

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ganaxolon (Ztalmy®)

Immedica Pharma Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Ganaxolon.....	8
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDD	Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder
CDKL5	Cyclin-dependent kinase-like 5
Cl ⁻	Chloridionen
DEE	Developmental and Epileptic Encephalopathy
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
GABA _A	Gamma-Amino-Buttersäure Typ A
GABA _B	Gamma-Amino-Buttersäure Typ B
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
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potenzial
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
PZN	Pharmazentralnummer
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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
ZNS	Zentralnervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ganaxolon
Handelsname:	Ztalmy®
ATC-Code:	N03AX27

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
20012956	EU/1/23/1743/001	50 mg/ml	Eine 110-ml-Flasche mit zwei 3-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen, zwei 12-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und einem Flaschenadapter

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 [1].

Ganaxolon (Ztalmy®) ist das erste und einzige Arzneimittel, das speziell für die Behandlung von Patienten mit CDD entwickelt und zugelassen wurde. Bei dem Wirkstoff Ganaxolon handelt es sich um einen hochaffinen, stereoselektiven, positiv allosterischen Modulator von Gamma-Aminobuttersäure Typ A (GABA_A)-Rezeptoren, die im Zentralnervensystem (ZNS) lokalisiert sind [2, 3]. Der genaue Mechanismus, durch den Ganaxolon seine therapeutischen Wirkungen bei der Behandlung von epileptischen Anfällen ausübt, ist nicht bekannt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass seine antikonvulsiven Wirkungen aus der Modulation der Funktion des GABA_A-Rezeptors resultieren, was eine konstante und eine phasische Modulation der GABA-vermittelten hemmenden Neurotransmission bewirkt [4, 5].

Pathogenese der CDD

CDD ist eine seltene, genetisch bedingte epileptische Entwicklungsenzephalopathie (*Developmental and Epileptic Encephalopathy*, DEE), die durch Mutationen im *CDKL5*-Gen verursacht wird. Das *CDKL5*-Gen ist auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms lokalisiert und kodiert für die Serin-Threonin-Kinase CDKL5, die für die neuronale Reifung sowie normale Entwicklung und Funktion des Gehirns essenziell ist [6-10]. Darüber hinaus trägt CDKL5 zur Regulation der Expression von Genen bei, die an der synaptischen Funktion, Struktur und Plastizität beteiligt sind [11, 12]. Die genaue Funktion von CDKL5 ist Gegenstand weiterer Forschung, eine Beteiligung an der Proliferation, der Migration, der Bildung und dem Wachstum von Neuronen sowie an der Entwicklung und Funktion von Synapsen bei der Gehirnreifung sind jedoch bereits bekannt [13-15].

Die mit CDD assoziierten Mutationen im *CDKL5*-Gen führen zu einem Mangel an funktionalem CDKL5 oder zu verminderter CDKL5-Aktivität in den Neuronen. Der Mangel an funktionsfähigem CDKL5 hat ein heterogenes klinisches Bild zur Folge. Zu den primären Symptomen bei betroffenen Kindern mit CDD zählen früh einsetzende schwere epileptische Anfälle, erhebliche Entwicklungsstörungen, Schlafstörungen, generalisierte Muskelhypotonie, intellektuelle sowie grobmotorische Beeinträchtigungen und kortikale Sehstörungen [13, 16]. Ein Großteil der Patienten ist lebenslang auf intensive Unterstützung angewiesen, weniger als ein Viertel der Patienten erlernt das Laufen, auch das Sprechen oder die Verwendung von abstrakten Symbolen ist den Betroffenen meist nicht möglich. Typischerweise leiden die Betroffenen unter behandlungsrefraktären epileptischen Anfällen, d. h. dass diese nicht adäquat oder nicht langfristig mit Antikonvulsiva kontrollierbar sind [17, 18]. Die Behandlung erfolgt deshalb häufig mit mehreren Antikonvulsiva gleichzeitig, die jedoch die kognitiven, verhaltensbezogenen und körperlichen Folgen der zugrundeliegenden Erkrankung oft noch verschlimmern [19]. Einige Antikonvulsiva verursachen außerdem *Off-Target*-Effekte und führen zu Toleranzbildung. Das Mortalitätsrisiko für Patienten mit schweren epileptischen

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

Anfällen, die bereits im frühen Kindesalter einsetzen, ist stark erhöht [20]. Für CDD-Patienten, die unter häufigen schweren tonischen oder tonisch-klonischen Anfällen leiden, wird ein deutlich erhöhtes Risiko für *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* (SUDEP) angenommen [6, 13]. Insgesamt leiden Patienten mit CDD unter einer erheblichen Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität. Jede zur Reduktion der Anfallshäufigkeit, -dauer oder -schwere geeignete Therapie kann sich positiv auf die Lebensqualität der Kinder und ihrer Familien auswirken [21].

