

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ganaxolon (Ztalmy®)

Immedica Pharma Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.06.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	8
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ganaxolon auf Ebene einzelner Endpunkte aus der Studie Marigold	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADAMS	Anxiety, Depression, and Mood Scale
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDD	Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder
CDKL5	Cyclin-dependent kinase-like 5
CGI-C	Caregiver Global Impression of Change
CGICA	Caregiver Global Impression of Change in Attention
CGI-CSID	Caregiver Global Impression of Change in Seizure Intensity/ Duration
CGI-I	Clinical Global Impression of Improvement
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CSHQ	Children's Sleep Habit Questionnaire
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Model Repeated Measures

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

OLE	Open Label Extension
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QI-Disability	Quality of Life Inventory-Disability
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Risk Ratio
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Immedica Pharma Germany GmbH
Anschrift:	Graf-Adolf-Platz 15 40213 Düsseldorf Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Immedica Pharma AB
Anschrift:	Solnavägen 3h 113 63 Stockholm Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ganaxolon
Handelsname:	Ztalmy®
ATC-Code:	N03AX27
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	36252
Pharmazentralnummer (PZN)	20012956
ICD-10-GM-Code	G40.4
Alpha-ID	I130139

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
ZTALMY ist für die Zusatzbehandlung von epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit einer Cyclin-abhängigen Kinase-ähnlichen 5(CDKL5)-Mangelkrankung (CDD) bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren angezeigt. ZTALMY kann bei Patienten ab 18 Jahren weiter angewendet werden.	26.07.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatzbehandlung von CDD-induzierten epileptischen Anfällen bei Patienten ab 2 Jahren	Nicht zutreffend ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. c: Ganaxolon ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Der Zusatznutzen gilt für Orphan Drugs gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt und die Bewertung basiert per Definition auf der Zulassungsstudie. Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V müssen nicht vorgelegt werden. Die Benennung einer zVT ist im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht notwendig. CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet von Ganaxolon gemäß der Produktinformation:

„ZTALMY ist für die Zusatzbehandlung von epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit einer Cyclin-abhängigen Kinase-ähnlichen 5(CDKL5)-Mangelerkrankung (CDD)¹ bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren angezeigt. ZTALMY kann bei Patienten ab 18 Jahren weiter angewendet werden.“

Ganaxolon hat als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 am 13.11.2019 durch die Europäische Kommission den Status eines Orphan Drug erhalten (Designation-Nr. EU/3/19/2224). Dieser wurde am 26.05.2023 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (*Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) bestätigt. Der Zusatznutzen gilt für Orphan Drugs gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V müssen nicht vorgelegt werden. Dementsprechend wird keine zVT für die Bewertung von Ganaxolon benannt.

¹ CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Bei Ganaxolon handelt es sich um ein Orphan Drug und der Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt.

Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der pivotalen Studie Marigold herangezogen. Die Studie Marigold ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Ganaxolon für die Zusatzbehandlung von CDD-induzierten epileptischen Anfällen bei Patienten im Alter von 2 bis 21 Jahren. Geeignete Patienten wurden nach einer 6-wöchigen prospektiven Baselinephase im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme „Ganaxolon“ und „Placebo“ randomisiert. In beiden Studienarmen wurde die Studienmedikation zusätzlich zu einer bestehenden antikonvulsiven Basistherapie über insgesamt 17 Wochen verabreicht. Nach Abschluss der 17-wöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase hatten alle Patienten die Möglichkeit im Rahmen der offenen Extensionsphase der Studie mit Ganaxolon weiterbehandelt zu werden. Die Studie Marigold weist sowohl endpunktübergreifend als auch in allen patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotential auf und besitzt folglich eine hohe Aussagekraft. Dementsprechend wurde basierend auf den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen abgeleitet.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ganaxolon als Zusatzbehandlung von CDD-induzierten epileptischen Anfällen bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren gegenüber Placebo ist nachfolgend in Tabelle 1-7 für jeden der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst. Im Dossier sind darüber hinaus ergänzende Auswertungen dargestellt, die den Zusatznutzen von Ganaxolon im vorliegenden Anwendungsgebiet verdeutlichen (siehe Modul 4 A, Abschnitte 4.3.1.3.1 und 4.4.2).

Bei der Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ganaxolon wurden die Schwere der Symptome und das Ausmaß der Verbesserung gemäß der AM-NutzenV § 5 Abs. 7 berücksichtigt [4].

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ganaxolon auf Ebene einzelner Endpunkte aus der Studie Marigold

