Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ganaxolon (Ztalmy®)

Immedica Pharma Germany GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 26.06.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 5
Abbildungsverzeichnis 10
Abkürzungsverzeichnis 13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 18
4.2 Methodik 33
4.2.1 Fragestellung 33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 34
4.2.3 Informationsbeschaffung 36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 37
4.2.3.2 Bibliografische Recherche 37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 38
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss 40
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 44
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika 45
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte 46
4.2.5.2.3 Statistische Methoden 62
4.2.5.3 Metaanalysen 63
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche 74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 76
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 77
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 79
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 105
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 106

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT ... 106
4.3.1.3.2 Veränderung der Anfallshäufigkeit – RCT ... 114
4.3.1.3.3 Globaler Betreuereindruck (CGI) – RCT ... 138
4.3.1.3.4 Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline – RCT ... 151
4.3.1.3.5 Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline – RCT ... 167
4.3.1.3.6 Lebensqualität gemäß dem *Quality of Life Inventory-Disability* (QI-Disability)-Fragebogen – RCT ... 178
4.3.1.3.7 Sicherheit – RCT ... 192
4.3.1.3.8 Subgruppenanalysen – RCT ... 204
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 214
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 214
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 214
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 214
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 215
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 215
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 218
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 218
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 218
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 219
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 220
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 221
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 222
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 222
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 222
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 223
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 224
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 224
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 225
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 225
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 225
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 227
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 240
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 240
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 240
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 240
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 241
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 241
4.6 Referenzliste ... 242
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche ... 248
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 251

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)..... 253
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)..... 254
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 261
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 281

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur frühen Nutzenbewertung 19
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ganaxolon auf Ebene einzelner Endpunkte aus der Studie Marigold 21
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur frühen Nutzenbewertung 35
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Demografische Charakteristika zu Baseline 85
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Medizinische Vorgeschichte, genetische Testung und diagnostischer Review der Patienten 87
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Vor- und Begleittherapien 93
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der eingenommenen Dosen Notfallmedikation 94
Tabelle 4-15: Analysepopulationen auf Studienebene aus der Studie Marigold 100
Tabelle 4-16: Behandlungsdauer, Beobachtungsdauer sowie Therapie- und Studienabbrüche aus der Studie Marigold 102
Tabelle 4-17: Patientenverteilung und Gründe für den Studienabbruch während der OLE-Phase der Studie Marigold 103
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Mortalität 111

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten pro Studienarm mit UE, die zum Tode führten, Woche 1–17 113
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Veränderung der Anfallshäufigkeit 114
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Anfallshäufigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Veränderung der Anfallshäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere prozentuale Anfallstagebuch-Compliance aus der Studie Marigold 119
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Veränderung der Anfallshäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mediane prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline 120
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung der Anfallshäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mediane prozentuale Veränderung der Gesamtanfallshäufigkeit pro 28 Tage gegenüber Baseline (ergänzend dargestellt) 122
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Veränderung der Anfallshäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage um ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % gegenüber Baseline 123
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Veränderung der Anfallshäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Gesamtanfallshäufigkeit pro 28 Tage um ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % (ergänzend dargestellt) 126
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Veränderung der Anfallshäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Prozentzahl der Tage ohne Anfälle; Veränderung gegenüber Baseline 128
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Veränderung der Anfallshäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Längstes anfallsfreies Intervall; Änderung gegenüber Baseline 129
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Veränderung der Anfallshäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mediane prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage während der OLE gegenüber Baseline 131
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Veränderung der Anfallshäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage um ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % während der OLE-Phase gegenüber Baseline 134
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Globaler Betreuereindruck (CGI) 138
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Globaler Betreuereindruck (CGI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Globaler Betreuereindruck (CGI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit jeglicher Verbesserung und jeglicher Verschlechterung der Anfallsintensität und -dauer (CGI-CSID), der Aufmerksamkeit

(CGICA), des Verhaltens (CGI-C – Zielverhalten) und des globalen klinischen Eindrucks der Verbesserung (CGI-I – Eltern/Betreuer) zu Woche 17 gegenüber Baseline 142

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Globaler Betreuereindruck (CGI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung der Anfallsintensität und -dauer (CGI-CSID), der Aufmerksamkeit (CGICA), des Verhaltens (CGI-C – Zielverhalten) und des globalen klinischen Eindrucks der Verbesserung (CGI-I – Eltern/Betreuer) im Studienverlauf zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 (MMRM)..... 145

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline 151

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des CSHQ um mindestens 15 % der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 17 154

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung in den Subskalen und dem Gesamtscore des CSHQ gegenüber Baseline im Studienverlauf zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 (MMRM)..... 157

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline..... 167

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite gegenüber Baseline in den Subskalen der ADAMS zu Woche 17 170

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung in den Subskalen der ADAMS gegenüber Baseline im Studienverlauf zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 (MMRM) 172

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen 178

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit einer bewertungsrelevanten Veränderung des QI-Disability um mindestens 15 % der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 17 182

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung in den Domänen und dem Gesamtscore des QI-Disability gegenüber Baseline im Studienverlauf zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 (MMRM)..... 185

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Sicherheit 192

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anteil der Patienten mit UE in Woche 1–17 ... 196
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse in Woche 1–17 ... 197
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit UE in Woche 1–17 auf Ebene der SOC und PT in Woche 1–17 auftraten ... 199
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zum Therapieabbruch führende UE in Woche 1–17 auf Ebene der SOC und PT (deskriptiv) ... 201
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit UE während der OLE-Phase ... 202
Tabelle 4-57: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte der Studie Marigold ... 206
Tabelle 4-58: Ergebnisse des Interaktionstests bzw. Heterogenitätstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus der Studie Marigold ... 207
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Jegliche Verbesserung im CGI-C – Zielverhalten aus der Studie Marigold ... 211
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des CSHQ aus der Studie Marigold ... 212
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 215
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 216
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 216
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 217
Tabelle 4-65: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 217
Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 220
Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 221
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 221
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 221
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 224
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 224
Tabelle 4-72: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ganaxolon auf Ebene einzelner Endpunkte aus der Studie Marigold ... 228
Tabelle 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 240

Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ... 262
Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Marigold 263
Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Marigold..... 282

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75

Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie Marigold 97

Abbildung 4-3: Ergebnisse für Globaler Betreuereindruck (CGI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung der Anfallsintensität und -dauer gemessen anhand des CGI-CSID zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf (MMRM)..... 148

Abbildung 4-4: Ergebnisse für Globaler Betreuereindruck (CGI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung der Aufmerksamkeit gemessen anhand des CGICA zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf (MMRM) 148

Abbildung 4-5: Ergebnisse für Globaler Betreuereindruck (CGI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des Verhaltens gemessen anhand des CGI-C (Zielverhalten) zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf (MMRM) 149

Abbildung 4-6: Ergebnisse für Globaler Betreuereindruck (CGI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des globalen klinischen Eindrucks der Verbesserung, gemessen anhand des CGI-I (Eltern/Betreuer) zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf (MMRM) 149

Abbildung 4-7: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 – Probleme beim Zubettgehen (MMRM)..... 162

Abbildung 4-8: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 – Einschlafverzögerungen (MMRM) 162

Abbildung 4-9: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 – Schlafmenge (MMRM) 163

Abbildung 4-10: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 – Angstzustände (MMRM) 163

Abbildung 4-11: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 – Nächtliches Erwachen (MMRM) 164

Abbildung 4-12: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 – Parasomnien (MMRM) 164

Abbildung 4-13: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 – Atmungsstörungen (MMRM) 165

Abbildung 4-14: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 – Tagesmüdigkeit (MMRM) 165

Abbildung 4-15: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 – Gesamtscore (MMRM) 166

Abbildung 4-16: Ergebnisse für Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung der ADAMS gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Manisches/hyperaktives Verhalten (MMRM) 175

Abbildung 4-17: Ergebnisse für Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung der ADAMS gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Depressive Stimmung (MMRM) 175

Abbildung 4-18: Ergebnisse für Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung der ADAMS gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Soziale Vermeidung (MMRM) 176

Abbildung 4-19: Ergebnisse für Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung der ADAMS gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Allgemeine Angst (MMRM) .. 176

Abbildung 4-20: Ergebnisse für Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung der ADAMS gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Obsessives/zwanghaftes Verhalten (MMRM) 177

Abbildung 4-21: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des QI-Disability gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Körperliche Gesundheit (MMRM) 188

Abbildung 4-22: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des QI-Disability gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Positive Gefühle (MMRM) 188

Abbildung 4-23: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des QI-Disability gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Negative Emotionen (MMRM) 189

Abbildung 4-24: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des QI-Disability gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Soziale Interaktion (MMRM) 189

Abbildung 4-25: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des QI-Disability gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Freizeit und Außenbereich (MMRM) 190

Abbildung 4-26: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des QI-Disability

gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Selbstständigkeit (MMRM) 190
Abbildung 4-27: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des QI-Disability gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Gesamtscore 191
Abbildung 4-28 (Anhang): Patientenfluss in der Studie Marigold 280

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADAMS	Anxiety, Depression, and Mood Scale
Allo-S	Allopregnanolon-Sulfat
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
β-HCG	β-Human-Chorion-Wachstumshormon
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BL	Baseline
BMI	Body Mass Index
CBD	Cannabidiol
CDD	Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder
CDKL5	Cyclin-dependent kinase-like 5
CGI	Caregiver Global Impression
CGI-C	Caregiver Global Impression of Change
CGICA	Caregiver Global Impression of Change in Attention
CGI-CSID	Caregiver Global Impression of Change in Seizure Intensity/ Duration
CGI-I	Clinical Global Impression of Improvement
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSHQ	Children’s Sleep Habit Questionnaire
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

DMC	Data Monitoring Committee
EG	Europäische Gemeinschaft
EEG	Elektroenzephalographie
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
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.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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
GNX	Ganaxolon
HAS	Haute Autorité de Santé
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISCD	International Classification of Sleep Disorders
ITT	Intention to treat
IWRS	Interactive Web Response System
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LAR	Legal Authorized Representative
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Least Squares
m	männlich
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n. d.	nicht durchgeführt
N.A.	nicht berechenbar
OLE	Open Label Extension
OR	Odds Ratio
PI	Principal Investigator
PP	Per-Protocol
PSI	Parenting Stress Index
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q	Quartil
QI-Disability	Quality of Life Inventory-Disability
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risk Difference
RR	Risk Ratio
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety-Analysis-Set
SD	Standardabweichung
SE	Standard Error
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalessig-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Brenztraubentransaminase
SIF/DRF	Seizure Identification and Diagnostic Review Form
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy

SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America
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
VUS	Variant of Unknown Significance
w	weiblich
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

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

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

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde 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 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ganaxolon (Ztalmy®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (Orphan Drug) [1]. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen für Orphan Drugs bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden.

Das Anwendungsgebiet von Ganaxolon gemäß der Fachinformation lautet: „*ZTALMY ist für die Zusatzbehandlung von epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit einer Cyclin-abhängigen Kinase-ähnlichen 5(CDKL5)-Mangelerkrankung (Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder, CDD) bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren angezeigt. ZTALMY kann bei Patienten ab 18 Jahren weiter angewendet werden*“ [2]. Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ganaxolon gegenüber Placebo bewertet.

Die Bewertung erfolgt primär anhand von Ergebnissen aus randomisiert kontrollierten Studien (Evidenzstufe 1b gemäß § 5 Absatz 6 VerfO) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Ergänzend werden, sofern sinnvoll, Ergebnisse nicht vergleichender Studien bzw. Studienphasen deskriptiv dargestellt.

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde systematisch nach Evidenz aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ganaxolon gesucht. Zu diesem Zweck wurden die Datenbanken MEDLINE, EMBASE und *The Cochrane Library* sowie die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *Clinical Trials Information System* (CTIS) herangezogen. Für die Anwendung von Ganaxolon zur Behandlung von CDD-induzierten epileptischen Anfällen wurde die Zulassungsstudie Marigold als einzige relevante randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*, RCT) identifiziert. Als

Datenquellen wurden der Studienbericht der Studie Marigold sowie im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durchgeführte Zusatzauswertungen zu weiteren Endpunkten und Subgruppenanalysen herangezogen. Ergänzend wurde der finale Studienbericht der offenen Extensionsphase (*Open Label Extension*, OLE) der Studie Marigold als Datenquelle berücksichtigt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Geeignete Studien zur Beantwortung der Fragestellung wurden anhand der in Tabelle 4-1 zusammengefassten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur frühen Nutzenbewertung

Kategorie	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patienten-population	E1 Patienten ab 2 Jahren mit CDD-induzierten epileptischen Anfällen, deren Anfälle trotz der Behandlung mit mindestens einem Antikonvulsivum nicht ausreichend kontrolliert sind.	A1 Die Studienpopulation entspricht nicht E1.
Intervention	E2 Suspension (50 mg/mL); 3-mal täglich oral; Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG): • ≤ 28 kg KG – maximale Tagesdosis: 63 mg/kg • ≥ 28 kg KG – maximale Tagesdosis: 1.800 mg Der Therapiebeginn erfolgt mit sukzessiven Dosissteigerungen im Rahmen einer Titrationsphase, bis die empfohlene Tageshöchstdosis erreicht ist. Ganaxolon ist als Zusatzbehandlung bei CDD-induzierten epileptischen Anfällen bei bestehender antikonvulsiver Basistherapie angezeigt.	A2 Die Intervention entspricht nicht der beschriebenen Intervention in E2.
Komparator	*Entfällt aufgrund des Orphan-Drug-Status*	
Endpunkte	E3 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit wird berichtet.	A3 Kein patientenrelevanter Endpunkt gemäß E3 wird berichtet.
Studiendesign	E4 Die Studie ist eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT).	A4 Die Studie entspricht nicht dem in E4 beschriebenen RCT-Design.
Studiendauer	E5 Dauer der Erhaltungsphase: ≥ 12 Wochen(1).	A5 Die Studiendauer ist kürzer als in E5 definiert.

Kategorie	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Publikationstyp	E6 Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien (z. B. Studienbericht, Volltextpublikation in Fachzeitschriften oder ausführliche Ergebnisdarstellung in einem Studienregister) und ist auf Deutsch oder Englisch verfasst.	A6 Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Konferenzbeitrag). Meta-Analysen auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten (Sekundärliteratur). Die Sprache ist nicht Deutsch oder Englisch.

(1) Die Erhaltungsphase in klinischen Studien mit Arzneimitteln zur Behandlung von epileptischen Störungen soll gemäß EMA-Leitfaden mindestens 12 Wochen betragen, um sicherzustellen, dass die therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels längerfristig besteht [3].

CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder; CDKL5: Cyclin-dependent kinase-like 5; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EMA: European Medicines Agency; KG: Körpergewicht; RCT: Randomized Controlled Trial

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Ganaxolon wurde die Zulassungsstudie Marigold als einzige relevante RCT identifiziert. Bei der Studie Marigold handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Im Rahmen der Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Ganaxolon zur Behandlung von CDD-induzierten epileptischen Anfällen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 2 bis 21 Jahren im Vergleich zu Placebo untersucht.

Die Bewertung der Aussagekraft der Studienergebnisse erfolgte unter Berücksichtigung des Designs und der Methodik der Studie, die gemäß dem *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statement dargestellt wurden. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene sowie endpunktspezifisch gemäß den Vorgaben der Modulvorlage bewertet. Die Gesamteinschätzung zum Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen aller patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit der RCT Marigold.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

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

Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der doppelblinden Behandlungsphase aus der zulassungsbegründenden Studie Marigold herangezogen. Die Studie Marigold weist sowohl endpunktübergreifend als auch in allen patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotential auf und besitzt folglich eine hohe Aussagekraft. Dementsprechend wird basierend auf den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen** abgeleitet.

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

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ganaxolon auf Ebene einzelner Endpunkte aus der Studie Marigold

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

Studie Marigold Endpunkt	Ganaxolon vs. Placebo	Effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
≥ 50 %	Anzahl Patienten: 12 (24,5 %) vs. 5 (9,8 %) RR [95-%-KI] = 2,50 [0,95; 6,57]; p = 0,0643	↔	Nicht quantifizierbar
≥ 75 %	Anzahl Patienten: 5 (10,2 %) vs. 2 (3,9 %) RR [95-%-KI] = 2,60 [0,53; 12,79]; p = 0,2642	↔	
Mediane Änderung der Prozentzahl an Tagen ohne schwere motorische Anfälle gegenüber Baseline			
Erhaltungsphase (Woche 5–17)	Prozentuale Änderung gegenüber Baseline Median [95-%-KI]: 2,15 [0,00; 10,75] vs. 0,00 [-0,63; 8,88] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95-%-KI]: 2,41 [-3,17; 9,18]; p = 0,3178	↔	Nicht quantifizierbar
Gesamte doppelblinde Behandlungsphase (Woche 1–17)	Prozentuale Änderung gegenüber Baseline Median [95-%-KI]: 4,91 [0,00; 11,11] vs. 0,17 [0,00; 8,13] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95-%-KI]: 1,72 [-2,71; 7,84]; p = 0,3527	↔	
Mediane Änderung der Prozentzahl an konsekutiven Tagen ohne schwere motorische Anfälle gegenüber Baseline			
Erhaltungsphase (Woche 5–17)	Prozentuale Änderung gegenüber Baseline Median [95-%-KI]: 0,00 [-1,32; 1,11] vs. -1,14 [-3,71; 0,00] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95-%-KI]: 2,04 [-0,28; 5,04]; p = 0,0972	↔	Nicht quantifizierbar
Gesamte doppelblinde Behandlungsphase (Woche 1–17)	Prozentuale Änderung gegenüber Baseline Median [95-%-KI]: 0,00 [-0,70; 0,85] vs. -1,53 [-3,26; 0,00] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95-%-KI]: 1,87 [0,00; 3,99]; p = 0,0561	↔	
Morbidität – Globaler Betreuereindruck (CGI)			
Anzahl der Patienten mit jeglicher Verbesserung zu Woche 17			
CGI-CSID (Anfallsintensität und -dauer)	Anzahl Patienten: 28 (62,2 %) vs. 17 (36,2 %) RR [95-%-KI] = 1,72 [1,10; 2,68]; **p = 0,0212**	↑	**Beträchtlich**
CGICA (Aufmerksamkeit)	Anzahl Patienten: 24 (53,3 %) vs. 22 (46,8 %) RR [95-%-KI] = 1,14 [0,76; 1,72]; p = 0,6768	↔	Nicht quantifizierbar
CGI-C (Verhalten – Zielverhalten)	Anzahl Patienten: 24 (53,3 %) vs. 20 (43,5 %) RR [95-%-KI] = 1,23 [0,80; 1,88]; p = 0,4043	↔	
CGI-I (klinische Verbesserung)	Anzahl Patienten: 27 (62,8 %) vs. 21 (44,7 %) RR [95-%-KI] = 1,41 [0,95; 2,08]; p = 0,0955	↔	

Studie Marigold Endpunkt	Ganaxolon vs. Placebo	Effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl der Patienten mit jeglicher Verschlechterung zu Woche 17			
CGI-CSID (Anfallsintensität und -dauer)	Anzahl Patienten: 7 (15,6 %) vs. 9 (19,1 %) RR [95-%-KI] = 0,81 [0,33; 2,00]; p = 0,7850	↔	Nicht quantifizierbar
CGICA (Aufmerksamkeit)	Anzahl Patienten: 3 (6,7 %) vs. 2 (4,3 %) RR [95-%-KI] = 1,57 [0,27; 8,94]; p = 0,6736	↔	
CGI-C (Verhalten – Zielverhalten)	Anzahl Patienten: 2 (4,4 %) vs. 4 (8,7 %) RR [95-%-KI] = 0,51 [0,10; 2,65]; p = 0,6768	↔	
CGI-I (klinische Verbesserung)	Anzahl Patienten: 3 (7,0 %) vs. 4 (8,5 %) RR [95-%-KI] = 0,82 [0,19; 3,46]; p = 1,0000	↔	
Morbidität – Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline			
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17			
Probleme beim Zubettgehen	Anzahl Patienten: 9 (22,5 %) vs. 12 (26,7 %) RR [95-%-KI] = 0,84 [0,4; 1,79]; p = 0,8020	↔	Nicht quantifizierbar
Einschlafverzögerungen	Anzahl Patienten: 17 (38,6 %) vs. 8 (17,4 %) RR [95-%-KI] = 2,15 [1,06; 4,37]; **p = 0,0340**	↑	**Beträchtlich**
Schlafmenge	Anzahl Patienten: 13 (30,2 %) vs. 11 (25,0 %) RR [95-%-KI] = 1,21 [0,61; 2,40]; p = 0,6369	↔	Nicht quantifizierbar
Angstzustände	Anzahl Patienten: 6 (16,2 %) vs. 6 (14,6 %) RR [95-%-KI] = 1,11 [0,39; 3,14]; p = 1,0000	↔	
Nächtliches Erwachen	Anzahl Patienten: 14 (37,8 %) vs. 15 (38,5 %) RR [95-%-KI] = 0,98 [0,55; 1,74]; p = 1,0000	↔	
Parasomnien	Anzahl Patienten: 5 (14,3%) vs. 6 (16,2%) RR [95-%-KI] = 0,88 [0,3; 2,63]; p = 1,0000	↔	
Atmungsstörungen	Anzahl Patienten: 10 (25,0 %) vs. 8 (20,5 %) RR [95-%-KI] = 1,22 [0,54; 2,76]; p = 0,7895	↔	
Tagesmüdigkeit	Anzahl Patienten: 0 (0,0 %) vs. 6 (19,4%) RR [95-%-KI] = 0,08 [0,00; 1,31]; p = **0,0240**	↔	
Gesamtscore	Anzahl Patienten: 1 (3,8 %) vs. 4 (14,3 %) RR [95-%-KI] = 0,27[0,03; 2,25]; p = 0,3526	↔	
Morbidität – Veränderung der ADAMS gegenüber Baseline			
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17			
Manisches/hyperaktives Verhalten	Anzahl Patienten: 20 (48,8 %) vs. 7 (15,6 %) RR [95-%-KI] = 3,14 [1,48; 6,64]; **p = 0,0011**	↑	**Erheblich**
Depressive Stimmung	Anzahl Patienten: 8 (19,5 %) vs. 4 (8,7 %) RR [95-%-KI] = 2,24 [0,73; 6,9]; p = 0,2137	↔	Nicht quantifizierbar
Soziale Vermeidung	Anzahl Patienten: 8 (20,5 %) vs. 9 (20,5 %) RR [95-%-KI] = 1,00 [0,43; 2,34]; p = 1,0000	↔	
Allgemeine Angst	Anzahl Patienten: 6 (14,6%) vs. 6 (13,0%)	↔	