Bis vor wenigen Jahren wurde CDD als Variante des Rett-Syndroms betrachtet, da vergleichbare klinische Merkmale mit dieser Form der frühkindlichen Enzephalopathie vorliegen. Im Jahr 2003 wurden erstmalig Mutationen des *CDKL5*-Gens bei zwei Patientinnen mit schwerer geistiger Behinderung und früh einsetzenden epileptischen Anfällen beschrieben [22]. Basierend auf einer großen internationalen Kohorte von Patienten mit Mutationen im *CDKL5*-Gen aus dem Jahr 2013 wird CDD seitdem als eine vom Rett-Syndrom getrennte Entität betrachtet [23]. Heute kann CDD durch genetische Tests diagnostiziert und damit eindeutig differenziert werden [6, 13].

Chemische Struktur von Ganaxolon

Ganaxolon ($C_{22}H_{36}O_2$; 3 α -Hydroxy-3 β -methyl-5 α -pregnan-20-on) ist ein Neurosteroid und ein synthetisches Analogon des körpereigenen Neurosteroids Allopregnanolon mit einer zusätzlichen Methylierung an der 3 β -Position (Abbildung 2-1). Diese strukturelle Modifizierung führt zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Ganaxolon, indem der Abbau in inaktive Formen deutlich verlangsamt wird [24]. Allopregnanolon ist ein positiver allosterischer Modulator von GABA_A-Rezeptoren, d. h. die Aktivität der GABA_A-Rezeptoren wird durch Allopregnanolon und sein Analogon Ganaxolon zusätzlich stimuliert [25].

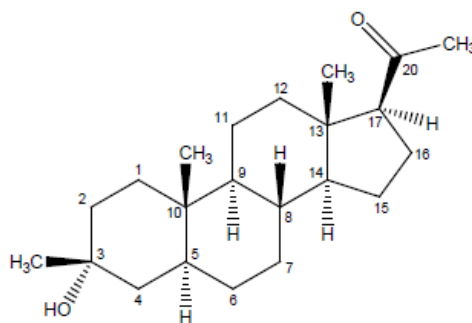


Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Ganaxolon

Name nach IUPAC 1-[(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hydroxy-3,10,13-trimethyl-1,2,4,5,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-tetradecahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]ethanon

Wirkmechanismus von Ganaxolon

Ganaxolon ist ein hochaffiner, stereoselektiver, positiv allosterischer Modulator von GABA_A-Rezeptoren im ZNS [2, 3]. Ganaxolon zeigt eine antikonvulsive Wirkung zum einen über die Erhöhung des Schwellenwerts für epileptische Anfälle und hemmt zum anderen die Ausbreitung der epileptischen Anfälle. Der Wirkmechanismus wird im Folgenden detailliert beschrieben.

GABA-Rezeptoren sind Rezeptoren an Nervenzellen, die durch die Bindung des Neurotransmitters GABA aktiviert werden. Es handelt sich bei den GABA-Rezeptoren um Transmembranproteine, die in ionotrope Rezeptoren (z. B. GABA_A-Rezeptor) und metabotrope Rezeptoren (z. B. GABA_B-Rezeptor) unterschieden werden. Der GABA_A-Rezeptor ist ein ligandengesteuerter Chloridionen (Cl⁻)-Kanal und besteht aus 5 verschiedenen Untereinheiten, die sich 8 Klassen von homologen Untereinheiten (α , β , ρ , γ , δ , ϵ , η oder θ) zuordnen lassen. Die Bindung von GABA an GABA_A-Rezeptoren führt zu einem Einstrom von Cl⁻ in die Nervenzelle, was zu einer schnellen Hyperpolarisation an der subsynaptischen Membran führt und damit zu einem inhibitorischen postsynaptischen Potential (IPSP), wodurch die Reizweiterleitung gehemmt wird [26].

