA<sub>B</sub>-reseptorer (8). Av de legemidlene som anbefales i retningslinjen til behandling av CDD i dag virker vigabatrin, zonisamid, topiramat, valproat, klonazepam og nitrazepam ved å påvirke GABA-signalering.

Ifølge Orion Pharma påvirker ganaksolon GABA-signalering på en annen måte enn disse. Ifølge Orion Pharma er ganaksolon en metylanalog av det endogene nevrosteroidet allopregnanolon som positivt og allosterisk modulerer GABA<sub>A</sub>-reseptorer i CNS ved å interagere med unike bindingssteder på  $\alpha$ -subenheten av  $\alpha/\beta$  GABA<sub>A</sub>-reseptorer som er forskjellig fra andre allosteriske GABA<sub>A</sub>-reseptormodulatorer.

Ganaksolon skal virke både ved å øke kloridkanalenes åpningsfrekvens samt ved å forlenge kloridkanalenes åpningstid. Siden par av  $\alpha/\beta$ -subenheter er kjernekomponenter av de fleste GABA<sub>A</sub>-reseptorer, mener Orion Pharma at ganaksolon har potensiale til å virke på et bredt spekter av GABA<sub>A</sub>-reseptorer.

Ifølge Orion Pharma har andre antiepileptika som virker på GABA-signalering andre virkningsmekanismer; Benzodiazepiner er også positive allosteriske modulatorer av GABA<sub>A</sub>-reseptorer, men binder seg til et unikt bindingsstede på  $\alpha/\gamma$ -subenheter på synaptiske GABA<sub>A</sub>-reseptorer. Sammenlignet med ganaksolon og neurosteroider, hevder Orion Pharma at benzodiazepinene er mindre effektive til å påvirke GABA-signaleringen og nervecellenes elektriske aktivitet. Ifølge Orion Pharma har ganaksolon heller ikke blitt assosiert med utvikling av toleranse slik som for benzodiazepinene.

Ifølge medisinsk fagekspert som DMP har konsultert er det teoretisk mulig at ulik binding til GABA<sub>A</sub>-reseptorer kan påvirke effekt, toleranseutvikling og bivirkningsprofil, men at det foreløpig er liten kunnskap om dette.

Det er usikkert hvordan ganaksolon vil bli tatt i bruk i norsk klinisk praksis. Det er ifølge DMP og medisinsk fagekspert to mulige scenarier for bruk av ganaksolon i norsk klinisk praksis.

- Scenario 1: Ganaksolon vil bli tatt i bruk som ett av flere alternativer etter behandling med hormonterapi (ACTH eller prednisolon) og eventuelt vigabatrin. Ganaksolon vil da kunne erstatte legemidler som zonisamid, levetiracetam, topiramat eller valproat hvor zonisamid, topiramat og valproat er legemidler med GABAerg virkningsmekanisme tilsvarende ganaksolon.
- Scenario 2: Ganaksolon vil bli tatt i bruk etter at man har forsøkt 2-3 andre antiepileptika uten å oppnå tilstrekkelig anfallskontroll.

Medisinsk fagekspert som DMP har konsultert sier at man generelt er avventende til å introdusere nye antiepileptika i behandlingen av barn. Dette fordi kliniske studier på antiepileptika ofte kun inkluderer voksne pasienter og basert på kunnskapen om at antiepileptika i noen tilfeller kan ha paradoksalt/forskjellig effekt hos barn. Medisinsk fagekspert antar at dokumentert effekt og sikkerhet av ganaksolon i en studie på barn kan bidra til at legemiddelet raskere vil bli tatt i bruk i klinisk praksis enn det som ellers ville vært tilfellet.

Medisinsk fagekspert vurderer ganaksolon som et velkomment tilskudd i verktøykassa, og antar at prisnivået vil være avgjørende for plassering i behandlingsalgoritmen.

De siste tre årene har det blitt innført to nye antiepileptika til behandling av sjeldne epileptiske encefalopatier:

- Cannabidiol (Epidyolex) er innført som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre.
- Fenfluramin (Fintepla) er innført til behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom (DS) som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.

Disse nye legemidlene er vesentlig dyrere enn tradisjonelle antiepileptika og har blitt innført med såkalte start/stopp kriterier for kontrollert bruk i sykehusene. Legemidlene skal blant annet først benyttes etter at det har blitt forsøkt minst 2 adekvate epilepsilegemidler i terapeutisk dosering uten å oppnå anfallsfrihet. Dette er bruk tilsvarende scenario 2 i denne metodevurderingen av ganaksolon. Start- og stopp-kriterier kan også være aktuelt dersom ganaksolon innføres. Ifølge medisinsk fagekspert bør positiv gentest for mutasjoner i CDKL5-genet være det viktigste startkriteriet.

