

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ganaxolon (Ztalmy®)

Immedica Pharma Germany GmbH

Modul 3 A

*Zusatzbehandlung von CDD-induzierten epileptischen
Anfällen bei Patienten ab 2 Jahren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	82
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	83

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	84
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der gleichzeitig verschriebenen Antikonvulsiva bei CDD-Patienten.....	26
Tabelle 3-2: Übersicht der identifizierten Studien mit Angaben zur Inzidenz der CDD (orientierende Literaturrecherche).....	32
Tabelle 3-3: Berechnung der CDD-Prävalenz aus der Inzidenz und der Mortalitätsrate im Verlauf der Zeit	34
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-5: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-6: Entwicklung der Anzahl prävalenter Patienten mit CDD innerhalb der nächsten 5 Jahre basierend auf der Bevölkerungsvorausberechnung	41
Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2031	41
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-12: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels	60
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	61
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	62
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	63
Tabelle 3-17: Empfohlenes Ganaxolon Titrationsschema für Patienten mit einem Körpergewicht bis einschließlich 28 kg	69
Tabelle 3-18: Empfohlenes Ganaxolon Titrationsschema für Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 28 kg	69
Tabelle 3-19: Ganaxolon Titrationsschema für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einem Körpergewicht bis einschließlich 28 kg	71
Tabelle 3-20: Ganaxolon Titrationsschema für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einem Körpergewicht von mehr als 28 kg.....	71

Tabelle 3-21: Im Zusammenhang mit Ganaxolon in klinischen Studien bei Patienten mit CDD berichtete Nebenwirkungen	76
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR.....	79
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	82
Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	86

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Entwicklung der stationären G40.4-Diagnosen in Deutschland für die Jahre 2013 bis 2024 [93-102]	40
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMHV	Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AUC	Area Under the Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CANDID	Clinical Assessment of NeuroDevelopmental Measures In CDD
CDD	Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder
CDKL5	Cyclin-dependent kinase-like 5
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DDI	Drug-drug Interaction
DEE	Developmental and Epileptic Encephalopathy
DGfE	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalographie
EG	Europäische Gemeinschaft
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EPAR	European Public Assessment Report
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.
EURAP	European and International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy
EVAS	Einheitliches Verzeichnis aller Statistiken des Bundes und der Länder
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE-Bund	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
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
GENESIS	Gemeinsames neues statistisches Informationssystem
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GNX	Ganaxolon
HAS	Haute Autorité de Santé
ICD	International Classification of Diseases
ICDD	International CDKL5 Disorder Database
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
LPFV	Last patient first visit
LPI	Last patient in
MAH	Marketing Authorization Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MeCP2	DNA-Methyltransferase 1 und Methyl-CpG-Binding Protein 2
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MRT	Magnetresonanztomographie
PCDH19	Protocadherin-19-Gen
PoC	Proof of Concept
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMAD3	Mothers against decapentaplegic homolog 3
SmPC	Summary of Product Characteristics

Abkürzung	Bedeutung
STK9	Serin-Threonin Kinase 9
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy
UGT	UDP-Glucuronosyltransferasen
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
VNS	Vagus-Nerv-Stimulation
WoE	Weight of Evidence
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

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.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise 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 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

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 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation von Ganaxolon [1]:

„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 [2] am 13.11.2019 durch die Europäische Kommission den Status eines Orphan Drug erhalten (Designation-Nr. EU/3/19/2224) [3]. Dieser wurde am 26.05.2023 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (*Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) bestätigt [4]. 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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es hat kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern

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

Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Ganaxolon wurde der Fachinformation entnommen. Des Weiteren liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers Immedica Pharma Germany GmbH (im Folgenden: Immedica) aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zugrunde.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 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.

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. Europäisches Parlament (1999): Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). [Zugriff: 13.05.2026]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20090807&from=NL>.
3. European Medicines Agency (EMA) (2020): Public summary of opinion on orphan designation: Ganaxolone for the treatment of CDKL5 deficiency disorder. [Zugriff: 13.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/19/2224-public-summary-opinion-orphan-designation-ganaxolone-treatment-cdkl5-deficiency-disorder_en.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA) (2023): Orphan Maintenance Assessment Report. Ztalmy (ganaxolone) Treatment of CDKL5 deficiency disorder EU/3/19/2224. [Zugriff: 13.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/ztalmy-epar-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 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 Cyclin-abhängige Kinase-ähnliche 5(CDKL5)-Mangelerkrankung (CDD) ist eine genetisch bedingte epileptische Entwicklungsenzephalopathie (*Developmental and Epileptic Encephalopathy*, DEE), die durch Mutationen im *CDKL5*-Gen verursacht wird. Das *CDKL5*-Genprodukt (im Folgenden *CDKL5*) gehört zur Familie der Serin-Threonin-Kinasen und wird in verschiedenen Organen des menschlichen Körpers (u. a. im Gehirn) exprimiert [1]. *CDKL5* ist essenziell für die neuronale Reifung sowie für die Entwicklung und Funktion des Gehirns [2-6]. Die genaue Funktion von *CDKL5* ist nicht abschließend geklärt, jedoch ist 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 bekannt [7-9]. Die mit CDD assoziierten Mutationen im *CDKL5*-Gen führen zu einem Mangel an funktionalem *CDKL5* oder zu funktionalen Einschränkungen der *CDKL5*-Aktivität in den Neuronen.

Der Mangel an funktionsfähigem *CDKL5* äußert sich in einem äußerst heterogenen klinischen Bild und ist durch ein breites Spektrum von Symptomen und Komorbiditäten gekennzeichnet, die mehrere Organsysteme betreffen. Zu den primären Symptomen bei CDD zählen früh einsetzende schwere epileptische Anfälle, erhebliche Entwicklungsstörungen einschließlich intellektueller und grobmotorischer Beeinträchtigungen, sowie Schlafstörungen, generalisierte Muskelhypotonie und kortikale Sehstörungen [2, 8]. Hinzu kommen eine Reihe weiterer Symptome, wie autistische Merkmale (z. B. reduzierte soziale Interaktionen und wenig Augenkontakt), Handstereotypien, vegetative Störungen sowie gastrointestinale und orthopädische Beschwerden [7]. CDD stellt eine erhebliche Belastung für die Betroffenen und ihre Angehörigen dar. Die Vielzahl und Schwere an Symptomen und Komorbiditäten erfordern eine lebenslange Behandlung sowie umfassende Pflege und Unterstützung der CDD-Patienten [10-13]. Insbesondere beeinträchtigen die häufigen und intensiven Anfälle, die mit CDD einhergehen, die psychomotorische und intellektuelle Entwicklung der Patienten, was schwerwiegende Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten, ihrer Angehörigen und an der Pflege und Versorgung beteiligten Personen mit sich bringt [14-17].

CDD ist erst seit ca. 10 Jahren als eigenständige Erkrankung anerkannt und wurde bis dahin aufgrund vergleichbarer klinischer Merkmale als Variante des Rett-Syndroms betrachtet. Im Jahr 2003 wurden erstmalig Mutationen des *CDKL5*-Gens bei zwei Mädchen mit schwerer geistiger Behinderung und früh einsetzenden epileptischen Anfällen beschrieben [18]. Derartige Mutationen konnten in der Folge auch bei weiteren Patienten nachgewiesen werden, bei denen zuvor aufgrund der Ähnlichkeit des Krankheitsbildes ein atypisches Rett-Syndrom diagnostiziert wurde [3, 19]. Das Verständnis der CDD beruhte anfangs auf kleinen Fallserien mit maximal 20 Patienten und entsprechend limitierten Informationen zum Krankheitsbild [10].

Heute ist CDD als genetisch eindeutig definierbare und nosologisch eigenständige Erkrankung etabliert. Die Diagnose erfolgt über den Nachweis pathogener Varianten im *CDKL5*-Gen, wodurch eine klare differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien möglich ist [2, 8]. Genetische Untersuchungen sind bei früh einsetzenden epileptischen Enzephalopathien inzwischen frühzeitig im diagnostischen Algorithmus verankert, wie aus den Empfehlungen der Kommission Epilepsie und Genetik der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) hervorgeht [20]. Perspektivisch ist mit einer deutlichen Erhöhung des Informationsstandes zu rechnen, z. B. durch die *International CDKL5 Disorder Database* (ICDD), die zu einer weiteren klinischen Charakterisierung und Präzisierung der diagnostischen Kriterien beiträgt und damit die stabile Abgrenzbarkeit der Patientenpopulation unterstützt [14, 15].

Derzeit existieren keine Therapien, die die zugrunde liegenden genetischen Ursachen von CDD adressieren können, weshalb der Fokus des therapeutischen Ansatzes auf der Symptomkontrolle liegt [2]. Insbesondere anfallshemmende Medikamente (Antikonvulsiva) spielen bei der Behandlung von CDD eine wichtige Rolle. Allerdings wurde keines der bisher verfügbaren Antikonvulsiva spezifisch für CDD entwickelt und zugelassen. Zudem ist die erzielte Anfallskontrolle häufig unzureichend und nicht dauerhaft. So können CDD-Patienten initial auf eine Therapie mit traditionellen Antikonvulsiva ansprechen, die Wirkung ist jedoch meist nur von kurzer Dauer, sodass typischerweise bei den meisten Patienten mit CDD eine persistierende und therapierefraktäre Epilepsie besteht [2, 10, 11] (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Ganaxolon ist ein Neurosteroid und das erste und derzeit einzige Arzneimittel, das zur Behandlung epileptischer Anfälle im Zusammenhang mit CDD zugelassen ist.

Pathophysiologie

Die Symptome der CDD sind auf verschiedene Mutationen des *CDKL5*-Gens – lokalisiert auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms – zurückzuführen, welche die Aktivität von *CDKL5* negativ beeinflussen. Dazu zählen unter anderem *Missense*-Mutationen² und *Frameshift*-Mutationen³. *Missense*-Mutationen treten am häufigsten auf, aber nur 27 % dieser Mutationen

² *Missense*-Mutationen sind durch einen Basenaustausch in der DNA gekennzeichnet. In der Folge wird eine andere Aminosäure in das kodierte Protein eingebaut. Dies kann die Funktion des Proteins beeinflussen.

³ *Frameshift*-Mutationen sind durch eine Verschiebung des Leserasters eines Gens auf der DNA gekennzeichnet. In der Folge werden ab dem Mutationsort andere Aminosäuren in das kodierte Protein eingebaut oder es kommt zu einem vorzeitigen Abbruch der Translation. Frameshift-Mutationen können die Funktion des Proteins erheblich beeinflussen.

sind pathogen oder wahrscheinlich pathogen [21]. Die häufigste pathogene Mutation (ca. 13 % aller betroffenen Patienten) ist eine *Frameshift*-Mutation durch Punktinsertion oder Deletion [2]. Bis heute wurden mehr als 265 pathogene Varianten des *CDKL5*-Gens beschrieben [2]. Pathogene *CDKL5*-Mutationen führen zu einer verringerten Menge an funktionalem *CDKL5* oder zu einer veränderten Proteinaktivität im Gehirn, wodurch es zu Störungen der Hirnentwicklung kommt.

CDKL5 gehört zur Familie der Serin-Threonin-Kinasen und wird in erster Linie in Neuronen im Gehirn exprimiert. Das Expressionsmuster von *CDKL5* ändert sich während der neuronalen Entwicklung, wobei die niedrigsten Konzentrationen während der pränatalen Phase vorliegen. Die höchsten Konzentrationen von *CDKL5* werden kurz nach der Geburt gemessen, etwa zu dem Zeitpunkt, zu dem typischerweise die ersten CDD-Symptome auftreten [4, 8]. Die molekulare Funktion von *CDKL5* ist nicht abschließend geklärt, allerdings haben präklinische Studien gezeigt, dass *CDKL5* an der Regulation mehrerer neurologischer Entwicklungsprozesse beteiligt ist. Darunter die neuronale Reifung und Migration, die Entwicklung dendritischer Dornen und die synaptische Plastizität [5]. Auf subzellulärer Ebene pendelt *CDKL5* in Abhängigkeit seines Phosphorylierungsstatus zwischen dem Zellkern und dem Zytoplasma hin und her und phosphoryliert Substrate, die an verschiedenen Signaltransduktionswegen beteiligt sind [4-6]. So spielt *CDKL5* bspw. eine Rolle bei der Regulation der Apoptose und der Genexpression im Zellkern, indem es das *Mothers against decapentaplegic homolog 3* (*SMAD3*) Protein sowie epigenetische Enzyme, die an der Chromatinremodellierung beteiligt sind, phosphoryliert. Darunter Histondeacetylase 4, DNA-Methyltransferase 1 und Methyl-CpG-Binding Protein 2 (*MeCP2*), dessen Mutationen mit dem Rett-Syndrom assoziiert sind [22]. Dies deutet auf einen gemeinsamen Signaltransduktionsweg von *CDKL5* und *MeCP2* hin, was die klinischen Ähnlichkeiten der beiden Erkrankungen erklären könnte [3]. Im Zytoplasma phosphoryliert *CDKL5* eine Reihe von Targets, die an der Synapsenbildung, der Neurotransmission und der Mikrotubuli-Stabilisierung beteiligt sind [6].

CDKL5 spielt eine Schlüsselrolle in der CDD-Pathogenese, was in tierexperimentellen Studien gezeigt wurde: Die Wiederherstellung von funktionalem *CDKL5* in *CDKL5-Knockout*-Mäusen führt dazu, dass verschiedene phänotypische und verhaltensbezogene Merkmale, die typisch für CDD sind, behoben werden können [23]. In *CDKL5-Knockout*-Mäusen beeinträchtigt die Deletion von *CDKL5* insbesondere den Aufbau des Gamma-Amino-Buttersäure (GABA)-ergen Kleinhirnnetzwerks, was zu den mit *CDKL5*-Mutationen verbundenen motorischen Symptomen führt [24]. Eine solche Funktionsstörung kann auch zur Entstehung von Krampfanfällen beitragen [25].

Mutationen im *CDKL5*-Gen, die im Zusammenhang mit CDD beobachtet werden, treten zumeist in der Genregion auf, welche für die katalytische Kinasedomäne des *CDKL5*-Proteins kodiert. Aus diesem Grund wird angenommen, dass eine verminderte Enzymaktivität der *CDKL5*-Kinase ursächlich für die Krankheitsmanifestation ist [6]. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die Lokalisation der Mutation im *CDKL5*-Protein den Schweregrad der Erkrankung beeinflusst; Mutationen innerhalb der katalytischen Domäne scheinen insgesamt zu einem schwereren Krankheitsbild mit früherem Anfallsbeginn zu führen [26]. Bei den

meisten Patienten mit CDD sind *de-novo*-Mutationen im *CDKL5*-Gen ursächlich für die Krankheitsgenese; es wurden jedoch auch Fälle beschrieben, die auf ein Keimbahnmosaik eines Elternteils zurückgeführt werden konnten [2]. Etwa 8,8 % der Krankheitsfälle basieren auf Mosaikvarianten dieser Art, bei denen das mutierte Gen an die Kinder vererbt wurde [27]. Daher kann eine genetische Beratung oder eine erweiterte Pränataldiagnostik für Paare, die bereits ein Kind mit CDD haben und deren Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist, sinnvoll sein [2].

Diagnostik

Die frühen und häufigen epileptischen Anfälle führen bei CDD-Patienten zu gravierenden und irreversiblen motorischen und geistigen Entwicklungsstörungen, weshalb eine frühzeitige Diagnose besonders wichtig für die adäquate Betreuung und Behandlung der Betroffenen ist. Dementsprechend empfiehlt die Kommission Epilepsie und Genetik der DGfE genetische Untersuchungen bei früh einsetzenden epileptischen Enzephalopathien frühzeitig und parallel zu konventionellen diagnostischen Maßnahmen [20]. Die Diagnosestellung bei CDD erfolgt typischerweise bei Patienten mit früh einsetzender Epilepsie, die in der Regel innerhalb der ersten 6 Lebensmonate nach einer unauffälligen perinatalen Phase auftritt [8, 12]. Die diagnostischen Mindestkriterien für CDD sind (i) eine pathogene oder wahrscheinlich pathogene Variante des *CDKL5*-Gens, (ii) motorische und kognitive Entwicklungsverzögerungen sowie (iii) früh einsetzende epileptische Anfälle [8, 28]. Die diagnostische Abklärung beruht auf der Bewertung der früh einsetzenden epileptischen Anfälle, der Multisystemsymptome und der Anamnese, sowie auf dem Vorhandensein dysmorpher Merkmale des Gesichts, der Gliedmaßen und der Hände, die bei der Unterscheidung von anderen früh einsetzenden Enzephalopathien hilfreich sein können [8, 10]. Im Rahmen der Untersuchung werden eine Magnetresonanztomographie (MRT) und eine Elektroenzephalographie (EEG) durchgeführt. Diagnostische Auffälligkeiten im MRT sind jedoch nicht spezifisch für CDD und können nicht allein als Grundlage für die Diagnose oder Prognose verwendet werden [2]. Im Gegensatz dazu ist das EEG im Frühstadium der Krankheit trotz häufiger Krampfanfälle in der Regel unauffällig und zeigt erst in späteren Stadien Anomalien [29, 30]. Die CDD-Diagnose wird mithilfe molekulargenetischer und zytogenetischer Tests auf *CDKL5*-Mutationen oder einen Multigen-Panel-Test für früh einsetzende Epilepsie bestätigt [31, 32]. Aufgrund der starken genetischen Heterogenität kommen hierbei insbesondere Multigenanalysen, wie Panel- bzw. Exomsequenzierung, zum Einsatz [33]. Eine Mutation des *CDKL5*-Gens wird bei 8–16 % der weiblichen Personen mit früh einsetzender Epilepsie diagnostiziert [26, 34, 35]. Bei weiblichen Personen mit früh einsetzenden Anfällen in Kombination mit infantilen Spasmen liegt die *CDKL5*-Mutationsrate mit 28 % sogar noch höher [26].

Geschlechtsspezifische Besonderheiten

CDD wird durch Mutationen im *CDKL5*-Gen, welches auf dem X-Chromosom lokalisiert ist, verursacht und tritt bei weiblichen Personen etwa 4-mal häufiger auf als bei männlichen Personen [2]. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass eine *CDKL5*-Mutation bei männlichen Föten meist letal ist. Der Krankheitsverlauf kann bei männlichen Personen schwerer sein und bereits in der ersten oder zweiten Lebensdekade zum Tode führen [2]. Bei weiblichen

Betroffenen scheint die X-Inaktivierung einer der wichtigsten Faktoren zu sein, die den Schweregrad der Erkrankung bestimmen [36, 37]. Bei der X-Inaktivierung wird eines der beiden X-Chromosomen epigenetisch ganz oder weitestgehend stillgelegt, sodass die auf diesem Chromosom kodierten Gene größtenteils nicht mehr exprimiert werden. Diese Stilllegung des X-Chromosoms erfolgt in jeder Zelle zufällig kurz nach der Einnistung des Embryos in die Gebärmutter Schleimhaut, sodass die meisten weiblichen Personen genetische X-Mosaik aufweisen, d. h. in manchen Zellen ist das mütterliche X-Chromosom aktiv und in anderen Zellen das väterliche X-Chromosom [38, 39]. Bei weiblichen Betroffenen mit CDD kann die Erkrankung daher in Abhängigkeit vom prozentualen Anteil der Zellen mit aktivem, intaktem und Zellen mit aktivem, mutiertem *CDKL5*-Gen sowie der Gewebeverteilung unterschiedlich schwer ausgeprägt sein [37]. So konnte bei zwei Schwestern mit derselben nachgewiesenen *CDKL5*-Mutation ein unterschiedliches Krankheitsbild beobachtet werden [40]. Neben der X-Inaktivierung wird die phänotypische Manifestation der CDD vermutlich durch weitere epigenetische und umweltbedingte Faktoren beeinflusst [3, 41].