Studie Marigold Endpunkt	Ganaxolon vs. Placebo	Effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	RR [95-%-KI] = 1,12 [0,39; 3,21]; p = 1,0000		
Obsessives/zwanghaftes Verhalten	Anzahl Patienten: 12 (30,0 %) vs. 10 (22,2 %) RR [95-%-KI] = 1,35 [0,66; 2,78]; p = 0,4636	↔	
Lebensqualität – Veränderung des QI-Disability gegenüber Baseline			
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17			
Körperliche Gesundheit	Anzahl Patienten: 18 (40,9 %) vs. 20 (43,5 %) RR [95-%-KI] = 0,94 [0,58; 1,52]; p = 0,8338	↔	Nicht quantifizierbar
Positive Gefühle	Anzahl Patienten: 18 (42,9 %) vs. 15 (32,6 %) RR [95-%-KI] = 1,30 [0,77; 2,22]; p = 0,3809	↔	
Negative Emotionen	Anzahl Patienten: 17 (39,5 %) vs. 22 (48,9 %) RR [95-%-KI] = 0,81 [0,51; 1,3]; p = 0,3993	↔	
Soziale Interaktion	Anzahl Patienten: 18 (41,9 %) vs. 15 (34,1 %) RR [95-%-KI] = 1,22 [0,72; 2,08]; p = 0,5116	↔	
Freizeit und Außenbereich	Anzahl Patienten: 21 (48,8 %) vs. 14 (31,8 %) RR [95-%-KI] = 1,52 [0,9; 2,55]; p = 0,1286	↔	
Selbstständigkeit	Anzahl Patienten: 24 (55,8 %) vs. 14 (31,1 %) RR [95-%-KI] = 1,77 [1,07; 2,92]; p = **0,0308**	↑	**Beträchtlich**
Gesamtscore	Anzahl Patienten: 4 (9,5 %) vs. 3 (7,0 %) RR [95-%-KI] = 1,32 [0,35; 4,99]; p = 0,7130	↔	Nicht quantifizierbar
Sicherheit			
Gesamtraten UE			
Jegliche UE	Anzahl Patienten: 43 (86,0 %) vs. 45 (88,2 %) RR [95-%-KI] = 0,97 [0,84; 1,13]; p = 0,7746	↔	Nicht quantifizierbar
SUE	Anzahl Patienten: 6 (12,0 %) vs. 5 (9,8 %) RR [95-%-KI] = 1,22 [0,40; 3,75]; p = 0,7599	↔	
Schwere UE	Anzahl Patienten: 1 (2,0 %) vs. 3 (5,9 %) RR [95-%-KI] = 0,34 [0,04; 3,16]; p = 0,6175	↔	
Zum Therapieabbruch führende UE	Anzahl Patienten: 2 (4,0 %) vs. 4 (7,8 %) RR [95-%-KI] = 0,51 [0,1; 2,66]; p = 0,6779	↔	
UE auf Ebene der SOC und PT			
Jegliche UE			
PT Erbrechen	Anzahl Patienten: 5 (10,0 %) vs. 10 (19,6 %) RR [95-%-KI] = 0,51 [0,19; 1,39]; p = 0,2632	↔	Nicht quantifizierbar
PT Fieber	Anzahl Patienten: 9 (18,0 %) vs. 4 (7,8 %) RR [95-%-KI] = 2,29 [0,76; 6,97]; p = 0,1484	↔	
PT Entzündung der oberen Luftwege	Anzahl Patienten: 5 (10,0 %) vs. 3 (5,9 %) RR [95-%-KI] = 1,70 [0,43; 6,74]; p = 0,4874	↔	

Studie Marigold Endpunkt	Ganaxolon vs. Placebo	Effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
PT Krampfanfall	Anzahl Patienten: 7 (14,0 %) vs. 9 (17,6 %) RR [95-%-KI] = 0,79 [0,32; 1,97]; p = 0,7862	↔	
PT Somnolenz	Anzahl Patienten: 18 (36,0 %) vs. 8 (15,7 %) RR [95-%-KI] = 2,30 [1,10; 4,79]; **p = 0,0238**	↓	
SUE			
	Es sind keine SUE auf Ebene der SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten bzw. bei ≥ 10 Personen und mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm aufgetreten.	↔	Nicht quantifizierbar
Schwere UE			
	Es sind keine schweren UE auf Ebene der SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten bzw. bei ≥ 10 Personen und mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm aufgetreten.	↔	Nicht quantifizierbar

Datenstand: 19.05.2021.

↑ Statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ganaxolon; ↔ Kein statistisch signifikanter Effekt; ↓ Statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ganaxolon

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

Mortalität

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

Morbidität

Veränderung der Anfallshäufigkeit

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

Die deutliche Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle um 30,66 % unter der Behandlung mit Ganaxolon, während der gesamten doppelblinden Behandlungsphase, unterstreicht die sehr gute und schnell eintretende Wirksamkeit von Ganaxolon.

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

Der Anteil der Ganaxolon-behandelten Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle war deutlich höher als im Placebo-Arm. Während der Erhaltungsphase konnte Ganaxolon die Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle statistisch signifikant häufiger als Placebo um ≥ 25 % und ≥ 50 % senken (RR [95-%-KI]: 2,04 [1,23; 3,39]; **p = 0,0040** und RR [95-%-KI]: 2,55 [1,08; 6,03]; **p = 0,0283**). Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion um mindestens 75 % lag während der Erhaltungsphase im Ganaxolon-Arm mit 12,2 % numerisch höher als im Placebo-Arm (6,0 %). Bei Betrachtung der gesamten doppelblinden Behandlungsphase (Woche 1–17) erreichten 57,1 % Patienten im Ganaxolon-Arm eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um ≥ 25 % gegenüber 23,5 % Patienten im Placebo-Arm (RR [95-%-KI]: 2,43 [1,40; 4,21]; **p = 0,0010**). Die Anteile der Ganaxolon-behandelten Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle um ≥ 50 % und ≥ 75 % lagen mit 24,5 % bzw. 10,2 % jeweils deutlich höher als im Placebo-Arm (9,8 % bzw. 3,9 %).

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

Die unter Ganaxolon erzielten Verbesserungen hielten über die 17 Wochen der doppelblinden Behandlungsphase hinaus an und konnten in der sich anschließenden offenen Extensionsphase (*Open Label Extension*, OLE) der Studie Marigold bestätigt werden. Für alle Patienten, die in

der OLE-Phase behandelt wurden und zum Auswertungszeitpunkt in der Studie verblieben waren, lag die mediane prozentuale Veränderung der schweren motorischen Anfälle pro 28 Tage nach etwa einem Jahr unter der Therapie mit Ganaxolon bei -28,95 %, nach ca. 2 Jahren bei -44,72 % und nach ca. 3 Jahren bei -35,97 % im Vergleich zu Baseline. Damit kann durch die Behandlung mit Ganaxolon das bisher nicht erreichte Therapieziel einer spürbaren sowie langfristigen Anfallsreduktion bei Patienten mit CDD realisiert werden. Es handelt sich darüber hinaus um einen reproduzierbaren Behandlungserfolg. So erreichten CDD-Patienten, die zum Anfang der doppelblinden Behandlungsphase in den Placebo-Arm randomisiert worden waren und während der OLE-Phase mit Ganaxolon behandelt wurden, ebenfalls eine deutliche Reduktion schwerer motorischer Anfälle, die in ihrer Größenordnung von ca. 30 % der erzielten Verbesserung im Ganaxolon-Arm während der doppelblinden Behandlungsphase entsprach (siehe Tabelle 4-32).

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

Globaler Betreuereindruck (CGI)

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

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

Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline

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

In der Subskala „Tagesmüdigkeit“ zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Placebo gegenüber Ganaxolon (RR [95-%-KI): 0,08 [0,0; 1,31]; p = 0,0240). Dieser Unterschied war jedoch nicht robust, da die statistische Signifikanz nicht durch das 95-%-KI des RR bestätigt wird und der Effekt sich nicht in der ergänzend dargestellten MMRM-Analyse zu Woche 17 widerspiegelte (siehe Tabelle 4-41).

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

Veränderung der ADAMS gegenüber Baseline

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

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Veränderung der ADAMS gegenüber Baseline ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ganaxolon in der Subskala „Manisches/hyperaktives Verhalten“. Für die weiteren Subskalen der ADAMS liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Ganaxolon vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung des QI-Disability gegenüber Baseline

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

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

Sicherheit

Ganaxolon zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit aus. Jegliche UE, SUE, schwere UE, zum Therapieabbruch führende UE sowie UE von besonderem Interesse traten während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase in beiden Studienarmen zu vergleichbaren

Anteilen auf. Bei Betrachtung von UE auf Ebene der SOC und PT trat ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ganaxolon im PT „Somnolenz“ auf (RR [95-%-KI]: 2,30 [1,10; 4,79]; p = 0,0238). Ein entsprechendes Ereignis wurde für 18 Patienten im Ganaxolon-Arm und für 8 Patienten im Placebo-Arm berichtet. Während der Behandlung mit Ganaxolon trat Somnolenz vor allem zu Beginn der Therapie mit Ganaxolon auf und nahm in den meisten Fällen im Laufe der Behandlung wieder ab [6]. Die Mehrheit aller Somnolenz-Ereignisse wurde mit dem Schweregrad „mild“ erfasst. Schwere Somnolenz-Ereignisse traten unter Ganaxolon nicht auf. Somnolenz ist eine bekannte Nebenwirkung in der Therapie von epileptischen Anfällen, da die neuronale Aktivität im Gehirn durch antikonvulsive Arzneimittel moduliert wird [7].

Im Vergleich zu Wirkstoffen, die für die Behandlung anderer therapieresistenter frühkindlicher Epilepsien als der CDD zugelassen sind [7], führte die Therapie mit Ganaxolon nicht zu starker Appetitminderung und Gewichtsverlust. Über den gesamten Verlauf der OLE-Phase wurden nur vereinzelt Ereignisse im PT „verminderter Appetit“ erfasst. Darüber hinaus wurde unter Ganaxolon keine Verschlechterung der Epilepsie beobachtet, wie es für andere Antikonvulsiva der Fall ist [7]. Auch ist unter der Behandlung mit Ganaxolon weder eine routinemäßige kardiologische noch hepatologische Überwachung erforderlich, da bislang keine Hinweise auf substanzbedingte Herz- oder Leberfunktionsstörungen bestehen [2].

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

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Fazit zum Zusatznutzen

Ganaxolon (Ztalmy®) ist das erste und einzige Arzneimittel, das zur Behandlung von Patienten mit CDD-induzierten epileptischen Anfällen zugelassen ist.

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

Zusatznutzen auf Basis der Studie Marigold

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

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

In der klinischen Praxis stellt eine Reduktion schwerer motorischer Anfälle in diesem Ausmaß einen relevanten Therapieerfolg für Patienten mit CDD dar. So nehmen Patienten und deren Angehörige, neben der globalen Entwicklungsverzögerung, häufig die wiederkehrenden schweren motorischen Anfälle als das am stärksten belastende Symptom der CDD-Erkrankung wahr [8]. Die Verringerung der Anfallshäufigkeit durch Ganaxolon stellt für Betroffene somit eine spürbare Entlastung im Alltag dar.

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

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

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

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

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

Ergänzende Daten aus der offenen Extensionsphase

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

Posthoc-Subgruppenanalyse

Eine zusätzlich *post hoc* durchgeführte Subgruppenanalyse zeigte zudem, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Ganaxolon auch gegeben ist, wenn Ganaxolon über eine Magensonde verabreicht wird. In die Subgruppenanalyse wurden 17 Patienten aus der Marigold-Studie eingeschlossen, die bei Studieneintritt eine Magensonde hatten (10 Patienten wurden in den Ganaxolon-Arm und 7 Patienten in den Placebo-Arm randomisiert). Die Reduktion schwerer motorischer Anfälle in der Subgruppe der Patienten mit Magensonde war sowohl unter der Therapie mit Ganaxolon als auch unter Placebo vergleichbar zur Gesamtpopulation. Ebenso traten unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe in einer Größenordnung auf, die der in der Gesamtpopulation entsprach [9].

Supportive Daten aus einer Phase-II-Studie

Ebenso gute Ergebnisse zeigte eine konzeptionelle Phase-IIa-Studie mit Ganaxolon, die der Marigold-Studie vorausging. Bei der Studie 1042-0900 (NCT02358538) handelte es sich um eine explorative, globale, multizentrische, offene Studie zum Nachweis der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ganaxolon als Zusatzbehandlung bei unkontrollierten Anfällen bei Patienten mit epileptischen Anfällen aufgrund von entwicklungsbedingten Enzephalopathien [10].

Insgesamt wurden 7 Patienten mit CDD im Alter von 2 bis einschließlich 18 Jahren und mit vergleichbaren Charakteristika zur Studienpopulation der Marigold in die Studie eingeschlossen und über 26 Wochen mit Ganaxolon behandelt. Patienten, die nach Abschluss der primären 26-wöchigen Behandlungsphase eine Verbesserung der 28-tägigen Anfallshäufigkeit (primärer Endpunkt der Studie) um mindestens 35 % im Vergleich zu Baseline aufwiesen und an allen geplanten Visiten teilgenommen hatten, konnten im Rahmen einer offenen Extensionsphase für weitere 52 Wochen mit Ganaxolon therapiert werden. Die Baselinephase war definiert als die 28 Tage vor Studienbeginn [11].

Die Ergebnisse der primären Behandlungsphase sowie der Extensionsphase zeigen trotz der begrenzten Anzahl von Patienten positive Trends für die Behandlung mit Ganaxolon. Für den primären Endpunkt betrug die mediane prozentuale Veränderung der 28-tägigen Gesamtanfallshäufigkeit zu Woche 26 der primären Behandlungsphase -37,70 % gegenüber Baseline [11]. Diese deutliche Verbesserung der Anfallslast unter der Therapie mit Ganaxolon setzte sich auch während der 52-wöchigen Extensionsphase fort. Im Vergleich zu Baseline

betrug die mediane prozentuale Veränderung der 28-tägigen Gesamtanfallshäufigkeit zu Woche 52 -61,93 %. Für die 7 Patienten mit CDD in der Studie 1042-0900 wurden während des gesamten Studienzeitraums (primärer 26-wöchiger Behandlungszeitraum + 52 Wochen Extensionsphase) insgesamt 81 UE dokumentiert. Alle UE wurden in ihrem Schweregrad als moderat eingestuft. SUE wurden von einem Patienten berichtet. Todesfälle traten nicht auf [11].

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

Gesamtfazit

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

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

.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Das vorliegende Dossier beschreibt den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen von Ganaxolon (Ztalmy®). Das zugelassene Anwendungsgebiet von Ganaxolon gemäß der Fachinformation lautet: „ZTALMY ist angezeigt 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. ZTALMY kann bei Patienten ab 18 Jahren weiter angewendet werden“ [2].

Bei Ganaxolon (Ztalmy®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (Orphan Drug). Der Orphan-Drug-Status wurde am 26.05.2023 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) bestätigt [12]. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen für Orphan Drugs bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA).

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier primär anhand von Ergebnissen aus randomisiert kontrollierten Studien (Evidenzstufe 1b gemäß § 5 Absatz 6 VerfO) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit abgeleitet. Ergänzend werden, sofern sinnvoll, Ergebnisse nicht vergleichender Studien bzw. Studienphasen deskriptiv dargestellt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 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.

Zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 genannten Fragestellung wurde nach Studien im Anwendungsgebiet gesucht. Die Selektion von für die Nutzenbewertung relevanten Studien

erfolgte anhand von vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien, die in Tabelle 4-3 zusammengefasst sind.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur frühen Nutzenbewertung

Kategorie	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patienten-population	E1 Patienten ab 2 Jahren mit CDD-induzierten epileptischen Anfällen, deren Anfälle trotz der Behandlung mit mindestens einem Antikonvulsivum nicht ausreichend kontrolliert sind.	A1 Die Studienpopulation entspricht nicht E1.
Intervention	E2 Suspension (50 mg/mL); 3-mal täglich oral; Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG): • ≤ 28 kg KG – maximale Tagesdosis: 63 mg/kg • ≥ 28 kg KG – maximale Tagesdosis: 1.800 mg Der Therapiebeginn erfolgt mit sukzessiven Dosissteigerungen im Rahmen einer Titrationsphase, bis die empfohlene Tageshöchstdosis erreicht ist. Ganaxolon ist als Zusatzbehandlung bei CDD-induzierten epileptischen Anfällen bei bestehender antikonvulsiver Basistherapie angezeigt.	A2 Die Intervention entspricht nicht der beschriebenen Intervention in E2.
Komparator	*Entfällt aufgrund des Orphan-Drug-Status*	
Endpunkte	E3 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit wird berichtet.	A3 Kein patientenrelevanter Endpunkt gemäß E3 wird berichtet.
Studiendesign	E4 Die Studie ist eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT).	A4 Die Studie entspricht nicht dem in E4 beschriebenen RCT-Design.
Studiendauer	E5 Dauer der Erhaltungsphase: ≥ 12 Wochen[(1)].	A5 Die Studiendauer ist kürzer als in E5 definiert.
Publikationstyp	E6 Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien (z. B. Studienbericht, Volltextpublikation in Fachzeitschriften oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister) und ist auf Deutsch oder Englisch verfasst.	A6 Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Konferenzbeitrag). Meta-Analysen auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten (Sekundärliteratur). Die Sprache ist nicht Deutsch oder Englisch.

Kategorie	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
[(1)] Die Erhaltungsphase in klinischen Studien mit Arzneimitteln zur Behandlung von epileptischen Störungen soll gemäß EMA-Leitfaden mindestens 12 Wochen betragen, um sicherzustellen, dass die therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels längerfristig besteht [3]. CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder; CDKL5: Cyclin-dependent kinase-like 5; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EMA: European Medicines Agency; KG: Körpergewicht; RCT: Randomized Controlled Trial		

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien zur Patientenpopulation (E1) und Intervention (E2) ergeben sich aus den entsprechenden Angaben in der Fachinformation zu Ganaxolon (Ztalmy®) [2].

Für die Nutzenbewertung relevante Endpunkte, gemäß Einschlusskriterium 3, entsprechen den Angaben in 5. Kapitel § 3 Nr. 1VerfO G-BA. Hiernach definiert sich der Nutzen eines Arzneimittels über einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt, insbesondere der Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität), der Verlängerung des Überlebens (Mortalität), der Verringerung von Nebenwirkungen (Sicherheit) oder einer Verbesserung der Lebensqualität. Eine Konkretisierung der Endpunkte/Erhebungen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet in den einzelnen Kategorien relevant sind, erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.2).

Die Einschlusskriterien zum Studiendesign (E4), zur Studiendauer (E5) und zum Publikationstyp (E6) stellen sicher, dass ausschließlich Studien im RCT-Design für die Nutzenbewertung herangezogen werden, zu denen ausreichend Informationen verfügbar sind und die eine adäquate Bewertung und Einordnung der Ergebnisse erlauben.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Ztalmy® (Ganaxolon) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise im Sinne von § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden, weshalb eine Literaturrecherche für die Nutzenbewertung optional ist.

Um dennoch einen vollständigen Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung von Ganaxolon sicherzustellen, wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage am 16.05.2026 in den Datenbanken MEDLINE und „*Cochrane Central Register of Controlled Trials*“ (Clinical Trials) über die Oberfläche Ovid (http://ovidsp.ovid.com) durchgeführt. Für jede Datenbank wurde vorab eine individuelle Suchstrategie festgelegt. Die verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe sind vollständig in Anhang 4-A dokumentiert. Die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen befindet sich in Anhang 4-C.