## 2 Innsendt klinisk dokumentasjon

### 2.1 Oppsummering av klinisk dokumentasjon for ganaksolon

Den pivotale studien Marigold (3) utgjør det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget for markedsføringstillatelsen til ganaksolon og er sendt inn som dokumentasjon på effekt og sikkerhet for denne metodevurderingen. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

Marigold study (1042-CDD-3001)	
Studie ID	NCT03572933
Design	Fase III, placebokontrollert, randomisert og dobbeltblindet
Studielokasjon	Global
Populasjon	<p>Pasienter 2-19 år</p> <p>Viktige inklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Molekylær bekræftelse på patogen eller sannsynlig patogen CDKL5-variant</li> <li>• Anfallene ble utilstrekkelig kontrollert av minst to tidligere samtidige antiepileptika</li> <li>• Hadde minimum 16 anfall av primær anfallstype (MMSF) per 28 dager i hver 1-måneders periode i løpet av 2-månedersperioden før screening.</li> </ul> <p>Viktige eksklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Samtidig bruk av ACTH, prednison eller annet glukokortikoid (kunne ikke ha stått på disse &gt; 28 dager før screening)</li> <li>• Samtidig bruk av moderate eller sterke indukere av CYP3A4/5/7</li> <li>• Cannabidiol var ikke tillatt i løpet av 17 ukers dobbeltblindet fase med mindre pasienten allerede stod på stabil forskrivning</li> <li>• Endring av antiepileptisk medikasjon innen siste måned før screening</li> </ul>
Intervensjon	<p>ITT populasjonen, n= 101 ble randomisert 1:1 til behandling med enten ganaksolon eller placebo</p> <p>Ganaksolon ble gitt i kombinasjon med standard behandling (opptil 4 forskjellige antiepileptika) i 17 uker n = 50</p> <p>Ganaksolon dosering: Daglig dose fordeles på 3 like doser i løpet av dagen</p> <p>≤ 28 kg: maksimalt 63mg/kg/dag i 13 uker etter 4 ukers opptitrering</p> <p>&gt;28 kg: maksimalt 1800mg/dag i 13 uker etter 4 ukers opptitrering</p> <p>88 pasienter fortsatte i en åpen utvidelsesfase av studien (OLE) og fikk videre behandling med ganaksolon</p>



Komparator	Placebo (n =51) ble gitt i kombinasjon med standard behandling (opptil 4 forskjellige antiepileptika) i 17 uker (dobbelblindet behandlingsfase)
Primært endepunkt	Prosentvis endring fra baseline i 28-dagers frekvensen av større motoriske anfall (MMSF) i løpet av den 17-ukers dobbeltblinde behandlingsfasen. MMSF inkluderer bilaterale toniske, bilaterale kloniske, generaliserte tonisk-kloniske, atoniske (fall) og fokale til bilaterale tonisk-kloniske anfall
Viktige sekundære endepunkter	Andel pasienter med $\geq 50\%$ reduksjon fra baseline i MMSF CGI-C (Caregiver Global Impression of Change) ved siste planlagte vitsett i den 17-ukers dobbeltblinde behandlingsfasen CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement) ved siste planlagte vitsett i den 17-ukers dobbeltblinde behandlingsfasen
Observasjonstid	Behandling i 17 uker  88 pasienter ble fulgt opp videre i en åpen utvidelsesfase (OLE) av studien; Ved datakutt for interimresultater 30. juni 2022 hadde pasientene blitt behandlet med ganaxolon i minimum 2 år.
Datakutt	31.07.2021
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie

For ganaxolon er det også pågående kliniske studier for andre indikasjoner enn CDD, blant annet;

- Tuberøs sklerose kompleks (Trust TSC Trial NCT05323734)
- Refraktær Status Epilepticus (RAISE Trial NCT04391569) (intravenøs formulering)
- Epileptisk Encefalopati som debuterer hos barn, inkludert Lennox-Gastaut Syndrom (9).

## 3 PICO

### 3.1 Pasientpopulasjon

#### 3.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Totalt ble 101 pasienter inkludert i studien. Pasientene var hovedsakelig jenter (79,2 % og i samsvar med demografien for CDD) og i alderen mellom 2 og 19 år. Gjennomsnittlig alder var 7,26 år, og de fleste var barn 2 til 11 år (82,2%). Pasienter hadde en molekyllær bekræftelse på patogen eller sannsynlig patogen CDKL5-variant (10). Baseline pasientkarakteristika fra Marigold-studien er presentert Tabell 4.

Tabell 4 Baseline pasientkarakteristika i Marigold-studien. Kilde: (3).

	Ganaxolone (n=50)	Placebo (n=51)
Age, years	5 (3-10)	7 (4-11)
Sex		
Female	39 (78%)	41 (80%)
Male	11 (22%)	10 (20%)
Ethnicity		
Hispanic or Latinx	4 (8%)	6 (12%)
Not Hispanic or Latinx	44 (88%)	43 (84%)
Unknown	1 (2%)	1 (2%)
Not reported	1 (2%)	1 (2%)
Race		
White	46 (92%)	47 (92%)
Asian	2 (4%)	3 (6%)
Other	2 (4%)	1 (2%)
Major motor seizure types*†		
Bilateral tonic	35/49 (71%)	39 (76%)
Generalised tonic-clonic	24/49 (49%)	20 (39%)
Atonic	9/49 (18%)	12 (24%)
Bilateral clonic	6/49 (12%)	3 (6%)
Focal to bilateral tonic-clonic	7/49 (14%)	6 (12%)
28-day major motor seizure frequency*†	54.0 (31.3-147.3)	49.2 (18.7-120.0)
Number of previous antiseizure medications	7 (5-10)	7 (4-9)
Number of concomitant antiseizure medications	2 (2-4)	2 (1-3)
Concomitant antiseizure medications		
Valproate	18 (36%)	16 (31%)
Levetiracetam	13 (26%)	13 (25%)
Clobazam	12 (24%)	13 (25%)
Vigabatrin	10 (20%)	12 (24%)