Studie Marigold Endpunkt	Ganaxolon vs. Placebo	Effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Anzahl UE mit Todesfolge	Es traten keine Todesfälle auf.	↔	Nicht quantifizierbar
Morbidität – Veränderung der Anfallshäufigkeit			
Mediane prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline			
Erhaltungsphase (Woche 5–17)	Prozentuale Änderung gegenüber Baseline Median [95%-KI]: -29,39 [-42,12; -10,46] vs. -6,49 [-11,46; 20,60] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95%-KI]: -29,31 [-51,45; -8,90]; p = 0,0081	↑	Erheblich
Gesamte doppelblinde Behandlungsphase (Woche 1–17)	Prozentuale Änderung gegenüber Baseline Median [95%-KI]: -30,66 [-35,94; -11,98] vs. -6,90 [-16,47; 15,34] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95%-KI]: -27,08 [-47,92; -9,55]; p = 0,0036	↑	
Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage			
Erhaltungsphase (Woche 5–17)			
≥ 25 %	Anzahl Patienten: 28 (57,1 %) vs. 14 (28,0 %) RR [95%-KI] = 2,04 [1,23; 3,39]; p = 0,0044	↑	Erheblich
≥ 50 %	Anzahl Patienten: 15 (30,6 %) vs. 6 (12,0 %) RR [95%-KI] = 2,55 [1,08; 6,03]; p = 0,0283	↑	Beträchtlich
≥ 75 %	Anzahl Patienten: 6 (12,2 %) vs. 3 (6,0 %) RR [95%-KI] = 2,04 [0,54; 7,71]; p = 0,3178	↔	Nicht quantifizierbar
Gesamte doppelblinde Behandlungsphase (Woche 1–17)			
≥ 25 %	Anzahl Patienten: 28 (57,1 %) vs. 12 (23,5 %) RR [95%-KI] = 2,43 [1,40; 4,21]; p = 0,0010	↑	Erheblich
≥ 50 %	Anzahl Patienten: 12 (24,5 %) vs. 5 (9,8 %) RR [95%-KI] = 2,50 [0,95; 6,57]; p = 0,0643	↔	Nicht quantifizierbar
≥ 75 %	Anzahl Patienten: 5 (10,2 %) vs. 2 (3,9 %) RR [95%-KI] = 2,60 [0,53; 12,79]; p = 0,2642	↔	
Mediane Änderung der Prozentzahl an Tagen ohne schwere motorische Anfälle gegenüber Baseline			
Erhaltungsphase (Woche 5–17)	Prozentuale Änderung gegenüber Baseline Median [95%-KI]: 2,15 [0,00; 10,75] vs. 0,00 [-0,63; 8,88] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95%-KI]: 2,41 [-3,17; 9,18]; p = 0,3178	↔	Nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie Marigold Endpunkt	Ganaxolon vs. Placebo	Effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamte doppelblinde Behandlungsphase (Woche 1–17)	Prozentuale Änderung gegenüber Baseline Median [95-%-KI]: 4,91 [0,00; 11,11] vs. 0,17 [0,00; 8,13] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95-%-KI]: 1,72 [-2,71; 7,84]; p = 0,3527	↔	
Mediane Änderung der Prozentzahl an konsekutiven Tagen ohne schwere motorische Anfälle gegenüber Baseline			
Erhaltungsphase (Woche 5–17)	Prozentuale Änderung gegenüber Baseline Median [95-%-KI]: 0,00 [-1,32; 1,11] vs. -1,14 [-3,71; 0,00] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95-%-KI]: 2,04 [-0,28; 5,04]; p = 0,0972	↔	Nicht quantifizierbar
Gesamte doppelblinde Behandlungsphase (Woche 1–17)	Prozentuale Änderung gegenüber Baseline Median [95-%-KI]: 0,00 [-0,70; 0,85] vs. -1,53 [-3,26; 0,00] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95-%-KI]: 1,87 [0,00; 3,99]; p = 0,0561	↔	
Morbidität – Globaler Betreuerereindruck (CGI)			
Anzahl der Patienten mit jeglicher Verbesserung zu Woche 17			
CGI-CSID (Anfallsintensität und -dauer)	Anzahl Patienten: 28 (62,2 %) vs. 17 (36,2 %) RR [95-%-KI] = 1,72 [1,10; 2,68]; p = 0,0212	↑	Beträchtlich
CGICA (Aufmerksamkeit)	Anzahl Patienten: 24 (53,3 %) vs. 22 (46,8 %) RR [95-%-KI] = 1,14 [0,76; 1,72]; p = 0,6768	↔	Nicht quantifizierbar
CGI-C (Verhalten – Zielverhalten)	Anzahl Patienten: 24 (53,3 %) vs. 20 (43,5 %) RR [95-%-KI] = 1,23 [0,80; 1,88]; p = 0,4043	↔	
CGI-I (klinische Verbesserung)	Anzahl Patienten: 27 (62,8 %) vs. 21 (44,7 %) RR [95-%-KI] = 1,41 [0,95; 2,08]; p = 0,0955	↔	
Anzahl der Patienten mit jeglicher Verschlechterung zu Woche 17			
CGI-CSID (Anfallsintensität und -dauer)	Anzahl Patienten: 7 (15,6 %) vs. 9 (19,1 %) RR [95-%-KI] = 0,81 [0,33; 2,00]; p = 0,7850	↔	Nicht quantifizierbar
CGICA (Aufmerksamkeit)	Anzahl Patienten: 3 (6,7 %) vs. 2 (4,3 %) RR [95-%-KI] = 1,57 [0,27; 8,94]; p = 0,6736	↔	
CGI-C (Verhalten – Zielverhalten)	Anzahl Patienten: 2 (4,4 %) vs. 4 (8,7 %) RR [95-%-KI] = 0,51 [0,10; 2,65]; p = 0,6768	↔	
CGI-I (klinische Verbesserung)	Anzahl Patienten: 3 (7,0 %) vs. 4 (8,5 %) RR [95-%-KI] = 0,82 [0,19; 3,46]; p = 1,0000	↔	
Morbidität – Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline			
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17			
Probleme beim	Anzahl Patienten: 9 (22,5 %) vs. 12 (26,7 %)	↔	Nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie Marigold Endpunkt	Ganaxolon vs. Placebo	Effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Zubettgehen	RR [95-%-KI] = 0,84 [0,4; 1,79]; p = 0,8020		
Einschlafverzögerungen	Anzahl Patienten: 17 (38,6 %) vs. 8 (17,4 %) RR [95-%-KI] = 2,15 [1,06; 4,37]; p = 0,0340	↑	Beträchtlich
Schlafmenge	Anzahl Patienten: 13 (30,2 %) vs. 11 (25,0 %) RR [95-%-KI] = 1,21 [0,61; 2,40]; p = 0,6369	↔	Nicht quantifizierbar