Altersspezifische Besonderheiten

CDD wird im frühen Kindesalter diagnostiziert, da die ersten epileptischen Anfälle für gewöhnlich innerhalb der ersten 6 Lebensmonate auftreten [8, 12]. Es handelt sich um eine chronische Erkrankung, bei der die Patienten in der Regel zeitlebens unter schweren epileptischen Anfällen, geistiger Beeinträchtigung und motorischen Defiziten leiden. Die durch die Anfälle verursachten Schäden sind zu einem großen Teil irreversibel, ein autonomes Leben ist für Patienten mit CDD nicht möglich.

Krankheitsbild

Refraktäre Epilepsie

Epileptische Anfälle sind in der Regel das erste Symptom, das bei Patienten mit CDD auftritt. Bei 90 % bzw. 96,9 % der Betroffenen treten die ersten Anfälle bereits in den ersten 3 bzw. 6 Lebensmonaten auf, wobei die epileptischen Anfälle am häufigsten in der sechsten Lebenswoche beginnen [2, 8, 12]. Lediglich bei 1,74 % aller Patienten treten keine epileptischen Anfälle auf [2]. Der Großteil der Patienten (69,3 %) erleidet täglich Anfälle; hierbei schwankt die Anzahl zwischen einem und 21 Anfällen, mit einem Durchschnitt von 2 Anfällen pro Tag [12, 42]. Die Patienten leiden dabei unter einem oder mehreren verschiedenen Anfallstypen, einschließlich tonisch-klonischer, atonischer, klonischer, tonischer, myoklonischer und fokaler Anfälle sowie Absencen und infantilen Spasmen [43]. Zu Beginn der Erkrankung leiden betroffene Kinder unter früher Epilepsie mit häufigen tonischen Anfällen (allgemeine Versteifung der Muskulatur) und infantilen Spasmen (plötzliches Hochreißen der gebeugten Arme, Vorwärtsbeugen des Rumpfes, Strecken der Beine) ohne pathologische EEG-Aktivität, die in eine epileptische Enzephalopathie mit infantilen Spasmen und pathologischer EEG-Aktivität (Hypsarrhythmie) übergeht und sich schließlich als späte resistente multifokale und myoklonische Epilepsie (schnelle muskuläre Kontraktionen) manifestiert [29, 30]. Durchschnittlich treten bei CDD-Patienten in jedem Stadium der Erkrankung 2,8 Anfallstypen auf, wobei schwere motorische Anfälle (d. h. epileptische Krämpfe) am häufigsten sind [30, 44]. In

späteren Stadien tritt dann häufig eine komplexe Anfallssemiologie auf, mit einem einzigartigen Muster hypermotorisch-tonischer Krampfsequenzen [29]. Die häufigen und variablen Anfälle stellen nach der globalen Entwicklungsstörung für Patienten mit CDD die größte Belastung dar und beeinträchtigen die psychomotorische und intellektuelle Entwicklung der jungen CDD-Patienten erheblich. Die epileptischen Anfälle gehen zudem häufig mit Krankenhausaufenthalten einher [45]. Eine Studie, die sich mit der Hospitalisierung von CDD-Patienten beschäftigte zeigt, dass CDD-Patienten bezogen auf ihre Lebensspanne im Median 3-mal stationär aufgenommen werden (Spanne: 0–70 stationäre Aufenthalte) [45]. Dabei haben Säuglinge das höchste Risiko für stationäre Aufenthalte, welches mit zunehmendem Alter abnimmt [45]. Darüber hinaus scheint zudem ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der eingenommenen Antikonvulsiva und dem Risiko für eine Hospitalisierung zu bestehen. So ging eine umfangreiche lebenslange Exposition mit Antikonvulsiva (6 oder mehr Medikamente) mit höheren Raten anfallsbezogener stationärer Behandlungen einher [45]. Stationäre Aufnahmen aufgrund anderer CDD-assoziiierter Symptome erfolgen seltener.

Die epileptischen Anfälle sind bei 84–95 % der CDD-Patienten nicht adäquat mit traditionellen Antikonvulsiva kontrollierbar [11, 12]. Zu Beginn einer Therapie mit einem Antikonvulsivum erleben viele Patienten zwar eine Phase der Anfallsfreiheit; diese ist jedoch häufig nur von kurzer Dauer [43]. Daher wird oft die Kombination verschiedener Antikonvulsiva erforderlich, auch wenn dadurch das Risiko für Nebenwirkungen steigt [46]. Die Behandlung eines jeden Patienten sollte individuell so vorgenommen werden, dass die Anfallshäufigkeit auf ein Minimum reduziert wird. Häufige und intensive behandlungsrefraktäre, epileptische Anfälle sind lebensbedrohlich und führen bei unzureichender Behandlung zu langfristigen und irreversiblen Folgen [47, 48]. So kann es unter anderem zu einer Verschlechterung der epileptischen Enzephalopathie kommen, welche mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [49].

Nicht-epileptische Symptomatik der CDD

Neben früh einsetzenden und therapierefraktären epileptischen Anfällen, treten verschiedene nicht-epileptische Symptome bei Patienten mit CDD auf. Dazu zählen bei allen Patienten schwerwiegende Entwicklungsverzögerungen, welche die körperlichen, kognitiven, kommunikativen und verhaltensbezogenen Fähigkeiten der Betroffenen beeinträchtigen und die durch epileptische Anfälle zusätzlich verschlechtert werden. Der Intelligenzquotient von CDD-Patienten bleibt dabei unter 40 [11]. Die psychomotorischen Beeinträchtigungen betreffen hauptsächlich die Sprache und die Feinmotorik [7]. So ist die Fähigkeit zu greifen bei CDD-Patienten stark beeinträchtigt und die Kommunikation findet größtenteils durch Symbole, Gesten, Mimik und Lautäußerungen statt [50, 51]. Nur 16 % der Patienten können im Alter von 7 Jahren einzelne Wörter sprechen [51]. Lediglich eine Minderheit der Patienten erreicht Meilensteine der Entwicklung wie die Fähigkeit selbstständig zu stehen und zu gehen, zu klettern, zu sprechen und die Hände zu benutzen [10, 13, 42, 44, 52]. Außerdem kommt es bei 30–75 % der Patienten zu Rückschritten in der Entwicklung [10, 11, 44, 52]. Der Verlust der erworbenen Meilensteine bei CDD bezieht sich dabei im Allgemeinen auf kommunikative Fähigkeiten und manuelle Geschicklichkeit [50].

Zu den häufigsten nicht-epileptischen Symptomen bei CDD-Patienten gehören des Weiteren die generalisierte Muskelhypotonie, die bei nahezu 100 % aller CDD-Patienten auftritt [2, 52] sowie Ernährungsprobleme (97,4 %) [11], kortikale Sehstörungen (80 %) [2, 52] und Handstereotypien (85,7 %) [11]. Nahezu alle CDD-Patienten haben Probleme mit der Nahrungsaufnahme; nur eine Minderheit aller Patienten (5,3 %) ist in der Lage, selbstständig zu essen und zu trinken [12]. Häufig benötigen CDD-Patienten deshalb entsprechend Unterstützung, einschließlich Ernährungstherapie, Eindickung von Flüssigkeiten und Gastrostomiesonden [53]. Ein Großteil der CDD-Patienten (86,7 %) entwickelt im Verlauf der Erkrankung eine Reihe von Magen-Darm-Beschwerden, darunter Verstopfung, Reflux, Luftschlucken und gastrointestinale Probleme, die eine Gastrostomie erfordern [53]. Etwa 20,7 % der Patienten werden ausschließlich und dauerhaft enteral (über eine Gastrostomiesonde oder eine nasogastrale Sonde) ernährt [12]. Kortikale Sehstörungen manifestieren sich als fehlende visuelle Fixierung, was dazu führt, dass betroffene Patienten Objekten mit den Augen nicht folgen können und häufig den direkten Blickkontakt meiden (tritt bei ca. 53,8 % aller CDD-Patienten auf) [54]. Handstereotypien bei CDD-Patienten äußern sich z. B. durch das Kneten, Reiben oder Klatschen der Hände [2, 7].

Darüber hinaus leiden viele CDD-Patienten unter orthopädischen Komplikationen, insbesondere Skoliose betrifft etwa 68,5 % der Patienten bis zum 10. Lebensjahr [12]. Zu den weiteren gängigen Symptomen bei CDD zählen Schlafstörungen und respiratorische Störungen. Schlafstörungen betreffen 86,5 % der Patienten, wobei insbesondere Ein- und Durchschlafstörungen sowie nächtliches Zähneknirschen vermehrt beobachtet werden [12]. Störungen der Atmung (32,5 % der CDD-Patienten) äußern sich vornehmlich als Luftanhalten oder Hyperventilieren und können einen lebensbedrohlichen Zustand darstellen [12].

Klassifikation (Schweregrade der CDD)

Der Schweregrad der CDD ist variabel und reicht von leichteren bis zu sehr schweren Formen der entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathie. Grundsätzlich handelt es sich bei der CDD um eine sehr schwerwiegende Erkrankung, relativ milde Verlaufsformen sind sehr selten und stellen ebenfalls eine schwere Erkrankung dar [2]. Betroffene mit einer milden Form von CDD können ohne Hilfe gehen, einfache Sätze sprechen und ihre epileptischen Anfälle sind medikamentös kontrollierbar. Bei schweren Formen der CDD treten epileptische Anfälle auf, welche sich nicht mit Antikonvulsiva therapieren lassen. Zudem führt eine schwere Verlaufsform der CDD zu Mikrozephalie, mentaler und psychomotorischer Retardierung, generalisierter Muskelhypotonie und kortikalen Sehstörungen [2]. Obwohl bei CDD milde und schwere Formen unterschieden werden, handelt es sich um ein kontinuierliches Spektrum und es existieren gegenwärtig keine allgemeingültigen Kriterien zur Einteilung der Krankheits schwere.

Natürlicher Verlauf

Die Prognose der Patienten mit CDD ist ungünstig. Die Betroffenen leiden zeitlebens unter schweren epileptischen Anfällen, geistiger Beeinträchtigung und motorischen Defiziten. Die genaue Lebenserwartung der Patienten ist unbekannt. Da CDD zunächst als atypische Form des Rett-Syndroms betrachtet wurde und eine sehr seltene genetische Erkrankung ist, liegen keine

spezifischen Daten zum langfristigen natürlichen Verlauf vor. Die Abschätzung der Lebenserwartung wird durch die bestehende Unterdiagnose bei erwachsenen Patienten aufgrund fehlender diagnostischer Möglichkeiten in der Vergangenheit erschwert. Bei anderen schwerwiegenden, epileptischen Erkrankungen wie dem Dravet- und dem Rett-Syndrom konnte allerdings eine erhöhte Mortalität in der Kindheit und im jungen Erwachsenenalter beobachtet werden [55, 56]. Aufgrund des ähnlichen Krankheitsbildes ist eine vergleichbar hohe Mortalität auch bei Patienten mit CDD anzunehmen. Generell sind Epilepsiepatienten Zeit ihres Lebens einem dauerhaft erhöhten Sterberisiko ausgesetzt. Dies gilt insbesondere für die ersten 2 Jahre nach der Diagnose, wobei Patienten mit persistierenden Anfällen ein höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu anfallsfreien Patienten aufweisen [57, 58]. Dabei sind 35–50 % der epilepsiebedingten Todesfälle auf einen *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* (SUDEP) zurückzuführen [59, 60]. Auch für Patienten mit CDD, die unter häufigen, schweren tonischen oder tonisch-klonischen Anfällen leiden, wird ein deutlich erhöhtes Risiko für SUDEP angenommen [2, 8].

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation ergibt sich aus der Fachinformation 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 [61].“

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 [61]. Patienten, die vor ihrem 18. Lebensjahr mit Ganaxolon behandelt 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.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung 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.

Hohe Krankheitslast und eingeschränkte Lebensqualität bei Patienten mit CDD

CDD beeinträchtigt massiv die Lebensqualität und den Alltag von CDD-Patienten und ihren Familien. Die Krankheit manifestiert sich bereits im frühen Kindesalter anhand schwerwiegender Symptome, darunter früh einsetzende schwere, therapierefraktäre epileptische Anfälle, generalisierte Muskelhypotonie, psychomotorische Entwicklungsstörungen, geistige Behinderung, kortikale Sehstörungen, autistische Merkmale (z. B. reduzierte soziale Interaktionen und wenig Augenkontakt), Handstereotypien, vegetative Störungen sowie gastrointestinale und orthopädische Beschwerden [2, 7].

Eine Umfrage unter Eltern bzw. Betreuungspersonen von Patienten mit CDD ergab, dass neben der globalen Entwicklungsverzögerung, insbesondere die wiederkehrenden schweren motorischen Anfälle als das am stärksten belastende Symptom wahrgenommen werden [16]. In einer internationalen Studie, in der die Lebensqualität von 129 Kindern mit CDD anhand des *Quality of Life Inventory – Disability* (QI-Disability) Fragebogens erhoben wurde, der speziell für Kinder und Jugendliche mit geistiger Behinderung entwickelt worden ist, zeigte sich ein klarer Trend: Je höher die Anfallshäufigkeit war, desto niedriger wurde die Lebensqualität insgesamt bewertet [15]. Zudem steht die Höhe der Anfallsfrequenz vermutlich in direkter Verbindung mit der Entwicklungsbeeinträchtigung von Kindern mit CDD: Patienten, die zu Beginn ihrer Erkrankung 5 oder mehr Anfälle pro Tag erlitten, wiesen im Laufe der Zeit eine schlechtere Entwicklung auf als Patienten, deren anfängliche Anfallslast bei weniger als 5 Anfällen pro Tag lag [14]. Dabei korrelierte eine schlechtere Entwicklung mit einer geringeren Lebensqualität. Eine neuere Untersuchung mit Kindern die an Tuberöser Sklerose leiden zeigte zudem, dass eine präventive Anfallsvermeidung in einem Alter von unter 2 Jahren gegebenenfalls dazu beiträgt, dass Kinder seltener unter neuronal bedingten Entwicklungsstörungen leiden [62]. Folglich ist eine frühe und schnelle Kontrolle der Anfallshäufigkeit und -intensität schon bereits während der CDD-Diagnosefindung essenziell, um die Entwicklung der betroffenen Kinder nicht zusätzlich zu beeinträchtigen. Die häufigen und intensiven Anfälle erfordern oftmals eine Therapie mit mehreren Antikonvulsiva, was die Behandlung komplex macht und häufig mit unerwünschten Nebenwirkungen – insbesondere im Bereich der psychischen Gesundheit – einhergeht [2, 13]. Zudem haben CDD-Patienten, die bisher 3 oder mehr der konventionellen

Antikonvulsiva einnehmen, eine schlechtere Lebensqualität als Patienten, die eine Monotherapie oder keine antikonvulsive Therapie erhalten [15].

Neben den schweren motorischen Anfällen haben insbesondere funktionelle Beeinträchtigungen, einschließlich der mangelnden Fähigkeit zu sitzen, die Hände zu benutzen und zu kommunizieren, die größten negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten mit CDD [15]. CDD-Patienten sind darüber hinaus stark in ihrer körperlichen und mentalen Gesundheit beeinträchtigt. So kann der Großteil aller Patienten nicht ohne Hilfe stehen und ist nicht in der Lage, Gebärdensprache oder gesprochene Sprache zu verstehen oder anzuwenden [15]. Gleichzeitig leiden CDD-Patienten häufig an mäßigen bis schweren Schlafproblemen und Atemnot, was die körperliche Gesundheit und Lebensqualität dieser Patienten noch weiter einschränkt. Auch hinsichtlich der psychischen Gesundheit sind CDD-Patienten häufig beeinträchtigt und zeigen vermehrt soziale Vermeidung, depressive Stimmungen und hyperaktives Verhalten [15]. Die schwere Symptomatik der CDD lässt ein autonomes Leben der betroffenen Patienten nicht zu, sie sind während ihres gesamten Lebens auf die Hilfe und Pflege von Eltern und Betreuern angewiesen und leben gleichzeitig häufig in sozialer Isolation. Zudem ist – wie bereits erörtert – das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit CDD erhöht [55, 56].

Zur Krankheitslast von CDD-Patienten kommt darüber hinaus eine zweite, oft übersehene Last hinzu, die betroffene Eltern und Pflegepersonen tragen müssen. In einer systematischen Auswertung wurden die indirekten Kosten und psychischen Auswirkungen bei Pflegepersonen von Kindern mit Entwicklungs-epileptischen Enzephalopathien – zu denen auch die CDD gehört – untersucht [63]. Pflegepersonen berichten regelmäßig von chronischem Stress, ausgelöst durch die Unvorhersehbarkeit der Anfälle und die ständige Sorge um das Wohlergehen des Kindes. Häufig treten depressive Symptome, Angstzustände und Schlafstörungen auf; einige entwickeln sogar posttraumatische Belastungsreaktionen. Die dauerhafte Wachsamkeit, die medizinische Komplexität und die fehlenden Erholungsphasen greifen tief in die psychische Stabilität ein [63]. Diese psychischen Herausforderungen gehen mit erheblichen indirekten wirtschaftlichen Folgen einher. Viele Eltern reduzieren ihre Arbeitszeit oder verlassen den Beruf ganz, um die Pflege sicherzustellen. Dadurch entstehen Produktivitätsverluste, Einkommenseinbußen und wiederkehrende Fehlzeiten, verstärkt durch häufige Arzt- und Therapietermine [63].

Zusammenfassend leiden CDD-Patienten unter einer hohen Krankheitslast, einer verminderten Lebensqualität sowie einem erhöhtem Mortalitätsrisiko. Aufgrund der Schwere der Erkrankung in Kombination mit der unzureichenden Wirksamkeit verfügbarer Antikonvulsiva besteht für Patienten mit CDD ein hoher therapeutischer Bedarf nach einem Arzneimittel, das die Anfallshäufigkeit und -intensität schnell und spürbar sowie langfristig reduziert, das Risiko für und die Angst vor SUDEP senken kann und dadurch potenziell auch die Lebensqualität von CDD-Patienten und ihren Pflegepersonen verbessern kann. Im Folgenden werden die verfügbaren therapeutischen Optionen zur Behandlung von epileptischen Anfällen bei Patienten mit CDD beschrieben. Es wird erläutert, weshalb diese therapeutischen Maßnahmen im vorliegenden Anwendungsgebiet unzureichend sind.

Therapieansatz und -ziele

Gegenwärtig gibt es keine Therapieoptionen, die die zugrunde liegenden genetischen Ursachen der CDD kausal adressieren können [2]. Der therapeutische Ansatz bei Patienten mit CDD zielt deshalb in erster Linie auf die Symptomkontrolle ab – primär auf die Reduktion der Anfallshäufigkeit und -intensität. Zusätzlich ist die adäquate Behandlung weiterer Symptome (einschließlich Schlaf-, Verhaltens-, Bewegungs- und Schluckstörungen) angezeigt. Zu den weiteren Therapiezielen gehören die Reduktion des Mortalitätsrisikos der Patienten, welches durch die unkontrollierten Anfälle und deren Folgen erhöht ist, sowie die Verbesserung der Lebensqualität. Die Behandlung mit Ganaxolon zielt insbesondere auf das primäre Therapieziel bei CDD ab: die spürbare und nachhaltige Reduktion epileptischer Anfälle bei zugleich günstigem Nebenwirkungsprofil.