Data are median (IQR), n (%), or n/N (%). \*One patient who was randomly assigned to ganaxolone had seizures during the 6-week baseline period but seizure frequency was not recorded. †Measured during the 6-week baseline period.

Alle pasientene som ble inkludert i studien hadde utilstrekkelig kontrollert epilepsi etter å ha stått på minst to tidligere samtidige antiepileptika, og de hadde minimum 16 anfall av primær anfallstype (MMSF) per 28. dager i hver 1-måneders periode i løpet av 2-månedersperioden før screening. Alle pasientene opplevde epileptiske anfall før ett års alder. Median alder for første anfall var 2 måneder.

Pasientene hadde høy anfallsbyrde ved baseline med i gjennomsnitt 3,7 (104 anfall/28 dager) og 4,1 (115 anfall/28 dager) daglige anfall av typen MMSF (major motor seizure frequency) for henholdsvis placebo og ganaksolon-gruppen.

I løpet av 6-ukers baseline periode var det bilaterale toniske anfall som ble rapportert hyppigst av større motoriske anfall med 35/49 (71 %) i gruppen som fikk ganaksolon og 39/51 (76 %) i gruppen som fikk placebo. Den anfallsformen som ble rapportert nest hyppigst var generaliserte tonisk-klonisk (GTK) anfall hvor 24/49 (49 %) i gruppen som fikk ganaksolon og 20/52 (39 %) i gruppen som fikk placebo opplevde GTK-anfall (1).

### **3.1.2 Norsk klinisk praksis**

CDD er en sjelden sykdom, og medisinsk fagekspert, som er rekruttert av RHF-ene til å bidra i metodevurderingen, forteller at han selv ikke har behandlet pasienter med bekreftet CDD.

### **3.1.3 DMPs vurdering**

Medisinsk fagekspert som DMP har konferert antar at studiepopulasjonen i Marigold i all hovedsak er representativ for pasienter i norsk klinisk praksis.

## 3.2 Intervensjon

### 3.2.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 5. Beskrivelse av intervensjon i innsendt dokumentasjon og norsk klinisk praksis. Kilde: Innsendt dokumentasjon og preparatomtale (10)

	Klinisk dokumentasjon	Norsk klinisk praksis
Dosering	<p>Daglig dose fordeles på 3 like doser i løpet av dagen:</p> <p>≤ 28 kg: maksimalt 63mg/kg/dag i 13 uker etter 4 ukers opptitrering.</p> <p>&gt;28 kg: maksimalt 1800mg/dag i 13 uker etter 4 ukers opptitrering.</p> <p>Gjennomsnittlig vekt for pasientene i studien var 21,2 kg og gjennomsnittlig dose ganaksolon for pasienter &lt; 28 kg var 55,44 mg/kg/dag → estimert daglig dose ganaksolon var 1175,33 mg/dag.</p>	<p>Det forventes at ganaksolon vil doseres i henhold til godkjent preparatomtale:</p> <p>Daglig dose bør titreres gradvis (i henhold til anbefalt titreringsplan i preparatomtalen) for å oppnå individuell klinisk respons og tolerabilitet.</p> <p>Pasienter som veier ≤ 28 kg: Den anbefalte maksimale daglige dosen er 63 mg/kg/dag gitt i tre separate doser (hver 8. time). En minimumsdose på 33 mg/kg/dag er vanligvis nødvendig.</p> <p>Pasienter som veier &gt; 28 kg: Den anbefalte daglige dosen er 1800 mg/dag gitt i tre separate doser (hver 8. time). Det er vanligvis nødvendig med en minimumsdose på 900 mg/dag.</p>
Administrasjonsform	Mikstur til peroral administrasjon	Mikstur til peroral administrasjon
Behandlingsvarighet	<p>Behandling i 17 uker</p> <p>88 pasienter ble fulgt opp videre i en åpen utvidelsesfase (OLE) av studien; Ved datakutt for interimresultater 30. juni 2022 hadde pasientene blitt behandlet med ganaksolon i minimum 2 år.</p>	Behandling med ganaksolon antas å fortsette så lenge pasienten opplever tilfredsstillende effekt og akseptable bivirkninger.
Premedisinering og/eller samtidig behandling	<p>Pasientene som startet behandling med ganaksolon hadde anfall utilstrekkelig kontrollert av minst to tidligere samtidige antiepileptika.</p> <p>I studien ble ganaksolon gitt i kombinasjon med standard behandling (opptil 4 forskjellige antiepileptika) i 17 uker (se kapittel 3.3.1</p>	<p>Preparatomtalen angir at ganaksolon er indisert for tilleggsbehandling.</p> <p>Det er usikkert hvordan ganaksolon vil bli tatt i bruk i norsk klinisk praksis. Det er ifølge DMP og medisinsk fagekspert to mulige scenarier for bruk av ganaksolon i norsk klinisk praksis.</p> <p>Scenario 1: Ganaksolon vil bli tatt i bruk som ett av flere alternativer etter behandling med hormonterapi (ACTH eller prednisolon) og eventuelt vigabatrin. Ganaksolon vil da kunne erstatte</p>