Angstzustände	Anzahl Patienten: 6 (16,2 %) vs. 6 (14,6 %) RR [95-%-KI] = 1,11 [0,39; 3,14]; p = 1,0000	↔	
Nächtliches Erwachen	Anzahl Patienten: 14 (37,8 %) vs. 15 (38,5 %) RR [95-%-KI] = 0,98 [0,55; 1,74]; p = 1,0000	↔	
Parasomnien	Anzahl Patienten: 5 (14,3%) vs. 6 (16,2%) RR [95-%-KI] = 0,88 [0,3; 2,63]; p = 1,0000	↔	
Atmungsstörungen	Anzahl Patienten: 10 (25,0 %) vs. 8 (20,5 %) RR [95-%-KI] = 1,22 [0,54; 2,76]; p = 0,7895	↔	
Tagesmüdigkeit	Anzahl Patienten: 0 (0,0 %) vs. 6 (19,4%) RR [95-%-KI] = 0,08 [0,00; 1,31]; p = 0,0240	↔	
Gesamtscore	Anzahl Patienten: 1 (3,8 %) vs. 4 (14,3 %) RR [95-%-KI] = 0,27[0,03; 2,25]; p = 0,3526	↔	
Morbidität – Veränderung der ADAMS gegenüber Baseline			
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17			
Manisches/hyperaktives Verhalten	Anzahl Patienten: 20 (48,8 %) vs. 7 (15,6 %) RR [95-%-KI] = 3,14 [1,48; 6,64]; p = 0,0011	↑	Erheblich
Depressive Stimmung	Anzahl Patienten: 8 (19,5 %) vs. 4 (8,7 %) RR [95-%-KI] = 2,24 [0,73; 6,9]; p = 0,2137	↔	Nicht quantifizierbar
Soziale Vermeidung	Anzahl Patienten: 8 (20,5 %) vs. 9 (20,5 %) RR [95-%-KI] = 1,00 [0,43; 2,34]; p = 1,0000	↔	
Allgemeine Angst	Anzahl Patienten: 6 (14,6%) vs. 6 (13,0%) RR [95-%-KI] = 1,12 [0,39; 3,21]; p = 1,0000	↔	
Obsessives/zwanghaftes Verhalten	Anzahl Patienten: 12 (30,0 %) vs. 10 (22,2 %) RR [95-%-KI] = 1,35 [0,66; 2,78]; p = 0,4636	↔	
Lebensqualität – Veränderung des QI-Disability gegenüber Baseline			
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17			
Körperliche Gesundheit	Anzahl Patienten: 18 (40,9 %) vs. 20 (43,5 %) RR [95-%-KI] = 0,94 [0,58; 1,52]; p = 0,8338	↔	Nicht quantifizierbar
Positive Gefühle	Anzahl Patienten: 18 (42,9 %) vs. 15 (32,6 %) RR [95-%-KI] = 1,30 [0,77; 2,22]; p = 0,3809	↔	
Negative Emotionen	Anzahl Patienten: 17 (39,5 %) vs. 22 (48,9 %) RR [95-%-KI] = 0,81 [0,51; 1,3]; p = 0,3993	↔	
Soziale Interaktion	Anzahl Patienten: 18 (41,9 %) vs. 15 (34,1 %) RR [95-%-KI] = 1,22 [0,72; 2,08]; p = 0,5116	↔	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie Marigold Endpunkt	Ganaxolon vs. Placebo	Effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Freizeit und Außenbereich	Anzahl Patienten: 21 (48,8 %) vs. 14 (31,8 %) RR [95-%-KI] = 1,52 [0,9; 2,55]; p = 0,1286	↔	
Selbstständigkeit	Anzahl Patienten: 24 (55,8 %) vs. 14 (31,1 %) RR [95-%-KI] = 1,77 [1,07; 2,92]; p = 0,0308	↑	Beträchtlich
Gesamtscore	Anzahl Patienten: 4 (9,5 %) vs. 3 (7,0 %) RR [95-%-KI] = 1,32 [0,35; 4,99]; p = 0,7130	↔	Nicht quantifizierbar
Sicherheit			
Gesamtraten UE			
Jegliche UE	Anzahl Patienten: 43 (86,0 %) vs. 45 (88,2 %) RR [95-%-KI] = 0,97 [0,84; 1,13]; p = 0,7746	↔	Nicht quantifizierbar
SUE	Anzahl Patienten: 6 (12,0 %) vs. 5 (9,8 %) RR [95-%-KI] = 1,22 [0,40; 3,75]; p = 0,7599	↔	
Schwere UE	Anzahl Patienten: 1 (2,0 %) vs. 3 (5,9 %) RR [95-%-KI] = 0,34 [0,04; 3,16]; p = 0,6175	↔	
Zum Therapieabbruch führende UE	Anzahl Patienten: 2 (4,0 %) vs. 4 (7,8 %) RR [95-%-KI] = 0,51 [0,1; 2,66]; p = 0,6779	↔	
UE auf Ebene der SOC und PT			
Jegliche UE			
PT Erbrechen	Anzahl Patienten: 5 (10,0 %) vs. 10 (19,6 %) RR [95-%-KI] = 0,51 [0,19; 1,39]; p = 0,2632	↔	Nicht quantifizierbar
PT Fieber	Anzahl Patienten: 9 (18,0 %) vs. 4 (7,8 %) RR [95-%-KI] = 2,29 [0,76; 6,97]; p = 0,1484	↔	
PT Entzündung der oberen Luftwege	Anzahl Patienten: 5 (10,0 %) vs. 3 (5,9 %) RR [95-%-KI] = 1,70 [0,43; 6,74]; p = 0,4874	↔	
PT Krampfanfall	Anzahl Patienten: 7 (14,0 %) vs. 9 (17,6 %) RR [95-%-KI] = 0,79 [0,32; 1,97]; p = 0,7862	↔	
PT Somnolenz	Anzahl Patienten: 18 (36,0 %) vs. 8 (15,7 %) RR [95-%-KI] = 2,30 [1,10; 4,79]; p = 0,0238	↓	
SUE			
	Es sind keine SUE auf Ebene der SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten bzw. bei ≥ 10 Personen und mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm aufgetreten.	↔	Nicht quantifizierbar
Schwere UE			
	Es sind keine schweren UE auf Ebene der SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten bzw. bei ≥ 10 Personen und mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm aufgetreten.	↔	Nicht quantifizierbar
Datenstand: 19.05.2021. ↑ Statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ganaxolon; ↔ Kein statistisch signifikanter Effekt; ↓ Statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ganaxolon			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie Marigold Endpunkt	Ganaxolon vs. Placebo	Effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ADAMS: Anxiety, Depression, and Mood Scale; CGI: Caregiver Global Impression; CGI-C: Caregiver Global Impression of Change; CGICA: Caregiver Global Impression of Change in Attention; CGI-CSID: Caregiver Global Impression of Change in Seizure Intensity/ Duration; CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement; CSHQ: Children's Sleep Habit Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms nach MedDRA; QI-Disability: Quality of Life Inventory-Disability; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse			