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche wurden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials

Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Auch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist für Orphan Drugs optional, erfolgte jedoch für die Nutzenbewertung von Ganaxolon zusätzlich zur bibliografischen Literaturrecherche, um alle klinischen Studien mit Ganaxolon zu identifizieren. Die Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ganaxolon wurde entsprechend den Vorgaben am 16.05.2026 in den folgenden Registern durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov (https://clinicaltrials.gov/)
- *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR, https://www.clinicaltrialsregister.eu/)
- *Clinical Trials Information System* (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/)

Für Studien, die bereits im Rahmen der bibliografischen Literatur- oder Registerrecherche identifiziert wurden, wurde zudem am 16.05.2026 eine gezielte Handsuche in den Studienergebnisdatenbanken der *European Medicines Agency* (EMA) (EMA Clinical Data; https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt.

Für jedes Studienregister wurde eine adaptierte Suchstrategie verwendet. Die verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe für die Register clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS sind vollständig in Anhang 4-B dokumentiert. Die Liste der ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-D. Die Suche in den Studienergebnisdatenbanken der EMA erfolgte gezielt mit den Suchbegriffen „Marigold“, „Ztamly“ und „1042-CDD-3001“.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses *genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurden zwei Vorgehensweisen gewählt, um die Internetseiten des G-BA zu durchsuchen. Zum einen wurde die Suchfunktion der G-BA-Internetseite (www.g-ba.de) genutzt und zum

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

anderen die tabellarische Übersicht der Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/).

Die Suche erfolgte am 16.05.2026 mit folgenden Suchbegriffen:

- Ganaxolon
- Marigold
- 1042-CDD-3001
- CDKL5-Mangel
- CDD

Auf eine detaillierte Dokumentation der Suchstrategie wurde gemäß den Vorgaben verzichtet.

Die Ergebnisse der Suche auf den Internetseiten des G-BA werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 beschrieben.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Treffer der bibliografische Literaturrecherche und der Suche in den Studienregistern wurden von zwei Personen unabhängig voneinander beurteilt. Hierfür wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Bei abweichenden Ergebnissen beider Gutachter wurden diese ggf. unter Einbeziehung eines Dritten dokumentiert, diskutiert und konsentiert.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche wurden nach dem folgenden Muster beurteilt: Nach Ausschluss von Dubletten wurden die Treffer zunächst mittels Titel- und Abstract-Screening bewertet und die nicht relevanten Publikationen ausgeschlossen. Danach wurden alle Treffer, die so nicht ausgeschlossen oder bewertet werden konnten, im Volltext gesichtet (siehe Anhang 4-C).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende

endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß den oben genannten Anforderungen der Modulvorlage. Von der oben beschriebenen Vorgehensweise wurde nicht abgewichen. Dementsprechend wurde im vorliegenden Dossier eine Bewertung des Verzerrungspotenzials sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene für RCT vorgenommen. Dies betrifft alle relevanten Studien, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und mittels der Suche in Studienregistern identifiziert und anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert wurden.

Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden folgende Aspekte berücksichtigt:

- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene
    - Erzeugung der Randomisierungssequenz
    - Verdeckung der Gruppenzuteilung
    - Verblindung der Patienten und der behandelnden Personen
    - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
    - Sonstige Aspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
    - Verblindung der Endpunkterheber
    - Umsetzung des ITT-Prinzips
    - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
    - Sonstige Aspekte

Das Verzerrungspotenzial wurde entsprechend den Vorgaben als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Die Ergebnisse sind in Anhang 4-F tabellarisch dargestellt. Von einer relevanten Verzerrung wird ausgegangen, wenn sich die Ergebnisse durch Behebung der verzerrenden Faktoren in ihrer Grundaussage ändern würden. Folglich liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit ausreichender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

Bei einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird ebenfalls von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ausgegangen. Ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene führt nicht zum Ausschluss dieses Endpunkts aus der Nutzenbewertung, sondern beeinflusst die Aussagesicherheit bzw. die Sicherheit der daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] beziehungsweise STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie Marigold werden im Abschnitt 4.3.1.2.1 sowie in Anhang 4-E beschrieben. Die Darstellung und Bewertung der Studie erfolgt gemäß den Vorgaben für RCT nach den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14) sowie des CONSORT-Flow-Charts. Somit entspricht die Bewertung den allgemein anerkannten Anforderungen an die Berichterstattung klinischer Studien.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) 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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Ganaxolon für die Behandlung von CDD-induzierten epileptischen Anfällen bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren werden die Ergebnisse der pivotalen RCT Marigold herangezogen.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In der Studie Marigold wurde Ganaxolon als Zusatztherapie zu einer bestehenden Medikation mit Antikonvulsiva zur Behandlung von epileptischen Anfällen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 21 Jahren mit CDD im Vergleich zu Placebo untersucht. Die Charakterisierung der in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte anhand der folgenden Patientencharakteristika, die zu Studienbeginn (Baseline) erhoben wurden:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Abstammung
- Land

- Körpergröße
- Körpergewicht
- Body Mass Index (BMI)
- Tanner-Stadium
- Medizinische Vorgeschichte
- Genetische Testung
- Anfälle

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ganaxolon für die Zusatzbehandlung von CDD-induzierten epileptischen Anfällen bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren wird anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bestimmt. Als patientenrelevant wird dabei verstanden „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ [13].

Die folgenden in der pivotalen Studie Marigold erhobenen patientenrelevanten Endpunkte werden zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ganaxolon herangezogen:

- **Mortalität**
  - Anzahl der Todesfälle (erhoben als unerwünschte Ereignisse [UE])
- **Morbidität**
  - Veränderung der Anfallshäufigkeit
  - Globaler Betreuer-Eindruck (CGI)
  - Veränderung des *Children's Sleep Habit Questionnaire* (CSHQ) gegenüber Baseline
  - Veränderung der *Anxiety, Depression, and Mood Scale* (ADAMS) gegenüber Baseline
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß dem *Quality of Life Inventory-Disability* (QI-Disability)-Fragebogen

- **Sicherheit**
    - Jegliche (UE) (ergänzend dargestellt)
    - Schwerwiegende UE (SUE)
    - Schwere UE
    - Zum Therapieabbruch führende UE

Nachfolgend werden die einzelnen in der Studie Marigold erhobenen Endpunkte detailliert beschrieben und Angaben zur Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität gemacht.

Mortalität

Patientenrelevanz

Todesfälle sind entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein patientenrelevanter Endpunkt.

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt Mortalität wird operationalisiert als Anteil der Todesfälle pro Studienarm. Todesfälle werden im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse dokumentiert, die während der Behandlung mit der Studienmedikation auftraten (*Treatment-Emergent Adverse Events*, TEAE). Hierbei werden alle UE berücksichtigt, die bei oder nach der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation während der doppelblinden Behandlungsphase in Woche 1–17 auftraten und zum Tode führten. Ergänzend werden im Dossier deskriptiv alle Todesfälle beschrieben, die während der offenen Extensionsphase bis zum Datenschnitt vom 30.06.2022 auftraten.

Morbidität

Veränderung der Anfallshäufigkeit

Patientenrelevanz

Epileptische Anfälle sind in der Regel das erste sichtbare Symptom, das bei Patienten mit CDD auftritt, und setzen in 90 % der Fälle bereits in den ersten 3 Lebensmonaten ein [14-16]. Zu Beginn der Erkrankung leiden betroffene Kinder unter früher Epilepsie mit häufigen tonischen Anfällen und infantilen Spasmen 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 [17, 18]. Im Durchschnitt treten bei CDD-Patienten in jedem Alter 2,8 Anfallstypen auf, wobei schwere motorische Anfälle (auch epileptische Krämpfe) am häufigsten sind [18, 19]. In späteren Stadien wird häufig eine komplexe Anfallssemiologie mit einem einzigartigen Muster hypermotorisch-tonischer Krampfsequenzen beobachtet [17].

Die häufigen und variablen Anfälle stellen nach der globalen Entwicklungsstörung für Betroffene mit CDD die größte Belastung dar und beeinträchtigen die psychomotorische und intellektuelle Entwicklung der jungen CDD-Patienten erheblich. 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 [20, 21]. Zudem sind epileptische Anfälle potenziell lebensbedrohlich und führen bei unzureichender Behandlung zu langfristigen Folgen aufgrund der Verschlechterung der epileptischen Enzephalopathie [22, 23].

Eine Mehrheit von 84–95 % der Patienten mit CDD leidet unter schweren, behandlungsrefraktären epileptischen Anfällen, die nicht adäquat mit Antikonvulsiva kontrollierbar sind [21, 24]. Zu Beginn einer Therapie mit einem neuen Antikonvulsivum erleben viele Patienten zwar eine Phase der Anfallsfreiheit, diese ist jedoch häufig nur von kurzer Dauer [25]. Zudem steigt mit zunehmender Anzahl der simultan verabreichten Antikonvulsiva das Risiko für Nebenwirkungen (z. B. Schwindel, Kopfschmerzen und Reizbarkeit) [26]. Einige Antikonvulsiva verursachen außerdem *Off-target*-Effekte und führen zu Toleranzbildung.

Zudem ist das Mortalitätsrisiko für Patienten mit schweren epileptischen Anfällen, die bereits im frühen Kindesalter einsetzen, stark erhöht [27]. Etwa 35–50 % aller Epilepsie-assoziierten Todesfälle sind auf den sogenannten *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* (SUDEP) zurückzuführen [28, 29]. Auch für Patienten mit CDD, die unter häufigen, schweren tonischen oder tonisch-klonischen Anfällen leiden, wird ein deutlich erhöhtes Risiko für SUDEP angenommen [15, 16].

Die Anfallslast im Kindesalter korreliert mit dem Ausmaß der CDD-assoziierten Entwicklungsverzögerungen der Betroffenen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie, die 143 Kinder mit CDD einschloss, konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Anfallsbelastung zu Studienbeginn und dem CDD-Entwicklungsscore bei Studienende festgestellt werden. Im Laufe der Zeit verbesserte sich die Entwicklung bei Patienten mit geringer Anfallslast zu Studienbeginn (< 5 Anfälle pro Tag) im Vergleich zu Patienten mit hoher Anfallslast zu Studienbeginn (≥ 5 Anfälle pro Tag) (Beta-Koeffizient: -0,49 [95-%-KI: -0,84, -0,13]; $p < 0,05$) [5]. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine möglichst frühe Anfallskontrolle – d. h. Reduktion der Anfallsrate – bei CDD-Patienten angestrebt werden sollte, da sich dies positiv auf die Entwicklung der Patienten auswirken kann.

Die frühe und langfristige Reduktion epileptischer Anfälle ist daher das primäre Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit CDD, um das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko der betroffenen Patienten zu senken und deren Lebensqualität zu verbessern. Die Reduktion der Anfallshäufigkeit bedeutet für die Patienten eine spürbare Linderung ihrer Krankheitslast und ist somit ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz der Reduktion häufiger epileptischer Anfälle wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren [30-33] vom G-BA bestätigt und ist für Patienten mit CDD ebenfalls gegeben.

Operationalisierung und Validität

Die Anzahl epileptischer Anfälle wurde in der Studie Marigold täglich durch die Eltern oder Betreuungsperson des jeweiligen Patienten in einem elektronischen Tagebuch (*eDiary*) erfasst.

Hierbei sollte die tägliche Anfallshäufigkeit unter Angabe der Anfallsart, sowie die Anzahl anfallsfreier Tage über den gesamten Studienverlauf (6-wöchige Baselinephase und 17-wöchige Behandlungsphase) dokumentiert werden. Zusätzlich wurde vermerkt, ob es sich um einzelne Anfälle oder um Cluster von Anfällen handelte, wobei zwischen Clustern mit zählbaren und nicht zählbaren Anfällen unterschieden wurde. Neben der täglichen Anfallshäufigkeit wurde das *eDiary* genutzt, um die tägliche Gabe der Studienmedikation sowie die Art und Anzahl der antikonvulsiven Arzneimittel der Basistherapie zu protokollieren. Das *eDiary* wurde bei jeder Visite durch eine klinische Prüfperson bewertet, um die *Compliance* der Studienteilnehmer zu evaluieren. Für den Fall, dass ein *eDiary* nicht verwendet werden konnte, war das Führen eines analogen Anfallskalenders, nach vorheriger Zustimmung durch den Sponsor, erlaubt. Patienten, die die Behandlung mit dem Prüfpräparat vor Abschluss der doppelblinden Phase abbrachen, wurden per Protokoll weiterbeobachtet und das *eDiary* für sie wurde bis zum Abschluss der doppelblinden Phase weitergeführt.

Um sicherzustellen, dass die Identifizierung und Klassifizierung epileptischer Anfälle in der Studie Marigold standardisiert erfolgte, wurden die Eltern oder Betreuungspersonen gebeten, ein Formular zur Anfallsidentifizierung und diagnostischen Überprüfung (*Seizure Identification and Diagnostic Review Form*, SIF/DRF) einzureichen. Dieses Formular wurde durch ein unabhängiges Epilepsie-Konsortium geprüft und musste vor der Randomisierung des jeweiligen Patienten durch dieses genehmigt worden sein. Darüber hinaus sollten Videos der verschiedenen Anfallstypen der Patienten durch die Eltern oder Betreuungspersonen bereitgestellt werden. Die Betreuungspersonen waren dazu angehalten, ein Beispiel für jede der primären Anfallsarten der Patienten aufzunehmen, sofern dies möglich war. Dies galt auch für Sturzanfälle, deren Erfassung per Video generell als schwierig eingestuft wird. Die Videos wurden ebenfalls evaluiert, um die korrekte Klassifizierung der Anfälle durch die Eltern oder Betreuungspersonen zu bestätigen. Anweisungen zum Ausfüllen des SIF/DRF sowie zum Hochladen der Videos wurden durch eine ärztliche Prüfperson bereitgestellt.

Die Anfälle in der Studie Marigold wurden folgendermaßen gruppiert:

- Schwere motorische Anfälle: bilateral tonische Anfälle (anhaltende motorische Aktivität ≥ 3 Sekunden), generalisierte tonisch-klonische Anfälle, bilateral klonische Anfälle, atonische Anfälle/Sturzanfälle, fokal zu bilateral tonisch-klonische Anfälle

- Sekundäre Anfälle: fokale motorische Anfälle mit intaktem oder verändertem Bewusstsein, fokale nicht-motorische Anfälle mit verändertem Bewusstsein

- Tertiäre Anfälle: fokale nicht-motorische Anfälle mit intaktem Bewusstsein, Absencen, myoklonische Anfälle, epileptische Spasmen

Operationalisiert wurde die Veränderung der Anfallshäufigkeit als prozentuale Veränderung der mittleren 28-tägigen Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle, sekundärer Anfälle, tertiärer Anfälle sowie der Gesamtrate aller Anfälle im Vergleich zu Baseline. Die Anfallshäufigkeit pro 28 Tage wurde berechnet als Gesamtzahl der dokumentierten Anfälle während der 17-

wöchigen doppelblinden Behandlungsphase, dividiert durch die Anzahl der Tage mit verfügbaren Anfallsdaten während dieses Zeitraums, multipliziert mit 28. Die Berechnung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage zu Baseline erfolgte analog, wobei die Gesamtzahl der dokumentierten Anfälle während der 6-wöchigen doppelblinden Baselinephase durch die Anzahl der Tage mit verfügbaren Anfallsdaten während dieses Zeitraums dividiert und das Ergebnis mit 28 multipliziert wurde.

Zur Berechnung der prozentualen Veränderung der mittleren 28-tägigen Anfallshäufigkeit für jeden Patienten wurde die nachstehende Formel verwendet:

$$\frac{(\text{Anfallshäufigkeit pro 28 Tage})-(\text{Anfallshäufigkeit pro 28 Tage zu Baseline})}{(\text{Anfallshäufigkeit pro 28 Tage zu Baseline})} \times 100\ \%$$

Die Ergebnisse werden als Anfallshäufigkeit pro 28 Tage zu Baseline und prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage gegenüber Baseline jeweils als Median mit verteilungsfreiem 95-%-KI dargestellt. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wurde die mediane Differenz nach Hodges-Lehmann betrachtet. Die statistische Signifikanz des Gruppenunterschieds wurde mittels Wilcoxon-Rangsummentest ausgewertet.

Zudem wird der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit um jeweils $\geq 25\ \%$, $\geq 50\ \%$ und $\geq 75\ \%$ pro 28 Tage gegenüber Baseline dargestellt. Die Responseschwellen waren im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie Marigold präspezifiziert und entsprechen den Responseschwellen, die bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren zur Einschätzung der Anfallsreduktion berücksichtigt wurden [30-33]. Insbesondere die Reduktion von Anfällen um 50 % entspricht zudem den Anforderungen der EMA zur Durchführung klinischer Studien im Bereich der epileptischen Erkrankungen [3]. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurde das Relative Risiko herangezogen. Auf statistische Signifikanz des Gruppenunterschieds wurde mittels Fishers exaktem Test geprüft.

Darüber hinaus wurden die Anzahl an Tagen ohne Anfälle (in Prozent) sowie das längste anfallsfreie Intervall zu Woche 17 als Veränderung zu Baseline ausgewertet.

Die Anzahl an Tagen ohne Anfälle war definiert als die Gesamtzahl anfallsfreier Tage. Dabei wurden alle anfallsfreien Tage im Betrachtungszeitraum gezählt, und zwar unabhängig davon, ob sie zusammenhängend waren oder nicht. Für die Auswertung wurde der Prozentsatz anfallsfreier Tage in Woche 1–17 und während der Baselinephase berechnet. Der Prozentsatz anfallsfreier Tage während der Behandlungsphase in Woche 1–17 wurde berechnet als die Anzahl an anfallsfreien Tagen in Woche 1–17, geteilt durch die Gesamtanzahl an Tagen mit Anfallsdaten in Woche 1–17, multipliziert mit 100 %. Analog dazu wurde der Prozentsatz anfallsfreier Tage während der Baselinephase berechnet. Im Dossier wird jeweils der Median zu Baseline und die mediane Veränderung gegenüber Baseline inklusive verteilungsfreiem 95-%-KI für beide Be-

handlungsarme (Ganaxolon vs. Placebo) dargestellt. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wurde die mediane Differenz nach Hodges-Lehmann betrachtet. Die statistische Signifikanz des Gruppenunterschieds wurde mittels Wilcoxon-Rangsummentest ausgewertet.

Das längste anfallsfreie Intervall war definiert als längster Zeitraum an konsekutiven Tagen ohne Anfälle im Beobachtungszeitraum. Dabei wurden Tage, für die keine Anfallsdaten vorlagen, nicht in der Auswertung berücksichtigt und stellten somit keine Unterbrechung eines anfallsfreien Intervalls dar. Das längste anfallsfreie Intervall in Woche 1–17 wurde berechnet als Prozentsatz der konsekutiven anfallsfreien Tage während der Behandlungsphase in Woche 1–17, geteilt durch die Gesamtanzahl an Tagen mit Anfallsdaten während der Behandlungsphase in Woche 1–17, multipliziert mit 100 %. Analog dazu wurde das längste anfallsfreie Intervall während der Baselinephase bestimmt. Im Dossier wird jeweils der Median zu Baseline und die mediane Veränderung gegenüber Baseline inklusive verteilungsfreiem 95-%-KI für beide Behandlungsarme (Ganaxolon vs. Placebo) dargestellt. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wurde die mediane Differenz nach Hodges-Lehmann betrachtet. Die statistische Signifikanz des Gruppenunterschieds wurde mittels Wilcoxon-Rangsummentest ausgewertet.

Für alle Auswertungen zum Endpunkt Veränderung der Anfallshäufigkeit wurde jeweils eine analoge Analyse unter Ausschluss der Titrationsphase für die Erhaltungsphase in Woche 5–17 durchgeführt und im Dossier dargestellt. Während der Erhaltungsphase hatten alle Patienten eine stabile Dosis der Studienmedikation erhalten. Auch wurden jeweils zwei Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte berechnet, deren Methodik bereits im SAP präspezifiziert war (siehe dazu Abschnitt 4.2.5.4 für mehr Details).

Darüber hinaus wurden im Dossier ergänzend die Ergebnisse der offenen Extensionsphase (*Open Label Extension*, OLE) der Studie Marigold zum Datenstand vom 30.06.2023 berichtet. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten, die nach der doppelblinden Behandlungsphase in die OLE-Phase übergingen und zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in der Studie verblieben waren, für mindestens 3 Jahre Ganaxolon erhalten. Während der OLE-Phase wurde die therapeutische Wirkung von Ganaxolon in vorab definierten Intervallen nach den ersten 4 Wochen, ersten 17 Wochen, ersten 35 Wochen und ersten 51 Wochen sowie anschließend in 16-Wochen-Intervallen 4 über den gesamten Beobachtungszeitraum der OLE-Phase gegenüber Baseline untersucht. Das Baseline-Intervall entsprach dabei den 6 Wochen vor der ersten Dosis Ganaxolon während der doppelblinden Behandlungsphase. Die Auswertungen erfolgten analog zu denen der doppelblinden Behandlungsphase in Woche 1–17, wurden jedoch nur deskriptiv zusammengefasst. Da nicht alle Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum der OLE-Phase in der Studie verlieben, wurden fehlende Werte imputiert. Dabei wurden fehlende Werte durch den letzten verfügbaren Wert ersetzt und dieser bis zum Ende der Studie fortgeschrieben (*Last Observation Carried Forward*, LOCF) (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4).