Medikamentöse Behandlungsoptionen zur Therapie der epileptischen Anfälle

Antikonvulsive Medikamente stellen die wichtigste pharmakologische Therapieoption für die Behandlung von epileptischen Anfällen, auch im Zusammenhang mit CDD, dar. Die Behandlung mit Antikonvulsiva zielt darauf ab, die Anfälle zu kontrollieren, einem Fortschreiten der Behinderung entgegenzuwirken und die Entwicklungsmöglichkeiten der Patienten zu verbessern [2]. Dabei wird eine Vielzahl von verschiedenen antikonvulsiven Wirkstoffen eingesetzt. Allerdings ist keines der derzeit verfügbaren Antikonvulsiva spezifisch für die Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit CDD zugelassen. Alle verfügbaren Antikonvulsiva zeigen eine ähnliche, begrenzte und oft nur kurzfristige Wirksamkeit bei Patienten mit CDD [43, 64]; ein etabliertes Therapieregime existiert für diese Patienten daher nicht. Infolgedessen erfolgt die Behandlung der epileptischen Anfälle in der Regel patientenindividuell, basierend auf dem jeweiligen Anfallstyp sowie entsprechenden EEG-Befunden [2].

CDD ist eine sehr seltene genetische Erkrankung, die erst seit kurzem als eigene Krankheitsentität betrachtet wird [10]. Aus diesem Grund liegen keine spezifischen, evidenzbasierten deutschen oder europäischen Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit CDD vor. In Frankreich hat das *Haute Autorité de Santé* (HAS) in Zusammenarbeit mit dem Referenzzentrum für geistige Behinderung seltener Ursache und seltene Epilepsien kürzlich eine nationale Leitlinie für die pharmakologische Behandlung von Patienten mit CDD veröffentlicht [28]. Die HAS-Leitlinie empfiehlt, dass die Art der Behandlung sich nach der Anfallsart richten sollte, die hauptsächlich von den Eltern bzw. Betreuern der betroffenen CDD-Patienten berichtet wird. Bei früh einsetzenden epileptischen Krämpfen, die mit CDD assoziiert sind, wird das Antikonvulsivum Vigabatrin als Erstlinientherapie empfohlen. Im Falle von persistierenden epileptischen Krämpfen mit zunehmendem Alter wird empfohlen, dass die Entscheidung über die Art der Weiterbehandlung einem Spezialisten – unter Berücksichtigung der Anfallsart sowie der vorliegenden EEG-Anomalien – obliegt. Bei generalisierten Anfällen im Zusammenhang mit CDD werden verschiedene antikonvulsive Wirkstoffe in der Leitlinie genannt, die zur Behandlung eingesetzt werden können, darunter Felbamat, Clobazam, Valproat-Natrium, Lamotrigin und Zonisamid. Sollten generalisierte Anfälle über die zweite Therapielinie hinaus persistieren, wird auch hier empfohlen, die weitere Behandlung und Nachsorge einem in der Epileptologie erfahrenen Kinderneurologen zu übertragen [28].

Im Juni 2020 wurde eine internationale Konsensempfehlung zur Beurteilung und Behandlung von Patienten mit CDD veröffentlicht, die auf der Einschätzung eines multidisziplinären Gremiums, bestehend aus klinischen und forschenden Experten, basiert [65]. Es konnte keine konsenterte Empfehlung für die Erstlinientherapie bei CDD getroffen werden, aber in Übereinstimmung mit der HAS-Leitlinie wurde auch hier Vigabatrin am häufigsten genannt [65]. Zusätzlich wurde die Anwendung von Steroiden, ggf. in Kombination mit Vigabatrin, als Erstlinientherapie genannt. Auch bei den auf die Erstlinientherapie folgenden Therapieoptionen lag kein Konsens vor; allerdings wurden auch hier primär Steroide, Vigabatrin oder eine Kombination aus beiden genannt. Bemerkenswerterweise sprach das Gremium eine einstimmige Empfehlung für den Einsatz von Ganaxolon bei der Behandlung von epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit CDD aus [65]. Darüber hinaus geht aus europäischen sowie amerikanischen klinischen Übersichten und Studien hervor, dass Levetiracetam, Topiramat, Clobazam, Vigabatrin, Valproinsäure, Lamotrigin, Phenobarbital, Felbamat und Zonisamid zu den häufig eingesetzten Antikonvulsiva bei epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit CDD zählen [2, 64, 66]. Des Weiteren können Cannabisderivate zur Behandlung von epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit CDD eingesetzt werden [66, 67]. Genau wie alle anderen verfügbaren Antikonvulsiva sind Cannabisderivate nicht explizit zur Behandlung von epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit CDD zugelassen.

Die genannten, bisher verfügbaren Antikonvulsiva stellen zwar die primäre Behandlung bei epileptischen Anfällen dar, können jedoch bei CDD-Patienten regelhaft keine adäquate und langfristige Kontrolle der Anfallshäufigkeit gewährleisten. Studien haben gezeigt, dass CDD-assoziierte Anfälle nicht oder lediglich vorübergehend auf die Behandlung mit Antikonvulsiva ansprechen und oft schnell therapierefraktär werden [2, 11, 42, 64, 66]. In einer Studie von Olson *et al.* konnte nur bei 5 bis 36 % der Patienten ein über 3 Monate andauerndes Ansprechen (definiert als Reduktion um mindestens 50 % bei mindestens einem Anfallstyp) auf eine Therapie mit Antikonvulsiva gezeigt werden [66]. Hingegen trat bei 44 % der Patienten eine Verschlimmerung der Anfälle unter antikonvulsiver Therapie auf [66]. In einer retrospektiven Studie, in der das Ansprechen auf Antikonvulsiva bei 39 CDD-Patienten an 21 Zentren in Europa und den USA untersucht wurde, sprachen anfangs 87 % der Patienten für einige Wochen auf mindestens ein Antikonvulsivum an (definiert als Anfallsreduktion um ≥ 50 %). Die Ansprechraten nahmen jedoch bei den meisten Patienten im Laufe der Zeit ab: Nach 3 Monaten verringerte sich die Ansprechrate der Patienten auf 69 % und betrug nach 6 bzw. 12 Monaten nur noch 45 bzw. 24 % [64].

Aufgrund der eingeschränkten Wirksamkeit der etablierten Antikonvulsiva müssen CDD-Patienten in der Regel mit mehreren Medikamenten behandelt werden. Durchschnittlich werden Patienten mit CDD im Laufe ihres Lebens mit 6 verschiedenen Antikonvulsiva behandelt (Spanne: 0–18) [66]. Angaben zur Anzahl der gleichzeitig verschriebenen Medikamente lassen sich aus zwei Studien entnehmen (siehe Tabelle 3-1) [13, 14].

Tabelle 3-1: Anzahl der gleichzeitig verschriebenen Antikonvulsiva bei CDD-Patienten

Anzahl der gleichzeitig verschriebenen Antikonvulsiva	Leonard <i>et al.</i> (2022) ⁽¹⁾ [14] N=143	Amin <i>et al.</i> (2017) [13] N=42 ⁽²⁾
0	7,0–9,1 %	4,8 %
1	13,3–19,6 %	31,0 %
2	32,9–33,6 %	38,1 %
3	27,3 %	21,4 %
4	9,8–15,4 %	4,8 %
≥ 5	2,1–2,8 %	-
⁽¹⁾ In der Publikation von Leonard <i>et al.</i> wird die Anzahl der gleichzeitig verschriebenen Medikamente zu 2 Zeitpunkten angegeben, sodass sich die dargestellten Spannen ergeben. Der Anteil von Patienten, die 3 Antikonvulsiva erhielten, war zu beiden Zeitpunkten identisch. ⁽²⁾ In der Studie von Amin <i>et al.</i> 2017 wurden insgesamt 44 CDD-Patienten eingeschlossen. Angaben zur Medikation mit Antikonvulsiva waren jedoch nur für 42 Patienten verfügbar.		

Beide Studien zeigen, dass die Mehrheit aller CDD-Patienten gleichzeitig mit 2 verschiedenen Antikonvulsiva behandelt wurde [13, 14]. Eine antikonvulsive Begleittherapie mit einem oder 3 verschiedenen Wirkstoffen wurde ebenfalls häufig berichtet. Therapien mit 4 oder mehr Antikonvulsiva wurden bei Leonard *et al.* insgesamt bei 11,9–18,2 % der Patienten beschrieben, wohingegen bei Amin *et al.* nur 4,8 % der Patienten mit 4 Antikonvulsiva behandelt wurden. Der berichtete Anteil der Patienten ohne jegliche antikonvulsive medikamentöse Therapie war in beiden Studien gering (4,8 % bzw. 7,0–9,1 %). Damit übereinstimmend wurde in einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit zum klinischen Profil und zur Behandlung von CDD-Patienten berichtet, dass nur etwa 11 % der Patienten keine Therapie mit Antikonvulsiva benötigen, 16 % der Patienten mit einem Medikament behandelt werden, 28 % der Patienten mit 2 Medikamenten, 29,5 % mit 3 Medikamenten, 14 % mit 4 Medikamenten und 1,5 % der Patienten mit 5 Medikamenten [2].

Bei den meisten Patienten mit CDD ist eine Therapie mit mehreren Medikamenten erforderlich. Auf eine möglichst gute Anfallskontrolle kann nicht verzichtet werden, auch wenn viele der häufig verwendeten Antikonvulsiva (z. B. Valproat, Lamotrigin, Vigabatrin) mit zum Teil schweren unerwünschten Nebenwirkungen verbunden sind, darunter neurologische, psychiatrische und gastrointestinale Beschwerden sowie Hautausschläge [68]. Darüber hinaus wird das Risiko für Nebenwirkungen zusätzlich erhöht, wenn mehrere Arzneimittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen kombiniert werden. In einer prospektiven Studie mit 180 Kindern, deren Epilepsie mit einem oder mehreren Antikonvulsiva behandelt wurde, traten bei 60 % der Patienten, die eine Therapie mit mehreren Arzneimitteln erhielten, unerwünschte Nebenwirkungen auf, darunter Verhaltensprobleme und Schläfrigkeit [69]. Als Folge der eingeschränkten Wirksamkeit vieler Antikonvulsiva und dem Fehlen spezifischer klinischer Leitlinien zur Behandlung der CDD gestaltet sich die Behandlung für die betroffenen Patienten häufig komplex und erfordert häufige Therapieanpassungen.

Trotz des hohen Therapiebedarfs kann es sein, dass einzelne Patienten mit CDD und epileptischen Anfällen keine antikonvulsive Medikation erhalten. Mögliche Gründe hierfür sind die

ausschließliche Therapie mit nicht medikamentösen Behandlungsoptionen bzw. der eventuell bestehende Wunsch der Eltern nach einer Behandlung ohne Antikonvulsiva, da die verfügbaren Antikonvulsiva über eine äußerst begrenzte Wirksamkeit verfügen und zeitgleich die Patienten bereits im sehr jungen Lebensalter zum Teil schweren Nebenwirkungen aussetzen.

Nicht medikamentöse Behandlungsoptionen zur Therapie der epileptischen Anfälle

Neben der Therapie mit Antikonvulsiva kommen verschiedene nicht medikamentöse Behandlungsoptionen zur Reduktion der epileptischen Anfälle bei Patienten mit CDD infrage. Dazu zählen diätische Maßnahmen, eine Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) und eine Kallosotomie.

Ketogene Diäten werden bei etwa 15–20 % der Patienten mit CDD eingesetzt [2, 15]. Der Effekt einer ketogenen Diät variiert von Patient zu Patient, und die Durchführung ist aufgrund des restriktiven Ernährungsplans und der möglichen Nebenwirkungen eine große Herausforderung für die Patienten und die betreuenden Personen [70]. Patienten mit CDD zeigen ein deutlich schlechteres Ansprechen auf eine ketogene Diät im Vergleich zu Patienten mit anderen epileptischen Enzephalopathien. In einer Studie, die auch 10 Patienten mit CDD einschloss, sprach kein CDD-Patient auf die ketogene Diät an (Ansprechen war definiert als Anfallsreduktion um mindestens 90 %) [71]. Eine andere Studie mit 204 CDD-Patienten zeigte, dass etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patienten (51 %) im Laufe ihres bisherigen Lebens eine ketogene Diät ausprobiert hatten [72]. Durchschnittlich behielten die Patienten die ketogene Diät für 17 Monate bei. Bei 2 Drittel der Patienten führte die ketogene Diät anfangs zu einer Veränderung der Anfallsaktivität, wobei es sich dabei in 88 % der Fälle um eine Verbesserung handelte [72]. Trotz des guten Ansprechens zu Beginn der Diät, nahm die Anfallshäufigkeit bei den meisten Patienten im Laufe der Zeit wieder zu. Auch traten bei 31,7 % der Patienten während der Diät Nebenwirkungen auf, darunter Magen-Darm-Beschwerden und Nierensteine. Nur etwa ein Drittel (32 %) behielt die Diät bei, wobei mangelnde langfristige Wirksamkeit der Hauptgrund für die Beendigung der Diät war [72].

Bei der VNS und der Kallosotomie handelt es sich um invasive Methoden zur Behandlung der Epilepsie, welche bei Patienten mit CDD nur selten eingesetzt werden [2]. Dennoch kommt die VNS für CDD-Patienten grundsätzlich infrage, da sie in einer Untersuchung bei einem Teil der Patienten zu einer verbesserten Anfallskontrolle führte [73]. Nach der Implantation eines Vagus-Nerv-Stimulators muss die Behandlung mit Antikonvulsiva jedoch fortgesetzt werden. Gleichzeitig wird die Anzahl der benötigten Antikonvulsiva durch die VNS nicht reduziert, sodass es sich bei der VNS lediglich um eine ergänzende Therapieoption handelt [73]. Bei der Kallosotomie wird das *Corpus Callosum* durchtrennt, welches die beiden Gehirnhälften verbindet. Ziel der Operation ist es, die Ausbreitung der epileptischen Anfälle zu begrenzen. Die Kallosotomie wird palliativ bei Patienten mit schweren, therapierefraktären Epilepsien eingesetzt, bei denen eine gezielte Resektion des anfallsauslösenden Hirnareals nicht möglich ist [74]. Die gezielte Resektion eines anfallsauslösenden Hirnareals kommt bei Patienten mit CDD regelhaft nicht infrage, da bei CDD der Anfallsursprung im Gehirn oft unbekannt ist und es sich typischerweise um generalisierte Anfälle handelt. In der ICDD werden vereinzelt Patienten beschrieben, bei denen eine Kallosotomie zur Anfallsreduktion führte [2].

Hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf aufgrund limitierter Behandlungsoptionen

Derzeit gibt es im vorliegenden Anwendungsgebiet von Ganaxolon keine Arzneimittel oder nicht-medikamentöse Therapieoptionen, die spezifisch für die Behandlung von epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit CDD zugelassen sind. In Ermangelung spezifischer Behandlungsmöglichkeiten, werden Antikonvulsiva und diätische Maßnahmen zur Behandlung der CDD-assoziierten Anfälle eingesetzt. Diese sind jedoch nicht effektiv und/oder zeigen keine dauerhafte Wirkung. Die epileptischen Anfälle sind bei einem Großteil der Patienten (84 %) nicht mit den bisher verfügbaren Antikonvulsiva kontrollierbar [11]. Trotz der Behandlung mit antikonvulsiven Kombinationstherapien leiden CDD-Patienten daher weiterhin unter epileptischen Anfällen, die im Regelfall im Median zwei Mal täglich auftreten (siehe auch Abschnitt 3.2.1, Krankheitsbild). Zudem kann mit der Anzahl der gleichzeitig verabreichten konventionellen Antikonvulsiva das Risiko für Nebenwirkungen erhöht sein [46]. Einige Antikonvulsiva verursachen außerdem *Off-target*-Effekte und führen zu Toleranzbildung. Eine ketogene Diät führt bei einem nennenswerten Anteil der Patienten mit CDD zu einer anfänglichen Anfallsreduktion. Trotz der anfänglich guten Wirkung nimmt die Häufigkeit der Anfälle bei den meisten Patienten mit der Zeit jedoch wieder zu. CDD-Patienten stellen unter den genetisch bedingten epileptischen Enzephalopathien die Entität mit der geringsten Wirksamkeit der ketogenen Diät dar [71, 72]. Zudem treten häufig unerwünschte Nebenwirkungen (z. B. gastrointestinale Beschwerden oder Nierensteine) auf und die Einhaltung der strengen Diät ist eine Herausforderung für die Patienten und die betreuenden Personen. Als weitere nicht medikamentöse Behandlungsoptionen kommen die VNS und die Kallosotomie infrage. In beiden Fällen handelt es sich um operative Eingriffe, die als solche mit Risiken verbunden sind. Eine Kallosotomie wird lediglich vereinzelt palliativ eingesetzt, um die Anfallssymptomatik zu reduzieren. Die Implantation eines VNS kann die Anfallskontrolle verbessern, ersetzt aber nicht die medikamentöse Therapie mit Antikonvulsiva.

Die gegenwärtig verfügbaren medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsoptionen zur Therapie der epileptischen Anfälle im Zusammenhang mit CDD sind insgesamt unzureichend, um die Anfälle der Patienten effektiv und nachhaltig zu kontrollieren. Zudem sind die bisherigen Therapieoptionen mit teils schweren Nebenwirkungen verbunden oder es handelt sich um invasive Eingriffe. Es besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf nach einem wirksamen und gut verträglichen Wirkstoff, mit dem die Intensität und Häufigkeit der Anfälle langfristig reduziert werden kann. Der hohe ungedeckte therapeutische Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet wird durch den Orphan-Drug-Status von Ganaxolon unterstrichen, der im Rahmen der Zulassung durch den COMP bestätigt wurde [75]. Der ungedeckte therapeutische Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet resultierte zudem in der Genehmigung eines Härtefallprogramms für Ganaxolon durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Oktober 2022. Das Härtefallprogramm wurde nach der Zulassung mehrfach verlängert und wird bis zur Markteinführung durch Immedica fortgeführt [76]. Auch die Befragung von relevanten Patientenorganisationen durch die EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses von Ganaxolon ergab, dass neue Arzneimittel im Anwendungsgebiet der CDD dringend benötigt werden [77].

Ganaxolon deckt den ungedeckten therapeutischen Bedarf zur Behandlung von epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit CDD

Ganaxolon ist der erste Wirkstoff, der explizit zur Behandlung von CDD-induzierten epileptischen Anfällen zugelassen ist. Durch die spezifische Zulassung von Ganaxolon für Patienten mit CDD beruht auch die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit erstmals auf Studien mit dieser besonderen Patientengruppe. Ganaxolon verfügt über einen neuartigen Wirkmechanismus, der sich deutlich von dem traditioneller Antikonvulsiva unterscheidet. Während klassische Substanzen, wie Benzodiazepine, über die γ -Untereinheit ausschließlich synaptische GABA_A-Rezeptoren (bestehend aus α - und γ -Untereinheiten) modulieren, bindet Ganaxolon an eine eigenständige Neurosteroid-Bindestelle der α -Untereinheit der GABA_A-Rezeptoren. Dadurch wird die GABA-vermittelte Aktivität sowohl an synaptischen als auch an extrasynaptischen GABA_A-Rezeptoren (bestehend aus α - und δ -Untereinheiten) verstärkt (vgl. auch Modul 2) [78-80]. Diese zusätzliche Modulation extrasynaptischer Rezeptoren durch Ganaxolon erweitert das Wirkprofil und kann – im Gegensatz zur Behandlung mit konventionellen Antikonvulsiva – zu einem anhaltend stabilen Therapieansprechen auch bei langfristiger Anwendung beitragen [80-82].