Mortalität

In der Studie Marigold traten während der gesamten doppelblinden Behandlungsphase in Woche 1–17 keine Todesfälle auf. Für den Endpunkt Mortalität liegt somit weder ein Hinweis auf einen Vorteil noch auf einen Nachteil für Ganaxolon vor.

Morbidität***Veränderung der Anfallshäufigkeit***

Unter der Therapie mit Ganaxolon erreichten CDD-Patienten während der Erhaltungsphase in Woche 5–17 eine signifikante Reduktion der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage um 29,39 %. Im Placebo-Arm wurde eine Reduktion um 6,49 % beobachtet. Es lag ein statistisch signifikanter Vorteil von Ganaxolon gegenüber Placebo in der medianen prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline vor (mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95%-KI]: -29,31 [-51,45; -8,90]; **p = 0,0081**). Dieser Vorteil zugunsten der Behandlung mit Ganaxolon zeigte sich auch bei Betrachtung der gesamten doppelblinden Behandlungsphase (mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95%-KI]: -27,08 [-47,92; -9,55]; **p = 0,0036**). Die gesamte doppelblinde Behandlungsphase (Woche 1–17) umfasste auch eine vierwöchige Titrationsphase, in der Patienten schrittweise auf die Erhaltungsdosis eingestellt wurden und daher zu Beginn niedrigere Dosen Ganaxolon erhielten. Die deutliche Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle um 30,66 % unter der Behandlung mit Ganaxolon, während der gesamten doppelblinden Behandlungsphase, unterstreicht die sehr gute und schnell eintretende Wirksamkeit von Ganaxolon.

Unter Behandlung mit Ganaxolon zeigte sich im Vergleich zu Placebo nicht nur eine geringere Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle, sondern auch eine spürbar höhere Zahl an Tagen, an denen keine schweren motorischen Anfälle auftraten.

Der Anteil der Ganaxolon-behandelten Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle war deutlich höher als im Placebo-Arm. Während der Erhaltungsphase konnte Ganaxolon die Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle statistisch signifikant häufiger als Placebo um ≥ 25 % und ≥ 50 % senken (RR [95%-KI]: 2,04 [1,23; 3,39]; **p = 0,0040** und RR [95%-KI]: 2,55 [1,08; 6,03]; **p = 0,0283**). Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion um mindestens 75 % lag während der Erhaltungsphase im Ganaxolon-Arm mit 12,2 % numerisch höher als im Placebo-Arm (6,0 %). Bei Betrachtung der gesamten doppelblinden Behandlungsphase (Woche 1–17) erreichten 57,1 % Patienten im Ganaxolon-Arm eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um ≥ 25 % gegenüber 23,5 % Patienten im Placebo-Arm (RR [95%-KI]: 2,43 [1,40; 4,21]; **p = 0,0010**). Die Anteile der Ganaxolon-behandelten Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ lagen mit 24,5 % bzw. 10,2 % jeweils deutlich höher als im Placebo-Arm (9,8 % bzw. 3,9 %).

Die Ergebnisse zur Reduktion schwerer motorischer Anfälle während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase zeigen eine deutliche klinische Verbesserung für CDD-Patienten unter der Therapie mit Ganaxolon – insbesondere vor dem Hintergrund der sehr hohen Krankheitslast aufgrund CDD-induzierter epileptischer Anfälle bei diesen Patienten. Innerhalb von 17 Wochen nach Behandlungsbeginn konnte die Anfallshäufigkeit unter Ganaxolon im Vergleich zu Baseline um 30,66 % und statistisch signifikant gegenüber Placebo reduziert werden. Zu Baseline betrug die Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle im Median 54 Anfälle pro 28 Tage im Ganaxolon-Arm und 49 Anfälle pro 28 Tage im Placebo-Arm. Nach 17 Wochen zeigte sich unter Ganaxolon eine Reduktion auf 45 Anfälle pro 28 Tage, während die Anfallshäufigkeit unter Placebo auf 55 Anfälle pro 28 Tage anstieg. Darüber hinaus profitierten die Patienten unter Ganaxolon von einer höheren Zahl an Tagen ohne schwere motorische Anfälle. Der Anteil anfallsfreier Tage stieg im Ganaxolon-Arm von 11,90 % zu Baseline auf 26,35 % nach 17 Wochen und damit deutlich stärker als im Placebo-Arm, in dem ein Anstieg von 23,80 % auf 29,68 % beobachtet wurde. Insgesamt bedeuten diese Ergebnisse für CDD-Patienten eine deutlich spürbare Verringerung ihrer Krankheitslast. Die Reduktion der Anfallslast kann zudem die allgemeine Entwicklung und damit die Lebensqualität von Patienten mit CDD positiv beeinflussen, da eine enge Korrelation zwischen Anfallshäufigkeit, Entwicklung und Lebensqualität besteht [5]. Für den Endpunkt Veränderung der Anfallshäufigkeit ergibt sich auf dieser Basis somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ganaxolon.

Die unter Ganaxolon erzielten Verbesserungen hielten über die 17 Wochen der doppelblinden Behandlungsphase hinaus an und konnten in der sich anschließenden offenen Extensionsphase (*Open Label Extension*, OLE) der Studie Marigold bestätigt werden. Für alle Patienten, die in der OLE-Phase behandelt wurden und zum Auswertungszeitpunkt in der Studie verblieben waren, lag die mediane prozentuale Veränderung der schweren motorischen Anfälle pro 28 Tage nach etwa einem Jahr unter der Therapie mit Ganaxolon bei -28,95 %, nach ca. 2 Jahren bei -44,72 % und nach ca. 3 Jahren bei -35,97 % im Vergleich zu Baseline. Damit kann durch die Behandlung mit Ganaxolon das bisher nicht erreichte Therapieziel einer spürbaren sowie langfristigen Anfallsreduktion bei Patienten mit CDD realisiert werden. Es handelt sich darüber hinaus um einen reproduzierbaren Behandlungserfolg. So erreichten CDD-Patienten, die zum Anfang der doppelblinden Behandlungsphase in den Placebo-Arm randomisiert worden waren und während der OLE-Phase mit Ganaxolon behandelt wurden, ebenfalls eine deutliche Reduktion schwerer motorischer Anfälle, die in ihrer Größenordnung von ca. 30 % der erzielten Verbesserung im Ganaxolon-Arm während der doppelblinden Behandlungsphase entsprach.

Zusammenfassend ermöglicht die Behandlung mit Ganaxolon eine spürbare und langfristige sowie reproduzierbare Reduktion schwerer motorischer Anfälle für CDD-Patienten. Diese beschriebenen Vorteile für eine Therapie mit Ganaxolon bestätigen sich auch für die ergänzend dargestellten Gesamtanfallsraten (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.2).