Globaler Betreuer-Eindruck (CGI)

Patientenrelevanz

Mit Hilfe des Endpunkts Globaler Betreuer-Eindruck (*Caregiver Global Impression,* CGI) wird der Gesundheitszustand der Patienten abgebildet. Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), kann insbesondere eine Verbesserung des Gesundheitszustands zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens herangezogen werden. Für CDD-Patienten stellt jegliche Verbesserung des Gesundheitszustandes ein patientenrelevantes Therapieziel dar. CDD-Patienten weisen schwere kognitive Einschränkungen und eine verzögerte Entwicklung auf, sodass ihnen eine Selbsteinschätzung ihres Gesundheitszustands nicht möglich ist. Die Einschätzung der verschiedenen Aspekte des Verhaltens und der Anfälle zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes bei Patienten mit CDD erfolgt daher durch die Eltern oder Betreuungspersonen. Aufgrund der erforderlichen, sehr intensiven Betreuung der Patienten kann davon ausgegangen werden, dass die Einschätzung durch die Eltern oder Betreuungspersonen adäquat erfolgt. Der CGI wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA als valide und patientenrelevant eingestuft und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [30-33].

Operationalisierung und Validität

Der Gesundheitszustand der Patienten in der Studie Marigold wurde von den Eltern oder den Betreuungspersonen anhand der folgenden CGI-Fragebögen bewertet:

- Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Anfallsintensität und -dauer (*Caregiver Global Impression of Change in Seizure Intensity/ Duration*, CGI-CSID): Mit dem CGI-CSID wurde die Veränderung der Anfallsintensität und -dauer durch die Eltern/Betreuungspersonen beurteilt.

- Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Aufmerksamkeit (*Caregiver Global Impression of Change in Attention*, CGICA): Mit dem CGICA wurde die Veränderung der Aufmerksamkeit durch die Eltern/Betreuungspersonen beurteilt. Während der Screening-Visite wurde von der Betreuungsperson und von der ärztlichen Prüfperson ein bestimmtes Verhalten des Patienten ausgewählt, das für den Patienten charakteristisch mit Aufmerksamkeit assoziiert ist. Das ausgewählte Verhalten wurde bei den folgenden Visiten im Studienverlauf betrachtet, um Veränderungen zu bewerten.

- Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung des Verhaltens – Zielverhalten (*Caregiver Global Impression of Change*, CGI-C): Beim CGI-C – Zielverhalten wurde eine der Domänen Kontaktfreudigkeit, Kommunikation, Reizbarkeit oder Hyperaktivität von den Eltern/Betreuungspersonen ausgewählt, um die Veränderung des Zielverhaltens zu beurteilen. Es sollte dabei die Domäne gewählt werden, die als am stärksten beeinträchtigend erachtet wurde. Während des Screenings wurde von der Betreuungsperson und von der ärztlichen Prüfperson ein spezifisches Verhalten des Patienten definiert, das die gewählte Domäne gut abbildet. Dieses Verhalten wurde bei den folgenden Visiten im Studienverlauf betrachtet, um Veränderungen zu bewerten.

- Globaler klinischer Eindruck der Verbesserung (*Clinical Global Impression of Improvement*, CGI-I): Mit dem CGI-I wurde die Verbesserung der allgemeinen Anfallskontrolle, des Verhaltens, der Sicherheit und der Verträglichkeit jeweils durch die Eltern/Betreuungspersonen und den Arzt beurteilt. Die Darstellung im Dossier beschränkt sich auf die Einschätzung durch die Eltern/Betreuer.

Es handelt sich bei allen CGI-Fragebögen um 7-Punkte-Skalen, auf denen die globale Veränderung des Patienten während der doppelblinden Behandlungsphase durch die Eltern bzw. Betreuungsperson eingeschätzt wird. Ein Wert von „1“ signalisiert hierbei eine sehr starke Verbesserung, wohingegen ein Wert von „7“ eine sehr starke Verschlechterung anzeigt („4“ entspricht keiner Veränderung). Die Veränderung in den CGI-Fragebögen wurde zu den Visiten in Woche 5, Woche 9 und Woche 17 der doppelblinden Studienphase bewertet.

Im vorliegenden Dossier wurden jeweils die Anteile der Patienten in beiden Studienarmen mit jeglicher Verbesserung bzw. jeglicher Verschlechterung in Woche 17 für jeden der CGI-Fragebögen dargestellt. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden anhand des Relativen Risikos quantifiziert. Auf statistische Signifikanz des Gruppenunterschieds wurde mittels Fishers exaktem Test geprüft.

Ergänzend wurde die Veränderung in den CGI-Fragebögen im Studienverlauf sowie die mittlere Änderung zu den Erhebungszeitpunkten dargestellt. Die Veränderung in den CGI-Fragebögen über den Studienverlauf wird als gemischtes Modell für wiederholte Messungen (*Mixed Model Repeated Measures*, MMRM) zu Woche 17 berechnet. Im verwendeten Modell wurden Behandlung, Zeit und Behandlungs-Zeit-Interaktion als feste Effekte behandelt; der Patient war als Zufallseffekt definiert. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden als Mittelwertdifferenz nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS-MWD) sowie der entsprechenden standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges’ g dargestellt. Die Darstellung der mittleren Änderung zu den Erhebungszeitpunkten erfolgte sowohl deskriptiv als auch grafisch in einem Line-Plot.

Darüber hinaus wurden jeweils zwei Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte berechnet, deren Methodik bereits im SAP präspezifiziert war (siehe dazu Abschnitt 4.2.5.4 für weitere Details).

Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline

Patientenrelevanz

Der Fragebogen *Children’s Sleep Habit Questionnaire* (CSHQ) ist ein psychologischer Fragebogen zur Erfassung des Schlafverhaltens von Kindern und Jugendlichen, der von den Eltern bzw. Betreuungspersonen ausgefüllt wird. Ein gesundes Schlafverhalten spielt bei der kindlichen Entwicklung eine wichtige Rolle. Bei einem Großteil der Patienten mit CDD ist das Schlafverhalten jedoch beeinträchtigt. Etwa 86,5 % der Patienten leiden an Schlafstörungen, die sich durch verschiedene Symptome äußern (z. B. Ein- und Durchschlafstörungen, nächtliches Zähneknirschen) [21]. Das gestörte Schlafverhalten der CDD-Patienten korreliert mit einer deutlich reduzierten Lebensqualität [34]. Die adäquate Beurteilung der Schlafqualität

und -quantität ist daher bei Patienten mit CDD äußerst relevant und bildet zudem den Gesundheitszustand der Patienten ab. Gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV kann eine Verbesserung des Gesundheitszustands zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens herangezogen werden. CDD-Patienten weisen schwere kognitive Einschränkungen und eine verzögerte Entwicklung auf, sodass ihnen eine Selbsteinschätzung ihres Gesundheitszustands nicht möglich ist. Die Einschätzung des Schlafverhaltens bei Patienten mit CDD erfolgte daher durch die Eltern oder Betreuungspersonen. Aufgrund der erforderlichen, sehr intensiven Betreuung der Patienten kann davon ausgegangen werden, dass die Eltern/Betreuer das Schlafverhalten in definierten Situationen adäquat beurteilen können. Insgesamt stellt die Verbesserung des Schlafverhaltens von Patienten mit CDD somit einen patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie „Morbidität“ dar.

Operationalisierung und Validität

Der CSHQ-Fragebogen ist ein sehr häufig verwendetes Instrument zur Beurteilung des pädiatrischen Schlafs. Es handelt sich um einen standardisierten retrospektiven Fragebogen, der von Eltern/Betreuungspersonen ausgefüllt wird und der schnellen und einfachen Erfassung von Hinweisen nach Schlafstörungen bei Kindern dient. Die Originalversion des CSHQ enthält 48 Items und wurde von Owens et al. entwickelt und hinsichtlich seiner psychometrischen Eigenschaften (Validität, Reliabilität; Cronbachs Alpha: 0,68–0,78, Test-Retest-Reliabilität: 0,62–0,79) überprüft [35]. Die abgefragten Symptome des CSHQ sind auf Grundlage der allgemein gültigen Kriterien zur Diagnose von Schlafstörungen (*International Classification of Sleep Disorders*, ISCD) konzipiert. Neben medizinisch relevanten Schlafstörungen werden auch solche mit verhaltensbezogenen Ursachen abgefragt, wodurch Schlafbeschwerden mit unterschiedlichster zugrundeliegender Ursache aufgedeckt werden können. Der Fragebogen ist somit nicht für die definitive Diagnosestellung entwickelt und zeigte entsprechend im Vergleich mit den rein diagnostischen Verfahren der Polysomnografie und Aktigrafie nur eine geringe diagnostische Validität und Konstruktvalidität in den 4 untersuchten Subskalen „Einschlafstörungen“, „Schlafmenge, „Nächtliches Erwachen“ und „Atmungsstörungen“ [36].

Der CSHQ wurde in mehrere Sprachen übersetzt, darunter auch ins Deutsche [37]. Die deutsche Version des CSHQ wurde anhand einer Normstichprobe bestehend aus 298 Eltern, sowie bei 45 Eltern von Kindern mit Schlafstörungen auf ihre psychometrischen Eigenschaften überprüft und zeigt eine gute interne Konsistenz (Cronbachs Alpha: 0,68, Test-Retest-Reliabilität: 0,76) [37]. Zudem wurde der CSHQ in der Vergangenheit bereits zur Erfassung von Schlafstörungen bei Kindern mit epileptischen Erkrankungen genutzt [38]. Insgesamt ist der CSHQ somit als valides Instrument zur Beurteilung des Schlafverhaltens von Patienten mit CDD anzusehen.

In der Studie Marigold wurde eine verkürzte Version des CSHQ verwendet, die 8 Domänen mit insgesamt 33 Items umfasst. Die Items werden auf einer 3-Punkte-Skala bewertet. Bei den Items 1–31 signalisiert ein Wert von „1“ ein seltenes Verhalten (0–1-mal pro Woche), ein Wert von „2“ entspricht einem gelegentlichen Verhalten (2–4-mal pro Woche) und ein Wert von „3“ zeigt ein übliches Verhalten an (5–7-mal pro Woche). Die Items 32 (Fernsehen) und 33 (Autofahren) erfassen, wie schläfrig ein Kind während dieser Aktivitäten erscheint (1: nicht schläfrig, 2: sehr schläfrig, 3: schläft ein). Zudem enthält der CSHQ zwei weitere Fragen

quantitativer Natur, die die durchschnittliche tägliche Schlafmenge der Patienten in Stunden und die Dauer nächtlicher Wachphasen in Minuten erfassen.

Die 33 Items des CSHQ können den folgenden Subskalen zugeordnet werden:

- Probleme beim Zubettgehen: Items 1, 3–6, 8
- Einschlafverzögerungen: Item 2
- Schlafmenge: Items 9, 10, 11
- Angstzustände im Zusammenhang mit dem Schlafen: Items 5, 7, 8, 21
- Nächtliches Erwachen: Items 16, 24, 25
- Parasomnien (unerwünschte Verhaltensweisen während des Schlafens; z. B. Albträume, Einschlafzuckungen, Schlafwandeln): Items 12–15, 17, 22, 23
- Atmungsstörungen (schlafbezogen): Items 18, 19, 20
- Tagesmüdigkeit: Items 26–33

Bei den Items 1, 2, 3, 10, 11 und 26 entspricht eine höhere Punktzahl der Antwort einem besseren Schlafverhalten. Aus diesem Grund werden die Werte in der Auswertung umgekehrt, damit bei der Gesamtbetrachtung eine höhere Punktzahl durchgängig ein gestörtes Schlafverhalten indiziert. Die Punktzahlen der einzelnen Items werden je Subskala aufsummiert. Die Items 5 und 8 werden dabei zwei Domänen zugeordnet (Probleme beim Zubettgehen, Angstzustände im Zusammenhang mit dem Schlafen). Zusätzlich wird die Gesamtpunktzahl über alle 33 Items betrachtet (Gesamtscore).

Im vorliegenden Dossier wird die Veränderung des CSHQ zu Woche 17 im Vergleich zu Baseline bewertet. Als Baselinephase wurden die 6 Wochen vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation definiert. Die Auswertung umfasste den Anteil der Patienten in beiden Studienarmen mit Ansprechen in den Subskalen des CSHQ zu Woche 17. Ansprechen war definiert als eine bewertungsrelevante Verbesserung gegenüber Baseline um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Im Falle des CSHQ entspricht eine Reduktion um 15 % der Skalenspannweite einer bewertungsrelevanten Verbesserung, da höhere Scores in den Subskalen ein schlechteres Schlafverhalten widerspiegeln. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden anhand des Relativen Risikos quantifiziert. Auf statistische Signifikanz des Gruppenunterschieds wurde mittels Fishers exaktem Test geprüft.

Ergänzend wird die Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline im Studienverlauf sowie die mittlere Änderung zu den Erhebungszeitpunkten dargestellt. Die Veränderung über den Studienverlauf wurde als MMRM zu Woche 17 berechnet. Die MMRM-Analyse beruhte auf der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über alle Visiten bis Woche 17. In dem verwendeten Modell wurden die Behandlung, die Zeit und die Interaktion zwischen

Behandlung und Zeit als feste Effekte, der Ausgangswert als Kovariate und die Person als Zufallseffekt behandelt. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden als Mittelwertdifferenz nach der Methode der kleinsten Quadrate sowie der entsprechenden standardisierten Mittelwertdifferenz nach Hedges' g dargestellt. Die Darstellung der mittleren Änderung zu den Erhebungszeitpunkten erfolgte einerseits deskriptiv als auch grafisch in einem Line-Plot.

Darüber hinaus wurden jeweils zwei Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte berechnet, deren Methodik bereits im SAP präspezifiziert war (siehe dazu Abschnitt 4.2.5.4 für weitere Details).

Veränderung der ADAMS gegenüber Baseline

Patientenrelevanz

Der Fragebogen *Anxiety, Depression, and Mood Scale* (ADAMS) ist ein Bewertungsinstrument zur Erkennung von Angstzuständen, Depressionen und Stimmungsschwankungen bei Menschen mit geistiger Behinderung, das von den Eltern oder Betreuungspersonen der Patienten ausgefüllt wird. Patienten mit CDD leiden unter einer beeinträchtigten mentalen Gesundheit, die sich in allgemeinem Angstverhalten, wenig sozialer Interaktion, depressiver Stimmung und manischem oder hyperaktivem Verhalten äußern kann [34]. Die Beurteilung der mentalen Gesundheit ist bei Patienten mit CDD daher unmittelbar relevant und bildet den Gesundheitszustand der Patienten ab. Gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV kann eine Verbesserung des Gesundheitszustands zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens herangezogen werden. CDD-Patienten weisen schwere kognitive Einschränkungen und eine verzögerte Entwicklung auf, sodass ihnen eine Selbsteinschätzung ihres mentalen Gesundheitszustands nicht möglich ist. Die Einschätzung von Angstzuständen, sozialen Interaktionen sowie depressivem und manischem Verhalten bei Patienten mit CDD erfolgte daher durch die Eltern oder Betreuungspersonen. Aufgrund der erforderlichen, sehr intensiven Betreuung der Patienten kann davon ausgegangen werden, dass die Eltern/Betreuer anhand ihrer Erfahrung die Verhaltensweisen der jeweiligen CDD-Patienten in definierten Situationen gut beurteilen können. Die Verbesserung der mentalen Gesundheit bei CDD-Patienten stellt insgesamt einen patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie „Morbidität" dar.

Operationalisierung und Validität

Die Originalversion der ADAMS wurde von Esbensen et al. entwickelt und anhand einer Stichprobe von 129 psychiatrischen Patienten mit geistiger Behinderung validiert [39]. Der Fragebogen ist speziell für das Ausfüllen durch eine Betreuungsperson konzipiert. Insgesamt ist der ADAMS-Fragebogen ein zuverlässiges Instrument zur Beurteilung von Angstzuständen, Depressionen und Stimmungsstörungen bei Menschen mit geistiger Behinderung. Der Fragebogen ist sowohl statistisch fundiert als auch klinisch aussagekräftig. Er verfügt über eine hohe interne Konsistenz der Subskalen (Cronbachs Alpha: 0,75-0,83) und eine hohe Test-Retest-Reliabilität (Gesamtskala: 0,81; Subskalen: 0,72-0,83) [39]. Die Interrater-Reliabilität ist zufriedenstellend (Gesamtskala: 0,48; Subskalen: 0,37-0,62) [39]. Die interne Konsistenz der ADAMS ist reproduzierbar (Cronbachs Alpha der Subskalen: 0,83) und vergleichbar mit anderen Instrumenten im Bereich der Psychopathologie bei geistiger Behinderung [40].

Der ADAMS-Fragebogen wurde bereits zur Erfassung von Angstzuständen und Depressionen bei Patienten mit Fragilem X-Syndrom sowie bei Patienten mit CDD eingesetzt [34, 41]. Darüber hinaus wurde der ADAMS-Fragebogen erfolgreich auf seine Validität und Reliabilität bei Kindern mit Rett-Syndrom untersucht und als psychometrisch valides Instrument zur Erfassung von Angstzuständen und sozialer Vermeidung in dieser Patientenpopulation eingestuft [42]. Aufgrund der Ähnlichkeit der Symptome wurde CDD lange als Unterform des Rett-Syndroms betrachtet, weshalb davon auszugehen ist, dass der ADAMS-Fragebogen auch bei Patienten mit CDD zuverlässig zur Beurteilung von Angstzuständen, Depressionen und Stimmungsschwankungen geeignet ist.

Der ADAMS-Fragebogen umfasst insgesamt 28 Fragen und erfasst das Verhalten des Patienten. Die Fragen werden auf einer 4-Punkte-Skala bewertet. Ein Wert von „0“ signalisiert ein nicht aufgetretenes oder unproblematisches Verhalten, ein Wert von „1“ entspricht einem gelegentlich auftretenden Verhalten bzw. einem leichten Problem. Ein Wert von „2“ zeigt ein recht häufig auftretendes Verhalten bzw. ein moderates Problem an, wohingegen ein Wert von „3“ einem häufigen Verhalten oder einem schweren Problem entspricht.

Die 28 Fragen der ADAMS werden den folgenden Subskalen zugeordnet:

- Manisches/hyperaktives Verhalten: Fragen 3, 4, 12, 17, 22
- Depressive Stimmung: Fragen 5, 9, 10, 14, 18, 23, 28
- Soziale Vermeidung: Fragen 2, 6, 13, 19, 21, 25, 27
- Allgemeine Angst: Fragen 1, 3, 7, 11, 15, 24, 26
- Obsessives/zwanghaftes Verhalten: Fragen 8, 16, 20

Im vorliegenden Dossier wird die Veränderung des ADAMS-Fragebogens zu Woche 17 im Vergleich zu Baseline bewertet. Als Baselinephase waren die 6 Wochen vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation definiert. Die Auswertung umfasste den Anteil der Patienten in beiden Studienarmen mit Ansprechen in den Subskalen der ADAMS zu Woche 17. Ansprechen war definiert als eine bewertungsrelevante Verbesserung gegenüber Baseline um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Im Falle der ADAMS entspricht eine Reduktion um 15 % der Skalenspannweite einer bewertungsrelevanten Verbesserung, da höhere Scores in den Subskalen ein schlechteres Ergebnis in Bezug auf Angstzustände, Depressionen und Stimmungsschwankungen angeben. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden anhand des Relativen Risikos quantifiziert. Auf statistische Signifikanz des Gruppenunterschieds wurde mittels Fishers exaktem Test geprüft.

Ergänzend wird die Veränderung der ADAMS gegenüber Baseline im Studienverlauf sowie die mittlere Änderung zu den Erhebungszeitpunkten dargestellt. Die Veränderung über den Studienverlauf wurde als MMRM zu Woche 17 berechnet. Die MMRM-Analyse beruhte auf der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über alle Visiten bis Woche 17. In dem verwendeten Modell wurden die Behandlung, die Zeit und die Interaktion zwischen

Behandlung und Zeit als feste Effekte, der Ausgangswert als Kovariate und die Person als Zufallseffekt behandelt. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden als Mittelwertdifferenz nach der Methode der kleinsten Quadrate sowie der entsprechenden standardisierten Mittelwertdifferenz nach Hedges' g dargestellt. Die Darstellung der mittleren Änderung zu den Erhebungszeitpunkten erfolgte einerseits deskriptiv als auch grafisch in einem Line-Plot.