Patienten mit CDD-induzierten epileptischen Anfällen sind eine schwer zu behandelnde Patientenpopulation. Die Erkrankung ist durch eine hohe Anfallslast gekennzeichnet und bestehende antikonvulsive Therapien führen häufig nicht zu einem ausreichenden und dauerhaften Ansprechen. Ganaxolon ist die erste wirksame und langfristige Behandlungsoption für Patienten mit CDD-assoziierten epileptischen Anfällen. Die Ergebnisse aus der zulassungsbegründenden Studie Marigold zeigen, dass Ganaxolon bei dieser therapieresistenten Patientengruppe zu einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Reduktion schwerer motorischer Anfälle führt. Während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase reduzierte sich die Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle unter Ganaxolon um etwa **30 %** gegenüber Baseline. Im Vergleich dazu betrug die Reduktion unter Placebo lediglich **6,5 %**. Darüber hinaus erreichten Patienten unter Ganaxolon eine höhere Anzahl an Tagen ohne schwere motorische Anfälle [83]. Die erzielten Effekte waren nachhaltig und konnten in der offenen Extensionsphase (OLE) der Studie Marigold bestätigt werden. Die mediane prozentuale Reduktion schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage unter Ganaxolon betrug nach etwa einem Jahr ca. **-30 %**, nach etwa zwei Jahren ca. **-45 %** und nach etwa drei Jahren ca. **-36 %** gegenüber Baseline [82]. Damit zeigt Ganaxolon nicht nur ein anhaltendes Therapieansprechen über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren, sondern auch eine gesteigerte Wirksamkeit über den Verlauf der Anwendung. Ganaxolon erfüllt damit das bisher nicht erreichte Therapieziel einer wirksamen und langfristigen Anfallsreduktion bei CDD-Patienten.

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 manischem/hyperaktivem Verhalten sowie einen positiven Trend bei der Verbesserung in obsessivem/zwanghaftem Verhalten und depressiver Stimmung. Diese Verbesserungen spiegelten sich auch positiv in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der CDD-Patienten wider. Neben der Anfallsreduktion

verbesserte Ganaxolon die Anfallsintensität und -dauer. Gleichzeitig wies Ganaxolon ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf. Die detaillierte Darstellung aller Studiendaten erfolgt in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers.

Darüber hinaus könnte Ganaxolon eine neuroprotektive Wirkung haben und die neuronale Reifung und Entwicklung, die bei CDD beeinträchtigt sind, verbessern (siehe auch Modul 2).

Ganaxolon trägt somit zu einer Verringerung der Morbidität und damit voraussichtlich auch zu einer Verringerung des Mortalitätsrisikos für CDD-Patienten bei. Gleichzeitig wird die Lebensqualität der Patienten verbessert. Im Gegensatz zu anderen Antikonvulsiva führt Ganaxolon deutlich seltener zur Toleranzbildung und es besteht nur ein geringes Risiko für *Off-Target*-Effekte. Die Behandlung der Anfallssymptomatik erfolgt zudem nicht invasiv. Insgesamt zeigt sich ein überzeugendes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Ganaxolon bei Patienten mit CDD, wodurch Ganaxolon die Krankheitslast der Patienten deutlich und spürbar reduziert. Das primäre Therapieziel bei CDD – die langfristige und effektive Reduktion der Anfallshäufigkeit und -intensität bei zugleich günstigem Nebenwirkungsprofil – wird durch Ganaxolon erreicht und der therapeutische Bedarf gedeckt. Dies entspricht auch der Einschätzung von Experten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die sich einig sind, dass Ganaxolon bei Epilepsie im Zusammenhang mit CDD eine adäquate Therapieoption darstellt und unbedingt angeboten werden sollte [65].

Ganaxolon erfüllt alle Kriterien gemäß § 2 Abs. 1 der Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen (AMHV). Entsprechend wurde ein Härtefallprogramm für Ganaxolon durch das BfArM im Oktober 2022 genehmigt. Dies zeigt, dass Ganaxolon bereits vor der Zulassung durch die EMA ein hoher therapeutischer Wert bei der Behandlung von Patienten mit CDD zugesprochen wurde. Das Härtefallprogramm wurde nach der Zulassung mehrfach verlängert und wird bis zur Markteinführung durch Immedica fortgeführt, was den Stellenwert von Ganaxolon in der Therapie CDD-assoziiierter Anfälle nochmals unterstreicht [76].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die CDD ist eine sehr seltene genetische Erkrankung und die Verfügbarkeit von Daten zur Prävalenz und Inzidenz der CDD ist sowohl für Deutschland als auch für den Rest der Welt sehr begrenzt. Zudem gibt es aktuell keinen gültigen und spezifischen ICD-10-GM-Code für

CDD, wodurch offizielle Datenquellen nicht oder nur sehr eingeschränkt nutzbar sind. Der dreistellige Verschlüsselungscode „G40.4: Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“ umfasst neben CDD eine Vielzahl von Anfallsarten und epileptischen Erkrankungen [84]. Aufgrund der fehlenden Spezifität und des hohen Risikos für eine Überschätzung der Fallzahlen kann der ICD-10-GM-Code G40.4 daher nicht zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der CDD herangezogen werden. Eine Kassendatenanalyse oder eine anderweitige Auswertung von Diagnosedaten kann folglich ebenfalls nicht durchgeführt werden, sodass im Folgenden in der Literatur identifizierte Angaben zu den epidemiologischen Kenngrößen verwendet wurden.

Epidemiologisches Modell

Zur Abschätzung der epidemiologischen Kennzahlen von CDD in Deutschland wurde eine orientierende Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt (Datum der Suche: 20.11.2025). Die Suchstrategie ist in Abschnitt 3.2.6 beschrieben. Mithilfe der orientierenden Literaturrecherche wurden 2 Publikationen identifiziert, die Angaben zur Geburtsprävalenz der CDD enthalten. Aufgrund der genetischen Ursache der Erkrankung entspricht die Geburtsprävalenz der Inzidenz der Erkrankung. Zur Prävalenz von CDD konnten keine Angaben ermittelt werden.

Die erste identifizierte Studie von Hector *et al.* stellt eine Analyse der ICDD dar, in der potenziell pathogene Varianten des *CDKL5*-Gens untersucht wurden [85]. Das Ziel war eine Abschätzung der Pathogenität der untersuchten Varianten. Gleichzeitig wurde die minimale Inzidenz der CDD im Erhebungszeitraum 1982–2014 geschätzt. Die erstmalige Abgrenzung der CDD von ähnlichen schwerwiegenden Epilepsien erfolgte im Jahr 2013. Im Zeitraum von 1982 bis 2013 konnte eine CDD folglich nicht diagnostiziert werden. Dementsprechend wurden aufgrund des Erhebungszeitraums von 1982 bis 2014 in der Studie von Hector *et al.* auch Patienten betrachtet, die zwar unter CDD litten, aber keine entsprechende Diagnose erhalten haben. Die Studie wurde deshalb nicht im epidemiologischen Modell zur Herleitung der Zielpopulation von Ganaxolon berücksichtigt, da von einer starken Unterschätzung der Geburtsprävalenz auszugehen ist, wie die Autoren selbst anmerken [85].

Bei der zweiten identifizierten Studie von Symonds *et al.* handelt es sich um eine prospektive epidemiologische Kohortenstudie im Erhebungszeitraum 2011–2016 [86]. Ziel dieser Studie war die Beschreibung der Häufigkeit und des phänotypischen Spektrums der häufigsten Epilepsien bei kleinen Kindern (bis zum 36. Lebensmonat), die auf die Mutation eines einzelnen Gens zurückzuführen sind. Zudem sollte der Anteil der Patienten berechnet werden, die für eine Präzisionstherapie infrage kommen. Da keine weiteren Publikationen zur Epidemiologie der CDD identifiziert wurden, wurden die Angaben aus der Studie von Symonds *et al.* als Grundlage für die Herleitung der Zielpopulation von Ganaxolon herangezogen.

Die Details der relevanten Studie Symonds *et al.* sind in der folgenden Tabelle 3-2 zusammengefasst.

Tabelle 3-2: Übersicht der identifizierten Studien mit Angaben zur Inzidenz der CDD (orientierende Literaturrecherche)

Studie	Design	Land	Zeitraum	Berichtete Prävalenz	Berichtete Inzidenz / Geburtsprävalenz
Symonds <i>et al.</i> , 2019 [86]	Prospektive epidemiologische Kohortenstudie: Kinder mit Epilepsie, jünger als 36 Monate	Schottland	2011–2016	Keine Angabe	2,36/ 100.000 Lebendgeburten (95-%-KI: 0,81; 5,59)

Basierend auf der Studie von Symonds *et al.* trat CDD mit einer Inzidenz von 2,36 pro 100.000 Lebendgeburten im Erhebungszeitraum 2011–2016 auf. Ausgehend vom aktuellen verfügbaren Wert von 677.117 Lebendgeburten im Jahr 2024 [87], ergibt sich somit eine Anzahl von $677.117 \cdot (2,36/100.000) = 16$ **inzidenten Patienten** mit CDD für Deutschland im Jahr 2024.

Da keine Angaben zur Prävalenz identifiziert werden konnten, wurde die Prävalenz der CDD für das Jahr 2024 basierend auf der oben ermittelten Inzidenz sowie der Mortalitätsrate im entsprechenden Jahr hergeleitet. Dieses Vorgehen wurde bereits in den Nutzenbewertungsverfahren zu Vandetanib (Schilddrüsenkarzinom, Verfahrensnummern D-059 und D-738), Cabozantinib (Schilddrüsenkarzinom, Verfahrensnummer D-698) und Lenvatinib (Schilddrüsenkarzinom, Verfahrensnummern D-164 und D-428) zur Berechnung der Prävalenz bzw. der Zielpopulation genutzt und vom G-BA anerkannt. Es stellt in diesem Fall die bestverfügbare Evidenz zur Bestimmung der Prävalenz der CDD in Deutschland dar.

Die Berechnung der Prävalenz aus der Inzidenz erfordert eine Schätzung der Mortalitätsrate. Für Patienten mit CDD konnten keine Angaben zur Mortalität in der Literatur identifiziert werden. Ganaxolon ist als Zusatzbehandlung von epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit CDD bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren angezeigt und kann bei Patienten ab 18 Jahren weiter angewendet werden [61]. Für die Berechnung der Prävalenz wird daher die Mortalitätsrate der deutschen Gesamtbevölkerung herangezogen, die im Jahr 2024 bei gerundet 1,21 % lag [88].

Für Patienten mit schwerwiegenden epileptischen Erkrankungen wurde eine im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erhöhte Mortalitätsrate beschrieben. In der Literatur finden sich Angaben zur Mortalität von Patienten im Kindes- und Jugendalter, die am Dravet- oder am Rett-Syndrom leiden. Im Nutzenbewertungsdossier zu Cannabidiol (Dravet-Syndrom, Verfahrensnummer D-595) hat der pharmazeutische Unternehmer eine erhöhte Mortalität von 18 % bis zum Erreichen des Erwachsenenalters herangezogen [55]. Bei Patienten mit Rett-Syndrom ist die Mortalität mit 22,4 % bis zum 20. Lebensjahr ebenfalls erhöht [56]. Vereinfacht beträgt die Mortalität bei schweren epileptischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter somit ca. 1 % pro Jahr (18–22,4 % aufgeteilt auf 18–20 Lebensjahre [55, 56]). Zur Mortalitätsrate bei erwachsenen Patienten mit schweren epileptischen Erkrankungen konnte lediglich eine Angabe in der Literatur identifiziert werden. Für Patienten mit Rett-Syndrom wird in einer Quelle die Mortalität im Alter von 37 Jahren mit 40,2 % angegeben, d. h. mit einem Wert, der etwas höher liegt als der für Kinder und Jugendliche angenommene Wert von ca. 1 % pro Jahr [56]. Da es

insgesamt wenige Daten gibt und die Schätzungen sehr unsicher sind, erscheint eine vereinfachte Annahme von einer krankheitsspezifischen zusätzlichen Mortalitätsrate von 1 % pro Jahr über alle Altersgruppen gerechtfertigt. Daten zur Mortalität von Patienten mit Rett-Syndrom im höheren Lebensalter existieren nicht. Auch für erwachsene Patienten mit Dravet-Syndrom konnten keine konkreten Angaben zur Mortalität identifiziert werden. Da es sich beim Dravet- bzw. Rett-Syndrom um chronische Erkrankungen handelt, wird bei erwachsenen Patienten näherungsweise dieselbe im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erhöhte Mortalität wie im Kindes- und Jugendalter angenommen. Außerdem ist aufgrund des ähnlichen Krankheitsbildes von einer vergleichbar hohen Mortalität bei Patienten mit CDD und Patienten mit Dravet- bzw. Rett-Syndrom auszugehen.

Bei der Ermittlung der Mortalitätsrate für Patienten mit CDD wurden deshalb folgenden Annahmen getroffen:

- Die 1-Jahres-Mortalitätsrate der Gesamtbevölkerung für das Jahr 2024 liegt bei 1,21 %
- Aufgrund der beschriebenen erhöhten Mortalitätsrate bei Patienten mit schweren epileptischen Erkrankungen wird zusätzlich eine Mortalität von 1 % pro Jahr berücksichtigt.

Insgesamt wird somit für Patienten mit CDD eine Mortalitätsrate von 2,21 % pro Jahr angenommen und näherungsweise herangezogen.

Die Gesamtzahl der prävalenten Patienten kann über die Zeit aus der Anzahl der inzidenten Patienten und der Anzahl der verstorbenen Patienten pro Jahr berechnet werden. Um die Entwicklung der Prävalenz in Abhängigkeit der beiden Kennzahlen über die Zeit zu berechnen, wird folgende Formel verwendet:

$$P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) \times M$$

(I: Inzidenz, M: 1-Jahres-Mortalitätsrate, n: Anzahl der Jahre, P_n : Prävalenz nach n Jahren)

Bei der Berechnung steigt die Zahl der prävalenten Patienten Jahr für Jahr an, bis ein Plateau erreicht ist, an dem die Sterbefälle und Inzidenzfälle ein Gleichgewicht bilden. Für das erste Jahr der Berechnung wurde eine identische Anzahl an inzidenten und prävalenten Patienten angenommen. Zudem wurden eine konstante Überlebenswahrscheinlichkeit bzw. Mortalitätsrate und Neuerkrankungsrate angenommen. Durch Hochrechnung ergeben sich in den folgenden theoretischen Berechnungsjahren konstante Grenzwerte für die Prävalenz der CDD:

- Basierend auf 16 inzidenten Patienten und einer Mortalitätsrate von gerundet 2,21 %:

$$P_{303} = P_{302} + I - (P_{302} + I) \times M = 709 + 16 - (709 + 16) \times 0,0221 = 709$$

Das genaue Vorgehen zur Berechnung der Prävalenz der CDD basierend auf der Inzidenz und der Mortalitätsrate ist in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Berechnung der CDD-Prävalenz aus der Inzidenz und der Mortalitätsrate im Verlauf der Zeit

Jahr (n)	Inzidenz (I)	Prävalenz nach n Jahren (P_n)	Rechnung	Absoluter Wert (P_{n+1})
1	16	16	$P_1 = 16 + 16 - (16 + 16) \times 0,0221$	31
2	16	31	$P_2 = 31 + 16 - (31 + 16) \times 0,0221$	46
...	...	...	...	...
301	16	709	$P_{301} = 709 + 16 - (709 + 16) \times 0,0221$	709
...				
1000	16	709	$P_{1000} = 709 + 16 - (709 + 16) \times 0,0221$	709

Ausgehend von 16 inzidenten Patienten und einer Mortalitätsrate von gerundet 2,21 % ergibt sich eine Prävalenz von **709 Patienten mit CDD für das Jahr 2024**. Dies entspricht einer **Prävalenzrate von 0,84832 pro 100.000 Personen**, basierend auf der deutschen Gesamtbevölkerung von 83.577.140 Personen im Jahr 2024 [89].

Geschlechtsspezifische Besonderheiten

Wie im Abschnitt 3.2.2 dargestellt tritt CDD häufiger bei weiblichen Personen auf. Aufgrund der zugrunde liegenden Genetik sind weibliche Personen etwa 4-mal häufiger betroffen als männliche Personen [2]. Geschlechtsspezifische Angaben zur Inzidenz und Prävalenz konnten nicht identifiziert werden, es ist jedoch davon auszugehen, dass die 16 inzidenten Patienten pro Jahr mehr weibliche als männliche Patienten einschließen.

Diskussion der Herleitung von Prävalenz und Inzidenz der CDD

Es liegen insgesamt nur sehr wenige bevölkerungsbezogene epidemiologische Daten zur CDD vor, weshalb die obigen Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der CDD gewissen Unsicherheiten unterliegen. Bei CDD handelt es sich um eine sehr seltene genetische Erkrankung, die erst seit dem Jahr 2013 als eigenständige Krankheitsentität anerkannt ist [10]. Entsprechend ist davon auszugehen, dass durch die verbesserte Diagnostik in den Folgejahren nach 2013 ein Anstieg der Geburtsprävalenz stattgefunden hat. Die hier ermittelte Inzidenz könnte demnach unterschätzt sein. In die Studie von Symonds *et al.* [86] wurde lediglich eine begrenzte Anzahl von Patienten mit genetisch bedingten Epilepsien eingeschlossen (80 von insgesamt 333 Patienten). Dabei litten nur 4 der Patienten nachweislich unter CDD. Die niedrige Zahl führt dazu, dass eine unverzerrte Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung nicht möglich ist, dabei ist sowohl eine Unter- als auch eine Überschätzung möglich. Zudem ist unklar, wie hoch die Anzahl erwachsener Patienten mit CDD ist, da hierzu keine Informationen verfügbar sind. Die herangezogene Mortalitätsrate der deutschen Gesamtbevölkerung ist als Durchschnitt über alle Altersgruppen zu verstehen und die Mortalität ist dabei naturgemäß im hohen Lebensalter deutlich höher als im Kindes- und Jugendalter. Die hier dargestellten Angaben zu Inzidenz und Prävalenz entsprechen der bestverfügbaren Datengrundlage in Anbetracht der insgesamt

limitierten Datenlage zu den epidemiologischen Kenngrößen bei CDD. Eine kürzlich durchgeführte retrospektive US-Claims-Analyse auf Basis der *Komodo Healthcare Database* berichtet eine geschätzte CDD-Prävalenz von 2,75–4,13 pro 1 Million US-Bevölkerung für das Jahr 2024 [90]. Eingeschlossen wurden Patienten mit mindestens zwei CDD-Diagnoseclaims. Die Ergebnisse der Analyse sind jedoch nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Analyse vollständig auf US-amerikanischen Abrechnungsdaten basiert und damit ein anderes Versicherungs-, Kodier-, Erstattungs- und Versorgungssystem abbildet. Zudem erfasst die Analyse nur diagnostizierte Patienten, sodass die tatsächliche Prävalenz wahrscheinlich unterschätzt wird. Diese Unterschätzung könnte in den USA stärker ausgeprägt sein als in Deutschland, da der Zugang zu genetischer Testung in den USA stärker durch Versicherungsstatus und Erstattung limitiert sein kann, während in Deutschland bei früh beginnender Epilepsie genetische Diagnostik routinemäßig eingesetzt wird. Die Prävalenz bildet die Grundlage zur Herleitung der GKV-Zielpopulation. Das beschriebene Vorgehen stellt somit die bestmögliche Schätzung der minimalen und maximalen Anzahl an CDD-Patienten dar, die mit Ganaxolon behandelt werden können.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ganaxolon (Ztalmy®)	95–653	85–582

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden

können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Ganaxolon (Ztalmy®) ist für die Zusatzbehandlung von epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit CDD bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren angezeigt und kann bei Patienten ab 18 Jahren weiter angewendet werden [61].

Die Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation von Ganaxolon beruht auf vier aufeinander folgenden Schritten (A bis D), die in Tabelle 3-5 zusammengefasst sind und anschließend näher erläutert werden. Zudem wurden die Berechnungen zusätzlich in einer Excel-Datei zusammengefasst und diese Datei als Referenz in Modul 5 des vorliegenden Dossiers abgelegt [91].