Der GABA_A-Rezeptor wird mit mehreren neurologischen Erkrankungen in Verbindung gebracht, darunter auch mit CDD-induzierten epileptischen Anfällen, und ist in 20–30 % der Neuronen im Gehirn zu finden [2]. Seine Aktivierung wirkt unter anderem sedativ, hypnotisch und antikonvulsiv, aber auch anxiolytisch und ist deshalb Ziel verschiedener Arzneimitteltherapien. So wirken beispielsweise Benzodiazepine und andere antikonvulsive Arzneimittel über eine allosterische Modulation am GABA_A-Rezeptor, indem sie an die γ -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors binden [27-30].

Ganaxolon hingegen moduliert die α -Untereinheiten der GABA_A-Rezeptoren positiv und verstärkt damit die Aktivität von GABA über eine neue Bindungsstelle, die sich von Antikonvulsiva – wie Benzodiazepinen – unterscheidet [31]. Dadurch kann Ganaxolon sowohl auf synaptisch lokalisierte GABA_A-Rezeptoren (bestehend aus α - und γ -Untereinheiten) als auch auf extrasynaptische GABA_A-Rezeptoren (bestehend aus α - und δ -Untereinheiten) wirken [4, 5, 25, 32]. Synaptische GABA_A-Rezeptoren vermitteln die phasische inhibitorische Neurotransmission, d. h. die inhibierende Kommunikation zwischen Synapsen, während extrasynaptische Rezeptoren an der Aufrechterhaltung der tonischen inhibitorischen Ströme beteiligt sind. Damit tragen beide GABA_A-Rezeptoren durch ihre Interaktion mit dem Neurotransmitter GABA zur Verringerung der neuronalen Aktivität und damit der epileptischen Anfälle bei. Durch seine duale Wirkung auf synaptische und extrasynaptische GABA_A-Rezeptoren unterscheidet sich Ganaxolon erheblich von verfügbaren Antikonvulsiva.

Insbesondere die Wirkung von Ganaxolon auf extrasynaptische GABA_A-Rezeptoren hat sich als wichtiger Angriffspunkt für seine antikonvulsive Wirkung erwiesen [5]. So wurde beobachtet, dass synaptische GABA_A-Rezeptoren bei kontinuierlichen und unkontrollierten epileptischen Anfällen herabreguliert werden, wodurch auch die Wirkung der bekannten Antikonvulsiva mit der Zeit nachlässt. Zudem kommt es bei einer dauerhaften Gabe von z. B.

Benzodiazepinen, die ausschließlich auf die synaptischen GABA_A-Rezeptoren wirken, zu einer Toleranzbildung. Im Gegensatz dazu wird bei Gabe von Ganaxolon die Anzahl extrasynaptischer GABA_A-Rezeptoren nicht infolge von Krampfanfällen reduziert und das gute Ansprechen auf Ganaxolon bleibt auch bei dauerhafter Gabe bestehen [25, 33]. Insgesamt ist die von Ganaxolon bewirkte extrasynaptische Hemmung mit einem breiten Spektrum an anfallshemmenden Wirkungen und einem geringeren Risiko der Toleranzbildung gegenüber Antikonvulsiva verbunden [34]. Gleichzeitig zeigt Ganaxolon, im Gegensatz zu neuroaktiven Steroiden, keine Aktivität an einer Vielzahl alternativer Rezeptorklassen, Ionenkanälen und anderen Signalsystemen, wodurch das Potenzial für *Off-Target*-Effekte minimiert wird [1, 2].

Mögliche neuroprotektive Wirkung von Ganaxolon

Neben der antikonvulsiven Wirkung kann Ganaxolon zusätzlich einen neuroprotektiven Effekt aufweisen, der insbesondere bei CDD relevant ist. Wie beschrieben konnte gezeigt werden, dass dem CDKL5-Protein beim Wachstum und der Entwicklung von Neuronen eine wichtige Rolle zukommt und Mutationen im *CDKL5*-Gen zu Störungen in der neurologischen Entwicklung führen. Neuere Untersuchungen suggerieren eine Beteiligung bestimmter Neurosteroiden an der Regulation der neurologischen Schäden, die bei Patienten mit CDD beobachtet werden [35, 36]. Diese neuen Erkenntnisse in der Funktion des CDKL5-Proteins zeigen das Potenzial von Neurosteroiden, die funktional vergleichbar mit Ganaxolon sind, als zielgerichtete Therapien bei CDD [35].