Darüber hinaus wurden jeweils zwei Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte berechnet, deren Methodik bereits im SAP präspezifiziert war (siehe dazu Abschnitt 4.2.5.4 für weitere Details).

Lebensqualität

Veränderung des QI-Disability gegenüber Baseline

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV zeigt sich der Nutzen eines Arzneimittels u. a. als patientenrelevanter therapeutischer Effekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität. Der Endpunkt Lebensqualität ist somit auch im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten. Patienten mit CDD sind aufgrund der sehr häufigen epileptischen Anfälle stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Gleichzeitig ist die Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit CDD aufgrund der geistigen Behinderung herausfordernd. Der Fragebogen *Quality of Life Inventory – Disability* (QI-Disability) ist ein Bewertungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität von Kindern mit geistiger Behinderung, der durch die Eltern bzw. Betreuungspersonen ausgefüllt wird, da die Patienten aufgrund ihrer schweren kognitiven Einschränkungen nicht zu einer Selbsteinschätzung in der Lage sind. Durch den täglichen Umgang mit den Patienten kann die Betreuungsperson die Lebensqualität in definierten Situationen zuverlässig beurteilen, sodass die Einschätzung eine valide Quelle darstellt und zur Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden kann.

Operationalisierung und Validität

Der QI-Disability ist ein etabliertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von Kindern mit geistiger Behinderung und wurde ursprünglich für Kinder mit Rett-Syndrom, Down-Syndrom, Autismus und Zerebralparese entwickelt [43]. Dabei konnte eine hohe interne Konsistenz (Cronbachs Alpha: 0,72–0,90) und Reliabilität (0,75–0,91) der Subskalen gezeigt werden. Die Ergebnisse der initialen Validierung der Subskalen konnten in einer weiteren Studie, die Kinder mit geistiger Behinderung einschloss, bestätigt werden (Cronbachs Alpha: 0,68–0,90, adjustierte Intraklassen-Korrelation: 0,58–0,91) [44]. Im Gegensatz zu anderen Instrumenten zur Erfassung der epilepsiebezogenen Lebensqualität können mit dem QI-Disability Aspekte der Lebensqualität identifiziert werden, die für Kinder mit geistiger Behinderung relevant sind [45]. In der Vergangenheit wurde der QI-Disability deshalb bereits zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit CDD verwendet [34]. Insgesamt ist der QI-Disability somit als valides Instrument zur Beurteilung der Lebensqualität von Patienten mit CDD anzusehen.

Der QI-Disability umfasst 32 Items und bezieht sich auf den vorangegangenen Monat. Die Items werden auf einer 5-Punkte-Skala bewertet: 1 = nie, 2 = selten, 3 = manchmal, 4 = oft, 5 = sehr oft.

Die 32 Items des QI-Disability werden den folgenden Domänen zugeordnet:

- Physische Gesundheit: Items 1–4
- Positive Emotionen: Items 5–8
- Negative Emotionen: Items 9–15
- Soziale Interaktion: Items 16–22
- Freizeit und Outdoor-Aktivitäten: Items 23–27
- Unabhängigkeit: Items 28–32

Zur Auswertung der Domänen wurden die Werte der Items 9–15 zunächst umgekehrt (6 minus Rohwert). Anschließend wurden die Werte aller Items transformiert (25 × [Rohwert minus 1]). Die transformierten Werte wurden danach über die Items innerhalb jeder Domäne gemittelt. Zusätzlich wurde ein Gesamtscore über alle Items gemittelt.

Im vorliegenden Dossier wurde die Veränderung des QI-Disability zu Woche 17 im Vergleich zu Baseline bewertet. Als Baselinephase waren die 6 Wochen vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation definiert. Die Auswertung umfasste den Anteil der Patienten in beiden Studienarmen mit Ansprechen in den einzelnen Domänen des QI-Disability zu Woche 17. Ansprechen war definiert als eine bewertungsrelevante Verbesserung gegenüber Baseline um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Im Falle des QI-Disability entspricht ein Anstieg um 15 % der Skalenspannweite einer bewertungsrelevanten Verbesserung, da höhere Werte in den Scores der Domänen und im Gesamtscore eine bessere Lebensqualität widerspiegeln. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden anhand des Relativen Risikos quantifiziert. Auf statistische Signifikanz des Gruppenunterschieds wurde mittels Fishers exaktem Test geprüft.

Darüber hinaus wurde die Veränderung des QI-Disability gegenüber Baseline im Studienverlauf sowie die mittlere Änderung zu den Erhebungszeitpunkten dargestellt. Die Veränderung über den Studienverlauf wurde als MMRM zu Woche 17 berechnet. Die MMRM-Analyse beruhte auf der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über alle Visiten bis Woche 17. In dem verwendeten Modell wurden die Behandlung, die Zeit und die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit als feste Effekte, der Ausgangswert als Kovariate und die Person als Zufallseffekt behandelt. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden als Mittelwertdifferenz nach der Methode der kleinsten Quadrate sowie der entsprechenden standardisierten Mittelwertdifferenz nach Hedges' g dargestellt. Die Darstellung der mittleren Änderung zu den Erhebungszeitpunkten erfolgte einerseits deskriptiv als auch grafisch in einem Line-Plot.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

UE spiegeln die Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie wider und sind hinsichtlich ihrer Schwere und Häufigkeit gemäß IQWiG-Methodenpapier grundsätzlich patientenrelevant [13].

Operationalisierung und Validität

UE wurden in der Studie Marigold gemäß internationalen Standards erfasst und nach System-Organ-Klasse (*System Organ Class*, SOC) und bevorzugtem Begriff (*Preferred Term*, PT) anhand der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 23.0 kodiert.

Es wurden alle UE erhoben, die im Zeitraum von Studieneinwilligung bis 2 Wochen nach Abschluss der Deeskalationsphase auftraten. Dies umfasste somit auch UE, die während der Screening-Phase auftraten, unabhängig davon, ob die Studienmedikation verabreicht wurde oder nicht. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Einnahme der Studienmedikation und Auftreten eines UE nicht zwangsläufig mit einem kausalen Zusammenhang gleichzusetzen ist. Alle UE, die nach Behandlungsbeginn berichtet wurden, werden als *Treatment-Emergent Adverse Events* (TEAE) betrachtet.

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Gesamtraten der UE-Hauptkategorien dargestellt:

- Jegliche UE (ergänzend dargestellt)
- SUE
- Schwere UE
- Therapieabbrüche aufgrund von UE

Die medizinische Bewertung des Schweregrads von UE erfolgt anhand der folgenden Definitionen:

- „mild“: beschreibt UE, die in der Regel vorübergehend sind und nur einer minimalen Behandlung oder therapeutischen Intervention bedürfen. Aktivitäten des täglichen Lebens werden nicht beeinträchtigt.
- „moderat“: beschreibt UE, die durch spezifische therapeutische Maßnahmen gelindert werden können. Die UE beeinträchtigen Aktivitäten des täglichen Lebens und verursachen Beschwerden, stellen jedoch kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für die Patienten dar.

- „schwer“: beschreibt UE, die die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie den Gesundheitszustand erheblich beeinträchtigen und eine intensive therapeutische Intervention erfordern können.

Im Dossier werden gemäß der Modulvorlage nur schwere UE berichtet.

Als schwerwiegende UE (SUE) wurden alle Ereignisse berücksichtigt, die:

- zum Tode führten,
- lebensbedrohlich waren,
- einen stationären Krankenhausaufenthalt erforderlich machten oder zur Verlängerung eines bestehenden stationären Aufenthalts führten,
- zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung/Unfähigkeit führten,
- angeborene Anomalien/Geburtsdefekte nach sich ziehen, oder
- wichtige medizinische Ereignisse waren, die nicht unmittelbar tödlich oder lebensbedrohlich waren oder eine Hospitalisierung oder Behinderung verursachten, aber den Patienten diesen Risiken aussetzten oder eine medizinische oder chirurgische Behandlung zur Prävention dieser Ereignisse nötig machten.

Als UE von besonderem Interesse waren in der Studie Marigold folgende Ereignisse definiert:

- Ausschlag
- SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese

Veränderungen von Labor- und Vitalparametern sowie Elektrokardiogramm (EKG)-Resultate konnten als UE gewertet werden, wenn

- die Veränderung klinisch relevant war oder
- es während der Behandlung zu einer abnormalen Veränderung eines entsprechenden Parameters kam, der sich zuvor im Normbereich befand oder
- es zu einer weiteren Verschlechterung eines bereits zuvor abnormalen Parameters kam.

UE wurden zusätzlich nach SOC und PT differenziert. Als Selektionskriterium wurden die in der Modulvorlage definierten Grenzen zugrunde gelegt.

Im vorliegenden Dossier wurde jeweils der Anteil der Patienten pro Studienarm mit mindestens einem UE dargestellt. Zur Quantifizierung des Behandlungsunterschieds wurde das Relative Risiko betrachtet. Die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels Fishers exaktem Test überprüft. Ergebnisse zu

Therapieabbrüchen aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT wurden deskriptiv zusammengefasst.

Ergänzend wurde für die Gesamtraten der UE eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der krankheitsbezogene Ereignisse nicht berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt4.2.5.4).

Zusätzlich wurden im Dossier die Gesamtraten der UE-Hauptkategorien während der OLE-Phase beschrieben.

4.2.5.2.3 Statistische Methoden

Deskriptive Analysen

Für die deskriptiven Analysen wurden kontinuierliche Daten in Form von deskriptiven Standardstatistiken (Anzahl und Prozentsatz der Patienten [n], Mittelwert, Standardfehler [SE]) pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Kategorische Variablen wurden nach Anzahl und Prozentsatz der Patienten pro Behandlungsarm in jeder Kategorie zusammengefasst.

Analyse binärer Endpunkte

Für die Auswertung der binären Endpunkte wurden das Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) anhand der Einträge in einer Vierfeldertafel berechnet. Zugehörige 95-%-Konfidenzintervalle (KI) wurden mittels Wald-Methode berechnet. Die Signifikanz des Gruppenunterschiedes wurde durch den p-Wert auf Basis von Fishers exaktem Test bewertet. Alle statistischen Analysen wurden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.

Analyse kontinuierlicher Endpunkte

Für stetige Variablen wurden in jeder Kategorie pro Studienarm der Median zu Baseline, sowie die mediane Veränderung gegenüber Baseline zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt, jeweils mit den zugehörigen verteilungsfreien 95-%-KI, angegeben. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurde der Modellschätzer der medianen Differenz nach Hodges-Lehmann mit zugehörigem verteilungsfreiem 95-%-KI, angegeben. Die Signifikanz des Gruppenunterschieds wurde durch den p-Wert auf Basis des Wilcoxon Rang-Tests ermittelt. Alle statistischen Analysen wurden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.

Für patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcomes*, PRO) wurden der Mittelwert zu Baseline mit Standardabweichung und die mittlere Änderung zu Woche 17 nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS-MW) pro Studienarm angegeben. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts zwischen den Behandlungsgruppen wurden der Modellschätzer der Mittelwertdifferenz basierend auf der mittleren Änderung zu den Erhebungszeitpunkten (LS-MWD) sowie die hieraus abgeleitete standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g dargestellt. Um die Relevanz bei Vorliegen eines signifikanten Effekts zu beurteilen, wurde je nach Effektrichtung eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95-%-KI von Hedges' g (SMD) verwendet. Dies sollte gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein" angesehen werden kann [13]. Die Signifikanz des Gruppenunterschieds wurde durch den p-Wert korrespondierend zur LS-MWD auf Basis eines gemischten Modells für

wiederholte Messungen (MMRM) berechnet. Details zu den MMRM-Analysen finden sich bei der Beschreibung der patientenrelevanten Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2.2. Alle statistischen Analysen wurden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.

Die mittlere Veränderung der PROs zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf wurde grafisch als Line-Plot dargestellt. Zudem wurden die Werte des MMRM zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf berichtet.

Umgang mit fehlenden Werten

Gemäß dem statistischen Analyseplan (SAP) der Studie Marigold wurden fehlende Daten, sofern nicht anders angegeben, nicht ersetzt. Fehlende Werte wurden als *Missing Completely at Random* angenommen. Gesetzt den Fall, dass die Studienmedikation vorzeitig abgesetzt wurde (vor dem Ende der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase), waren die Betreuungspersonen angehalten die Anfallsdaten bis zum Studienende zu dokumentieren, um fehlende Daten zu vermeiden. Für den primären Endpunkt der Studie (Veränderung der 28-tägigen Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle) waren Sensitivitätsanalysen mit Imputation fehlender Daten geplant [46].

Für das Dossier wurden *post-hoc* Sensitivitätsanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte unter Verwendung der im SAP definierten Imputationsmethoden berechnet. Details zu den Sensitivitätsanalysen werden in Abschnitt 4.2.5.4 beschrieben.

Analysepopulation

Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte im vorliegenden Dossier basierte auf der *Intention to treat* (ITT)-Population. Sicherheitsendpunkte wurden basierend auf der Safety-Population ausgewertet. In der Studie Marigold entsprach die Safety-Population der ITT-Population, da alle randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Die Patienten wurden 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte unstratifiziert.

Analysesoftware

Alle Zusammenfassungen und statistischen Analysen wurden mit SAS (Version 9.4) generiert.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell[6,7] in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[8] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität[9, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.
[7] IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln,2023. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.
[8] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[9] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen 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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Ganaxolon als Zusatzbehandlung von CDD-induzierten epileptischen Anfällen bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren liegt eine relevante RCT vor. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen 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 vorliegenden Dossier wurden Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte für patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Morbidität und Lebensqualität sowie eine Sensitivitätsanalyse zur Auswertung unerwünschter Ereignisse (UE) unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse, die bereits im Rahmen anderer Endpunkte erfasst wurden, dargestellt.

Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte

Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte waren im SAP der Studie Marigold für den primären Endpunkt (prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage) präspezifiziert. Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse des primären Endpunkts waren die folgenden Sensitivitätsanalysen durchzuführen:

Sensitivitätsanalyse 1

Für Tage mit fehlenden Anfallsdaten während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase wurden die entsprechenden medianen Anfallsdaten für diese Tage aus dem Placebo-Arm

imputiert (unabhängig vom Studienarm). Hierzu wurde eine Aufteilung der Patienten in Quartile pro Studienarm vorgenommen. Weitere Informationen zur Berechnung der Sensitivitätsanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.3 sowie im SAP der Studie Marigold [46].

Sensitivitätsanalyse 2

Für Tage mit fehlenden Anfallsdaten während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase wird der entsprechende Median der 5 höchsten Werte unter allen Placebo-behandelten Patienten mit verfügbaren Daten für diese Tage imputiert. Im Vergleich zur Sensitivitätsanalyse 1 ist diese Methode konservativer und berücksichtigt die Möglichkeit, dass Patienten, die ihre Anfallszahlen nicht mehr aufzeichneten, tendenziell höhere Anfallszahlen aufwiesen.

Für das vorliegende Dossier wurden die im SAP präspezifizierten Sensitivitätsanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt, die zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen wurden. Weitere Informationen zur Berechnung der Sensitivitätsanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.3 sowie im SAP der Studie Marigold [46].

LOCF während der OLE-Phase

Während der OLE-Phase wurden fehlende Werte im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse durch den letzten verfügbaren Wert ersetzt und dieser dann bis zum Ende der Studie fortgeschrieben (*Last Observation Carried Forward*, LOCF).

Sensitivitätsanalyse zur Auswertung von UE

In der Studie Marigold wurden „Anfälle“ als UE erfasst. Da Anfälle auch im Rahmen der Analysen zum Endpunkt „Veränderung der Anfallshäufigkeit“ in der Kategorie Morbidität betrachtet werden, wurden für die Gesamtraten der UE (UE, schwere UE und SUE) Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss des PT „Anfälle“ durchgeführt, um eine doppelte Berücksichtigung dieser Ereignisse zu vermeiden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Übersicht der Subgruppenanalysen

Das Studienprotokoll der Studie Marigold sieht die Durchführung von Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt der Studie hinsichtlich folgender Merkmale vor:

- Allopregnanolon-Sulfat (Allo-S)-Level (niedrig [≤ 2,5 ng/mL])/mittel [> 2,5 ng/mL und < 6,0 ng/mL]/hoch [≥ 6,0 ng/mL]
- Geschlecht (männlich/weiblich)

Für die Nutzenbewertung wurden, entsprechend den Anforderungen der Dossiervorlage, *post-hoc* zusätzliche Subgruppenanalysen hinsichtlich der folgenden Merkmale durchgeführt:

- Alter (2–6 Jahre/> 6 Jahre)
- Region (USA/Rest der Welt)

Die Trennpunkte der Subgruppen für präspezifizierte Merkmale waren *a priori* im SAP der Studie Marigold definiert. Der Trennpunkt für das Merkmal Alter ergibt sich aus dem medianen Alter der in die Studie eingeschlossenen Patienten, welches bei 6 Jahren lag. Hinsichtlich des Merkmals Region mussten für eine belastbare Analyse an den Studienzentren in jedem Land mindestens 10 Patienten pro Studienarm behandelt worden sein. Dies ist nur für die Region USA der Fall, weshalb als Trennpunkt die Subgruppen USA und Rest der Welt bestimmt wurden. Die Subgruppe „Rest der Welt" umfasst dabei die Länder Australien, Frankreich, Israel, Italien, Polen, Russland sowie das Vereinigte Königreich.

Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere wurden nicht durchgeführt, da es sich bei CDD um eine seltene genetische Erkrankung handelt, für die bisher keine klinisch etablierte Einteilung in Schweregrade existiert.

Methodik der Subgruppenanalysen

Um potenzielle Effektmodifikatoren zu identifizieren, wurde pro Endpunkt ein Interaktionstest hinsichtlich jedes Merkmals berechnet und der Interaktions-p-Wert (nach Cochran's Q) tabellarisch dargestellt. Subgruppen, in denen weniger als 10 Ereignisse auftraten, oder die weniger als 10 Patienten pro Studienarm einschlossen, wurden bei der Durchführung der Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt, da eine sinnvolle Interpretation aufgrund der geringen Patientenzahlen bzw. Ereignishäufigkeiten nicht möglich wäre (vgl. Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.2).

Subgruppenanalysen, für die ein statistisch signifikanter Interaktionstest vorlag ($p < 0,05$), wurden in Abschnitt 4.3.1.3.2 detailliert dargestellt. Anschließend wurde die durch das statistisch signifikante Ergebnis implizierte Effektmodifikation bewertet. Grundsätzlich muss bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden, dass per Definition des p-Werts durchschnittlich 5 % der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Ein positiver Interaktionstest zeigt demnach nicht direkt die Effektmodifikation durch eine Subgruppe an, sondern sollte vielmehr als Hinweis zur Generierung neuer Hypothesen verstanden werden. Die Ergebnisse der Interaktionstests sind insbesondere kritisch zu bewerten, wenn die Subgruppen ungleiche Patientenzahlen enthalten oder diese unverhältnismäßig zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind bzw. eine Subgruppe in einem Behandlungsarm nur sehr wenige Patienten umfasst. Neben dem Interaktionstest sollte deshalb auch immer geprüft werden, ob dessen Ergebnis sich durch medizinische oder pathophysiologische Gegebenheiten plausibilisieren lässt, da die Ableitung separater Nutzenaussagen für Subgruppen allein auf Basis signifikanter Interaktionstests mit hoher Unsicherheit behaftet ist.

Für Merkmale mit einem Interaktions-p-Wert $\geq 0,05$ wurden die analysierten Subgruppen als homogen betrachtet. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgte in diesem Falls ausschließlich für die Gesamtpopulation. Die entsprechenden Analysen wurden in Anhang 4-G abgelegt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[10]. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)[11] oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes´sche Methoden nach Lu und Ades (2004)[12] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[13].

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta[14] etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist[15].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

[10] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[11] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[12] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[13] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[14] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.
Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.
[15] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[16, 17, 18]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs 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 der vorliegenden Nutzenbewertung wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

[16] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[17] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[18] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt**	**Therapiearme**
Marigold (1042-CDD-3001)	ja	ja	abgeschlossen	17 Wochen doppelblinde Behandlungs-phase vom 30.06.2018 bis 28.05.2021 Offene Extensions-phase vom 06.03.2019 bis 30.06.2023	Interventions-arm: Ganaxolon[(1)] Kontrollarm: Placebo[(1)]
[(1)] Während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase erhielten Patienten in beiden Studienarmen durchgehend eine antikonvulsive Basistherapie, bestehend aus 0–4 Antikonvulsiva. Während der OLE erhielten die Patienten in beiden Studienarmen Ganaxolon (Patienten, die während der doppelblinden Behandlungsphase im Placebo-Arm waren erhielten Ganaxolon nach einer Titrationsperiode gemäß der Fachinformation) und eine antikonvulsive Basistherapie, bestehend aus 0–4 Antikonvulsiva.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, das heißt. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Stand der Informationen in Tabelle 4-4: 16.05.2026

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche 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.