Ausgangspunkt der Schätzung war die Bestimmung der Anzahl der prävalenten Patienten mit CDD in Deutschland. Hierfür wurde zunächst die in Abschnitt 3.2.3 bestimmte Anzahl der prävalenten CDD-Patienten, basierend auf der Inzidenz- und Mortalitätsrate, herangezogen (Schritt A). Danach wurde der Anteil der Patienten, die unter epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit CDD leiden, berücksichtigt (Schritt B). Anschließend folgte die Einschränkung auf Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren für die Berechnung der unteren Grenze der Zielpopulation (Schritt C). Da Ganaxolon gemäß Fachinformation auch bei Patienten im Alter von über 18 Jahren weiter angewendet werden kann, erfolgte für die Berechnung der oberen Grenze der Zielpopulation keine weitere Einschränkung hinsichtlich des Alters. Zuletzt wurde die Patientenpopulation auf Patienten eingeschränkt, die mit mindestens einem Antikonvulsivum behandelt werden (Schritt D).

Tabelle 3-5: Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation

Schritt		Quelle	Anteil der Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung
A	Prävalente Patienten mit CDD	Eigene Berechnungen auf Basis der publizierten Inzidenz [86] (S. 2308)	709
B	Prävalente Patienten mit CDD und epileptischen Anfällen (98,26 %) ⁽¹⁾	Publizierte Angabe zur Anfallshäufigkeit bei Patienten mit CDD [2] (S. 3)	697

Schritt		Quelle	Anteil der Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung
C	Prävalente Patienten mit CDD und epileptischen Anfällen im Alter von 2–17 Jahren (15,08 %)	Angaben des statistischen Bundesamtes [89]	105
	Prävalente Patienten mit CDD und epileptischen Anfällen ab 2 Jahren (98,36 %)		686
D	Prävalente Patienten mit CDD und epileptischen Anfällen ab 2 Jahren, die mit Antikonvulsiva behandelt werden (90,90–95,20 %) ⁽²⁾	Publizierte Angaben zur Behandlung mit Antikonvulsiva bei CDD [13, 14] (S. 356 und S. 131)	95–653
E	Prävalente Patienten mit CDD und epileptischen Anfällen ab 2 Jahren, die mit Antikonvulsiva behandelt werden in der GKV (89,2 %)	Eigene Berechnung auf Basis des Anteils der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung [89, 92]	85–582
⁽¹⁾ Prozentsatz beruht auf eigener Berechnung auf Basis der Angabe, dass epileptische Anfälle bei 1,74 % der Patienten nicht auftreten. ⁽²⁾ Der Prozentsatz von 90,90 % wurde auf die untere Grenze und der Prozentsatz von 95,20 % auf die obere Grenze der Zielpopulation aus Schritt C angewendet. CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder			

A. Prävalente Patienten mit CDD

Als Bezugsgröße wird die im vorangegangenen Abschnitt 3.2.3 bestimmte Prävalenz von 709 Patienten mit CDD in Deutschland im Jahr 2024 herangezogen. Bei der Berechnung der Prävalenz wurde eine im Vergleich zur gesunden Bevölkerung erhöhte Mortalitätsrate von ca. 1 % für Patienten mit schwerwiegenden epileptischen Anfällen berücksichtigt.

B. Prävalente Patienten mit CDD und epileptischen Anfällen

Ganaxolon wird bei Patienten mit epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit CDD eingesetzt. Deshalb erfolgte in Schritt B die Einschränkung auf Patienten, die unter Anfällen leiden. CDD ist gekennzeichnet durch früh einsetzende, therapierefraktäre epileptische Anfälle, weshalb lediglich bei 1,74 % der Patienten keine epileptischen Anfälle auftreten, sodass Ganaxolon zur Behandlung von 98,26 % aller prävalenten CDD-Patienten geeignet ist [2] (S. 3). Überträgt man diesen Prozentsatz auf die prävalenten Patienten aus Schritt A, ergibt sich daraus für das Jahr 2024 eine Anzahl von 697 prävalenten CDD-Patienten, die an epileptischen Anfällen leiden, in der deutschen Gesamtbevölkerung.

C. Prävalente Patienten mit CDD und epileptischen Anfällen ab einem Alter von 2 Jahren

Das Anwendungsgebiet von Ganaxolon umfasst Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren und kann gemäß Fachinformation bei Patienten ab 18 Jahren weiterverwendet werden. Aufgrund der guten und langfristigen Wirkung von Ganaxolon (vgl. Modul 4 A) ist davon auszugehen,

dass Patienten in der Regel auch über das 18. Lebensjahr hinaus mit Ganaxolon weiterbehandelt werden. Die tatsächliche Anzahl an erwachsenen Patienten, die mit Ganaxolon weiterbehandelt wird, kann jedoch nicht vorhergesagt werden. Um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen, wird die Zielpopulation von Ganaxolon mit einer Spanne angegeben. Für die Berechnung der unteren Grenze der Spanne der Zielpopulation von Ganaxolon wurden alle Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren herangezogen, während für die Berechnung der oberen Grenze alle Patienten ab einem Alter von 2 Jahren herangezogen wurden. Im Jahr 2024 lebten insgesamt 83.577.140 Menschen in Deutschland. Davon waren 82.202.820 Personen mindestens 2 Jahre alt, was einem Anteil an der Gesamtbevölkerung von gerundet 98,3 % entspricht [89]. Im Alter von 2 bis 17 Jahren waren insgesamt 12.600.722 Personen, was einem Anteil an der Gesamtbevölkerung von gerundet 15,08 % entspricht. Überträgt man diese prozentualen Anteile auf die prävalenten Patienten aus Schritt B, ergibt sich daraus eine Anzahl von 105 bis 686 prävalenten CDD-Patienten, die an epileptischen Anfällen leiden und älter als 2 Jahre sind.

D. Prävalente Patienten mit CDD und epileptischen Anfällen ab 2 Jahren, die mit Antikonvulsiva behandelt werden

Ganaxolon ist als Zusatzbehandlung zu einer bestehenden antikonvulsiven Therapie angezeigt. In Schritt D wird die Patientenpopulation deshalb auf Patienten eingeschränkt, die mit mindestens einem Antikonvulsivum behandelt werden. Etwa 4,8–9,1 % der Patienten mit CDD, die an epileptischen Anfällen leiden, erhalten keine medikamentöse antikonvulsive Therapie (siehe Tabelle 3-1) [13, 14]. Folglich werden 90,9–95,2 % der Patienten mit mindestens einem Antikonvulsivum behandelt. Für die Herleitung der Zielpopulation wird der geringere prozentuale Anteil von 90,9 % zur Berechnung der unteren Grenze der Spanne herangezogen, wohingegen die obere Grenze mit dem höheren prozentualen Anteil von 95,2 % berechnet wird. Es ergibt sich somit eine Anzahl von 95 bis 653 prävalenten CDD-Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren, die unter epileptischen Anfällen leiden und mit mindestens einem Antikonvulsivum behandelt werden.

Die obigen Angaben unterliegen gewissen Unsicherheiten. Die Limitationen der Herleitung der Prävalenz, basierend auf der Inzidenz und der Mortalitätsrate (Schritt A) wurden bereits in Abschnitt 3.2.3 thematisiert, sodass auf eine Wiederholung an dieser Stelle verzichtet wird. Die Datenlage zur CDD ist grundsätzlich stark limitiert. Aus diesem Grund stellen die zur Herleitung der Zielpopulation verwendeten prozentualen Anteile eine zusätzliche Unsicherheit dar. Dies betrifft sowohl den Anteil der Patienten mit epileptischen Anfällen (Schritt B) als auch den Anteil der Patienten, deren Anfälle mit Antikonvulsiva behandelt werden (Schritt D). Es sind nur eine Publikation (Schritt B) bzw. 2 Publikationen (Schritt D) mit den entsprechenden Angaben verfügbar. Darüber hinaus stellt die Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren eine mögliche Unterschätzung der Zielpopulation dar, da Patienten ab 18 Jahren mit Ganaxolon weiterbehandelt werden können. Aus diesem Grund wurde bei der Berechnung der oberen Grenze lediglich eine Einschränkung des Alters auf Patienten ab 2 Jahren vorgenommen. Dies kann jedoch zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen, da ein Behandlungsbeginn jenseits des 18. Lebensjahr nicht indiziert ist. Zudem kann die tatsächliche Mortalitätsrate für CDD-Patienten möglicherweise deutlich höher liegen als angenommen. Um diese Unsicherheiten zu adressieren, wird die Anzahl der Patienten in der

Zielpopulation als Spanne angegeben. Vor dem Hintergrund der stark limitierten Datenlage zur Epidemiologie der CDD, stellt die vorgenommene Schätzung die bestmögliche Angabe der minimalen und maximalen Anzahl an CDD-Patienten dar, die mit Ganaxolon behandelt werden können.

E. Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Bestimmung des Anteils der CDD-Patienten, die in der GKV versichert sind, wurde der Anteil an GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung basierend auf den Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) (abgerufen über die Seiten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, GBE-Bund) und des statistischen Bundesamtes berechnet [89, 92]. Im Jahr 2024 wurden zum Stichtag (01.07.) insgesamt 74.557.889 GKV-Versicherte erfasst. Der Anteil GKV-Versicherter in der deutschen Gesamtbevölkerung beträgt damit 89,2 %. Es ergibt sich eine Anzahl von **85 bis 582 CDD-Patienten in der Zielpopulation von Ganaxolon, die in der GKV versichert sind.**

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

CDD ist gekennzeichnet durch früh einsetzende, therapierefraktäre epileptische Anfälle und Entwicklungsstörungen und wird daher überwiegend in der frühen Kindheit diagnostiziert. Ursächlich sind verschiedene Mutationen des *CDKL5*-Gens, wobei eine familiäre Häufung äußerst selten auftritt und es sich in fast allen Fällen um *de-novo*-Mutationen handelt [2]. Es sind keine konkreten Faktoren bekannt, anhand derer sich eine Zu- oder eine Abnahme der Inzidenz begründen lässt. Aufgrund verbesserter molekulargenetischer Diagnostik ist von einer Zunahme der Patientenzahlen in den nächsten Jahren auszugehen, die allerdings nicht näher charakterisiert werden kann. Für die Entwicklung der GKV-Patientenzahlen sind dementsprechend hauptsächlich die Prävalenzrate und die Bevölkerungsentwicklung von Bedeutung.

Aufgrund des fehlenden spezifischen Verschlüsselungscodes kann die Entwicklung der CDD-Diagnosen im Zeitverlauf nicht mithilfe eines ICD-10-GM-Codes adressiert werden. Daher wird im Folgenden – trotz der bereits zuvor beschriebenen Unschärfe des ICD-10-GM-Codes G40.4 (Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome) – die Entwicklung der stationären G40.4-Diagnosen in Deutschland für die Jahre 2013 bis 2024 [93-101] visualisiert (Abbildung 3-1).

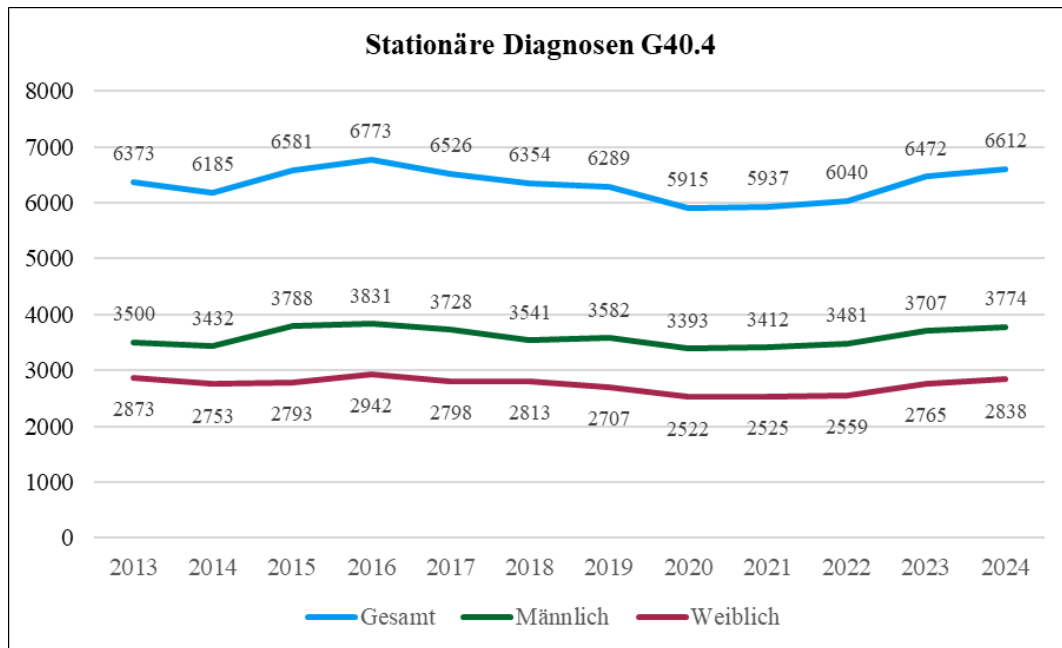


Abbildung 3-1: Entwicklung der stationären G40.4-Diagnosen in Deutschland für die Jahre 2013 bis 2024 [93-102]

Die Anzahl der stationären G40.4-Diagnosen über den betrachteten Zeitraum blieb weitestgehend konstant. Insgesamt wurde die Diagnose G40.4 – im Unterschied zu der Teilpopulation der Patienten mit CDD - häufiger bei männlichen Patienten als bei weiblichen Patienten gestellt.

Die Daten zu den stationären G40.4-Diagnosen sind nur eingeschränkt auf die vorliegende Indikation übertragbar. Im Gegensatz zur Geschlechtsverteilung aller stationären G40.4-Diagnosen, tritt CDD aufgrund der zugrunde liegenden Genetik häufiger bei weiblichen als bei männlichen Personen auf. Des Weiteren trägt – neben der Erfassung weiterer epileptischer Erkrankungen mit G40.4 – eine mögliche Verschiebung der Diagnosestellung zum ambulanten Bereich zur Unsicherheit dieser Daten bei.

Analog zur Entwicklung der stationären G40.4-Diagnosen wird im vorliegenden Dossier für CDD ebenfalls eine konstante Prävalenzrate angenommen. Nachfolgend ist in Tabelle 3-6 die erwartete Entwicklung der Prävalenz der CDD innerhalb der nächsten 5 Jahre dargestellt. Grundlage hierfür bilden die zuvor berechnete Prävalenzrate von 0,84832 pro 100.000 Personen sowie die Entwicklung der deutschen Gesamtbevölkerung nach der Hauptvariante 2 der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (G2L2W2, Basis: 31.12.2024) [103]. Hauptvariante 2 wurde gewählt, da hier moderate Annahmen für Geburtenrate, Lebenserwartung und Wanderungssaldo zugrunde gelegt werden.

Tabelle 3-6: Entwicklung der Anzahl prävalenter Patienten mit CDD innerhalb der nächsten 5 Jahre basierend auf der Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Gesamtbevölkerung ⁽¹⁾	Prävalenzrate ⁽²⁾	Prävalente CDD-Patienten in der Gesamtbevölkerung
2024	83.577.140	0,84832	709
2025	83.431.200	0,84832	708
2026	83.284.000	0,84832	707
2027	83.136.000	0,84832	705
2028	82.985.400	0,84832	704
2029	82.838.100	0,84832	703
2030	82.695.700	0,84832	702
2031	82.553.700	0,84832	700

⁽¹⁾ Der Bevölkerungsstand für die Jahre 2025–2030 basiert auf der Hauptvariante 2 („Moderate Entwicklung der Fertilität, Lebenserwartung und Wanderung“) der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2024 [103].

⁽²⁾ Die Prävalenzrate ergibt sich aus der Herleitung basierend auf der Inzidenz und der Mortalitätsrate (siehe auch Tabelle 3-3). Hierfür wurden die zuvor berechneten 709 prävalenten Patienten und der Bevölkerungsstand im Jahr 2024 herangezogen.

CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder

Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2031

Schritt		Anteil der Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung
A	Prävalente Patienten mit CDD	700
B	Prävalente Patienten mit CDD und epileptischen Anfällen (98,26 %) ⁽¹⁾	688
C	Prävalente Patienten mit CDD und epileptischen Anfällen im Alter von 2–17 Jahren (14,58 %) ⁽²⁾	100
	Prävalente Patienten mit CDD und epileptischen Anfällen ab 2 Jahren (98,36 %) ⁽²⁾	677
D	Prävalente Patienten mit CDD und epileptischen Anfällen ab 2 Jahren, die mit Antikonvulsiva behandelt werden (90,90–95,20 %) ⁽³⁾	91–645
E	Prävalente GKV-Patienten mit CDD und epileptischen Anfällen ab 2 Jahren, die mit Antikonvulsiva behandelt werden (89,2 %)	81–575

⁽¹⁾ Prozentsatz beruht auf eigener Berechnung auf Basis der Angabe, dass epileptische Anfälle bei 1,74 % der Patienten **nicht** auftreten.

⁽²⁾ Prozentsatz basiert auf der Hauptvariante 2 („Moderate Entwicklung der Fertilität, Lebenserwartung und Wanderung“) der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2024 [103].

⁽³⁾ Der Prozentsatz von 90,90 % wurde auf die untere Grenze und der Prozentsatz von 95,20 % auf die obere Grenze der Zielpopulation aus Schritt C angewendet.

⁽⁴⁾ Der Anteil der GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung wurde als stabil angenommen und der Prozentsatz von 89,2 % aus dem Jahr 2024 für die Vorausberechnung verwendet.

CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder

Basierend auf einer konstanten Prävalenzrate der CDD und den Daten der Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes ergibt sich für das Jahr 2031 eine prognostizierte Anzahl von 700 prävalenten CDD-Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung (vgl. Tabelle 3-6). Analog zur Herleitung der Zielpopulation im aktuellen Jahr, wurde die GKV-Zielpopulation für das Jahr 2031 in Tabelle 3-7 berechnet. Die Spanne der CDD-Patienten, die im Jahr 2031 potenziell für eine Therapie mit Ganaxolon infrage kommen und in der GKV versichert sind, beträgt **81–575 Patienten** (Tabelle 3-7).