Globaler Betreuerereindruck (CGI)

In Übereinstimmung mit dem deutlichen Vorteil für Ganaxolon bei der Reduktion der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle, bestätigten die betreuenden Personen einen wahrnehmbaren Effekt anhand des CGI-CSID-Fragebogens, der einen statistisch signifikanten Vorteil für Ganaxolon gegenüber Placebo bei der Verbesserung der Anfallsintensität und -dauer zeigte (**RR [95%-KI]: 1,72 [1,10; 2,68]; p = 0,0212**). Unter Behandlung mit Ganaxolon zeigten sich im Vergleich zu Placebo auch Verbesserungen in Aufmerksamkeit (CGICA), Verhalten (CGI-C) und im klinischen Gesamtbild (CGI-I).

Für den Endpunkt CGI liegt somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Fragebogen CGI-CSID für Ganaxolon vor. Für die Fragebögen CGICA, CGI-C und CGI-I liegt jeweils ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Ganaxolon vor.

Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline

In der Studie Marigold wiesen Patienten unter der Therapie mit Ganaxolon am Ende der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase statistisch signifikant häufiger eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite in der Subskala „Einschlafverzögerungen“ im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm auf (**RR [95%-KI]: 2,15 [1,06; 4,37]; p = 0,0340**). Darüber hinaus zeigte sich unter Ganaxolon im Vergleich zu Placebo eine tendenzielle Verbesserung in den Subskalen „Schlafmenge“, „Angstzustände“ und „Atmungsstörungen“.

In der Subskala „Tagesmüdigkeit“ zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Placebo gegenüber Ganaxolon (RR [95%-KI]: 0,08 [0,0; 1,31]; p = 0,0240). Dieser Unterschied war jedoch nicht robust, da die statistische Signifikanz nicht durch das 95%-KI des RR bestätigt wird und der Effekt sich nicht in der ergänzend dargestellten *Mixed Model Repeated Measures* (MMRM)-Analyse zu Woche 17 widerspiegelte.

Für den Endpunkt Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline liegt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Ganaxolon in der Subskala „Einschlafverzögerungen“ vor. In allen weiteren Subskalen des CSHQ liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Ganaxolon vor.

Veränderung der ADAMS gegenüber Baseline

Unter der Therapie mit Ganaxolon wiesen CDD-Patienten am Ende der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase statistisch signifikant häufiger eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite in der Subskala „Manisches/ hyperaktives Verhalten“ im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten auf (**RR [95%-KI]: 3,14 [1,48; 6,64]; p = 0,011**). Zudem zeichnete sich ein numerischer Vorteil für Ganaxolon gegenüber der Behandlung mit Placebo in der Subskala „Obsessives/zwanghaftes Verhalten“ sowie in der Subskala „depressive Stimmung“ ab. Damit trägt Ganaxolon zur Verbesserung der mentalen Gesundheit von CDD-Patienten bei.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Veränderung der ADAMS gegenüber Baseline ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ganaxolon in der Subskala

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Manisches/hyperaktives Verhalten“. Für die weiteren Subskalen der ADAMS liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Ganaxolon vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung des QI-Disability gegenüber Baseline

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie Marigold anhand des *QI-Disability-Fragebogens* erhoben. Unter der Therapie mit Ganaxolon zeigte sich durchweg ein positiver Trend in allen Domänen des *QI-Disability-Fragebogens*. So erreichten CDD-Patienten unter Ganaxolon zum Ende der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase in 4 von 6 Domänen des *QI-Disability* eine relevante, stärker ausgeprägte Verbesserung gegenüber Baseline im Vergleich zu Patienten aus dem Placebo-Arm. In der Domäne „Selbstständigkeit“ erzielten 55,8 % der Ganaxolon-behandelten Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite, während dies im Placebo-Arm auf lediglich 31,1 % der Patienten zutraf. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant mit einem **Relativen Risiko von 1,77 (95%-KI: [1,07; 2,92]; p = 0,0308)**. Für die Domänen „Positive Gefühle“, „Soziale Interaktion“ und „Freizeit und Außenbereich“ lagen numerische Vorteile zugunsten von Ganaxolon gegenüber Placebo vor.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt „Veränderung des *QI-Disability* gegenüber Baseline“ ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Ganaxolon in der Domäne „Selbstständigkeit“. In allen weiteren Domänen liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Ganaxolon vor.

Sicherheit

Ganaxolon zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit aus. Jegliche UE, SUE, schwere UE, zum Therapieabbruch führende UE sowie UE von besonderem Interesse traten während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase in beiden Studienarmen zu vergleichbaren Anteilen auf. Bei Betrachtung von UE auf Ebene der SOC und PT trat ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ganaxolon im PT „Somnolenz“ auf (RR [95%-KI]: 2,30 [1,10; 4,79]; p = 0,0238). Ein entsprechendes Ereignis wurde für 18 Patienten im Ganaxolon-Arm und für 8 Patienten im Placebo-Arm berichtet. Während der Behandlung mit Ganaxolon trat Somnolenz vor allem zu Beginn der Therapie mit Ganaxolon auf und nahm in den meisten Fällen im Laufe der Behandlung wieder ab [8]. Die Mehrheit aller Somnolenz-Ereignisse wurde mit dem Schweregrad „mild“ erfasst. Schwere Somnolenz-Ereignisse traten unter Ganaxolon nicht auf. Somnolenz ist eine bekannte Nebenwirkung in der Therapie von epileptischen Anfällen, da die neuronale Aktivität im Gehirn durch antikonvulsive Arzneimittel moduliert wird [7].

Im Vergleich zu Wirkstoffen, die für die Behandlung anderer therapieresistenter frühkindlicher Epilepsien als der CDD zugelassen sind [7], führte die Therapie mit Ganaxolon nicht zu starker Appetitminderung und Gewichtsverlust. Über den gesamten Verlauf der OLE-Phase wurden nur vereinzelt Ereignisse im PT „verminderter Appetit“ erfasst. Darüber hinaus wurde unter Ganaxolon keine Verschlechterung der Epilepsie beobachtet, wie es für andere Antikonvulsiva der Fall ist [7]. Auch ist unter der Behandlung mit Ganaxolon weder eine routinemäßige

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kardiologische noch hepatologische Überwachung erforderlich, da bislang keine Hinweise auf substanzbedingte Herz- oder Leberfunktionsstörungen bestehen [2].