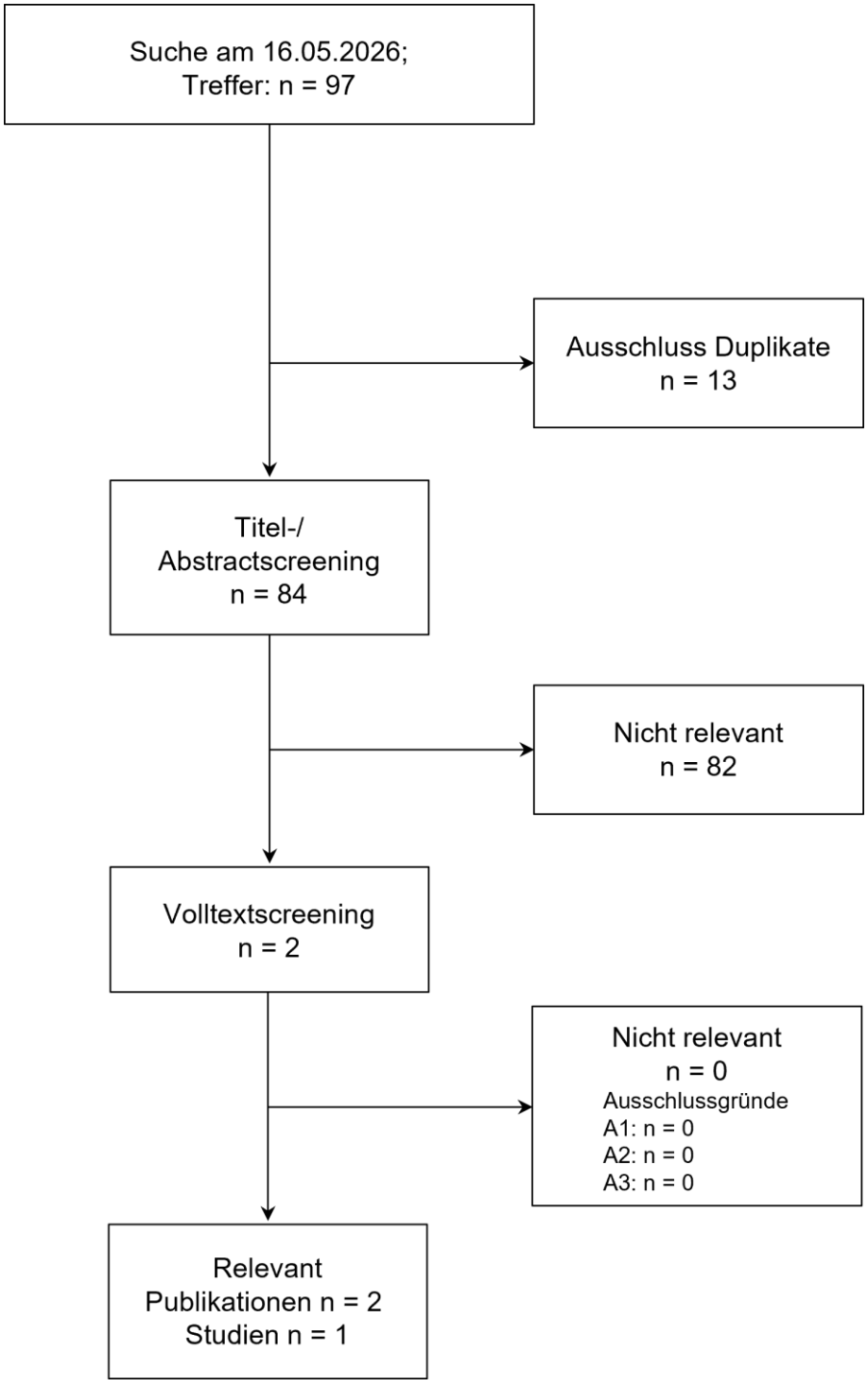


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Am 16.05.2026 wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINEund The Cochrane Library zur Identifizierung von relevanten RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ganaxolon durchgeführt. Insgesamt ergab die Recherche 97 Treffer, von denen 13 als Dubletten entfernt wurden. Die verbliebenen 84 Treffer wurden anhand der Titel und Abstracts gesichtet. Publikationen, deren Relevanz anhand der Titel und/oder des Abstracts nicht eindeutig erkennbar war, wurden anschließend anhand der Volltexte bewertet. Zur Bewertung der Relevanz wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien herangezogen. Nicht relevante Publikationen wurden ausgeschlossen (n = 82 nach Titel /Abstractscreening, n = 0 nach Volltextscreening), sodass zwei relevante Publikationen verblieben, welche sich auf die relevante Einzelstudie Marigold beziehen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Marigold (1042-CDD-3001)	Clinicaltrials.gov: NCT03572933 [47] EU-CTR: 2018-001180-23 [48]	ja	ja [49, 50]	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene gezielte Handsuche im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) wurden keine Einträge mit Ergebnisberichten zur Studie Marigold identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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.

Stand der Informationen in Tabelle 4-6: 16.05.2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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.

Stand der Informationen in Tabelle 4-7: 16.05.2026.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Marigold (Studie 1042-CDD-3001)	ja	ja	nein	ja [51, 52]	ja [47, 48]	ja [49, 50]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation 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 vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Ganaxolon auf Grundlage der Ergebnisse der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie Marigold bewertet. Im Folgenden werden das Studiendesign, die Intervention sowie die Charakteristika der Studienpopulation zu Baseline beschrieben. Alle Angaben wurden dem Studienbericht [51], dem Studienprotokoll [53] sowie dem statistischen Analyseplan [46] der Studie Marigold entnommen.

Die Ergebnisse der offenen Extensionsphase (*Open Label Extension*, OLE) der Studie Marigold wurden im vorliegenden Dossier, sofern sinnvoll und verfügbar, ergänzend deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Marigold	RCT, doppelblind, parallel	Kinder und junge Erwachsene (Alter 2–21 Jahre), CDD, unzureichende Anfallskontrolle trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva, stabil eingestellte Basistherapie mit 0–4 Antikonvulsiva für min. 1 Monat vor dem Screening, Beibehaltung während der gesamten Studie (auch während der OLE-Phase), ≥ 16 schwere motorische Anfälle pro 28 Tage	1. Ganaxolon + antikonvulsive Basistherapie (N = 50) 2. Placebo + antikonvulsive Basistherapie (N = 51)	<u>Screening/Baseline:</u> • historisches Anfallstagebuch: 8 Wochen • Baselinephase mit Anfallstagebuch: 6 Wochen ± 6 Tage mit anschließender Randomisierung auf die beiden Behandlungsarme <u>Doppelblinde Studienphase:</u> • Telefonisches Follow-up nach 3 Tagen ± 1 Tag • 4 Wochen Titrationsphase(1) • 13 Wochen Erhaltungsphase • Telefonisches Follow-up in Woche 11 und 13 ± 3 Tage <u>Deeskalationsphase für Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen oder nicht in die OLE-</u>	Australien, Frankreich, Israel, Italien, Polen, Russland, Vereinigtes Königreich, USA Zeitraum: Doppelblinde randomisierte Behandlungsphase: 06/2018–05/2021(7) OLE-Phase: 06.03.2019–30.06.2023(8)	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> • Häufigkeit sekundärer Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline • Häufigkeit tertiärer Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline • Gesamt-Anfallshäufigkeit, prozentuale Veränderung gegenüber

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Phase wechselten: 2 Wochen mit anschließender Nachuntersuchung zur Sicherheitsbeurteilung (Safety Follow-up) Offene Extensionsphase (OLE): • Telefonisches Follow-up nach 3 Tagen ± 1 Tag nach der ersten OLE-Visite(2) • 4 Wochen Titrationsphase • Offene Erhaltungsphase(3) Deeskalationsphase für Patienten, die die Studie während der OLE-Phase abbrachen: 2 Wochen mit anschließender Nachuntersuchung zur Sicherheitsbeurteilung (Safety Follow-up) Datenschnitte: 31.07.2020: Datenschnitt zum Ende		Baseline • Reduktion der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle um ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % gegenüber Baseline • Reduktion der Gesamt-Anfallshäufigkeit um ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % gegenüber Baseline • Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline • Längstes anfallsfreies Intervall ohne jegliche Anfälle, prozentuale

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				der doppelblinden Behandlungsphase 01.09.2020: primäre Analyse[4] 19.05.2021: Analyse nach Datenupdate[5] 24.02.2021: Erster Datenschnitt der OLE-Phase 30.06.2022: Zweiter Datenschnitt der OLE-Phase[6]		Veränderung gegenüber Baseline • Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Anfallsintensität und -dauer (CGI-CSID) • Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Aufmerksamkeit (CGICA) • Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung des Verhaltens (CGI-C – Zielverhalten) • Globaler Betreuer-Eindruck der klinischen Verbesserung (CGI-I)

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						• *Children's Sleep Habit Questionnaire* (CSHQ) • *Anxiety, Depression, and Mood Scale* (ADAMS) • *Quality of Life Inventory-Disability* (QI-Disability) • Unerwünschte Ereignisse

(1) Telefonisches Follow-up ± 3 Tage in Woche 1–4 der doppelblinden Behandlungsphase.
(2) Die finale Visite der doppelblinden Behandlungsphase in Woche 17 war zugleich die erste Visite der OLE-Phase.
(3) Während der offenen Erhaltungsphase fanden regelmäßig telefonische Follow-ups und Visiten im Wechsel statt.
(4) Primäre Analyse der Daten nach Datenbankschluss der doppelblinden Behandlungsphase am 31.07.2020.
(5) Analyse der Daten der doppelblinden Behandlungsphase nach einem Datenupdate und Analyse der OLE-Daten mit Datenschnitt vom 24.02.2021. Diese Analysen wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA eingereicht. Alle Auswertungen zur doppelblinden Behandlungsphase im vorliegenden Dossier beziehen sich auf den Datenstand vom 19.05.2021.
(6) Im vorliegenden Dossier beziehen sich alle Auswertungen zur OLE-Phase auf den Datenstand von September 2023.
(7) Die Studie Marigold startete am 30.06.2018 (*first subject screened*) und endete am 28.05.2021 (*last patient last visit*). Das Datum des primären Studienabschlusses war der 31.07.2020 (*Primary Completion Date*).
(8) Die OLE-Phase der Studie Marigold startete am 06.03.2019 (*first subject screened*) und endete am 30.06.2023 (last subject *completed*).

CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder; EMA: European Medicines Agency; OLE: Open Label Extension; RCT: Randomized Controlled Trial; USA: United States of America

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ganaxolon**	**Placebo**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera***
Marigold	Ganaxolon wurde in Schritten von 15 mg/kg/Tag bis zu 63 mg/kg/Tag (maximal 1.800 mg/Tag) als orale Suspension (50 mg/ml) in drei geteilten Dosen nach einer Mahlzeit oder einem Snack verabreicht. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht. **Patienten mit einem <u>Körpergewicht ≤ 28 kg</u> wurden entsprechend ihrem Gewicht in Kilogramm dosiert.** <u>Titrationsphase (4 Wochen):</u> Tag 1–7: 18 mg/kg/Tag (6 mg/kg je Dosis) Tag 8–14: 33 mg/kg/Tag (11 mg/kg je Dosis) Tag 15–21: 48 mg/kg/Tag (16 mg/kg je Dosis) Tag 22–28: 63 mg/kg/Tag (21 mg/kg je Dosis) <u>Erhaltungsphase (13 Wochen):</u> 63 mg/kg/Tag (maximal 1.800 mg/Tag) Gesamttagesdosis (21 mg/kg je Dosis) **Patienten mit einem <u>Körpergewicht > 28 kg</u> erhielten eine Dosierung in mg/Tag.** <u>Titrationsphase (4 Wochen):</u> Tag 1–7: 450 mg Gesamttagesdosis (150 mg je Dosis) Tag 8–14: 900 mg Gesamttagesdosis (300 mg je Dosis) Tag 15–21: 1.350 mg Gesamttagesdosis (450 mg je Dosis) Tag 22–28: 1.800 mg Gesamttagesdosis	Placebo wurde äquivalent zu Ganaxolon verabreicht.	<u>Dosisanpassungen:</u> Patienten, die 63 mg/kg/Tag (oder maximal 1.800 mg/Tag) nicht vertrugen, durften nach Rücksprache mit dem Sponsor, mit einer niedrigeren Dosis weiterbehandelt werden. Während der doppelblinden Behandlungsphase war regelhaft eine Mindestdosis von 33 mg/kg/Tag oder 900 mg/Tag erforderlich, es sei denn, es wurde mit dem Sponsor eine niedrigere Dosis vereinbart(1). Alle finalen Entscheidungen bezüglich jeglicher Dosisanpassungen oblagen dem Prüfarzt. <u>Deeskalationsphase:</u> Bei Abschluss oder Abbruch der Studie durchliefen alle Patienten eine 2-wöchige Deeskalationsphase (Taperphase)(2). Während dieser Phase wurde die Dosis alle 3 Tage um 15 mg/kg/Tag (Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 28 kg) oder 450 mg/Tag (Patienten mit einem Körpergewicht > 28 kg) reduziert, bis die Patienten die Studienmedikation vollständig abgesetzt hatten. <u>Antikonvulsive Basistherapie</u> Patienten in beiden Studienarmen erhielten durchgehend eine anti-konvulsive Basistherapie. Diese bestand aus 0–4 Antikonvulsiva und musste seit mindestens einem Monat vor der Screening-Visite stabil bestanden haben, ohne dass eine Änderung der Dosierung für die Dauer der doppelblinden Behandlungsphase absehbar war(3). Darüber hinaus war die Anwendung von Notfallmedikation erlaubt. Notfallmedikationen wurden als Hintergrundtherapie betrachtet und erfolgten patientenindividuell. <u>Offene Extensionsphase</u> Die Interventionen während der OLE-Phase entsprachen denen der

Studie	Ganaxolon	Placebo	*gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera*
	(600 mg je Dosis) *Erhaltungsphase (13 Wochen):* 1.800 mg/Tag Gesamttagesdosis (600 mg je Dosis) Ganaxolon sollte nur mit der richtigen wiederverwendbaren oralen Dosierspritze verabreicht werden. Jede wiederverwendbare orale Dosierspritze war in 0,2-mL-Schritten graduiert, und die berechnete Dosis sollte auf den nächsten graduierten Schritt gerundet werden.		doppelblinden Behandlungsphase. Während der OLE-Phase hatten alle Patienten Ganaxolon erhalten. Die antikonvulsive Basistherapie durfte während der OLE-Phase angepasst werden, wenn nötig.

(1) Dosisänderungen, einschließlich alternativer Dosierungsschemata (z. B. eine niedrigere Dosis tagsüber und eine höhere Dosis am Abend), sollten vor der Änderung oder innerhalb von 48 Stunden nach der Änderung mit dem medizinischen Betreuer des Sponsors besprochen werden. Eine höhere Dosis am Abend kann aufgrund der Nähe zur Schlafenszeit besser vertragen werden. Das Verträglichkeitsmanagement und die endgültige Entscheidung über die Anpassung der Medikamentendosierung oblag dem Prüfarzt.
(2) Die Studienmedikation durfte im Notfall sofort und ohne Deeskalationsphase abgesetzt werden. Die Deeskalationsphase im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Studie war empfohlen.
(3) Eine Aufschlüsselung der Vor- und Begleittherapie mit Antikonvulsiva ist in Anhang 4-G abgelegt.

OLE: Open Label Extension

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Demografische Charakteristika zu Baseline

Studie Marigold	Ganaxolon N=50	Placebo N=51	Gesamt N=101
Alter (Jahre)			
n	50	51	101
Mittelwert (SD)	6,78 (4,705)	7,73 (4,382)	7,26 (4,547)
Median	5,00	7,00	6,00
Q1; Q3	3,00; 10,00	4,00; 11,00	3,00; 10,00
Min; Max	2,0; 19,0	2,0; 19,0	2,0; 19,0
Geschlecht [n (%)]			
Männlich	11 (22,0)	10 (19,6)	21 (20,8)
Weiblich	39 (78,0)	41 (80,4)	80 (79,2)
Ethnische Zugehörigkeit [n (%)]			
Hispanisch oder Latino	4 (8,0)	6 (11,8)	10 (9,9)
Nicht hispanisch oder Latino	44 (88,0)	43 (84,3)	87 (86,1)
Unbekannt	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (2,0)
Nicht berichtet	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (2,0)

Studie Marigold	**Ganaxolon N=50**	**Placebo N=51**	**Gesamt N=101**
Abstammung [n (%)]			
Weiß	46 (92,0)	47 (92,2)	93 (92,1)
Schwarz oder afroamerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	2 (4,0)	3 (5,9)	5 (5,0)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht berichtet	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	2 (4,0)	1 (2,0)	3 (3,0)
Körpergröße (cm)			
n	50	51	101
Mittelwert (SD)	112,56 (20,809)	119,60 (19,554)	116,11 (20,392)
Median	108,95	119,00	115,00
Q1; Q3	99,30; 129,60	102,00; 133,00	101,00; 130,40
Min; Max	48,5; 160,0	82,5; 160,0	48,5; 160,0
Körpergewicht (kg)			
n	50	51	101
Mittelwert (SD)	19,99 (8,866)	22,45 (9,054)	21,23 (9,002)
Median	16,80	19,10	18,30
Q1; Q3	13,50; 23,90	15,80; 27,40	14,60; 26,00
Min; Max	9,7; 42,0	8,7; 46,5	8,7; 46,5
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	50	51	101
Mittelwert (SD)	15,94 (8,643)	15,14 (2,632)	15,53 (6,343)
Median	14,64	14,50	14,50
Q1; Q3	12,88; 16,30	13,04; 16,51	12,94; 16,30
Min; Max	11,2; 73,1	11,9; 22,7	11,2; 73,1
Land [n (%)]			
Australien	4 (8,0)	2 (3,9)	6 (5,9)
Frankreich	3 (6,0)	3 (5,9)	6 (5,9)
Israel	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (1,0)
Italien	9 (18,0)	6 (11,8)	15 (14,9)
Polen	5 (10,0)	5 (9,8)	10 (9,9)
Russland	7 (14,0)	7 (13,7)	14 (13,9)
Vereinigtes Königreich	4 (8,0)	3 (5,9)	7 (6,9)
USA	18 (36,0)	24 (47,1)	42 (41,6)

Studie Marigold	Ganaxolon N=50	Placebo N=51	Gesamt N=101
Tanner-Stadium [n (%)]			
Stadium 1	31 (62,0)	30 (58,8)	61 (60,4)
Stadium 2	5 (10,0)	5 (9,8)	10 (9,9)
Stadium 3	1 (2,0)	8 (15,7)	9 (8,9)
Stadium 4	2 (4,0)	2 (3,9)	4 (4,0)
Stadium 5	3 (6,0)	1 (2,0)	4 (4,0)
Keine Angabe verfügbar	8 (16,0)	5 (9,8)	13 (12,9)
ITT-Population			
ITT: Intention to treat; Q: Quartil; SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Medizinische Vorgeschichte, genetische Testung und diagnostischer Review der Patienten

Marigold	Ganaxolon N=50	Placebo N=51	Gesamt N=101
Angaben zur medizinischen Vorgeschichte vorhanden [n (%)][(1)]	50 (100)	51 (100)	101 (100)
Anfallshistorie im 1. Monat der historischen Kontrollphase (vor dem Screening)[(2)]			
Bilateral tonische Anfälle (anhaltende motorische Aktivität ≥ 3 s)			
n	50	50	100
Mittelwert (SD)	50,0 (80,35)	33,0 (44,12)	41,5 (65,05)
Median	20,5	18,0	20,0
Q1; Q3	0,0; 53,0	0,0; 40,0	0,0; 49,5
Min; Max	0; 379	0; 203	0; 379
Generalisierte tonisch-klonische Anfälle			
n	49	48	97
Mittelwert (SD)	39,9 (128,36)	16,8 (33,78)	28,5 (94,51)
Median	0,0	0,0	0,0
Q1; Q3	0,0; 30,0	0,0; 16,0	0,0; 21,0
Min; Max	0; 880	0; 153	0; 880
Bilateral klonische Anfälle			
n	49	48	97
Mittelwert (SD)	7,1 (31,02)	1,0 (3,37)	4,1 (22,28)
Median	0,0	0,0	0,0
Q1; Q3	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 0,0
Min; Max	0; 195	0; 14	0; 195
Atonische Anfälle / Stürze			
n	49	50	99
Mittelwert (SD)	2,4 (6,80)	17,9 (46,24)	10,2 (33,93)
Median	0,0	0,0	0,0
Q1; Q3	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 0,0