		<p>legemidler som zonisamid, levetiracetam, topiramate eller valproate hvor zonisamid, topiramate og valproate er legemidler med GABAerg virkningsmekanisme tilsvarende ganaxolon.</p> <p>Scenario 2: Ganaxolon vil bli tatt i bruk etter at man har forsøkt 2-3 andre antiepileptika uten å oppnå tilstrekkelig anfallskontroll.</p>
--	--	---

### **3.2.2 DMPs vurdering**

Det forventes at bruk av ganaxolon vil være i henhold til godkjent preparatomtale. Behandling med ganaxolon antas å fortsette så lenge pasienten opplever tilfredsstillende effekt og akseptable bivirkninger.

### 3.3 Komparator

#### 3.3.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Pasienter inkludert i Marigold-studien kunne stå på et stabilt regime av opptil 4 samtidige antiepileptika i tillegg til placebo. Antiepileptika ble gitt som tilleggsbehandling til 96 % av pasientene i studien.

Gjennomsnittlig (SD) antall samtidige antiepileptika brukt av pasientene var 2,2 (1,14) i placebogruppen og 2,6 (1,40) i ganaxolongruppen. De hyppigste ( $\geq 10$  pasienter) samtidige brukte antiepileptika i studien var valproat, levetiracetam, klobazam og vigabatrin (10). Det var 98 (97 %) av alle pasientene i Marigold studien som tidligere hadde stått på antiepileptika, og median antall tidligere brukte antiepileptika var 7 for alle de inkluderte pasientene. Tidligere og samtidig bruk av antiepileptika i Marigold studien er vist i Tabell 6.

Tabell 6 Tidligere og samtidig bruk av antiepileptika i Marigold studien. Kilde: EPAR (1)

	Placebo (N = 51)	Ganaxolone (N = 50)
<b>Number of ASM Medications Taken and Stopped Prior to Treatment</b>		
N	50	48
Mean (SD)	6.82 (3.293)	7.75 (3.528)
Median	7.00	7.00
Q1, Q3	4.00, 9.00	5.00, 10.00
Min, Max	1.0, 14.0	2.0, 16.0
<b>Prior ASM Medications (<math>\geq 20\%</math> of Subjects)</b>		
Levetiracetam (Keppra)	32 (62.7)	36 (72.0)
Topiramate (Topamax)	30 (58.8)	31 (62.0)
Vigabatrin (Sabril)	25 (49.0)	28 (56.0)
Phenobarbital	28 (54.9)	23 (46.0)
Valproate/Valproic Acid (Depakote)	23 (45.1)	26 (52.0)
Clobazam	26 (51.0)	21 (42.0)
Lamotrigine (Lamictal)	15 (29.4)	19 (38.0)
Clonazepam	17 (33.3)	14 (28.0)
Rufinamide (Banzel)	17 (33.3)	12 (24.0)
Cannabidiol (Cbd)	9 (17.6)	17 (34.0)
Carbamazepine (Tegretal)	13 (25.5)	10 (20.0)
Oxcarbazepine (Trileptal)	10 (19.6)	13 (26.0)
Zonisamide (Zonegran)	12 (23.5)	11 (22.0)
<b>Number of Concomitant ASM Medications</b>		
N	51	50
Mean (SD)	2.18 (1.144)	2.62 (1.398)
Median	2.00	2.00
Q1, Q3	1.00, 3.00	2.00, 4.00
Min, Max	0.0, 5.0	0.0, 6.0
<b>Concomitant ASM Medications (<math>\geq 20\%</math> of Subjects)</b>		
Valproate Semisodium	16 (31.4)	18 (36.0)
Levetiracetam	13 (25.5)	13 (26.0)
Clobazam	13 (25.5)	12 (24.0)
Vigabatrin	12 (23.5)	10 (20.0)

### 3.3.2 Norsk klinisk praksis

Behandling av CDD i norsk klinisk praksis i dag, er beskrevet i 1.4.

De hyppigste ( $\geq 10$  pasienter) samtidige brukte AED-ene i studien var valproat, levetiracetam, klobazam og vigabatrin. Dette tilsvarer i all hovedsak legemidlene som regnes som standardbehandling av CDD i norsk klinisk praksis; først hormonterapi (ACTH eller prednisolon) eller vigabatrin og deretter antiepileptikabehandling med valproat, levetiracetam, klonazepam eller topiramet. Klobazam er ikke markedsført i Norge. Det er klonazepam som er anbefalt benzodiazepin i retningslinjene for norsk klinisk praksis, men klobazam er også mye i bruk blant annet i kombinasjon med cannabidiol i henhold til anbefaling i SPC.