Für den Endpunkt Sicherheit liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Ganaxolon vor.

Während der OLE-Phase führte die Behandlung mit Ganaxolon nicht zu neuen Sicherheits-signalen. Insgesamt wurde die Behandlung mit Ganaxolon gut vertragen und schwere unerwünschte Ereignisse traten nur vereinzelt auf.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatzbehandlung von CDD-induzierten epileptischen Anfällen bei Patienten ab 2 Jahren	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die vorliegenden Ergebnisse der zulassungsbegründenden RCT Marigold sowie der OLE-Phase belegen eindrucksvoll die therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit von Ganaxolon in der Behandlung CDD-induzierter epileptischer Anfälle bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren.

Zusatznutzen auf Basis der Studie Marigold

Bei Patienten mit CDD, die in der Majorität unter schweren und therapieresistenten epileptischen Anfällen leiden, führte die Therapie mit Ganaxolon in der Studie Marigold innerhalb von 17 Wochen zu einer **statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der monatlichen Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle um rund 30 %**, gegenüber einer Reduktion von 6,5 % im Kontrollarm.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Während der Erhaltungsphase in Woche 5–17, in der alle Patienten stabil auf ihre jeweilige Erhaltungsdosis Ganaxolon eingestellt waren, war unter der Behandlung mit Ganaxolon die Wahrscheinlichkeit, die Anfallshäufigkeit mindestens zu halbieren, deutlich und statistisch signifikant erhöht und lag doppelt so hoch wie im Kontroll-Arm.

In der klinischen Praxis stellt eine Reduktion schwerer motorischer Anfälle in diesem Ausmaß einen relevanten Therapieerfolg für Patienten mit CDD dar. So nehmen Patienten und deren Angehörige, neben der globalen Entwicklungsverzögerung, häufig die wiederkehrenden schweren motorischen Anfälle als das am stärksten belastende Symptom der CDD-Erkrankung wahr. Die Verringerung der Anfallshäufigkeit durch Ganaxolon stellt für Betroffene somit eine spürbare Entlastung im Alltag dar.

Die Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle unter Ganaxolon ging mit einer Verbesserung der Anfallsintensität und -dauer, gemessen anhand des CGI-CSID-Fragebogens einher. **Insgesamt erreichten 62,2 % der Patienten unter Ganaxolon eine Verbesserung im CGI-CSID**, gegenüber 36,2 % im Placebo-Arm. Unter der Behandlung mit Ganaxolon zeigte sich somit nicht nur eine deutliche Reduktion der Anfallshäufigkeit, sondern auch eine spürbare Abschwächung der verbleibenden Anfälle, die kürzer, weniger intensiv und insgesamt weniger beeinträchtigend verliefen – ein Hinweis auf eine substanzielle Verbesserung der Krankheitskontrolle und Symptomlast.

Die Reduktion der Anfallshäufigkeit war für CDD-Patienten in der Studie Marigold in verschiedenen Lebensbereichen spürbar. So zeigten Ganaxolon-behandelte Patienten eine signifikante Verbesserung hinsichtlich Einschlafverzögerungen und manischen/hyperaktiven Verhaltens sowie einen positiven Trend bei der Verbesserung in obsessivem/zwanghaftem Verhalten und depressiver Stimmung.

Die deutlichen Verbesserungen in den Endpunkten der Kategorie Morbidität spiegelten sich auch positiv in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der CDD-Patienten wider. Unter der Therapie mit Ganaxolon war insgesamt ein positiver Trend hinsichtlich der Lebensqualität zu verzeichnen. Patienten wiesen in 4 der 6 Domänen des *QI-Disability* signifikante oder numerische Vorteile gegenüber Placebo auf. Insbesondere in der Domäne „Selbstständigkeit“ verbesserten Ganaxolon-behandelte Patienten sich signifikant, was sowohl für die Patienten selbst als auch für die betroffenen Familien einen enormen Zuwachs an Lebensqualität bedeutet.

Die Ergebnisse der Studie Marigold im Endpunkt Sicherheit zeigen, dass Patienten von der ausgeprägten Wirksamkeit der Behandlung mit Ganaxolon profitieren, während die Therapie zugleich durch eine sehr gute Verträglichkeit gekennzeichnet ist. In beiden Behandlungsarmen traten UE zu annähernd gleichen Teilen auf (86 % unter Ganaxolon vs. 88,2 % unter Placebo).

Insgesamt zeigt sich auf Basis der Ergebnisse der Studie Marigold ein **erheblicher Zusatznutzen** für Ganaxolon in der Behandlung von CDD-Patienten mit epileptischen Anfällen.

Ergänzende Daten aus der offenen Extensionsphase

Der erhebliche Zusatznutzen, der sich in der zulassungs begründenden Studie Marigold zeigte, wurde im Rahmen der offenen Extensionsstudie bestätigt und zeigte sich konstant über mehrere Jahre hinweg. Die im Rahmen der OLE-Phase weiterbehandelten CDD-Patienten sprachen über einen Zeitraum von mindestens 3 Jahren erfolgreich auf die Therapie mit Ganaxolon an. Dabei blieb die Symptomatik stabil und die Lebensqualität der Patienten wurde aufrechterhalten, woraus sich ein langfristiger therapeutischer Nutzen von Ganaxolon ergibt. Darüber hinaus traten während der offenen Extensionsphase keine neuen Sicherheitssignale auf, so dass auch langfristig eine gute Verträglichkeit von Ganaxolon gegeben ist.

Posthoc-Subgruppenanalyse

Eine zusätzlich *post hoc* durchgeführte Subgruppenanalyse zeigte zudem, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Ganaxolon auch gegeben ist, wenn Ganaxolon über eine Magensonde verabreicht wird. In die Subgruppenanalyse wurden 17 Patienten aus der Marigold-Studie eingeschlossen, die bei Studieneintritt eine Magensonde hatten (10 Patienten wurden in den Ganaxolon-Arm und 7 Patienten in den Placebo-Arm randomisiert). Die Reduktion schwerer motorischer Anfälle in der Subgruppe der Patienten mit Magensonde war sowohl unter der Therapie mit Ganaxolon als auch unter Placebo vergleichbar zur Gesamtpopulation. Ebenso traten unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe in einer Größenordnung auf, die der in der Gesamtpopulation entsprach.