Marigold	**Ganaxolon N=50**	**Placebo N=51**	**Gesamt N=101**
Min; Max	0; 31	0; 238	0; 238
Fokal zu bilateral tonisch-klonische Anfälle			
n	49	49	98
Mittelwert (SD)	5,0 (16,42)	8,9 (22,57)	6,9 (19,73)
Median	0,0	0,0	0,0
Q1; Q3	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 0,0
Min; Max	0; 95	0; 93	0; 95
Anfallsfreie Tage			
n	50	50	100
Mittelwert (SD)	4,3 (5,81)	8,5 (7,37)	6,4 (6,93)
Median	1,5	9,0	3,5
Q1; Q3	0,0; 6,0	0,0; 14,0	0,0; 12,0
Min; Max	0; 21	0; 23	0; 23
Anfallshistorie im 2. Monat der historischen Kontrollphase (vor dem Screening)[2]			
Bilateral tonische Anfälle (anhaltende motorische Aktivität ≥ 3 s)			
n	50	50	100
Mittelwert (SD)	45,2 (69,78)	36,9 (52,30)	41,1 (61,49)
Median	21,0	18,0	18,0
Q1; Q3	0,0; 43,0	0,0; 37,0	0,0; 39,0
Min; Max	0; 334	0; 189	0; 334
Generalisierte tonisch-klonische Anfälle			
n	49	48	97
Mittelwert (SD)	39,4 (143,82)	14,3 (25,82)	27,0 (104,05)
Median	0,0	0,0	0,0
Q1; Q3	0,0; 38,0	0,0; 17,0	0,0; 21,0
Min; Max	0; 999	0; 111	0; 999
Bilateral klonische Anfälle			
n	49	48	97
Mittelwert (SD)	7,6 (31,81)	1,0 (3,24)	4,3 (22,85)
Median	0,0	0,0	0,0
Q1; Q3	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 0,0
Min; Max	0; 189	0; 17	0; 189
Atonische Anfälle / Stürze			
n	49	50	99
Mittelwert (SD)	3,4 (11,75)	20,7 (48,09)	12,1 (36,05)
Median	0,0	0,0	0,0
Q1; Q3	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 0,0
Min; Max	0; 71	0; 235	0; 235
Fokal zu bilateral tonisch-klonische Anfälle			
n	49	49	98
Mittelwert (SD)	4,6 (14,55)	6,6 (18,09)	5,6 (16,36)
Median	0,0	0,0	0,0

Marigold	**Ganaxolon N=50**	**Placebo N=51**	**Gesamt N=101**
Q1; Q3	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 0,0
Min; Max	0; 80	0; 78	0; 80
Anfallsfreie Tage			
n	50	50	100
Mittelwert (SD)	3,6 (5,70)	7,8 (7,14)	5,7 (6,77)
Median	0,5	7,5	2,0
Q1; Q3	0,0; 6,0	1,0; 15,0	0,0; 10,0
Min; Max	0; 21	0; 23	0; 23
Klassifizierung der CDKL5-Mutation [n (%)][(3)]			
n	50	51	101
Pathogen	33 (66,0)	26 (51,0)	59 (58,4)
Wahrscheinlich pathogen	11 (22,0)	20 (39,2)	31 (30,7)
Variante mit unklarer Bedeutung	6 (12,0)	5 (9,8)	11 (10,9)
de novo-Variante mit unklarer Bedeutung und Mutation in der Kinase-Domäne			
Ja	4 (8,0)	5 (9,8)	9 (8,9)
Nein	2 (4,0)	0 (0,0)	2 (2,0)
Beginn der Anfälle bis zum 1. Lebensjahr [n (%)]			
n	50	51	101
Ja	49 (98,0)	51 (100)	100 (99,0)
Nein[(4)]	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
Fehlende Fähigkeiten zur selbstständigen Fortbewegung bis zum 2. Lebensjahr, n (%)			
n	50	51	101
Ja	50 (100)	51 (100)	101 (100)
Diagnostische Überprüfung und Eignung zur Studienteilnahme [n (%)]			
n	50	51	101
Bestätigt	50 (100)	51 (100)	101 (100)
Alter beim ersten Anfall (Monate)			
n	50	51	101
Mittelwert (SD)	2,8 (2,70)	2,3 (2,34)	2,6 (2,52)
Median	2,0	2,0	2,0
Q1; Q3	1,0; 3,0	1,0; 2,0	1,0; 3,0
Min; Max	0; 14	0; 10	0; 14
Sprachfähigkeiten [n (%)]			
Patient kann Phrasen von 2-3 Wörtern sprechen	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
Patient ist nicht sprachfähig	47 (94,0)	49 (96,1)	96 (95,0)
Patient spricht einzelne Wörter	2 (4,0)	2 (3,9)	4 (4,0)
Gehfähigkeit [n (%)]			
Nein	45 (90,0)	38 (74,5)	83 (82,2)
Ja	5 (10,0)	13 (25,5)	18 (17,8)

Marigold	**Ganaxolon N=50**	**Placebo N=51**	**Gesamt N=101**
Alter bei Erreichen der Gehfähigkeit (sofern gehfähig, Monate)			
n	5	13	18
Mittelwert (SD)	50,4 (32,20)	45,5 (33,89)	46,8 (32,56)
Median	36,0	33,0	34,5
Q1; Q3	24,0; 72,0	24,0; 60,0	24,0; 60,0
Min; Max	24; 96	18; 120	18; 120
Halbseitenlähmung [n (%)]			
Nein	50 (100)	49 (96,1)	99 (98,0)
Ja, davon:	0 (0,0)	2 (3,9)	2 (2,0)
Links	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (1,0)
Rechts	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (1,0)
Stereotypien [n (%)]			
Ja	33 (66,0)	34 (66,7)	67 (66,3)
Nein	17 (34,0)	17 (33,3)	34 (33,7)
Bildgebung des Gehirns [n (%)]			
Computertomographie	1 (2,0)	0	1 (1,0)
Magnetresonanztomographie	46 (92,0)	50 (98,0)	96 (95,0)
Nicht durchgeführt	2 (4,0)	1 (2,0)	3 (3,0)
Unbekannt	1 (2,0)	0	1 (1,0)
Ergebnis der Bildgebung des Gehirns [n (%)]			
Normal	31 (62,0)	24 (47,1)	55 (54,5)
Abnormal, davon:	16 (32,0)	25 (49,0)	41 (40,6)
Fokal	4 (8,0)	3 (5,9)	7 (6,9)
Diffus	2 (4,0)	4 (7,8)	6 (5,9)
Unspezifisch oder zufällig	13 (26,0)	18 (35,3)	31 (30,7)
Interiktales EEG [n (%)]			
Normal	1 (2,0)	0	1 (1,0)
Abnormal (epileptiform):	43 (86,0)	44 (86,3)	87 (86,1)
Elektrographische Anfälle	8 (16,0)	7 (13,7)	15 (14,9)
Fokale Spikes	28 (56,0)	30 (58,8)	58 (57,4)
Generalisierte epileptiforme Entladungen	25 (50,0)	22 (43,1)	47 (46,5)
Hypsarrhythmie	7 (14,0)	4 (7,8)	11 (10,9)
Andere	8 (16,0)	10 (19,6)	18 (17,8)
Abnormal (nicht epileptiform):	28 (56,0)	35 (68,6)	63 (62,4)
Verlangsamung und / oder Desorganisation im Hintergrund	27 (54,0)	30 (58,8)	57 (56,4)
Fokale Verlangsamung	1 (2,0)	6 (11,8)	7 (6,9)
Andere	3 (6,0)	5 (9,8)	8 (7,9)
Abnormal (ausschließlich nicht-epileptiform)	2 (4,0)	2 (3,9)	4 (4,0)
Nicht verfügbar	2 (4,0)	4 (7,8)	6 (5,9)

Marigold	**Ganaxolon N=50**	**Placebo N=51**	**Gesamt N=101**
Iktales EEG [n (%)]			
Durchgeführt	28 (56,0)	25 (49,0)	53 (52,5)
Andere	2 (4,0)	3 (5,9)	5 (5,0)
Nicht verfügbar	19 (38,0)	22 (43,1)	41 (40,6)
Erfasste Anfälle, konsistent mit fokal beginnenden Anfällen [n (%)][(5)]			
Fokal motorisch mit intaktem Bewusstsein oder beeinträchtigtem Bewusstsein	4 (8,0)	3 (5,9)	7 (6,9)
Fokal nicht-motorisch mit beeinträchtigtem Bewusstsein	1 (2,0)	2 (3,9)	3 (3,0)
Fokal zu bilateral tonisch-klonische Anfälle	2 (4,0)	1 (2,0)	3 (3,0)
Erfasste Anfälle, konsistent mit generalisierten / nicht klassifizierten Anfällen [n (%)][(5)]			
Absence	5 (10,0)	2 (3,9)	7 (6,9)
Atonisch / Sturz	4 (8,0)	2 (3,9)	6 (5,9)
Bilateral klonisch	2 (4,0)	1 (2,0)	3 (3,0)
Bilateral tonisch	13 (26,0)	18 (35,3)	31 (30,7)
Epileptische / infantile Spasmen	12 (24,0)	10 (19,6)	22 (21,8)
Generalisiert tonisch-klonisch	8 (16,0)	6 (11,8)	14 (13,9)
Myoklonisch	5 (10,0)	16 (31,4)	21 (20,8)
Generalisierte / nicht klassifizierte Anfälle [n (%)][(6)]			
Generalisiert tonisch-klonisch			
Gegenwärtig	24 (48,0)	19 (37,3)	43 (42,6)
In der Vergangenheit, treten nicht mehr auf	8 (16,0)	6 (11,8)	14 (13,9)
Absence			
Gegenwärtig	10 (20,0)	5 (9,8)	15 (14,9)
In der Vergangenheit, treten nicht mehr auf	2 (4,0)	5 (9,8)	7 (6,9)
Myoklonisch (nicht anderweitig spezifiziert)			
Gegenwärtig	18 (36,0)	13 (25,5)	31 (30,7)
In der Vergangenheit, treten nicht mehr auf	7 (14,0)	11 (21,6)	18 (17,8)
Bilateral klonisch			
Gegenwärtig	8 (16,0)	7 (13,7)	15 (14,9)
In der Vergangenheit, treten nicht mehr auf	6 (12,0)	1 (2,0)	7 (6,9)
Bilateral tonisch			
Gegenwärtig	33 (66,0)	37 (72,5)	70 (69,3)
In der Vergangenheit, treten nicht mehr auf	2 (4,0)	2 (3,9)	4 (4,0)
Atonisch / Sturz			
Gegenwärtig	11 (22,0)	12 (23,5)	23 (22,8)
In der Vergangenheit, treten nicht mehr auf	2 (4,0)	2 (3,9)	4 (4,0)
Infantile Spasmen (im Alter von 1 bis 36 Monaten) oder epileptische Spasmen (ab dem Alter von 36 Monaten)			
Gegenwärtig	13 (26,0)	12 (23,5)	25 (24,8)

Marigold	**Ganaxolon N=50**	**Placebo N=51**	**Gesamt N=101**
In der Vergangenheit, treten nicht mehr auf	17 (34,0)	18 (35,3)	35 (34,7)
Fokale (partielle) Anfälle [n (%)][(6)]			
Fokal, bei Bewusstsein, mit beobachtbaren motorischen Komponenten			
Gegenwärtig	0 (0,0)	3 (5,9)	3 (3,0)
In der Vergangenheit, treten nicht mehr auf	2 (4,0)	1 (2,0)	3 (3,0)
Fokal, bei Bewusstsein, nur subjektive sensorische oder psychische Phänomene			
Gegenwärtig	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (1,0)
In der Vergangenheit, treten nicht mehr auf	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fokal, beeinträchtigtes Bewusstsein, mit beobachtbaren motorischen Komponenten			
Gegenwärtig	11 (22,0)	8 (15,7)	19 (18,8)
In der Vergangenheit, treten nicht mehr auf	4 (8,0)	4 (7,8)	8 (7,9)
Fokal, beeinträchtigtes Bewusstsein, ohne beobachtbare motorische Komponenten			
Gegenwärtig	2 (4,0)	5 (9,8)	7 (6,9)
In der Vergangenheit, treten nicht mehr auf	1 (2,0)	2 (3,9)	3 (3,0)
Bestehend aus einem bilateral tonisch-klonischen Anfall oder sich daraus entwickelnd			
Gegenwärtig	5 (10,0)	5 (9,8)	10 (9,9)
In der Vergangenheit, treten nicht mehr auf	3 (6,0)	2 (3,9)	5 (5,0)
Unbestimmter Anfallstyp [n (%)][(6)]			
Gegenwärtig	3 (6,0)	3 (5,9)	6 (5,9)
In der Vergangenheit	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (1,0)

[(1)] Die Zusammenfassung der medizinischen Vorgeschichte findet sich in Anhang 4-G. Die Kodierung der medizinischen Vorgeschichte erfolgte in MedDRA Version 23.0.
[(2)] Die historischen Anfallsdaten stammen aus einem 8-wöchigen historischen Anfallskalender, der für jeden Patienten am Tag der Screening-Visite vorliegen musste.
[(3)] Eine Auflistung aller detektierten Genmutationen findet sich in Anhang 4-G.
[(4)] Bei einem Patienten traten Anfälle im Alter von 12 Monaten auf, in der Datenbank wurden jedoch fälschlicherweise 14 Monate dokumentiert. Prüfarzt und CDKL5-Konsortium bestätigten das frühere Einsetzen der Anfälle.
[(5)] Im Rahmen des diagnostischen Reviews (SIF/DRF) mit Hilfe von bildgebenden Verfahren erfasste Anfälle.
[(6)] Im Rahmen des diagnostischen Reviews (SIF/DRF) abgefragte Anfälle, die zu Beginn der Studie auftraten oder in der Vergangenheit auftraten und zu Beginn der Studie nicht mehr auftraten.

CDKL5: Cyclin-dependent kinase-like 5; EEG: Elektroenzephalographie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SIF/DRF: Seizure Identification and Diagnostic Review Form

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Vor- und Begleittherapien

Marigold	Ganaxolon N=50	Placebo N=51	Gesamt N=101
Anzahl der Antikonvulsiva (Vortherapie)[1] [n (%)]			
n	48	50	98
Mittelwert (SD)	7,75 (3,528)	6,82 (3,293)	7,28 (3,425)
Median	7,00	7,00	7,00
Q1; Q3	5,00; 10,00	4,00; 9,00	5,00; 10,00
Min; Max	2,0; 16,0	1,0; 14,0	1,0; 16,0
Anzahl der Antikonvulsiva (Begleittherapie)[2]			
n	50	51	101
Mittelwert (SD)	2,6 (1,39)	2,2 (1,14)	2,4 (1,28)
Median	2,0	2,0	2,0
Q1; Q3	2,0; 4,0	1,0; 3,0	1,0; 3,0
Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 5,0	0,0; 6,0
Nicht antikonvulsive Wirkstoffe (Vortherapie)[1]			
n	50	51	101
Ja	7 (14,0)	14 (27,5)	21 (20,8)
Nein	43 (86,0)	37 (72,5)	80 (79,2)
Nicht antikonvulsive Wirkstoffe (Begleittherapie)[2]			
n	50	51	101
Ja	42 (84,0)	47 (92,2)	89 (88,1)
Nein	8 (16,0)	4 (7,8)	12 (11,9)
Nicht medikamentöse Vortherapien[3]			
n	50	51	101
Ja	9 (18,0)	8 (15,7)	17 (16,8)
Nein	41 (82,0)	43 (84,3)	84 (83,2)
Nicht medikamentöse Begleittherapien[3]			
n	50	51	101
Ja	29 (58,0)	26 (51,0)	55 (54,5)
Nein	21 (42,0)	25 (49,0)	46 (45,5)

[1] Eine Aufschlüsselung aller Antikonvulsiva und nicht antikonvulsiver Wirkstoffe in der Vortherapie, die bei Studienbeginn nicht mehr angewendet wurden, ist in Anhang 4-G hinterlegt.
[2] Eine Aufschlüsselung der antikonvulsiven und nicht antikonvulsiven Begleittherapie während der Studie ist in Anhang 4-G hinterlegt.
[3] Eine Aufschlüsselung aller nicht medikamentösen Vortherapien, die bei Studienbeginn nicht mehr angewendet wurden sowie die Liste aller nicht medikamentösen Begleittherapien während der Studie ist in Anhang 4-G hinterlegt.

Q: Quartil; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der eingenommenen Dosen Notfallmedikation

Marigold	**Ganaxolon N=50**	**Placebo N=51**
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Dosis Notfallmediation [n (%)]	25 (50,0)	22 (43,1)
Mittelwert (SD)	17,4 (29,01)	14,0 [20,92]
Median [95-%-KI][(1)]	8,0 [3,0; 12,0]	6,0 [3,0; 10,0]
Q1; Q3	2,0; 13,0	2,0; 10,0
Min; Max	1,0; 112,0	1,0; 79,0

[(1)] Verteilungsfreies 95-%-Konfidenzintervall.

KI: Konfidenzintervall; Q: Quartil; SD: Standardabweichung

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien 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.

Studie Marigold

Die Studie Marigold ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Ganaxolon für die Zusatzbehandlung von CDD-induzierten epileptischen Anfällen bei Patienten im Alter von 2 bis 21 Jahren. Geeignete Patienten wurden nach einer 6-wöchigen prospektiven Baselinephase im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme „Ganaxolon“ und „Placebo“ randomisiert. In beiden Studienarmen wurde die Studienmedikation zusätzlich zu einer bestehenden antikonvulsiven Basistherapie über insgesamt 17 Wochen verabreicht. Nach Abschluss der 17-wöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase hatten alle Patienten die Möglichkeit im Rahmen der offenen Extensionsphase der Studie mit Ganaxolon weiterbehandelt zu werden.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie Marigold war die prozentuale Veränderung der 28-tägigen Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle bis zum Ende der 17-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase im Vergleich zur 6-wöchigen prospektiven Baselinephase. Zu den schweren motorischen Anfallstypen zählen bilaterale tonische (anhaltende motorische Aktivität ≥ 3 Sekunden), generalisierte tonisch-klonische, bilaterale klonische, atonische/ Sturzanfälle und fokal zu bilateral tonisch-klonische Anfälle.

Patientenpopulation

In die Studie Marigold wurden Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit epileptischen Anfällen infolge von CDD ab einem Alter von 2 Jahren eingeschlossen. Entsprechend den Einschlusskriterien war ein Einschluss bis einschließlich 21 Jahre möglich. Es wurden jedoch nur 2 erwachsene, jeweils 19-jährige, Patienten in die Studie aufgenommen und jeweils in einen der beiden Studienarme randomisiert. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie Marigold wurden Patienten dann in die Studie eingeschlossen, wenn ein molekularer Nachweis einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Mutation im *CDKL5*-Gen vorlag und sie früh einsetzende, schwer kontrollierbare epileptische Anfälle sowie eine beeinträchtigte neurologische Entwicklung in ihrer Anamnese aufwiesen und bis zum Alter von 2 Jahren nicht selbstständig laufen konnten.

Genetische Testung

Die Ergebnisse zum genetischen Nachweis einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen *CDKL5*-Mutation erforderten die prüfärztliche Validierung und mussten als wahrscheinliche Ursache für die entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathie (DEE) bestätigt worden sein. Im Falle einer unbekannten *de novo* Mutation in der Kinase-Domäne von CDKL5 wurden Patienten dann eingeschlossen, wenn ein negativer elterlicher Test vorlag und sie alle weiteren Einschlusskriterien erfüllten. Alle genetischen Tests wurden von einem durch den Sponsor bestimmten Zentrallabor gesichert.

Anfallshistorie

Patienten waren für die Studie geeignet, wenn sie bis zum Alter von einem Jahr einen Anfall erlitten hatten und wenn für sie mindestens 16 schwere motorische Anfälle (d. h. bilateral tonische [anhaltende motorische Aktivität ≥ 3 Sekunden)], generalisiert tonisch-klonische, bilateral klonische, atonische/Sturzanfälle und fokal zu bilateral tonisch-klonische Anfälle) innerhalb von 28 Tagen in jedem 4-Wochen-Intervall eines 8-wöchigen historischen Zeitraums dokumentiert worden waren. Eine Dokumentation der Anfallshistorie findet sich in Tabelle 4-12. Es wurden nur solche Patienten eingeschlossen, deren Anfälle trotz vorheriger Medikation mit min. 2 Antikonvulsiva unzureichend kontrollierbar waren (siehe Tabelle 4-13). Eine detaillierte Aufschlüsselung der Therapiehistorie mit Antikonvulsiva wurde in Anhang 4-G hinterlegt.

Das Studienprotokoll sah zudem vor, dass Patienten über mindestens 4 Wochen vor der Screening-Visite auf eine stabile antiepileptische Therapie mit bis zu 4 Antikonvulsiva (einschließlich Antikonvulsiva mit mittelstarker oder starker induzierender oder inhibierender Wirkung auf Enzyme, z. B. Carbamazepin, Phenytoin usw. sowie als Arzneimittel zugelassenes Cannabidiol) eingestellt sein mussten. Die individuell eingestellte antikonvulsive Basistherapie wurde für die Dauer der doppelblinden Studienphase beibehalten. Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn ein positives Testergebnis für Cannabinoide vorlag, sie jedoch keine Verschreibung für ein Cannabidiol (CBD)-haltiges Medikament vorweisen konnten.