Av tidligere brukte antiepileptika i Marigold-studien dominerte levetiracetam, topiramet, vigabatrin, fenobarbital, valproat og klobazam. Fenobarbital er i norsk klinisk praksis ikke anbefalt som førstelinjehandling av infantile spasmer eller myoklonier hos barn, men er anbefalt som andrelinjehandling av status epilepticus. Vigabatrin er kun anbefalt som førstevalg hos pasienter med tuberøs sklerose. Forbruket av vigabatrin, klobazam og fenobarbital kan derfor være større i studien enn i norsk klinisk praksis. Medisinsk fagekspert er ikke kjent med at norske pasienter står på andre medisiner enn de som er angitt i studien, men antar at det er færre norske pasienter som står på cannabidiol siden den er innført kun ved DS, LGS og tuberøs sklerose-kompleks.

### 3.3.3 DMPs vurdering

Medisinsk fagekspert som DMP har konferert antar at tidligere og samtidig brukte antiepileptika i Marigold i all hovedsak er representativ for behandlingen i norsk klinisk praksis, og DMP legger dette til grunn.

## 3.4 Kliniske utfallsmål

Innsendt dokumentasjon for effekt og sikkerhet er hentet fra den kliniske studien Marigold som er beskrevet i kapittel 2.

### 3.4.1 Effekt

#### 3.4.1.1 28-dagers frekvens av større motoriske anfall (major motor seizure frequency (MMSF))

Det primære endepunktet i Marigold studien var prosentvis endring fra baseline i 28-dagers frekvens av MMSF i løpet av den 17- ukers dobbeltblinde behandlingsfasen. MMSF inkluderer bilaterale toniske, bilaterale kloniske, generaliserte tonisk-kloniske, atoniske (fall) og fokale til bilaterale tonisk-kloniske anfall.

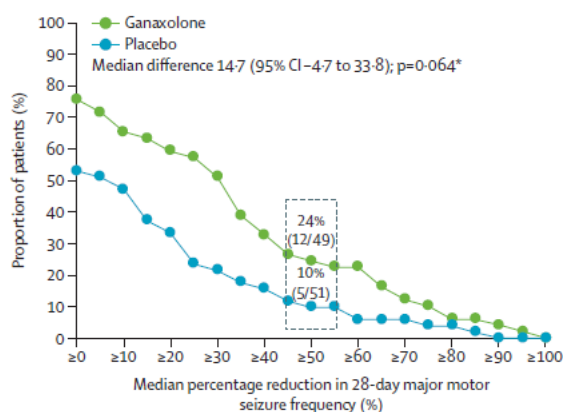
Det ble vist en median prosentvis endring i MMSF på -30,7 % (IQR -49,5, -1,9) for pasientene som fikk ganaksolon og -6,9 % (-24,1, 39,7) for pasientene som fikk placebo ( $p=0,0036$ ). Hodges-Lehmann estimat for median forskjell i respons mellom ganaksolon og placebo var -27, 1 % (95% KI -47,9, -9,6) (3).

Det var stor individuell variasjon i anfallsfrekvens mellom studiepasientene. Primært endepunkt var basert på *median* anfallsfrekvens siden data er skjevfordelte. *Gjennomsnittet* viser en økning i antall anfall i placebogruppen. Pasientene som fikk placebo hadde i gjennomsnitt 104 MMSF ved baseline og 151

MMSF etter 17-ukers dobbeltblindet behandlingsfase. Gjennomsnittlig endring fra baseline var +64,6 MMSF. Pasientene som fikk ganaxolon hadde i gjennomsnitt 115,4 MMSF ved baseline og 93,7 MMSF etter 17-ukers dobbeltblindet behandlingsfase. Gjennomsnittlig endring fra baseline var -14 MMSF.

### 3.4.1.2 50 % Responder rate

Et viktig sekundært endepunkt var andel pasienter (%) med en  $\geq 50\%$  reduksjon fra baseline i antall større motoriske anfall (MMSF). For pasienter som fikk ganaxolon var det 12 (24,5 %) pasienter som oppnådde en 50 % reduksjon fra baseline i MMSF sammenlignet med 5 (9,8 %) av pasientene som fikk placebo. Forskjell i andel var 14,7 (95% KI -4,7, 33,8 p-verdi = 0,0643) og var ikke statistisk signifikant. I vedlikeholdsfasen var det 15 (30,6 %) i ganaxolongruppen og 6 (12 %) i placebogrupper som oppnådde  $\geq 50\%$  reduksjon fra baseline i MMSF. Denne endringen var statistisk signifikant ( $p = 0,0283$ ) (3).