Die geringere Anzahl an prävalenten Patienten im Jahr 2031 im Vergleich zum aktuellen Jahr beruht insbesondere auf der vorausberechneten Gesamtbevölkerung bei gleichbleibender Prävalenzrate. Beide Annahmen sind naturgemäß mit Unsicherheiten behaftet. Insbesondere die gleichbleibende Prävalenzrate der CDD könnte zu einer Unterschätzung der Zielpopulation von Ganaxolon führen. So erscheint eine Zunahme der Anzahl prävalenter Patienten aufgrund einer verbesserten Verfügbarkeit des genetischen Tests auf Mutationen des *CDKL5*-Gens und einer wahrscheinlichen Routinetestung von Kindern mit epileptischen Anfällen, die bereits in den ersten Lebensmonaten auftreten, plausibel. Belastbare Aussagen zur Entwicklung der Prävalenzrate lassen sich jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht treffen, da diesbezügliche Daten vollständig fehlen. Wie oben beschrieben wurde die Prävalenz basierend auf der Mortalitätsrate und publizierter Angaben zur Inzidenz hergeleitet, die ebenfalls mit signifikanten Unsicherheiten behaftet sind. Die verfügbaren Angaben zur Inzidenz basieren auf Daten aus sehr kleinen Patientenkollektiven [86]. Dadurch ist sowohl eine Über- als auch Unterschätzung der zukünftigen Patientenzahlen denkbar. Zudem wurde der Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung aus dem Jahr 2024 auf das Jahr 2031 übertragen, wodurch eine weitere geringfügige Unsicherheit vorliegt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ganaxolon (Ztalmy®)	Patienten im Alter von 2–17 Jahren sowie weiterbehandelte Patienten ab 18 Jahren mit CDD-induzierten epileptischen Anfällen	Erheblich	85–582
CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation von Ganaxolon. Eine weitere Aufteilung der Zielpopulation erfolgt nicht, da sich aus den in Modul 4 dargestellten Daten keine Hinweise auf einen zwischen Patientengruppen unterschiedlichen Zusatznutzen ergeben. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht damit den Angaben in Tabelle 3-4.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 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.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Zur Beschreibung des Krankheitsbildes wurde publizierte medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur verwendet. Alle Informationen zu den erwähnten antikonvulsiven Wirkstoffen stammen aus den zugehörigen Fachinformationen.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der CDD wurde eine orientierende bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Die Suche wurde am 20.11.2025 ohne zeitlichen Filter durchgeführt. Zur Identifikation der epidemiologischen Kenngrößen wurde die Recherchestrategie zugrunde gelegt, die der Methodik zur Identifizierung von epidemiologischen Angaben seltener Erkrankungen gemäß Orphanet entspricht [104]. Die Recherche basierte auf folgenden krankheitsspezifischen Suchbegriffen:

- cdkl5 deficiency disorder OR
- cdkl5 deficiency OR
- cdkl5 disorder OR
- cdkl5 encephalopathy OR
- cdkl5-related epilepsy OR
- cdkl5-related epileptic encephalopathy OR
- early infantile epileptic encephalopathy 2 OR
- cdkl5 AND seizure OR
- STK9

Außerdem wurden tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statistischen Bundesamtes zur Bestimmung der stationären G40.4-Diagnosen in Deutschland aus den Jahren 2013–2024 verwendet. Angaben zur deutschen Gesamtbevölkerung sowie Vorausberechnungen derselbigen stammen aus Quellen des statistischen Bundesamtes. Der Anteil an GKV-Versicherten in Deutschland wurde der Statistik des BMG entnommen. Weitere Informationen zu Ganaxolon stammen aus Modul 4 A bzw. den dort identifizierten Studien.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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 Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 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. Lin C, Franco B, Rosner MR (2005): CDKL5/Stk9 kinase inactivation is associated with neuronal developmental disorders. *Hum Mol Genet*; 14(24):3775–86.
2. Jakimiec M, Paprocka J, Smigiel R (2020): CDKL5 Deficiency Disorder-A Complex Epileptic Encephalopathy. *Brain Sci*; 10(2):107.
3. 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.
4. Rusconi L, Salvatoni L, Giudici L, Bertani I, Kilstrup-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.
5. Zhu YC, Xiong ZQ (2019): Molecular and Synaptic Bases of CDKL5 Disorder. *Dev Neurobiol*; 79(1):8–19.
 6. 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.
 7. Bahi-Buisson N, Bienvenu T (2012): CDKL5-Related Disorders: From Clinical Description to Molecular Genetics. *Mol Syndromol*; 2(3-5):137–52.
 8. Olson HE, Demarest ST, Pestana-Knight EM, Swanson LC, Iqbal S, Lal D, et al. (2019): Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 (CDKL5) Deficiency Disorder: Clinical Review. *Pediatr Neurol*; 97:18–25.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Amin S, Majumdar A, Mallick AA, Patel J, Scatchard R, Partridge CA, et al. (2017): Caregiver's perception of epilepsy treatment, quality of life and comorbidities in an international cohort of CDKL5 patients. *Hippokratia*; 21(3):130–5.
 14. Leonard H, Junaid M, Wong K, Aimetti AA, Pestana Knight E, Downs J (2022): Influences on the trajectory and subsequent outcomes in CDKL5 deficiency disorder. *Epilepsia*; 63(2):352–63.
 15. Leonard H, Junaid M, Wong K, Demarest S, Downs J (2021): Exploring quality of life in individuals with a severe developmental and epileptic encephalopathy, CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Res*; 169:106521.
 16. Loulou Foundation IFfCR (2020): The Voice of the Patient Report: CDKL5 Deficiency Disorder (CDD). A report on the Externally Led Patient-Focused Drug Development Meeting corresponding to FDA's Patient-Focused Drug Development Initiative. [Zugriff: 13.05.2026]. URL: <https://www.cdkl5.com/wp-content/uploads/2023/05/CDD-VoP-REPORT.pdf>.
 17. Mori Y, Downs J, Wong K, Anderson B, Epstein A, Leonard H (2017): Impacts of caring for a child with the CDKL5 disorder on parental wellbeing and family quality of life. *Orphanet J Rare Dis*; 12(1):16.
 18. 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.
 19. Tao J, Van Esch H, Hagedorn-Greiwe M, Hoffmann K, Moser B, Raynaud M, et al. (2004): Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet*; 75(6):1149–54.

20. Boßelmann C, Borggräfe I, Fazeli W, Klein K-M, Kluger GJ, Müller-Schlüter K, et al. (2023): Genetische Diagnostik der Epilepsien: Empfehlung der Kommission Epilepsie und Genetik der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE). *Clinical Epileptology*; 36(3):224–37.
21. Krishnaraj R, Ho G, Christodoulou J (2017): RettBASE: Rett syndrome database update. *Hum Mutat*; 38(8):922–31.
22. Mari F, Azimonti S, Bertani I, Bolognese F, Colombo E, Caselli R, et al. (2005): CDKL5 belongs to the same molecular pathway of MeCP2 and it is responsible for the early-onset seizure variant of Rett syndrome. *Hum Mol Genet*; 14(14):1935–46.
23. Trazzi S, De Franceschi M, Fuchs C, Bastianini S, Viggiano R, Lupori L, et al. (2018): CDKL5 protein substitution therapy rescues neurological phenotypes of a mouse model of CDKL5 disorder. *Hum Mol Genet*; 27(9):1572–92.
24. Sivilia S, Mangano C, Beggiato S, Giuliani A, Torricella R, Baldassarro VA, et al. (2016): CDKL5 knockout leads to altered inhibitory transmission in the cerebellum of adult mice. *Genes Brain Behav*; 15(5):491–502.
25. Fritschy JM (2008): Epilepsy, E/I Balance and GABA(A) Receptor Plasticity. *Front Mol Neurosci*; 1:5.
26. Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rosas-Vargas H, Milh M, Boddaert N, Girard B, et al. (2008): Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain*; 131(Pt 10):2647–61.
27. Stosser MB, Lindy AS, Butler E, Retterer K, Piccirillo-Stosser CM, Richard G, et al. (2018): High frequency of mosaic pathogenic variants in genes causing epilepsy-related neurodevelopmental disorders. *Genet Med*; 20(4):403–10.
28. Haute Autorité de Santé (HAS) (2021): CDKL5 Deficiency Disorder – Encéphalopathie Épileptique liée à CDKL5. [Zugriff: 13.05.2026]. URL: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3295061/en/cdkl5-deficiency-disorder-encephalopathie-epileptique-liee-a-cdkl5.
29. 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.
30. Demarest ST, Olson HE, Moss A, Pestana-Knight E, Zhang X, Parikh S, et al. (2019): CDKL5 deficiency disorder: Relationship between genotype, epilepsy, cortical visual impairment, and development. *Epilepsia*; 60(8):1733–42.
31. National Organization for Rare Disorders (NORD) (2024): CDKL5 Deficiency Disorder. [Zugriff: 22.05.2026]. URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/cdkl5/>.
32. Lindy AS, Stosser MB, Butler E, Downtain-Pickersgill C, Shanmugham A, Retterer K, et al. (2018): Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia*; 59(5):1062–71.
33. Lemke JR (2019): Diagnostik genetisch bedingter Epilepsien. *Medizinische Genetik*; 31(3):303–12.
34. Nemos C, Lambert L, Giuliano F, Doray B, Roubertie A, Goldenberg A, et al. (2009): Mutational spectrum of CDKL5 in early-onset encephalopathies: a study of a large collection of French patients and review of the literature. *Clin Genet*; 76(4):357–71.
35. Mei D, Marini C, Novara F, Bernardina BD, Granata T, Fontana E, et al. (2010): Xp22.3 genomic deletions involving the CDKL5 gene in girls with early onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia*; 51(4):647–54.

36. Archer HL, Evans J, Edwards S, Colley J, Newbury-Ecob R, O'Callaghan F, et al. (2006): CDKL5 mutations cause infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female patients. *J Med Genet*; 43(9):729–34.
37. Liang JS, Huang H, Wang JS, Lu JF (2019): Phenotypic manifestations between male and female children with CDKL5 mutations. *Brain Dev*; 41(9):783–9.
38. Migeon BR (2006): The role of X inactivation and cellular mosaicism in women's health and sex-specific diseases. *JAMA*; 295(12):1428–33.
39. Fang H, Distèche CM, Berletch JB (2019): X Inactivation and Escape: Epigenetic and Structural Features. *Front Cell Dev Biol*; 7:219.
40. Hagebeuk EE, Marcelis CL, Alders M, Kaspers A, de Weerd AW (2015): Two Siblings With a CDKL5 Mutation: Genotype and Phenotype Evaluation. *J Child Neurol*; 30(11):1515–9.
41. Mirzaa GM, Paciorkowski AR, Marsh ED, Berry-Kravis EM, Medne L, Grix A, et al. (2013): CDKL5 and ARX mutations in males with early-onset epilepsy. *Pediatr Neurol*; 48(5):367–77.
42. Fehr S, Wong K, Chin R, Williams S, de Klerk N, Forbes D, et al. (2016): Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the CDKL5 disorder. *Neurology*; 87(21):2206–13.
43. Kilstrup-Nielsen C, Rusconi L, La Montanara P, Ciceri D, Bergo A, Bedogni F, et al. (2012): What we know and would like to know about CDKL5 and its involvement in epileptic encephalopathy. *Neural Plast*; 2012:728267.
44. Cutri-French C, Armstrong D, Saby J, Gorman C, Lane J, Fu C, et al. (2020): Comparison of Core Features in Four Developmental Encephalopathies in the Rett Natural History Study. *Ann Neurol*; 88(2):396–406.
45. Junaid M, Wong K, Korolainen MA, Amin S, Downs J, Leonard H (2025): Measuring the Burden of Epilepsy Hospitalizations in CDKL5 Deficiency Disorder. *Pediatric Neurology*; 163:68–75.
46. 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.
47. Smith L, Singhal N, El Achkar CM, Truglio G, Rosen Sheidley B, Sullivan J, et al. (2018): PCDH19-related epilepsy is associated with a broad neurodevelopmental spectrum. *Epilepsia*; 59(3):679–89.
48. Holmes GL (2015): Cognitive impairment in epilepsy: the role of network abnormalities. *Epileptic Disord*; 17(2):101–16.
49. Berg AT, Shinnar S, Testa FM, Levy SR, Smith SN, Beckerman B (2004): Mortality in childhood-onset epilepsy. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 158(12):1147–52.
50. Fehr S, Downs J, Ho G, de Klerk N, Forbes D, Christodoulou J, et al. (2016): Functional abilities in children and adults with the CDKL5 disorder. *Am J Med Genet A*; 170(11):2860–9.
51. Fehr S, Leonard H, Ho G, Williams S, de Klerk N, Forbes D, et al. (2015): There is variability in the attainment of developmental milestones in the CDKL5 disorder. *J Neurodev Disord*; 7(1):2.
52. Greene C, Daniels C, Love-Nichols J, Swanson L, Drew J, Smith L (2020): Clinical features of CDKL5 Deficiency Disorder compared to other infantile onset genetic epilepsies. Abstract. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: <https://aesnet.org/abstractslisting/clinical-features-of-cdkl5-deficiency-disorder-compared-to-other-infantile-onset-genetic-epilepsies>.

53. Boston Children's Hospital (2023): CDKL5 Disorder. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: <https://www.childrenshospital.org/conditions/cdkl5-disorder#treatment>.
54. Quintiliani M, Ricci D, Petrianni M, Leone S, Orazi L, Amore F, et al. (2021): Cortical Visual Impairment in CDKL5 Deficiency Disorder. *Front Neurol*; 12:805745.
55. GW Pharmaceuticals plc (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Cannabidiol (Epidyolex®), Modul 3 A. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4080/2020-10-15_Modul3A_Epidyolex.pdf.
56. Anderson A, Wong K, Jacoby P, Downs J, Leonard H (2014): Twenty years of surveillance in Rett syndrome: what does this tell us? *Orphanet J Rare Dis*; 9(1):87.
57. Trinka E, Bauer G, Oberaigner W, Ndayisaba JP, Seppi K, Granbichler CA (2013): Cause-specific mortality among patients with epilepsy: results from a 30-year cohort study. *Epilepsia*; 54(3):495–501.
58. 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>.
59. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G (2016): Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol*; 15(10):1075–88.
60. Buchanan G, Novella Maciel AT, Summerfield M (2022): Sudden unexpected death in epilepsy. *Curr Opin Neurol*; 35(2):181–8.
61. 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>.
62. Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, Weschke B, Riney K, Jansen F, et al. (2021): Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. *Ann Neurol*; 89(2):304–14.
63. Abdelmageed S, Du RY, Carroll M, Patel A, Lam S (2025): Systematic review of indirect costs to families of children with developmental epileptic encephalopathies. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 20(1):579.
64. 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.
65. Amin S, Monaghan M, Aledo-Serrano A, Bahi-Buisson N, Chin RF, Clarke AJ, et al. (2022): International Consensus Recommendations for the Assessment and Management of Individuals With CDKL5 Deficiency Disorder. *Front Neurol*; 13:874695.
66. Olson HE, Daniels CI, Haviland I, Swanson LC, Greene CA, Denny AMM, et al. (2021): Current neurologic treatment and emerging therapies in CDKL5 deficiency disorder. *J Neurodev Disord*; 13(1):40.
67. Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, Laux LC, Patel AD, Filloux F, et al. (2018): Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex(R)) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav*; 86:131–7.
68. Hakami T (2021): Efficacy and tolerability of antiseizure drugs. *Ther Adv Neurol Disord*; 14:1–21.

69. Anderson M, Egunsola O, Cherrill J, Millward C, Fakis A, Choonara I (2015): A prospective study of adverse drug reactions to antiepileptic drugs in children. *BMJ Open*; 5(6):e008298.
70. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD (2004): Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*; 45(9):1116–23.
71. Ko A, Jung DE, Kim SH, Kang HC, Lee JS, Lee ST, et al. (2018): The Efficacy of Ketogenic Diet for Specific Genetic Mutation in Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Front Neurol*; 9:530.
72. Lim Z, Wong K, Olson HE, Bergin AM, Downs J, Leonard H (2017): Use of the ketogenic diet to manage refractory epilepsy in CDKL5 disorder: Experience of >100 patients. *Epilepsia*; 58(8):1415–22.
73. Lim Z, Wong K, Downs J, Bebbington K, Demarest S, Leonard H (2018): Vagus nerve stimulation for the treatment of refractory epilepsy in the CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Res*; 146:36–40.
74. Asadi-Pooya AA, Sharan A, Nei M, Sperling MR (2008): Corpus callosotomy. *Epilepsy Behav*; 13(2):271–8.
75. European Medicines Agency (EMA) (2023): Orphan Maintenance Assessment Report. Ztalmy (ganaxolone) Treatment of CDKL5 deficiency disorder EU/3/19/2224. [Zugriff: 13.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/ztalmy-epar-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf.
76. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2026): Aktuell laufende und bestätigte Arzneimittel-Härtefallprogramme. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Compassionate-Use/compUse-tabelle.html;jsessionid=56BE1661B770299392DDC45B0DB87C20.internet281?nn=596408>.
77. European Medicines Agency (EMA) (2023): European Public Assessment Report (EPAR). Ztalmy. International non-proprietary name: ganaxolone. Procedure No. EMEA/H/C/005825/0000. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
78. 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.
79. 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.
80. Belelli D, Lambert JJ (2005): Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA(A) receptor. *Nat Rev Neurosci*; 6(7):565–75.
81. 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.
82. Olson HE, Amin S, Bahi-Buisson N, Devinsky O, Marsh ED, Pestana-Knight E, et al. (2024): Long-term treatment with ganaxolone for seizures associated with cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder: Two-year open-label extension follow-up. *Epilepsia*; 65(1):37–45.

83. Knight EMP, Amin S, Bahi-Buisson N, Benke TA, Cross JH, Demarest ST, et al. (2022): Safety and efficacy of ganaxolone in patients with CDKL5 deficiency disorder: results from the double-blind phase of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*; 21(5):417–27.
84. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2026): ICD-10-GM Version 2026, Kapitel VI: Krankheiten des Nervensystems (G00-G99). [Zugriff: 14.05.2026]. URL: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2026/block-g40-g47.htm#G40>.
85. Hector RD, Kalscheuer VM, Hennig F, Leonard H, Downs J, Clarke A, et al. (2017): CDKL5 variants: Improving our understanding of a rare neurologic disorder. *Neurol Genet*; 3(6):e200.
86. Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, O'Regan M, MacLeod S, et al. (2019): Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*; 142(8):2303–18.
87. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2025): Statistik der Geburten. Lebendgeborene nach Geschlecht: Deutschland, Jahre, Geschlecht. Stand: 4. August 2025. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-geschlecht.html>.
88. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2025): Statistik der Sterbefälle. Gestorbene: Deutschland, Jahre, Geschlecht, Altersjahre. Stand: 20.11.2025. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/Tabellen/_tabellen-innen-sterbefaelle.html?templateQueryString=sterbef%C3%A4lle.
89. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2025): Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2024, Deutschland. Stand: 20. Juni 2025. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen-basis-2022.html#1343584>.
90. Amin S, Devinsky O, Dong X, Khushalani J, Öhagen P, Martin M, et al. (2026): Prevalence, Treatment Patterns, and Healthcare Resource Utilization Among Patients With CDKL5 Deficiency Disorder: Retrospective Analysis of US Claims Data. [Zugriff: 13.05.2026]. URL: https://www.ucbcompass.com/sites/default/files/2026-04/AAN26%20FFA%20RWE1624%20CDD%20Komodo%20poster_MG04%20UPL_OAD.pdf.
91. Immedica Pharma Germany GmbH (2026): Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Ganaxolon. Zusammenfassung der Berechnungen zu den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 in einer Excel Tabelle [unveröffentlicht]_ VERTRAULICH.
92. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) (2025): Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe. Stand: 10.02.2025. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.information?p_uid=gast&p_aid=64224434&p_sprache=D&p_thema_id=3751&p_thema_id2=700&p_thema_id3=2700&p_thema_id4=2730.
93. Statistische Bibliothek (2013): Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00028961.