Supportive Daten aus einer Phase-II-Studie

Ebenso gute Ergebnisse zeigte eine konzeptionelle Phase-IIa-Studie mit Ganaxolon, die der Marigold-Studie vorausging. Bei der Studie 1042-0900 (NCT02358538) handelte es sich um eine explorative, globale, multizentrische, offene Studie zum Nachweis der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ganaxolon als Zusatzbehandlung bei unkontrollierten Anfällen bei Patienten mit epileptischen Anfällen aufgrund von entwicklungsbedingten Enzephalopathien.

Insgesamt wurden 7 Patienten mit CDD im Alter von 2 bis einschließlich 18 Jahren und mit vergleichbaren Charakteristika zur Studienpopulation der Marigold in die Studie eingeschlossen und über 26 Wochen mit Ganaxolon behandelt. Patienten, die nach Abschluss der primären 26-wöchigen Behandlungsphase eine Verbesserung der 28-tägigen Anfallshäufigkeit (primärer Endpunkt der Studie) um mindestens 35 % im Vergleich zu Baseline aufwiesen und an allen geplanten Visiten teilgenommen hatten, konnten im Rahmen einer offenen Extensionsphase für weitere 52 Wochen mit Ganaxolon therapiert werden. Die Baselinephase war definiert als die 28 Tage vor Studienbeginn.

Die Ergebnisse der primären Behandlungsphase sowie der Extensionsphase zeigen trotz der begrenzten Anzahl von Patienten positive Trends für die Behandlung mit Ganaxolon. Für den primären Endpunkt betrug die mediane prozentuale Veränderung der 28-tägigen Gesamtanfallshäufigkeit zu Woche 26 der primären Behandlungsphase -37,70 % gegenüber Baseline [59]. Diese deutliche Verbesserung der Anfallslast unter der Therapie mit Ganaxolon setzte sich auch während der 52-wöchigen Extensionsphase fort. Im Vergleich zu Baseline betrug die mediane prozentuale Veränderung der 28-tägigen Gesamtanfallshäufigkeit zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Woche 52 -61,93 %. Für die 7 Patienten mit CDD in der Studie 1042-0900 wurden während des gesamten Studienzeitraums (primärer 26-wöchiger Behandlungszeitraum + 52 Wochen Extensionsphase) insgesamt 81 UE dokumentiert. Alle UE wurden in ihrem Schweregrad als moderat eingestuft. SUE wurden von einem Patienten berichtet. Todesfälle traten nicht auf [59].

Die Ergebnisse der konzeptionellen Phase-IIa-Studie untermauern die Ergebnisse der Studie Marigold und bestätigen eindrucksvoll den reproduzierbaren therapeutischen Effekt von Ganaxolon.

Gesamtfazit

Ganaxolon adressiert erfolgreich den therapeutischen Bedarf nach einer wirksamen Therapie für CDD-Patienten, die eine unmittelbar spürbare, frühzeitige und langfristige Kontrolle und Reduktion der Anfallshäufigkeit sowie Reduktion der Krankheitslast ermöglicht, ohne dass dies mit einschränkenden Nebenwirkungen einhergeht.

Insgesamt ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Ganaxolon für die Zusatzbehandlung von CDD-induzierten epileptischen Anfällen bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren sowie bei weiterbehandelten Patienten ab 18 Jahren.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Ganaxolon ergibt sich aus der Produktinformation von Ganaxolon (Ztalmy®):

„ZTALMY ist für die Zusatzbehandlung von epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit einer Cyclin-abhängigen Kinase-ähnlichen 5(CDKL5)-Mangelkrankung (CDD) bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren angezeigt. ZTALMY kann bei Patienten ab 18 Jahren weiter angewendet werden.“

Die Zielpopulation von Ganaxolon begrenzt sich damit auf Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit bestätigter CDD-Diagnose, die trotz Behandlung mit anderen Antikonvulsiva epileptische Anfälle erleiden. Bei Jugendlichen, bei denen ein eindeutiger Nutzen der Behandlung nachgewiesen wurde, kann die Behandlung gemäß Fachinformation im Erwachsenenalter fortgesetzt werden. Patienten, die vor ihrem 18. Lebensjahr mit Ganaxolon behandelt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wurden und als Erwachsene weiterbehandelt werden, sind somit ebenfalls Teil der Zielpopulation von Ztalmy®.

Ganaxolon wird als Zusatzbehandlung zu einer bestehenden antikonvulsiven Therapie angewendet. Für die Behandlung kommen Patienten mit CDD infrage, die durch eine unzureichende Anfallskontrolle trotz bestehender Therapie mit mindestens einem anderen Antikonvulsivum gekennzeichnet sind.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

CDD ist eine schwere genetisch bedingte Entwicklungs- und epileptische Enzephalopathie, die bereits im frühen Kindesalter zu therapieresistenten epileptischen Anfällen, schweren Entwicklungsstörungen, geistiger Behinderung sowie erheblichen körperlichen und psychischen Einschränkungen führt. Die Erkrankung beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien massiv und geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Insbesondere die hohe Anfallslast stellt für Patienten und Pflegepersonen die größte Belastung dar. Häufige und intensive Anfälle stehen in direktem Zusammenhang mit einer schlechteren Entwicklung, verminderter Lebensqualität und einer erhöhten Krankheitslast. Gleichzeitig verursachen die dauerhafte Pflegebedürftigkeit, soziale Isolation sowie die psychischen und wirtschaftlichen Belastungen erhebliche Einschränkungen für Eltern und Betreuungspersonen.

Der therapeutische Bedarf bei CDD ist hoch. Derzeit existieren weder kausal wirksame Therapieoptionen noch spezifisch zugelassene Arzneimittel zur Behandlung CDD-assoziiierter epileptischer Anfälle. Verfügbare Antikonvulsiva zeigen lediglich eine begrenzte und häufig nicht dauerhafte Wirksamkeit. Die Anfälle bleiben bei einem Großteil der Patienten trotz Kombinationstherapien unkontrolliert. Gleichzeitig sind die Therapien häufig mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, darunter neurologische, psychiatrische und gastrointestinale Beschwerden. Nicht medikamentöse Optionen wie ketogene Diäten, Vagus-Nerv-Stimulation oder Kallosotomie sind ebenfalls nur eingeschränkt wirksam, belastend oder invasiv. Insgesamt besteht daher ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einer wirksamen, langfristig anhaltenden und gut verträglichen Therapieoption zur nachhaltigen Reduktion der Anfallshäufigkeit und -intensität.