Zusammenfassend entfaltet Ganaxolon seine antikonvulsive Wirkung über die allosterische Bindung an synaptische und extrasynaptische inhibitorische GABA_A-Rezeptoren im ZNS. Dadurch verbessert Ganaxolon eines der Hauptsymptome der CDD, d. h. die bei betroffenen Kindern typischerweise ab einem Alter von wenigen Monaten auftretenden und mit konventionellen Therapien überwiegend nicht kontrollierbaren schweren epileptischen Anfälle. Zudem könnte Ganaxolon auch eine neuroprotektive Wirkung haben und so den durch die CDD-Erkrankung bedingten Störungen in der neuronalen Reifung und Entwicklung entgegenwirken.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	ja	26.07.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 entsprechen den Angaben der Fachinformation von Ztalmy[®] mit Stand 15.01.2026 [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel und die Angaben zum Zulassungsstatus wurden der Fachinformation von Ganaxolon (Ztalmy®) entnommen [1].

Die Angaben zum Wirkmechanismus wurden der Fachinformation und dem Zulassungsdossier von Ganaxolon (Ztalmy®) entnommen sowie Publikationen, die dem pharmazeutischen Unternehmen bereits vorlagen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Immedica Pharma AB (2023): ZTALMY 50 mg/ml. Suspension zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: 15.01.2026 [Zugriff: 21.05.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Carter RB, Wood PL, Wieland S, Hawkinson JE, Belevi D, Lambert JJ, et al. (1997): Characterization of the anticonvulsant properties of ganaxolone (CCD 1042; 3alpha-hydroxy-3beta-methyl-5alpha-pregnan-20-one), a selective, high-affinity, steroid modulator of the gamma-aminobutyric acid(A) receptor. J Pharmacol Exp Ther; 280(3):1284–95.
3. Reddy DS, Rogawski MA (2010): Ganaxolone suppression of behavioral and electrographic seizures in the mouse amygdala kindling model. Epilepsy Res; 89(2-3):254–60.
4. Chuang SH, Reddy DS (2018): 3beta-Methyl-Neurosteroid Analogs Are Preferential Positive Allosteric Modulators and Direct Activators of Extrasynaptic delta-Subunit

- gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptors in the Hippocampus Dentate Gyrus Subfield. *J Pharmacol Exp Ther*; 365(3):583–601.
5. Brickley SG, Mody I (2012): Extrasynaptic GABA(A) receptors: their function in the CNS and implications for disease. *Neuron*; 73(1):23–34.
 6. Jakimiec M, Paprocka J, Smigiel R (2020): CDKL5 Deficiency Disorder-A Complex Epileptic Encephalopathy. *Brain Sci*; 10(2):107.
 7. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, Friend KL, McKenzie OL, Archer H, et al. (2004): Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet*; 75(6):1079–93.
 8. Rusconi L, Salvatoni L, Giudici L, Bertani I, Kilstup-Nielsen C, Broccoli V, et al. (2008): CDKL5 expression is modulated during neuronal development and its subcellular distribution is tightly regulated by the C-terminal tail. *J Biol Chem*; 283(44):30101–11.
 9. Zhu YC, Xiong ZQ (2019): Molecular and Synaptic Bases of CDKL5 Disorder. *Dev Neurobiol*; 79(1):8–19.
 10. Katayama S, Sueyoshi N, Inazu T, Kameshita I (2020): Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 (CDKL5): Possible Cellular Signalling Targets and Involvement in CDKL5 Deficiency Disorder. *Neural Plast*; 2020:6970190.
 11. Carouge D, Host L, Aunis D, Zwiller J, Anglard P (2010): CDKL5 is a brain MeCP2 target gene regulated by DNA methylation. *Neurobiol Dis*; 38(3):414–24.
 12. Kameshita I, Sekiguchi M, Hamasaki D, Sugiyama Y, Hatano N, Suetake I, et al. (2008): Cyclin-dependent kinase-like 5 binds and phosphorylates DNA methyltransferase 1. *Biochem Biophys Res Commun*; 377(4):1162–7.
 13. Olson HE, Demarest ST, Pestana-Knight EM, Swanson LC, Iqbal S, Lal D, et al. (2019): Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder: Clinical Review. *Pediatr Neurol*; 97:18–25.
 14. Bahi-Buisson N, Bienvenu T (2012): CDKL5-Related Disorders: From Clinical Description to Molecular Genetics. *Mol Syndromol*; 2(3-5):137–52.
 15. Fuchs C, Trazzi S, Torricella R, Viggiano R, De Franceschi M, Amendola E, et al. (2014): Loss of CDKL5 impairs survival and dendritic growth of newborn neurons by altering AKT/GSK-3 β signaling. *Neurobiol Dis*; 70(100):53–68.
 16. Bahi-Buisson N, Kaminska A, Boddaert N, Rio M, Afenjar A, Gerard M, et al. (2008): The three stages of epilepsy in patients with CDKL5 mutations. *Epilepsia*; 49(6):1027–37.
 17. Frullanti E, Papa FT, Grillo E, Clarke A, Ben-Zeev B, Pineda M, et al. (2019): Analysis of the Phenotypes in the Rett Networked Database. *Int J Genomics*; 2019:6956934.
 18. Mangatt M, Wong K, Anderson B, Epstein A, Hodgetts S, Leonard H, et al. (2016): Prevalence and onset of comorbidities in the CDKL5 disorder differ from Rett syndrome. *Orphanet J Rare Dis*; 11:39.
 19. Joshi R, Tripathi M, Gupta P, Gulati S, Gupta YK (2017): Adverse effects & drug load of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: Monotherapy versus polytherapy. *Indian J Med Res*; 145(3):317–26.
 20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2019): Single Technology Appraisal Cannabidiol for adjuvant treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome [ID1308] Committee Papers. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-7017627422>.