94. Statistische Bibliothek (2014): Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00097053.
95. Statistische Bibliothek (2015): Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00097056.
96. Statistische Bibliothek (2016): Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00097059.
97. Statistische Bibliothek (2017): Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00131400.
98. Statistische Bibliothek (2018): Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00131401.
99. Statistische Bibliothek (2019): Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00140902.
100. Statistische Bibliothek (2020): Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00140903.
101. Statistische Bibliothek (2021): Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00145366.
102. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2025): Statistischer Bericht - Diagnosen der Krankenhauspatienten 2022, 2023 und 2024. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhauser/_inhalt.html#sprg234206.
103. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2026): Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. BEV-VARIANTE-02 Geburtenrate, LE und WS moderat (G2L2W2). [Zugriff: 15.05.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0002>.
104. Rath A, Yamazaki M, Lagorce D, Lanneau V (2024): Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. Prävalenzen, Inzidenzen oder Anzahl publizierter Fälle sortiert nach Krankheiten (Alphabetische Liste). Orphanet Berichtsreihe, Seltene Krankheiten Datenerhebung, Oktober 2024, Nummer 1: Alphabetische Liste der Krankheiten. [Zugriff: 15.05.2026]. URL: https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ganaxolon (Ztalmy®)	Patienten ab 2 Jahren mit CDD-induzierten epileptischen Anfällen	Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 28 kg			
		Kontinuierlich: 3-mal täglich	1.095 Behandlungen (= 365 × 3)	1 Tag	365 Tage
		Patienten mit einem Körpergewicht > 28 kg			
		Kontinuierlich: 3-mal täglich	1.095 Behandlungen (= 365 × 3)	1 Tag	365 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend ^{a)}	-	-	-	-	-
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					
^{a)} Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.					
CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder; SGB: Sozialgesetzbuch					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das zu bewertende Arzneimittel Ganaxolon (Ztalmy®) wird für die Zusatzbehandlung von epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit einer Cyclin-abhängigen Kinase-ähnlichen 5(CDKL5)-Mangelerkrankung (CDD) bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren angewendet. Ztalmy® kann bei Patienten ab 18 Jahren weiter angewendet werden [1]. In den nachfolgenden Abschnitten erfolgt die Herleitung der Jahrestherapiekosten von Ztalmy®. Aufgrund des Orphan-Drug-Status von Ztalmy® entfällt die Herleitung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt, wird nur die Erhaltungsdosis berücksichtigt [2-5]. Titrationsschemata bleiben somit bei der Kostendarstellung unberücksichtigt. Die Angaben zum Behandlungsmodus, der Anzahl an pro Patient pro Jahr und zur Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen in Tabelle 3-9 sind der Fachinformation von Ztalmy® entnommen [1]. Sowohl Patienten mit einem Körpergewicht (KG) ≤ 28 kg als auch Patienten mit einem KG > 28 kg nehmen die Tagesgesamtdosis

Ganaxolon in drei gleich großen Dosen über den Tag verteilt ein. Für beide Patientengruppen resultieren folglich 1.095 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird bei der Kostenkalkulation rechnerisch ein Jahr (365 Tage) als Behandlungsdauer angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Somit ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage, wobei sich die Behandlungsdauer je Behandlung auf einen Tag beläuft.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ganaxolon (Ztalmy®)	Patienten ab 2 Jahren mit CDD-induzierten epileptischen Anfällen	Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 28 kg		
		365 Tage	130,0 mg – 587,5 mg	142.350,0 mg – 643.312,5 mg
		Patienten mit einem Körpergewicht > 28 kg		
		365 Tage	300,0 mg – 600,0 mg	328.500,0 mg – 657.000,0 mg
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nicht zutreffend ^{a)}	-	-	-	-
^{a)} Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich. CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder; SGB: Sozialgesetzbuch				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Ganaxolon sind der Fachinformation von Ztalmy® entnommen [1]. Ztalmy® ist in Durchstechflaschen zu je 110 ml oraler Suspension verfügbar. Dabei enthält 1 ml orale Suspension 50 mg Ganaxolon. Eine Durchstechflasche beinhaltet folglich 5.500 mg Ganaxolon (= 110 ml × 50 mg/ml). Ganaxolon wird mit Hilfe einer 12 ml Applikationsspritze verabreicht, die eine Entnahme der Suspension in Abstufungen von 0,25 ml (entspricht 12,5 mg Ganaxolon) ermöglicht. Zusätzlich gibt es noch eine 3 ml Applikationsspritze, die eine Entnahme der Suspension in Abstufungen von 0,1 ml (entspricht 5 mg Ganaxolon) ermöglicht. Gemäß Fachinformation soll die 3-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden, wenn die berechnete Dosis 3 ml (150 mg) oder weniger beträgt. Wenn die berechnete Dosis mehr als 3 ml (150 mg) beträgt, soll die 12-ml-Applikationsspritze verwendet werden.

Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 28 kg

Für Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 28 kg hängt der Verbrauch vom Körpergewicht (KG) ab. Die allgemeine Mindestdosis für Patienten mit einem KG ≤ 28 kg beträgt 33 mg/kg KG pro Tag (entspricht 11 mg/kg KG pro Gabe) [1]. Zur Berechnung der unteren Verbrauchsspanne für Patienten mit einem KG bis einschließlich 28 kg wird das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern aus der Zulassungsstudie „Marigold“ verwendet, das für 2-jährige Kinder bei 11,9 kg liegt (vgl. Modul 4 A). Der Verbrauch pro Gabe beträgt folglich 130 mg ($= 11 \text{ mg/kg} \times 11,9 \text{ kg}$, gerundet auf die nächsten 5 mg) bzw. 2,6 ml orale Suspension. Daraus resultiert ein Tagesverbrauch in Höhe von 390 mg bzw. 7,8 ml Suspension. Pro Patient ergibt sich somit ein Jahresverbrauch in Höhe von 142.350 mg ($= 1.095 \text{ Behandlungen} \times 130 \text{ mg}$), was 25,9 Fläschchen à 5.500 mg entspricht.

Die empfohlene Tageshöchstdosis für Patienten mit einem KG bis einschließlich 28 kg beträgt 21 mg/kg KG pro Gabe [1]. Zur Berechnung der oberen Verbrauchsspanne für Patienten mit einem KG bis einschließlich 28 kg wird ein Gewicht von 28 kg herangezogen. Der Verbrauch pro Gabe beträgt folglich 587,50 mg ($= 21 \text{ mg/kg} \times 28 \text{ kg}$, gerundet auf die nächsten 12,5 mg) bzw. 11,75 ml orale Suspension. Daraus resultiert ein Tagesverbrauch in Höhe von 1.762,50 mg bzw. 35,25 ml Suspension. Pro Patient ergibt sich somit ein Jahresverbrauch in Höhe von 643.312,50 mg ($= 1.095 \text{ Behandlungen} \times 587,50 \text{ mg}$), was 117 Fläschchen à 5.500 mg entspricht.

Patienten mit einem Körpergewicht > 28 kg

Für Patienten mit einem KG > 28 kg hängt der Verbrauch nicht vom KG ab. Die allgemeine Mindestdosis beträgt 900 mg pro Tag (entspricht 300 mg pro Gabe) [1]. Die untere Verbrauchsspanne für Patienten mit einem KG ab 28 kg beträgt folglich 300 mg bzw. 6 ml Suspension. Daraus resultiert ein Tagesverbrauch in Höhe von 900 mg bzw. 18 ml Suspension. Pro Patient ergibt sich somit ein Jahresverbrauch in Höhe von 328.500 mg ($= 1.095 \text{ Behandlungen} \times 300 \text{ mg}$), was 59,7 Fläschchen à 5.500 mg entspricht.

Zur Berechnung der oberen Verbrauchsspanne für Patienten mit einem KG > 28 kg wird die empfohlene Tageshöchstdosis von 600 mg pro Gabe herangezogen [1]. Dies entspricht 12 ml orale Suspension Ganaxolon. Daraus resultiert ein Tagesverbrauch in Höhe von 1.800 mg bzw. 36 ml Suspension. Pro Patient ergibt sich somit ein Jahresverbrauch in Höhe von 657.000 mg ($= 1.095 \text{ Behandlungen} \times 600 \text{ mg}$), was 119,5 Fläschchen à 5.500 mg entspricht.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach

Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ganaxolon (Ztalmy®)	Ztalmy® 50 mg/ml 1 orale Suspension à 110 ml 1 St. 5.500 mg PZN: 20012956 AVP: 3.061,39 €	2.888,12 € [1,77 € ^{a)} ; 171,50 € ^{b)}]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend ^{c)}	-	-
Stand Lauer-Taxe: 01.07.2026 ^{a)} Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V ^{b)} Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V ^{c)} Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich. AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-11 dargestellten Preisinformationen, sowie der Apotheken- und Herstellerabschlag des zu bewertenden Arzneimittels basieren auf unternehmensinternen Angaben von Immedica und werden zum 01.07.2026 in der Lauer-Taxe veröffentlicht. Tabelle 3-11 bildet den Apothekenverkaufspreis (AVP) (inklusive 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ab. Es wurden folgende Rabatte von dem AVP abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetrags-geregelte Arzneimittel)

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden in Tabelle 3-12 die Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel Ztalmy® basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-10 und den Kosten aus Tabelle 3-11 ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnen sich dabei aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert mit dem Jahresverbrauch in Packungen.⁴ Der Jahresverbrauch in Packungen ergibt sich aus dem Verbrauch pro Gabe und dem Inhalt der Packung, berechnet für eine standardisierte Therapiedauer von einem Jahr (siehe Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11).

⁴ Dargestellt ist, falls zutreffend, jeweils die auf eine Nachkommastelle gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

Tabelle 3-12: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^{a)}	Jahresverbrauch pro Patient ^{b)}	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^{c)}
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ganaxolon (Ztalmy [®])	Ztalmy [®] 50 mg/ml 1 orale Suspension à 110 ml 1 St. 5.500 mg PZN: 20012956 AVP: 3.061,39 €	2.888,12 €	Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 28 kg	
			25,9 – 117,0 Suspensionen à 5.500 mg (≙ 25,9 – 117,0 Packungen)	74.749,80 € – 337.811,58 €
			Patienten mit einem Körpergewicht > 28 kg	
			59,7 – 119,5 Suspensionen à 5.500 mg (≙ 59,7 – 119,5 Packungen)	172.499,53 € – 344.999,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^{d)}	-	-	-	-
^{a)} Vgl. Tabelle 3-11 ^{b)} Vgl. Tabelle 3-10 ^{c)} Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Suspensionen bzw. Packungen. ^{d)} Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich. AVP: Apothekenverkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer, SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus,

kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ganaxolon (Ztalmy®)	Patienten ab 2 Jahren mit CDD-induzierten epileptischen Anfällen	Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 28 kg		
		-	-	-
		Patienten mit einem Körpergewicht > 28 kg		
		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^{a)}	-	-	-	-
^{a)} Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich. CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder; SGB: Sozialgesetzbuch				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Fachinformation sind für Ganaxolon (Ztalmy®) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da gemäß Fachinformation für Ganaxolon (Ztalmy®) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen, entfallen die Angaben in Tabelle 3-14.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ganaxolon (Ztalmy®)	Patienten ab 2 Jahren mit CDD-induzierten epileptischen Anfällen	Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 28 kg	
		-	-
		Patienten mit einem Körpergewicht > 28 kg	
		-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^{a)}	-	-	-
^{a)} Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich. CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder; SGB: Sozialgesetzbuch			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ganaxolon (Ztalmy®)	Patienten ab 2 Jahren mit CDD-induzierten epileptischen Anfällen	Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 28 kg			
		74.749,80 € – 337.811,58 €	-	-	74.749,80 € – 337.811,58 €
		Patienten mit einem Körpergewicht > 28 kg			
		172.499,53 € – 344.999,06 €	-	-	172.499,53 € – 344.999,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend ^{a)}	-	-	-	-	-

^{a)} Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.

CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ganaxolon 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. Ganaxolon kann bei Patienten ab 18 Jahren weiter angewendet werden [1].

Auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 ermittelten Inzidenz und Prävalenz der CDD sollen im folgenden Abschnitt zu erwartende Versorgungsanteile für den Einsatz von Ganaxolon dargestellt werden. Die genaue Patientenpopulation, die mit Ganaxolon behandelt werden kann, wurde bereits bei der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt. Da Ganaxolon noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist, liegen noch keine konkreten Daten zur Versorgung vor, sodass eine quantitative Aussage zu den Versorgungsanteilen nicht möglich ist. Basierend auf der Zulassung und dem therapeutischen Bedarf (vgl. Abschnitt 3.2.2) kann davon ausgegangen werden, dass alle Patientengruppen gleichermaßen von der Therapie mit Ganaxolon profitieren.

Wie in Abschnitt 3.2.1 bereits erläutert, wurde CDD erstmalig im Jahr 2013 als eigenständige Krankheitsentität beschrieben [6]. Es ist davon auszugehen, dass zum aktuellen Zeitpunkt nur bei einem Teil der Patienten mit CDD die korrekte Diagnose gestellt wurde, sodass gegenwärtig nicht alle in Abschnitt 3.2.4 aufgeführten Patienten für die Behandlung mit Ganaxolon infrage kommen. Dies betrifft insbesondere bereits erwachsene Patienten mit CDD, da bei diesen Patienten im Kindesalter noch kein diagnostischer Test auf CDD verfügbar war und ein späterer Behandlungsbeginn mit Ganaxolon im Erwachsenenalter nicht indiziert ist. Aufgrund der zukünftig verbesserten Verfügbarkeit des genetischen Tests auf Mutationen des *CDKL5*-Gens und einer wahrscheinlichen Routinetestung von Kindern mit epileptischen Anfällen, die bereits in den ersten Lebensmonaten auftreten, ist ein Anstieg der identifizierten Patienten mit korrekter CDD-Diagnose in den nächsten Jahren plausibel. Dies führt nicht zu einer Veränderung der Größe der Zielpopulation von Ganaxolon, sondern nur zu einer Verschiebung der Versorgungsanteile innerhalb der Altersgruppen. Ganaxolon kann gemäß der Fachinformation bei CDD-Patienten über 18 Jahren weiter angewendet werden, wenn sie die Behandlung bereits vor ihrem 18. Lebensjahr begonnen hatten und davon profitieren konnten. Aufgrund der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ganaxolon ist davon auszugehen, dass CDD-Patienten auch nach ihrem 18. Geburtstag mit Ganaxolon weiterbehandelt werden. Allerdings lässt sich die tatsächliche Anzahl der weiterbehandelten Patienten nicht bestimmen. Sowohl zum aktuellen Anteil der behandelten Patienten mit CDD als auch zum zukünftigen Anteil können aufgrund fehlender Daten keine konkreten Aussagen getroffen werden.

Im Folgenden wird daher qualitativ diskutiert, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebietes zu erwarten sind.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist die Behandlung mit Ganaxolon kontraindiziert, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile vorliegt. Andere konkrete Kontraindikationen für die Therapie mit Ganaxolon existieren nicht [1]. Von einem gehäuftem Auftreten von Unverträglichkeiten gegenüber dem Wirkstoff ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht auszugehen, sodass durch diese Kontraindikation keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit zu erwarten ist.

Therapieabbrüche

Aus dem deutschen Versorgungskontext stehen keine Daten zur Verfügung, welche eine Abschätzung der Therapieabbrüche ermöglichen. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten während der Behandlung mit Ganaxolon in der pivotalen Studie Marigold bei 4,0 % der Patienten auf. Im Placebo-Arm brachen 7,8 % der Patienten die Behandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses ab (siehe Modul 4 A). Aufgrund der geringen numerischen Bedeutung und der fehlenden Übertragbarkeit von der Studien- auf die Versorgungssituation ist dieser Aspekt zur Prognose der Versorgungsanteile von Ganaxolon vernachlässigbar.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Bei CDD handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die eine kontinuierliche Therapie erfordert. Die Behandlung der Patienten mit CDD findet regelhaft im ambulanten Versorgungsbereich statt. Allerdings werden Patienten mit CDD häufig aufgrund ihrer Anfälle stationär aufgenommen und die erstmalige Behandlung oder Weiterbehandlung mit Ganaxolon erfolgt in diesem Fall im Krankenhaus. Wie hoch der Anteil der Patienten, die im stationären Bereich mit Ganaxolon behandelt werden, tatsächlich ist, lässt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abschätzen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus den oben genannten Gründen lässt sich eine Abschätzung des Versorgungsanteils von Ganaxolon nicht vornehmen, sodass sich keine Änderungen in der geschätzten Größe der Zielpopulation im Vergleich zu Abschnitt 3.2.4 ergeben. Eine Abschätzung zur Änderung der Jahrestherapiekosten ist daher ebenfalls nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 aufgeführten Angaben zu dem Behandlungsmodus, der Behandlungsdauer und dem Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Ztalmy® beziehen sich auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics* [SmPC]).

Angaben zu den Gewichtsdaten eines Standardpatienten wurden den offiziellen Statistiken des Statistischen Bundesamtes entnommen. Krankheitsspezifische Gewichtsangaben für CDD-Patienten wurden den Studiendaten der Studie Marigold sowie relevanten Publikationen entnommen.

Zur Ermittlung des Apothekenverkaufspreises von Ganaxolon wurden die Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) und gesetzlich vorgeschriebene Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V sowie nach § 130a Abs. 1b SGB V herangezogen. Die Preisangabe für Ganaxolon basiert auf firmeninternen Angaben von Immedica und wird zum 01.07.2026 in der Lauer-Taxe veröffentlicht.

Die Diskussion der erwarteten Versorgungsanteile in Abschnitt 3.3.6 basiert auf der Fachinformation von Ganaxolon und weiteren Literaturquellen, die an entsprechender Stelle zitiert sind.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lumasiran (Hyperoxalurie). [Zugriff: 15.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7656/2021-07-01_AM-RL-XII_Lumasiran_D-622_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Bimekizumab (neues Anwendungsgebiet: Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)). [Zugriff: 15.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10968/2024-11-22_AM-RL-XII_Bimekizumab_D-1060_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tiratricol (Periphere Thyreotoxikose bei Mangel an Monocarboxylat-Transporter 8 (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom)). [Zugriff: 15.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11977/2025-10-16_AM-RL-XII_Tiratricol_D-1191_TrG.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Acoramidis (Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie). [Zugriff: 15.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11899/2025-09-18_AM-RL-XII_Acoramidis_D-1167_TrG.pdf.
6. 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.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation von Ganaxolon (Ztalmy®) entnommen [1].

Anforderungen an die Diagnostik

Aus der Fachinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie eingeleitet und überwacht werden.

Anforderungen an die Infrastruktur

Aus der Fachinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Dosierung, Art der Anwendung und Behandlungsdauer

Dosierung

Kinder und Jugendliche

ZTALMY sollte schrittweise titriert werden, um eine individuelle klinische Reaktion und Verträglichkeit zu erreichen. Patienten, die die in den folgenden Tabellen aufgeführten Dosierungsschritte nicht vertragen, können die niedrigere Dosis für weitere Tage beibehalten, bevor sie auf die nächste Dosis umgestellt werden. Wenn die nächste Dosis immer noch nicht vertragen wird, können die Patienten auf die vorherige niedrigere Dosis zurückgehen.

ZTALMY muss dreimal am Tag gegeben werden. Es wird empfohlen, die Gesamttagesdosis in 3 gleichen Dosen über den Tag verteilt einzunehmen. Wenn dies von einem Patienten nicht vertragen wird, kann die Dosis, die zu jedem Einnahmezeitpunkt gegeben wird, angepasst werden, um die Symptome zu kontrollieren (z. B. Somnolenz), vorausgesetzt, die tägliche Gesamtdosis wird eingenommen.

Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 28 kg

Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 63 mg/kg/Tag, verteilt auf drei Einzeldosen (alle 8 Stunden). Im Allgemeinen ist eine Mindestdosis von 33 mg/kg/Tag erforderlich.

Das empfohlene Titrationsschema für Patienten mit einem Körpergewicht bis einschließlich 28 kg ist nachstehend dargestellt:

Tabelle 3-17: Empfohlenes Ganaxolon Titrationsschema für Patienten mit einem Körpergewicht bis einschließlich 28 kg

Woche	Dosis (dreimal täglich eingenommen)	ml/kg pro Einzeldosis	Gesamttagesdosis
Woche 1	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
Woche 2	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
Woche 3	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
ab Woche 4	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

Patienten mit einem Gewicht > 28 kg

Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 1.800 mg pro Tag, verteilt auf drei Einzeldosen (alle 8 Stunden). Im Allgemeinen ist eine Mindestdosis von 900 mg/Tag erforderlich.