\*Beregnet ved Fisher's exact test

Figur 1 MMSF-frekvens-respons-kurve (3)

### 3.4.1.3 Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)- Clinician

Et viktig sekundært endepunkt var såkalt CGI-I-skår. CGI-I er en 7-punkts skala som klinikere bruker til å vurdere og gradere endring fra baseline i total anfallskontroll, oppmerksomhet, bivirkninger og tolerabilitet etter å ha introdusert en ny behandling (1- veldig mye bedre, 2- mye bedre, 3- minimalt bedre, 4- ingen endring, 5- litt verre, 6- mye verre, 7- veldig mye verre).

Etter 17 ukers dobbeltblindet fase ble tilstanden til 54 % av pasientene i ganaxolon-gruppen vurdert som forbedret sammenlignet med 42 % av pasientene i placebogrupper (OR, 1.4; 95% KI: 0.7, 2.9,  $p = 0,3518$ ). Endringen i CGI-I skår er ikke statistisk signifikant. Klinikerne graderte færre pasienter i ganaxolongruppen med «litt verre» eller «ingen endring» enn i placebogrupper (3).

### 3.4.1.4 Clinical Global Impression of Improvement (CGI-C)- Parent/Caregiver

Et annet sekundært endepunkt var CGI-C- skår der foreldre/pårørende vurderte og graderte atferdsmål som sosial omgjengelighet, kommunikasjon, irritabilitet og hyperaktivitet.

Etter 17 ukers dobbeltblindet fase ble det for 63 % av pasientene som fikk ganaxolon rapporterte en forbedring i CGI-C skår sammenlignet med 44 % av pasientene som fikk placebo (OR, 1.9; 95% KI: 0.89,



3.91,  $p = 0,0971$ ). Endringen i CGI-C-skår er ikke statistisk signifikant. Foreldre/pårørende graderte færre pasienter i ganaxsolongruppen med «litt verre» eller «ingen endring» enn i placebogruppen (3).

#### 3.4.1.5 DMPs vurdering

For sjeldne epilepsier som CDD, regnes anfallshyppighet som et akseptabelt primært endepunkt, så lenge responderrate, som vanligvis foretrekkes som primært endepunkt i EMA retningslinjer for epilepsi, har blitt inkludert som et viktig sekundært endepunkt. Dette er tilfellet for Marigold-studien. Det primære endepunktet var (median) prosentvis endring fra baseline i 28-dagers frekvens av større motoriske anfall (MMSF) i løpet av den 17-ukers dobbeltblinde behandlingsfasen. MMSF, eller primære anfall, er definert som bilaterale toniske (vedvarende motorisk aktivitet  $\geq 3$  sekunder), generaliserte tonisk-kloniske, bilaterale kloniske, atoniske (fall) og fokale til bilaterale tonisk-kloniske anfall. I forbindelse med «Scientific Advice» i EMA var det enighet om at disse anfallstypene er relevante for CDD og lettere å telle sammenlignet med andre anfallstyper siden disse er tydeligere og lettere å observere(1). Det kan imidlertid være en svakhet at studien ikke måler alle anfall som er representative for tilstanden. Epileptiske spasmer og myoklonier er epileptiske anfall som er karakteristiske for CDD, men dette er ikke anfall som er inkludert i det primære endepunktet.

Den kliniske studien Marigold antyder at ganaxsolon, gitt i tillegg til standard epilepsibehandling, vil gi en reduksjon i anfallsfrekvens sammenlignet med placebo gitt i tillegg til standard epilepsibehandling.

Effekt og sikkerhet av ganaxsolon sammenlignet med andre antiepileptika som brukes i behandlingen av CDD i dag, er ikke kjent.

NICE har gjennomført en metodevurdering av ganaxsolon (11). NICE committee har konkludert med at ganaxsolon, i tillegg til standardbehandling, reduserer frekvensen av epileptiske anfall for pasienter med CDD sammenlignet med placebo, men at begrensninger i den kliniske dokumentasjonen gir usikkerhet om størrelsen av behandlingseffekten. Det var betydelig individuell variasjon i anfallsfrekvens for pasientene i studien, og det var få pasienter som hadde betydelige reduksjoner i anfall eller ble anfallsfrie med behandling. NICE committee hadde bekymringer knyttet til stor økning i anfall for enkelte pasienter i placeboarmen i Marigold-studien. En mulig forklaring er at pasientene maksimalt kunne stå på 4 samtidige antiepileptika i løpet av studien. Det er kjent at det er få pasienter med CDD som blir anfallsfrie og at mange må bruke et stort antall av ulike antiepileptika samtidig. En reduksjon til 4 antiepileptika ved inkludering i studien kan ha gitt en betydelig endring i behandlingseffekt ved baseline for enkelte pasienter. Median antall antiepileptika ved baseline var 2 for begge behandlingsgrupper i studien, mens det er kjent at 5-8 er vanlig i klinisk praksis. En annen mulig årsak til økning i anfall i placebogruppen kan være at pasientene som deltok i studien ble mer oppmerksomme på og kjent med identifisering og registrering av anfall til forskjell fra tidligere når de ikke deltok i en klinisk studie. Et annet forhold som diskuteres av NICE er at resultatet er drevet av at det for noen få individer ble registrert en ekstrem forverring i anfallsfrekvens. Dette er årsaken til at Orion pharma mente median prosentvis endring i epileptiske anfall var et bedre endepunkt i studien enn gjennomsnittlig endring (2). Prosentvis endring i anfallsfrekvens basert på median anfallsfrekvens ble støttet av EMA grunnet skjevfordeling av anfallsfrekvens i studien (1).