21. Müller A, Helbig I, Jansen C, Bast T, Guerrini R, Jähn J, et al. (2016): Retrospective evaluation of low long-term efficacy of antiepileptic drugs and ketogenic diet in 39 patients with CDKL5-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*; 20(1):147–51.
22. Kalscheuer VM, Tao J, Donnelly A, Hollway G, Schwinger E, Kübart S, et al. (2003): Disruption of the serine/threonine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet*; 72(6):1401–11.
23. Fehr S, Wilson M, Downs J, Williams S, Murgia A, Sartori S, et al. (2013): The CDKL5 disorder is an independent clinical entity associated with early-onset encephalopathy. *Eur J Hum Genet*; 21(3):266–73.
24. Lyden P, Shin C, Jackson-Friedman C, Hassid S, Chong A (2000): Effect of ganaxolone in a rodent model of cerebral hematoma. *Stroke*; 31(1):169–75.
25. Belelli D, Lambert JJ (2005): Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA(A) receptor. *Nat Rev Neurosci*; 6(7):565–75.
26. Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE (2021): GABA(A) receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *J Genet Eng Biotechnol*; 19(1):123.
27. Campo-Soria C, Chang Y, Weiss DS (2006): Mechanism of action of benzodiazepines on GABAA receptors. *Br J Pharmacol*; 148(7):984–90.
28. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (1991): Sabril® 500 mg Filmtabletten. Sabril® Beutel.; Fachinformation. Stand: September 2025 [Zugriff: 10.05.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. AbZ-Pharma GmbH (2005): Valproat AbZ Retardtabletten; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 10.05.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. DESITIN Arzneimittel GmbH (2004): Luminal® Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 04.2023 [Zugriff: 10.05.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Carver CM, Reddy DS (2013): Neurosteroid interactions with synaptic and extrasynaptic GABA(A) receptors: regulation of subunit plasticity, phasic and tonic inhibition, and neuronal network excitability. *Psychopharmacology (Berl)*; 230(2):151–88.
32. Belelli D, Herd MB, Mitchell EA, Peden DR, Vardy AW, Gentet L, et al. (2006): Neuroactive steroids and inhibitory neurotransmission: mechanisms of action and physiological relevance. *Neuroscience*; 138(3):821–9.
33. Reddy DS, Rogawski MA (2000): Enhanced anticonvulsant activity of ganaxolone after neurosteroid withdrawal in a rat model of catamenial epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther*; 294(3):909–15.
34. Reddy DS, Rogawski MA (2000): Chronic treatment with the neuroactive steroid ganaxolone in the rat induces anticonvulsant tolerance to diazepam but not to itself. *J Pharmacol Exp Ther*; 295(3):1241–8.
35. Barbiero I, Peroni D, Siniscalchi P, Rusconi L, Tramarin M, De Rosa R, et al. (2020): Pregnenolone and pregnenolone-methyl-ether rescue neuronal defects caused by dysfunctional CLIP170 in a neuronal model of CDKL5 Deficiency Disorder. *Neuropharmacology*; 164:107897.
36. Barbiero I, Peroni D, Tramarin M, Chandola C, Rusconi L, Landsberger N, et al. (2017): The neurosteroid pregnenolone reverts microtubule derangement induced by the loss of a functional CDKL5-IQGAP1 complex. *Hum Mol Genet*; 26(18):3520–30.