Ganaxolon ist der erste spezifisch für CDD-induzierte epileptische Anfälle zugelassene Wirkstoff und adressiert diesen ungedeckten therapeutischen Bedarf gezielt. Der neuartige Wirkmechanismus unterscheidet sich deutlich von konventionellen Antikonvulsiva und verstärkt die GABA-vermittelte Aktivität sowohl an synaptischen als auch extrasynaptischen GABA_A-Rezeptoren. Dadurch kann ein anhaltend stabiles Therapieansprechen auch bei langfristiger Anwendung erreicht werden.

Die zulassungsbegründende Studie Marigold zeigte bei dieser schwer behandelbaren und therapieresistenten Patientenpopulation eine klinisch relevante und statistisch signifikante

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Reduktion schwerer motorischer Anfälle unter Ganaxolon. Gleichzeitig wurde die Anzahl an Tagen ohne schwere motorische Anfälle erhöht. Die Effekte blieben auch langfristig bestehen und konnten über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren bestätigt werden. Damit erfüllt Ganaxolon erstmals das bisher nicht erreichte Therapieziel einer wirksamen und langfristigen Kontrolle epileptischer Anfälle bei CDD.

Zusätzlich zeigte Ganaxolon positive Effekte auf weitere patientenrelevante Endpunkte. Verbesserungen wurden unter anderem bei Schlafproblemen, hyperaktivem Verhalten, depressiver Stimmung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet. Gleichzeitig verbesserten sich Anfallsintensität und -dauer. Ganaxolon weist dabei ein günstiges Sicherheitsprofil auf, ist nicht invasiv anwendbar und zeigt im Vergleich zu anderen Antikonvulsiva ein geringeres Risiko für Toleranzentwicklung und Off-Target-Effekte. Darüber hinaus bestehen Hinweise auf potenzielle neuroprotektive Effekte und eine mögliche Unterstützung der neuronalen Entwicklung.

Insgesamt reduziert Ganaxolon die Krankheitslast von Patienten mit CDD spürbar und nachhaltig. Durch die effektive langfristige Reduktion epileptischer Anfälle bei gleichzeitig guter Verträglichkeit wird der hohe therapeutische Bedarf im Anwendungsgebiet adressiert und die Lebensqualität von Patienten und ihren Familien verbessert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatzbehandlung von CDD-induzierten epileptischen Anfällen bei Patienten ab 2 Jahren	85–582
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zusatzbehandlung von CDD-induzierten epileptischen Anfällen bei Patienten ab 2 Jahren	Patienten ab 2 Jahren mit CDD-induzierten epileptischen Anfällen	Erheblich	85–582
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatzbehandlung von CDD- induzierten epileptischen Anfällen bei Patienten ab 2 Jahren	Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 28 kg: 74.749,80 € – 337.811,58 €
		Patienten mit einem Körpergewicht > 28 kg: 172.499,53 € – 344.999,06 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zusatzbehandlung von CDD-induzierten epileptischen Anfällen bei Patienten ab 2 Jahren	Nicht zutreffend ^b	Nicht zutreffend ^b	Nicht zutreffend ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Ganaxolon ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Der Zusatznutzen gilt für Orphan Drugs gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt und die Bewertung basiert per Definition auf der Zulassungsstudie. Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V müssen nicht vorgelegt werden. Die Benennung einer zVT ist im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht notwendig.

CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Produktinformation von Ganaxolon (Ztalmy®) entnommen.

Die Behandlung mit Ganaxolon darf ausschließlich durch Ärzte eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Epilepsie besitzen. Ganaxolon ist als orale Suspension verfügbar und wird als Zusatztherapie zu bestehenden antikonvulsiven Behandlungen eingesetzt. Die Dosierung erfolgt körpergewichtsabhängig und sollte schrittweise auftitriert werden, um ein optimales individuelles Ansprechen bei gleichzeitig guter Verträglichkeit zu gewährleisten. Die tägliche Gesamtdosis wird in drei Einzeldosen verabreicht. Bei Unverträglichkeiten während der Auftitrierung kann die Dosis vorübergehend reduziert oder langsamer gesteigert werden.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist eine reduzierte Dosierung erforderlich. Zudem wird empfohlen, Ganaxolon bei Beendigung der Therapie ausschleichend abzusetzen, um das Risiko einer Zunahme der Anfallshäufigkeit zu minimieren.

Während der Behandlung sind Patienten engmaschig hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit sowie möglicher zentralnervöser Nebenwirkungen wie Somnolenz zu überwachen. Insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral dämpfender Arzneimittel kann das Risiko für Sedierung erhöht sein. Darüber hinaus sind potenzielle Arzneimittelinteraktionen, insbesondere mit anderen Antikonvulsiva, zu berücksichtigen.

Die Anwendung von Ganaxolon erfolgt patientenindividuell im Rahmen eines spezialisierten epileptologischen Behandlungskonzepts. Aufgrund der Schwere der Erkrankung, der hohen Anfallslast sowie der komplexen Begleitmedikation ist eine kontinuierliche neurologische Betreuung erforderlich. Dabei sollten sowohl die Entwicklung der Anfallssymptomatik als auch patientenrelevante Aspekte wie Verhalten, Schlaf und Lebensqualität regelmäßig beurteilt werden.

Zur Gewährleistung einer sicheren Anwendung sind Patienten bzw. Betreuungspersonen umfassend in die korrekte Handhabung der oralen Suspension einzuweisen. Die Suspension muss vor jeder Anwendung sorgfältig geschüttelt werden. Nach Anbruch ist die Flasche nur begrenzt haltbar und nicht verwendete Restmengen müssen verworfen werden.

Die qualitätsgesicherte Anwendung von Ganaxolon setzt somit eine Behandlung in erfahrenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zentren, eine individuelle Dosierungsanpassung, eine engmaschige Überwachung der Patienten sowie eine strukturierte Einbindung der Betreuungspersonen voraus.