Det er usikkert hvilke langtidseffekter ganaxsolon vil ha i klinisk praksis, da den pivotale studien kun dokumenterte effekt av ganaxsolon etter 17 ukers behandling. Langtidseffekter av ganaxsolon er studert i en åpen utvidelsesfase av Marigold studien hvor 88 av 101 pasienter fikk videre behandling med

ganaksolon. Resultatene viste vedvarende effekt av ganaksolon etter 2 år for de pasientene som fortsatt stod på behandling. En høy andel (31/88) pasienter hadde imidlertid avsluttet behandling med ganaksolon og 12/31 begrunnet dette med manglende effekt.

DMP anerkjenner at reduksjon i anfallsfrekvens vil være av betydning for livskvaliteten til pasienter med CDD, men det er usikkert i hvilken grad livskvaliteten vil forbedres totalt sett siden livskvalitet ikke er rapportert som primære eller sekundære endepunkter i studien, og på grunn av gjenværende alvorlige kognitive, motoriske og andre symptomer hvor det ikke er dokumentert noen effekt av ganaksolon.

### **3.4.2 Uønskede medisinske hendelser**

Bivirkninger oppstod hos 43 (86 %) av 50 pasienter i ganaksolongruppen og hos 45 (88%) av 51 pasienter i placebogrupperen. Somnolens, pyreksi og øvre luftveisinfeksjoner oppstod hos minst 10 % av pasientene i ganaksolongruppen og hyppigere enn i placebogrupperen. Alvorlige bivirkninger oppstod hos 6 (12 %) i ganaksolongruppen og 5 (10 %) i placebogrupperen. To (4 %) pasienter i ganaksolongruppen og fire (8 %) i placebogrupperen avsluttet studien på grunn av bivirkninger.

De hyppigst rapporterte legemiddelrelaterte bivirkningene ved behandling av CDD med ganaksolon var somnolens (34 %), kramper (10 %), sedasjon (6 %), konstipasjon (6 %) og spytt hypersekresjon (6 %). Insidensen av legemiddelrelatert somnolens (34 % vs. 5,9%) og sedasjon (6,0 % vs. 3,9 %) i den dobbeltblindede fasen av Marigold studien var høyere i gruppen som fikk ganaksolon sammenlignet med gruppen som fikk placebo. For letargi (4,0 % vs. 3,9 %) var insidensen sammenlignbar. De fleste tilfellene av somnolens, sedasjon og letargi oppstod relativt raskt etter oppstart med ganaksolon og symptomene er doserelaterte og kan reduseres ved fortsatt behandling. Det ser ut til at pasienter utvikler toleranse for ganaksolon over tid. Det var 4 (8%) i placebogrupperen og 2 (4 %) i ganaksolongruppen som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger (1, 10).

#### **3.4.2.1 DMPs vurdering**

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til ganaksolon er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse.

Marigold studien viser at ganaksolon gir somnolens, sedasjon, letargi og toleranseutvikling, slik det også er vist for andre antiepileptika.

## 4 Legemiddelkostnader

DMP har gjort forenklede beregninger av legemiddelkostnader ved å ta utgangspunkt i anbefalt vedlikeholdsdosering i preparatomtalen og en gjennomsnittlig pasientvekt på 21,2 kg, hentet fra Marigold studien. Priser er basert på maksimal AUP med mva.

Legemiddelkostnaden for én måneds behandling med ganaksolon er 97 376 kroner og årskostnaden er 1 167 619.

Til sammenligning er legemiddelkostnaden for én måneds behandling med tradisjonelle antiepileptika beregnet til 700 – 2 000 kr per måned.

For fenfluramin er kostnaden inntil ca. 40 000 kr, og for cannabidiol ca. 10 000 kr for én måneds behandling. Det foreligger rabatterte priser for fenfluramin og cannabidiol. Rabattene er unntatt offentlighet etter ønske fra legemiddelfirmaene.

## 5 Budsjettberegninger

Det er usikkert hvor mange pasienter som vil være aktuelle for behandling med ganaxolon i norsk klinisk praksis. Eventuelle vilkår (start- og stopp-kriterier) ved innføring av metoden vil påvirke antallet aktuelle pasienter.

Orion Pharma estimerer at det er ca. 10 pasienter med CDD i norsk klinisk praksis og at 1 ny pasient vil diagnostiseres hvert år.

Dersom inntil 10 pasienter får behandling med ganaxolon, så vil dette tilsvare en årlig budsjettkonsekvens på inntil 12 millioner kr, basert på maksimal AUP med mva. for ganaxolon og dersom man regner med en gjennomsnittsvekt på 21, 2 kg (hentet fra Marigold studien). Det vil være en feilmargin i beregningen av budsjettkonsekvens da kostnaden for ganaxolon er avhengig av dose/vekt. Budsjettkonsekvens for inntil 10 pasienter på maksimal dose (1800 mg/dag) vil til sammenligning tilsvare en årlig budsjettkonsekvens på inntil 16 millioner kr.