Das empfohlene Titrationsschema für Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 28 kg ist nachstehend dargestellt:

Tabelle 3-18: Empfohlenes Ganaxolon Titrationsschema für Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 28 kg

Woche	Dosis (dreimal täglich eingenommen)	ml/kg pro Einzeldosis	Gesamttagesdosis
Woche 1	150 mg	3	450 mg
Woche 2	300 mg	6	900 mg
Woche 3	450 mg	9	1.350 mg
ab Woche 4	600 mg	12	1.800 mg

Erwachsene

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Behandlungsbeginns mit ZTALMY bei Patienten über 17 Jahren ist noch nicht erwiesen. Bei Jugendlichen, bei denen ein eindeutiger Nutzen der Behandlung nachgewiesen wurde, kann die Behandlung bis ins Erwachsenenalter fortgesetzt werden. Ein Behandlungsbeginn bei Erwachsenen wird jedoch nicht empfohlen, da die Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Bevölkerungsgruppe noch nicht nachgewiesen wurde (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Abbruch der Behandlung

Wenn ZTALMY abgesetzt werden muss, sollte die Dosis schrittweise verringert werden. Bei Patienten mit einem Körpergewicht bis einschließlich 28 kg sollte die Gesamttagesdosis alle vier Tage um 15 mg/kg verringert werden. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 28 kg sollte die Gesamttagesdosis alle vier Tage um 450 mg verringert werden. ZTALMY kann im Notfall sofort und ohne Herabtitrierung abgesetzt werden, jedoch wird eine Herabtitrierung empfohlen, um das Risiko einer erhöhten Anfallsfrequenz und eines Status epilepticus zu minimieren.

Versäumte Dosen

Versäumte Dosen können bis zu 4 Stunden vor der nächsten geplanten Dosis eingenommen werden. Wenn die nächste Dosis in weniger als 4 Stunden fällig ist, wird empfohlen, die Dosis auszulassen und mit der nächsten geplanten Dosis fortzufahren.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine Informationen über die Anwendung von ZTALMY bei Patienten mit CDD im Alter ab 65 Jahren vor.

Nierenfunktionsstörung

ZTALMY kann bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ohne Dosisanpassung angewendet werden. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium vor. Es ist nicht bekannt, ob ZTALMY dialysierbar ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) sollte die anfängliche Zieldosis ein Drittel der empfohlenen Zieldosis betragen. Die Dosistitration sollte durchgeführt werden, wie in Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 beschrieben.

Die Dosis bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einem Körpergewicht bis einschließlich 28 kg ist nachstehend dargestellt:

Tabelle 3-19: Ganaxolon Titrationsschema für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einem Körpergewicht bis einschließlich 28 kg

Woche	Dosis (dreimal täglich eingenommen)	ml/kg pro Einzeldosis	Gesamttagesdosis
Woche 1	2 mg/kg	0,04	6 mg/kg
Woche 2	3,7 mg/kg	0,07	11 mg/kg
Woche 3	5,3 mg/kg	0,11	16 mg/kg
ab Woche 4	7 mg/kg	0,14	21 mg/kg

Die Dosis bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einem Körpergewicht über 28 kg ist nachstehend dargestellt:

Tabelle 3-20: Ganaxolon Titrationsschema für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einem Körpergewicht von mehr als 28 kg

Woche	Dosis (dreimal täglich eingenommen)	ml/kg pro Einzeldosis	Gesamttagesdosis
Woche 1	50 mg	1	150 mg
Woche 2	100 mg	2	300 mg
Woche 3	150 mg	3	450 mg
ab Woche 4	200 mg	4	600 mg

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung können je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit höhere oder niedrigere Dosen in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von ZTALMY bei Säuglingen unter 6 Monaten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZTALMY bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zum Einnehmen. Es liegen keine Daten zur Durchführbarkeit der Anwendung über eine Magensonde vor.

ZTALMY muss zu oder kurz nach den Mahlzeiten eingenommen werden, und jede Dosis sollte, wenn möglich, mit einer ähnlichen Art von Nahrung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). ZTALMY darf vor der Einnahme nicht mit Nahrungsmitteln oder Getränken vermischt werden.

ZTALMY sollte nur mithilfe der wiederverwendbaren Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen angewendet werden, die in jeder Packung enthalten sind, um eine genauere Abmessung der Dosis zu ermöglichen.

Jede wiederverwendbare 12-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen hat eine Einteilung in 0,25-ml-Schritten (jeder 0,25-ml-Schritt entspricht 12,5 mg Ganaxolon), und jede wiederverwendbare 3-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen hat eine Einteilung in 0,1-ml-Schritten (jeder 0,1-ml-Schritt entspricht 5 mg Ganaxolon). Die berechnete Dosis ist auf den nächstgelegenen Skalierungsschritt zu runden. Wenn die berechnete Dosis 3 ml (150 mg) oder weniger beträgt, sollte die kleinere 3-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden. Wenn die berechnete Dosis mehr als 3 ml (150 mg) beträgt, sollte die größere 12-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Somnolenz und Sedierung

ZTALMY verursacht Somnolenz und Sedierung (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8 der Fachinformation).

Andere Substanzen, die das zentrale Nervensystem dämpfen, einschließlich gleichzeitig angewandeter Arzneimittel gegen Krampfanfälle, Opioide, Antidepressiva und Alkohol, könnten die Somnolenz und die sedierende Wirkung verstärken.

Suizidales Verhalten und Suizidgedanken

Suizidales Verhalten und Suizidgedanken wurden bei Patienten, die mit Antiepileptika behandelt wurden, in verschiedenen Indikationen berichtet. Eine Meta-Analyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika hat ein geringfügig erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten und Suizidgedanken ergeben. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt. Die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos mit Ganaxolon nicht aus.

Die Betreuungspersonen des Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und bei notwendigen Änderungen des Behandlungsschemas auf Anzeichen von suizidalem Verhalten, Suizidgedanken oder selbstschädigendem Verhalten zu achten. Die Betreuungspersonen sollten angewiesen werden, bei Anzeichen von suizidalem Verhalten, Suizidgedanken oder Selbstverletzungen ärztlichen Rat einzuholen.

Alkoholkonsum

In Tiermodellen wurde gezeigt, dass Ganaxolon die Wirkung von Alkohol verstärkt. Die Patienten sollten während der Behandlung keinen Alkohol zu sich nehmen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit starken Cytochrom-P450(CYP)-3A4-Induktoren, z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und Johanniskraut, sollte vermieden werden, da sie die Ganaxolon-Exposition herabsetzen können (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurde ein Anstieg der Ganaxolon-Exposition beobachtet (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei diesen Patienten wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Missbrauch

ZTALMY besitzt Missbrauchspotenzial (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Abhängigkeit

Es war nicht möglich, die körperliche Abhängigkeit während der klinischen Studien mit Ganaxolon zu beurteilen; Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass ein abruptes Absetzen von Ganaxolon zu Entzugserscheinungen führen kann (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3 der Fachinformation). Es wird daher empfohlen, Ganaxolon entsprechend den Dosierungsempfehlungen schrittweise zu verringern, es sei denn, die Symptome erfordern ein sofortiges Absetzen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tagesdosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 0,92 mg Natriumbenzoat und 0,00068 mg Benzoesäure pro ml. Benzoesäure/Natriumbenzoat können Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

Dieses Arzneimittel enthält 0,00023 mg Benzylalkohol pro ml. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen. Überwachen Sie Patienten unter 3 Jahren auf respiratorische Symptome. Weisen Sie schwangere oder stillende Patientinnen auf das mögliche Risiko durch den sonstigen Bestandteil Benzylalkohol hin, der sich im Laufe der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann. Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist aufgrund des möglichen Risikos durch den sonstigen Bestandteil Benzylalkohol, der sich im Laufe der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann, Vorsicht geboten.

Dieses Arzneimittel enthält 1,02 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und 0,2 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) pro ml. Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A4-Induktor verringert die Ganaxolon-Exposition.

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin senkte die AUC_{0-inf} (*Area Under the Curve*) von Ganaxolon um etwa 57–68 %. Enzyminduzierende Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon) und Johanniskraut können zu ähnlich niedrigeren Plasmaexpositionen von Ganaxolon führen. Bei Patienten, die eine stabile Dosis Ganaxolon erhalten, oder bei Patienten, die gleichzeitig enzyminduzierende Antiepileptika oder Johanniskraut einnehmen oder deren Dosis erhöhen, kann eine Dosissteigerung erforderlich sein; die maximale Tagesdosis sollte jedoch nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ganaxolon mit Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, erhöhte bei gesunden Probanden die AUC von Ganaxolon um 17 % (C_{max} unverändert). Es ist nicht zu erwarten, dass die Veränderungen der Ganaxolon-Expositionen bei gleichzeitiger Anwendung mit starken, moderaten oder schwachen CYP3A4-Inhibitoren klinisch signifikant sind.

UDP-Glucuronosyltransferase (UGT)-Hemmer

Ganaxolon ist ein Substrat für UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B15. Es wurden keine formellen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Ganaxolon in Kombination mit UGT-Hemmern wie Valproat durchgeführt. Eine Dosisverringerung von Ganaxolon und/oder dem UGT-Hemmer kann bei kombinierter Anwendung erforderlich sein.

Orale Kontrazeptiva

Die mögliche Wechselwirkung von Ganaxolon mit oralen Kontrazeptiva ist nicht untersucht worden.

Ethanol-Wechselwirkung

Die gleichzeitige Anwendung mit Zentralnervensystem (ZNS)-dämpfenden Substanzen (einschließlich Alkohol) kann das Risiko für Sedierung und Somnolenz erhöhen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Patienten sollten während der Behandlung keinen Alkohol zu sich nehmen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Ganaxolon bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Die Anwendung von ZTALMY während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Ganaxolon und seine Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden. Ausgehend von einer durchschnittlichen Milchaufnahme beträgt die berechnete maximale relative Dosis von Ganaxolon beim Säugling etwa 1 % der mütterlichen Dosis. Es ist nicht bekannt, ob Ganaxolon Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit ZTALMY zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Ganaxolon auf die Fertilität beim Menschen vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Fertilität vor (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ZTALMY hat einen mäßigen bis großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Somnolenz, Sedierung und Sedierung-bezogene Nebenwirkungen wie Ermüdung und Ataxie sowie andere ZNS-bezogene Ereignisse wie Schwindel verursachen kann (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Patienten sind anzuweisen, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien bei Patienten mit CDD gehören Somnolenz (29,4 %) und Pyrexie (23,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die im Zusammenhang mit Ganaxolon in klinischen Studien bei Patienten mit CDD berichteten Nebenwirkungen mit einer durchschnittlichen Expositionsdauer von 411,5 Tagen (N = 102) sind in der nachstehenden Tabelle 3-21 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-21: Im Zusammenhang mit Ganaxolon in klinischen Studien bei Patienten mit CDD berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Sedierung Hypersomnie Lethargie Sabbern
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	Hypersalivation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	-

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Somnolenz und Sedierung*

ZTALMY kann Somnolenz und Sedierung verursachen. In einer placebokontrollierten Studie zur Behandlung von CDD lag die Inzidenz von Somnolenz und Sedierung bei 31,4 % bzw. 3,9 % der mit ZTALMY behandelten Patienten im Vergleich zu 15,7 % bzw. 3,9 % der mit Placebo behandelten Patienten. Diese Nebenwirkungen treten zu einem frühen Zeitpunkt in der Behandlung auf und sind dosisabhängig; die Symptome können bei fortgesetzter Behandlung abnehmen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der Fachinformation aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien in Bezug auf Überdosierung vor. Es wurde berichtet, dass unerwünschte Ereignisse im zentralen Nervensystem (z. B. Somnolenz, Sedierung) dosisabhängig sind.

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient zu beobachten und angemessen symptomatisch zu behandeln, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen.

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch der Flasche nicht länger als 30 Tage verwenden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial (einschließlich gebrauchter/nicht gebrauchter Flaschenadapter und wiederverwendbarer Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen) ist gemäß den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen 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.

Folgende Einschränkung der Abgabe von Ganaxolon ist in Anhang IIb der Produktinformation des EPAR genannt [2]:

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Über die Verschreibungspflicht nach § 48 Abs. 1 AMG hinausgehende Bedingungen für das Inverkehrbringen sind nicht aufgeführt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 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.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde für Ganaxolon kein Annex IV des EPAR erstellt. Folgende Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Ganaxolon sind in Anhang IID der Produktinformation des EPAR genannt [2]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (*Marketing Authorization Holder*, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan 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.

In Tabelle 3-22 werden die in der Zusammenfassung des EU-RMP [3] und im EPAR [4] veröffentlichten Maßnahmen zur Risikominimierung beschrieben.

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine	-	-
Wichtige potenzielle Risiken		
Langfristige Sicherheit (einschließlich Verzögerung der sexuellen Reifung und des Wachstums)	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u> - Hinweis in Abschnitt 5.3 der Fachinformation - Verschreibungspflichtiges Medikament - Verordnet von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> - Keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> - Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> - Studie LLF001 (CANDID) - Internationales Patientenregister für CDKL5-Mangelerkrankungen - GNX Steady-State-Metabolit-Studie - Studie zur chronischen Toxizität von M2 - Studie zur Karzinogenität von GNX und M2 bei transgenen Mäusen - WoE-Bewertungen - M17 in vitro DDI-Studien - M17 in vivo PK-Studie mit Gehirnpenetranz
Suizidales Verhalten und Selbstmordgedanken	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u> - Warnhinweis in Abschnitt 4.6 der Fachinformation - Warnhinweis in Abschnitt 2 der Packungsbeilage in leichter Sprache - Verschreibungspflichtiges Medikament - Verordnet von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> - Keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> - Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> - Offene Extensionsphase der Studie 1042-CDD-3001 (Marigold)
Fehlende Informationen		
Anwendung in der	<u>Routinemaßnahmen zur</u>	<u>Routinemäßige</u>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Schwangerschaft und während der Stillzeit	<u>Risikominimierung:</u> - Warnhinweis in Abschnitt 4.6 der Fachinformation - Warnhinweis in Abschnitt 2 der Packungsbeilage in leichter Sprache - Verschreibungspflichtiges Medikament - Verordnet von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> - Keine	<u>Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> - Formulare zur Meldung von Schwangerschaften und zur Ergebniskontrolle <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> - EURAP-Beobachtungsstudie - M2 Embryo-Fötus-Entwicklungsstudie
CANDID: Clinical Assessment of NeuroDevelopmental Measures In CDD; CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder; CDKL5: Cyclin-dependent kinase-like 5; DDI: Drug-drug Interaction; EURAP: European and International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy; GNX: Ganaxolon; PK: Pharmakokinetik; WoE: Weight of Evidence		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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.

Es sind keine weiteren von der Fachinformation oder dem EPAR abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Ganaxolon bekannt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 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 Angaben aus den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden den folgenden Quellen entnommen:

- Anhang I und Anhang II der Produktinformation des EPAR. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Ganaxolon (Ztalmy®) [1]
- EU Risk Management Plan für Ganaxolon (Ztalmy®) [3]

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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 für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 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. European Medicines Agency (EMA) (2023): Produktinformation ZTALMY (Ganaxolon). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand 2026. [Zugriff: 22.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ztalmy-epar-product-information_de.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2023): EU Risk Management Plan for Ztalmy (Ganaxolone 50 mg/ml suspension). Stand 2026. [Zugriff: 15.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ztalmy-epar-risk-management-plan_en.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA) (2023): European Public Assessment Report (EPAR). Ztalmy. International non-proprietary name: ganaxolone. Procedure No. EMEA/H/C/005825/0000. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend [1].			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Ganaxolon (Ztalmy®) ist 15.01.2026 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.

Aus der Fachinformation von Ganaxolon ergeben sich keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind [2].

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version aus dem 2. Quartal 2026 verwendet [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientengruppenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nach Einschätzung von Immedica liegen derzeit keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand: 2. Quartal 2026) abgebildet werden.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

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. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2026): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2026. [Zugriff: 15.05.2026]. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-2-ebm.pdf>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nu- m- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/ LPFV	Zulassu- ngs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfung s-teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfung s-teil- nehmer an deutsch en Prüf- stellen
1	Marigold (1042- CDD- 3001)	<u>Clinicaltrials.gov</u> : NCT03572933 [1] <u>EU-CTR</u> : 2018-001180- 23 [2]	abge- schlossen	–	Ja	[3]	101	0
2	Open- Label PoC Trial of Ganaxolo- ne in Children With PCDH19 Female Pediatric Epilepsy and Other Rare Genetic Epilepsies (1042- 0900)	Clinicaltrials.gov: NCT02358538 [4] <u>EU-CTR</u> : 2015-001324- 36 [5]	abge- schlossen	–	Nein	[6]	30	0
Gesamt							131	0
In Prozent (%)								0 %
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) EU-CTR: EU Clinical Trials Register; LPFV: Last patient first visit; LPI: Last patient in; PCDH19: Protocadherin-19-Gen; PoC: Proof of Concept								

Das klinische Studienprogramm für Ganaxolon ist sehr umfangreich und umfasst neben der zulassungsbegründenden Studie Marigold biopharmazeutische Studien, Phase-I-Studien, Phase-II-Studien sowie Phase-III-Studien. Eine vollständige Liste der durchgeführten Studien, wie sie der EMA übermittelt wurde ist im EPAR von Ganaxolon zu finden [7] (S. 40 ff.). Nur eine geringe Anzahl der Studien wurde ganz oder teilweise in der im vorliegenden Dossier beschriebenen Indikation durchgeführt und ist damit gemäß den obigen Anforderungen der Modulvorlage für die Ermittlung der Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen

im Rahmen klinischer Prüfungen relevant. Diese Studien wurden in Tabelle 3-24 aufgelistet. Es handelt sich dabei um die zulassungsbegründende Studie Marigold, die unter anderem an mehreren europäischen Prüfzentren durchgeführt wurde sowie eine *Proof-of-Concept*-Studie, in der insgesamt 7 Patienten mit CDD eingeschlossen waren und die an verschiedenen US-Prüfzentren sowie an einem Prüfzentrum in Italien durchgeführt wurde [4]. Wie in der Tabelle 3-24 dargestellt, wurde von den insgesamt 131 Studienteilnehmern in den beiden relevanten Studien keiner an deutschen Prüfzentren eingeschlossen.

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Marinus Pharmaceuticals Inc (2018): 1042-CDD-3001 2018-001180-23 (EudraCT Number) - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Adjunctive Ganaxolone Treatment in Children and Young Adults With Cyclin-dependent Kinase-like 5 (CDKL5) Deficiency Disorder (CDD) Followed by Long-term Open-label Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT03572933). Stand des Eintrags: 14.04.2023. [Zugriff: 15.05.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03572933>
2. Marinus Pharmaceuticals Inc (2018): 1042-CDD-3001 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Adjunctive Ganaxolone Treatment in Children and Young Adults with Cyclin-dependent Kinase-like 5 (CDKL5) Deficiency Disorder (CDD) Followed by Long-term Open-label Treatment - EU-CTR (2018-001180-23). [Zugriff: 15.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001180-23
3. Marinus Pharmaceuticals Inc (2021): Demographics and Baseline Characteristics - Study No. 1042-CDD-3001 [unveröffentlicht]. VERTRAULICH.
4. Marinus Pharmaceuticals Inc (2015): 1042-900 - A Multicenter, Open-Label Proof-of-Concept Trial of Ganaxolone in Children With PCDH19 Female Pediatric Epilepsy and Other Rare Genetic Epilepsies Followed by 52 Week Open-Label Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT02358538). Stand des Eintrags: 21.03.2023. [Zugriff: 15.05.2026]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02358538>
5. Marinus Pharmaceuticals Inc (2015): 1042-900 - A Multicenter, Open-Label Proof-of-Concept Trial of Ganaxolone in Children with PCDH19 Female Pediatric Epilepsy - EU-CTR (2015-001324-36). [Zugriff: 15.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001324-36
6. Marinus Pharmaceuticals Inc (2019): Investigators and study administrative structure. Auszug aus dem CSR der Studie 1042-0900 [unveröffentlicht]. VERTRAULICH.
7. European Medicines Agency (EMA) (2023): European Public Assessment Report (EPAR). Ztalmy. International non-proprietary name: ganaxolone. Procedure No. EMEA/H/C/005825/0000. [Zugriff: 14.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report_en.pdf.