## Referanser

1. NOMA. EPAR-Ztalmy 25.05.2023 [Available from: [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)].
2. NICE. Final draft guidance Ganaxolone August 2024 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10948/documents/674>].
3. Knight EMP, Amin S, Bahi-Buisson N, Benke TA, Cross JH, Demarest ST, 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(5):417-27.
4. NICE. NICE public committee slides Ganaxolone 06.07.2023 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10948/documents/1>].
5. NICE. Final Scope Ganaxolone August 2022 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10948/documents/final-scope>].
6. produkter Dfm. ID2018\_081 Metodevurdering av Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravets Syndrom (DS), gitt sammen med kobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre 18-05-2021 [Available from: [https://www.nyemetoder.no/4a2efd/siteassets/documents/rapporter/id2018\\_081\\_cannabidion\\_epidyolex\\_adjuvant-kombinasjonsbehandling---hurtig-metodevurdering---offentlig-versjon.pdf](https://www.nyemetoder.no/4a2efd/siteassets/documents/rapporter/id2018_081_cannabidion_epidyolex_adjuvant-kombinasjonsbehandling---hurtig-metodevurdering---offentlig-versjon.pdf)].
7. Helsebiblioteket. Kunnskapsbasert retningslinje om epilepsi 2019 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/lenker/retningslinjer-og-veiledere/nevrologi/epilepsi-kunnskapsbasert-retningslinje-om-epilepsi>].
8. leksikon Sm. GABA 2024 [Available from: <https://sml.snl.no/GABA>].
9. MARINUS. Pipeline Ganaxolone August 2024 [Available from: <https://marinuspharma.com/pipeline/>].
10. Ztalmy S. [Available from: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/ztalmy-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/ztalmy-epar-product-information_no.pdf)].
11. NICE. HTA ganaxolone [Hentet 24.09.2024] [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10948>].

## Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

### Ytterligere kommentarer til innholdet i rapporten 241205

*Et viktig sekundært endepunkt var andel pasienter (%) med en  $\geq 50$  % reduksjon fra baseline i antall større motoriske anfall (MMSF). For pasienter som fikk ganaxolon var det 12 (24,5 %) pasienter som oppnådde en 50 % reduksjon fra baseline i MMSF sammenlignet med 5 (9,8 %) av pasientene som fikk placebo. Forskjell i andel var 14,7 (KI -4,7, 33,8 p-verdi =0,0643). Denne forskjellen er ikke statistisk signifikant*

#### Comments Orion

Please note that while the above statement about the  $\geq 50\%$  response rate is correct for the entire 17 weeks period. However, when it was measured within the 13-week dose maintenance phase of the double-blind period (weeks 5-17, i.e. excluding the four weeks at the start of therapy when the dose is still suboptimal,) the benefit of ganaxolone vs placebo in the  $\geq 50\%$  response rate was nominally statistically significant (30.6% vs 12.0% for ganaxolone and placebo, respectively, the difference favouring ganaxolone by 18.6% (p=0.0283)). Also EMA in their epilepsy clinical trial guidance considers this period more relevant in assessing the efficacy when patients are on their final dose. This is reflected also by the fact that instead of the full double-blind period result of the responder rate (the secondary end point selected on basis of FDA preferences), this maintenance phase responder rate is shown on the European SPC text (Table 1).

*Effekt og sikkerhet av ganaxolon sammenlignet med andre antiepileptika, som brukes i behandlingen av CDD i dag, er ikke kjent.*

#### Comments Orion

The indication of Ztalmly is add on (adjunct), and initiation is limited to patients aged 2-17. In CDD, because they are so treatment refractory, treatment is highly individualized, and most patients would have tried 2-4 anti seizure medications by the time they become eligible for ganaxolone. These general epilepsy treatments do not have quality evidence of efficacy and safety in this population, and it is not reasonable to expect a direct comparison from a new add on option that is likely to find its place in 3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup> or later line only.

*DMP anerkjenner at reduksjon i anfallsfrekvens vil være av betydning for livskvaliteten til pasienter med CDD, men det er usikkert i hvilken grad livskvaliteten vil forbedres totalt sett siden livskvalitet ikke er rapportert som primære eller sekundære endepunkter i studien, og på grunn av gjenværende alvorlige kognitive, motoriske og andre symptomer hvor det ikke er dokumentert noen effekt av ganaxolon.*

#### Comments Orion

Please note that there were positive numerical trends in the additional parent-reported quality of life-type of end points or some of their sub-domains, however, the power of the study was too limited to prove these on statistical basis.

In addition, preliminary data highlights the potential for improvement in the overall neurocognitive and functional trajectory, if the seizures can be minimized earlier, in the case of Ztalmy, trying it latest from the age of 2 per current label.

(please see; Leonard H, et al. *Epilepsy Res.* 2021; 169: 106521, or, Leonard H et al. *Epilepsia.* 2022 Feb; 63(2): 352-63).