Patienten wurden erst nach Prüfung der Krankengeschichte, der genetischen Tests, der Anfallsklassifizierung und des historischen Anfallskalenders durch den Sponsor oder das Epilepsie-Konsortium zur Teilnahme an der Studie zugelassen, um sicherzugehen, dass alle Einschlusskriterien erfüllt waren.

Die gewählten Ein- und Ausschlusskriterien der Studie Marigold definieren somit adäquat und vollständig die vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Ganaxolon umfassten Patienten.

Studiendesign und Medikation

Die Studie Marigold wurde international, und zwar in 8 Ländern an insgesamt 36 Studienzentren, durchgeführt. Die Studie war unterteilt in eine doppelblinde 6-wöchige prospektive Baselinephase zur Erhebung von Anfallsdaten, gefolgt von einer 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase, an die sich eine langfristige offene Extensionsphase anschloss (siehe Abbildung 4-2). Vor Beginn der doppelblinden Behandlungsphase wurden historische Anfallsdaten in Form eines 8-wöchigen historischen Anfallskalenders erhoben. Das Design der Studie Marigold entspricht den Empfehlungen der EMA zur Durchführung von klinischen Studien mit Arzneimitteln zur Behandlung epileptischer Erkrankungen [3, 6].

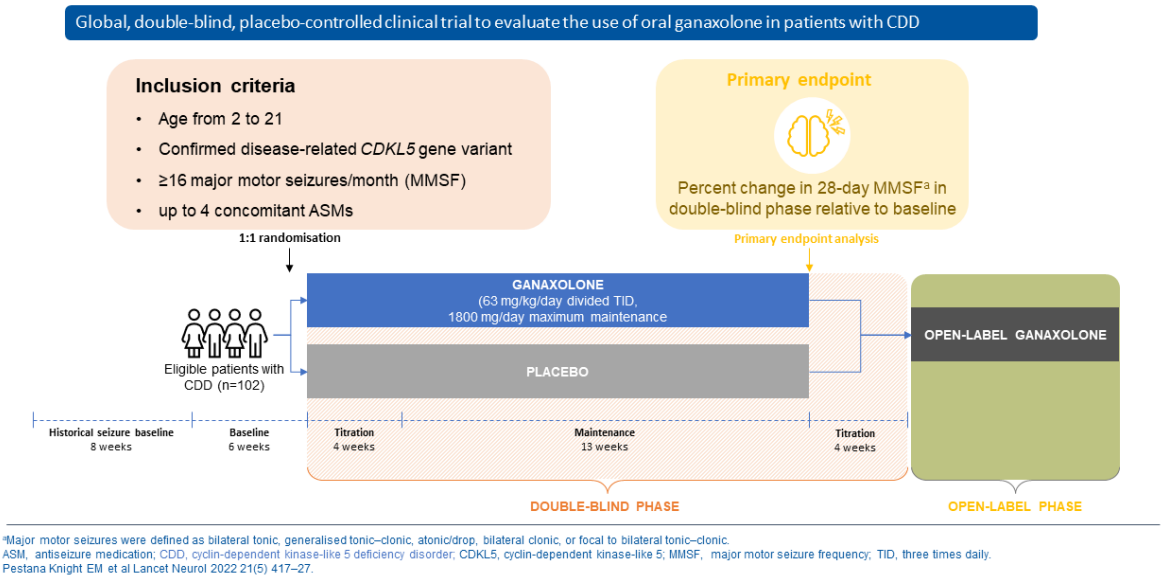


Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie Marigold*Historischer Anfallskalender und Screening-Visite*

Vor Beginn der doppelblinden Behandlungsphase wurde im Rahmen der Screening-Visite ein historischer Anfallskalender geprüft, um die Eignung der Patienten gemäß den Einschluss-/Ausschlusskriterien zu validieren. Der historische Anfallskalender musste über einen Zeitraum von 8 Wochen täglich ausgefüllt worden sein und akzeptable historische Anfallsdaten mit Angabe der Anfallsart, -häufigkeit sowie anfallsfreien Tage enthalten. Für den Fall, dass am Tag der Screening-Visite kein historischer Anfallskalender vorlag, wurde der Patient gebeten für die Screening-Visite in die Klinik zurückzukehren, sobald er einen 2-monatigen (8-wöchigen) täglichen historischen Anfallskalender geführt hatte. Der vollständige historische Anfallskalender umfasste 14 Wochen (8 Wochen historisch + 6 Wochen prospektive Baselinephase).

Zudem wurde während der Screening-Visite jedem Patienten über ein interaktives Webdialog-system (*Interactive Web Response System*, IWRS) eine eindeutige 6-stellige Probandennummer zugewiesen. Diese Probandennummer diente auch als Screening-Nummer. Nach der Rando-misierung der Patienten wurde eine separate Randomisierungsnummer vergeben, die jedoch nicht zur Nachverfolgung der Patienten verwendet wurde. Die eindeutige 6-stellige Probanden-nummer diente als Patienten-ID und wurde zur Verfolgung der Patienten während der gesamten Studie verwendet. Jede Probandennummer entsprach einer Behandlung (Ganaxolon oder Placebo), wie im Randomisierungsplan festgelegt.

Baselinephase und Doppelblinde Behandlungsphase

In der Studie Marigold schloss sich an eine 6-wöchige prospektive Baselinephase die doppel-blinde Behandlungsphase an, bestehend aus einer 4-wöchigen Titrationsphase und einer 13-wöchigen Erhaltungsphase. Insgesamt wurden Patienten über einen Zeitraum von 17 Wochen

mit Ganaxolon oder Placebo als Zusatztherapie zu einer bestehenden antikonvulsiven Basistherapie behandelt. Darüber hinaus war die Anwendung von Notfallmedikation erlaubt. Notfallmedikation wurde als Hintergrundtherapie betrachtet und erfolgte patientenindividuell.

Im Anschluss an die prospektive Baselinephase, die der Erhebung verblindeter Anfallsdaten diente, wurden geeignete Patienten mittels IWRS im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert und über 4 Wochen in Schritten von 15 mg/kg/Tag auf eine Dosis von 63 mg/kg/Tag (max. 1.800 mg/Tag) Ganaxolon bzw. Placebo titriert. Die Dosierung erfolgte gemäß der Fachinformation abhängig vom Körpergewicht (KG). Patienten mit einem Gewicht von ≤ 28 kg wurden in mg/kg KG pro Tag dosiert, während Patienten mit einem KG von > 28 kg in mg/Tag dosiert wurden (siehe auch Tabelle 4-10). Patienten, die die Höchstdosis von 63 mg/kg/Tag (max.1.800 mg/Tag) nicht vertrugen, durften nach Rücksprache mit dem Sponsor mit einer niedrigeren Dosis weiterbehandelt werden. Während der doppelblinden Behandlungsphase war regelhaft eine Mindestdosis von 33 mg/kg/Tag bzw. 900 mg/Tag erforderlich. In Ausnahmefällen konnten mit dem Sponsor eine geringere Dosierung sowie ein individuelles Dosierungsschema (bspw. eine niedrigere Dosis tagsüber und eine höhere Dosis am Abend) vereinbart werden.

Während der Erhaltungsphase wurde die final titrierte Dosierung für weitere 13 Wochen beibehalten. Ganaxolon wurde 3-mal täglich als orale Suspension (50 mg/ml) nach einer Mahlzeit oder einem Snack durch ein Elternteil oder eine Betreuungsperson verabreicht. Zu diesem Zweck wurde eine Dosierungsspritze verwendet.

Offene Extensionsphase

Nach Abschluss der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase konnten Patienten aus beiden Studienarmen mit Ganaxolon weiterbehandelt werden. Patienten im Ganaxolon-Arm wurden weiterhin mit der Ganaxolon-Dosis behandelt, die sie während der Erhaltungsphase erhielten. Patienten im Placebo-Arm wurden während der ersten 4 Wochen der offenen Extensionsphase auf ihre individuelle Erhaltungsdosis Ganaxolon titriert.

Um die Verblindung der doppelblinden Behandlungsphase aufrechtzuerhalten, waren alle Patienten angehalten, während der 4-wöchigen Titrationsphase der offenen Extensionsphase zusätzlich zur Erhaltungsdosis eine zweite Dosis Studienmedikation aus einer weiteren Flasche einzunehmen. Zu diesem Zweck wurden den Patienten 2 Flaschen ausgehändigt, von denen eine die ursprüngliche Studienmedikation (Flasche A) enthielt, während die andere der Titration diente (Flasche B). Bei Patienten, die ursprünglich auf Ganaxolon randomisiert wurden, enthielt also Flasche A Ganaxolon, während in Flasche B Placebo enthalten war. Für Patienten, die ursprünglich dem Placebo-Arm zugeordnet waren, enthielt Flasche A entsprechend Placebo und Flasche B Ganaxolon. Zwei Wochen nach Beginn der offenen Extensionsphase wurden alle Patienten einer Kontrolluntersuchung unterzogen.

Deeskalationsphase und Taper-Visite

Patienten, die die Studie Marigold abgeschlossen oder die Behandlung mit der Studienmedikation frühzeitig abgebrochen hatten, sollten eine Deeskalationsphase (Taperphase) durchlaufen. Während der Deeskalationsphase wurde die Dosis der Studienmedikation alle 3 Tage

um 15 mg/kg/Tag oder 450 mg/Tag reduziert, bis das Prüfpräparat vollständig abgesetzt war. Die Patienten wurden im Anschluss an die Deeskalationsphase in einem Sicherheits-Follow-up untersucht. Zudem wurden Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, zu einer Taper-Visite eingeladen, während der alle Nicht-Anfalls-Endpunkte erhoben wurden. Wenn das Datum der Taper-Visite innerhalb von 32 Tagen vor der nächsten planmäßigen Visite lag, wurden die Daten der Taper-Visite der nächsten geplanten Visite zugewiesen und entsprechend bei der Auswertung berücksichtigt. Wenn ein Patient beispielsweise Visite 3 (Woche 5) abgeschlossen und dann vorzeitig abgebrochen hat und die Untersuchungen bei der Taper-Visite am Studientag 100 abgeschlossen hat, würde die Taper-Visite zu Analysezwecken der Visite 5 (Woche 17) zugewiesen werden, da die Visite 5 für den Studientag 120 geplant ist, also 20 Tage nach dem tatsächlichen Abschluss der Untersuchungen. Wenn die Daten einer Taper-Visite nicht einer anderen Visite zugewiesen wurden, wurden sie dokumentiert, aber bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Datenschnitte

Der Datenbankschluss für die Analyse des primären Endpunkts war gemäß SAP der Studie Marigold präspezifiziert auf den Zeitpunkt, zu dem alle Patienten die 17-wöchige doppelblinde Behandlungsphase abgeschlossen oder die Behandlung abgebrochen hatten. Die letzte Visite des letzten Patienten zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase fand am 02.07.2020 statt. Der Datenschnitt für die primäre Analyse erfolgte am 31.07.2020 (*Primary Completion Date*). Daraufhin wurde die Behandlung mit Placebo eingestellt und alle Patienten aus dem Placebo-Arm, die die Bedingungen hierfür erfüllten, wechselten im Rahmen der offenen Extensionsphase zur Ganaxolon-Behandlung.

Es wurde eine präspezifizierte Interim-Analyse des primären Endpunkts durch ein unabhängiges *Data Monitoring Committee* (DMC) durchgeführt, als 52 Patienten die 17 Wochen der doppelblinden Behandlungsphase durchlaufen hatten. Diese Interim-Analyse basierte auf der Anwendung der O'Brien-Fleming-Überwachungsgrenzen hinsichtlich Nutzens und fehlenden Nutzens. Gemäß DMC-Empfehlung wurde die Studie ohne Änderungen fortgesetzt.

Eine zweite Interim-Analyse war für den Zeitpunkt präspezifiziert, zu dem 75 Patienten die 17-wöchige doppelblinde Behandlungsphase durchlaufen hatten. Aufgrund der beschleunigten Rekrutierung befanden sich zum Zeitpunkt der geplanten zweiten Interim-Analyse nur noch 10 Patienten in der Studie, die darüber hinaus vor der geplanten Auswertung der Daten für die zweite Interim-Analyse die Studie bereits abgeschlossen hatten. Auf die Durchführung der zweiten Interim-Analyse wurde deshalb verzichtet.

Insgesamt wurden die Daten der Studie Marigold 3-mal analysiert. Die erste Analyse war die beschriebene Interim-Analyse zu dem Zeitpunkt, an dem 52 Patienten die 17-wöchige doppelblinde Behandlungsphase abgeschlossen hatten. Die zweite Analyse erfolgte zum Datenbankschluss der doppelblinden Behandlungsphase mit Datenstand vom 01.09.2020. Die dritte Analyse wurde mit aktualisierten Daten der doppelblinden Behandlungsphase mit Datenstand vom 19.05.2021 durchgeführt.

Die Auswertungen im vorliegenden Dossier basieren auf den Daten, die am 19.05.2021 aus der Datenbank der Studie Marigold extrahiert wurden sowie Daten der offenen Extensionsphase zum finalen Datenstand vom 30.06.2023. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden Analysen basierend auf der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase herangezogen. Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Ganaxolon zu untersuchen, wurden ergänzend Ergebnisse der offenen Extensionsphase berichtet.

Ergebnisse

Analysepopulationen

Vom 30.06.2018 bis zum 31.07.2020 wurden von insgesamt 114 gescreenten Patienten 101 Patienten mit CDD an 39 Studienzentren in Australien, Frankreich, Israel, Italien, Polen, Russland, England und den USA in die Studie Marigold randomisiert. Es wurden 50 Patienten dem Ganaxolon-Arm und 51 Patienten dem Placebo-Arm zugeordnet (siehe Tabelle 4-15).

Alle randomisierten Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation, weshalb in der Studie Marigold die *Intention to treat* (ITT)-Population der Safety-Population entspricht (vgl. Tabelle 4-15). Patienten der ITT-Population, die die Studienmedikation für mindestens 6 Wochen erhielten, für die mindestens 5 Wochen lang Anfallsdaten erhoben wurden und die keine schwerwiegenden Protokollverletzungen aufwiesen, wurden als *Per-Protocol*-Population ausgewertet. Die im Dossier dargestellten Analysen beziehen sich auf die ITT/Safety-Population.

Tabelle 4-15: Analysepopulationen auf Studienebene aus der Studie Marigold

Studie Marigold	**Ganaxolon n (%)**	**Placebo n (%)**	**Gesamt n (%)**
Gescreente Patienten	-	-	114
Nicht randomisiert[(1)]			13 (11,4)
Screening-Fehler[(1)]			13 (11,4)
Nicht-Screening Fehler[(1)]			0
Randomisiert[(1)]			101 (88,6)
ITT-Population[(2)]	50 (100)	51 (100)	101 (100)
Safety-Population[(2)]	50 (100)	51 (100)	101 (100)
PP-Population[(2)]	48 (96,0)	48 (94,1)	96 (95,0)

[(1)] Prozentsatz bezogen auf alle gescreenten Patienten.
[(2)] Die ITT-Population und die Safety-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
[(3)] Die Per-Protocol-Population umfasst ITT-Patienten, die die Studienmedikation mindestens 6 Wochen lang erhielten, mindestens 5 Wochen lang Anfallsdaten nach dem Studienbeginn lieferten und keine schwerwiegenden Protokollverletzungen aufwiesen.
ITT: Intention to treat; PP: Per-Protocol

Charakteristika der eingeschlossenen Patienten

Patienten in der Studie Marigold wurden anhand demografischer sowie krankheitsspezifischer Merkmale charakterisiert (siehe Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12). Insgesamt waren die Charakteristika zwischen den Studienarmen ähnlich und damit gut vergleichbar.

Die Studienpopulation war überwiegend weiblich (79,2 %), weiß (92,1 %) und im Tanner-Stadium 1 (60,4 %) (siehe Tabelle 4-11.) Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 7,26 Jahren, der durchschnittliche BMI betrug 15,53 mit einem Durchschnittsgewicht von 21,23 kg und einer durchschnittlichen Größe von 116,11 cm. Die Mehrheit aller Patienten wurde in den USA randomisiert (41,6 %).

Für alle Patienten der ITT-Population waren Angaben zur medizinischen Vorgeschichte verfügbar und es wurde mindestens eine Erkrankung berichtet. Eine vollständige Auflistung der medizinischen Vorgeschichte findet sich in Anhang 4-G. In beiden Studienarmen waren die häufigsten anamnestischen Erkrankungen X-chromosomale Störungen (62,0 % im Ganaxolon-Arm bzw. 66,7 % im Placebo-Arm), CDKL5-Mangelstörung (36,0 % bzw. 31,4 %), Epilepsie (36,0 % bzw. 39. 2%), Verstopfung (34,0 bzw. 31,4 %), gastroösophageale Refluxkrankheit (28,0 % bzw. 27,5 %) und kortikale Sehstörungen (24,0 % bzw. 17,6 %) (siehe Anhang 4-G).

Den Einschlusskriterien der Studie Marigold entsprechend wiesen 58,4 % bzw. 30,7 % aller Patienten eine als pathogen oder wahrscheinlich-pathogen klassifizierte CDKL5-Mutation auf (siehe Tabelle 4-12). Bei 11 Patienten wurde eine CDKL5-Variante mit unklarer Bedeutung diagnostiziert, die in 9 Fällen eine Mutation in der Kinase-Domäne barg. Darüber hinaus waren 95 % aller Patienten nicht sprachfähig und kein Patient war in der Lage sich bis zu seinem zweiten Lebensjahr selbstständig fortzubewegen.

Epileptische Anfälle

Bei allen Patienten der Studie Marigold traten epileptische Anfälle bereits früh im Alter von unter einem Jahr auf. Das mediane Alter beim ersten epileptischen Anfall betrug 2 Monate. Die Patienten litten hauptsächlich an schweren motorischen Anfällen. In erster Linie wurden bilateral tonische Anfälle (anhaltende motorische Aktivität ≥ 3 Sekunden) dokumentiert, die bei 33 Patienten (66,0 %) im Ganaxolon-Arm und bei 37 Patienten (72,5 %) im Placebo-Arm auftraten (siehe Tabelle 4-12). Entsprechend wurden auch in neurobildgebenden Verfahren vor allem bilateral tonische Anfälle erfasst (13 Patienten [26,0 %] im Ganaxolon-Arm und 18 Patienten [35,5 %] im Placebo-Arm). In den 2 Monaten des historischen Anfallskalenders lag die mediane Rate der bilateral tonischen Anfälle für Patienten im Ganaxolon-Arm bei 20,5 bzw. 21 Anfällen im ersten bzw. zweiten Monat der historischen Kontrollphase und bei Patienten im Placebo-Arm bei jeweils 18 Anfällen (siehe Tabelle 4-12).

Vor- und Begleittherapien

Im Median waren Patienten in beiden Studienarmen mit 7 Antikonvulsiva vortherapiert (siehe Tabelle 4-13). Während der Studie hatten 97 Patienten (96 %) eine stabil eingestellte, antikonvulsive Basistherapie erhalten, die gemäß den Einschlusskriterien der Marigold-Studie höchstens 4 Antikonvulsiva umfasste. Durchschnittlich wurden CDD-Patienten während der

Studie mit 2,4 (SD = 1,28) Antikonvulsiva behandelt, wobei die am häufigsten verwendeten Wirkstoffe Natriumvalproat (bei 33,7 % aller Patienten), Levetiracetam (25,7 %) und Clobazam (24,8 %) waren (siehe Tabelle 4-13 und Anhang 4-G). Neben der antikonvulsiven Basistherapie erhielten 55 Patienten (54,5 %) eine nicht-medikamentöse CDD-assoziierte Begleittherapie während der Studie (siehe Tabelle 4-13). Die häufigsten Begleittherapien waren Physiotherapie (40,6 % aller Patienten), Sprachrehabilitation (32,7 %) und Ergotherapie (26,7 %) (siehe Anhang 4-G). Insgesamt waren die Vor- und Begleittherapien zwischen den beiden Studienarmen ausbalanciert. Eine vollständige Auflistung sämtlicher medikamentöser und nicht medikamentöser Vor- und Begleittherapien wurde in Anhang 4-G hinterlegt. Zudem war die Anwendung von Notfallmedikation erlaubt. In der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase nahmen 25 Patienten (50,0 %) im Ganaxolon-Arm und 22 Patienten (43,1 %) im Placebo-Arm mindestens eine Notfallmedikation ein (siehe Tabelle 4-14). Unter den Patienten, die mindestens eine Notfallmedikation verwendeten, lag die mediane Anzahl der eingenommenen Dosen bei 8,0 (Spanne: 1 bis 112) im Ganaxolon-Arm und bei 6,0 (Spanne: 1 bis 79) im Placebo-Arm.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Von den insgesamt 101 randomisierten Patienten (ITT-Population) in der Studie Marigold schlossen 95 (94,1 %) die doppelblinde Behandlungsphase in Woche 1–17 ab (siehe Tabelle 4-16). Bis zum Ende der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase waren Ganaxolon-behandelte Patienten bzw. Placebo-behandelte Patienten der Studienmedikation im Durchschnitt (SD) 113,0 (23,32) bzw. 112,7 (27,65) Tage ausgesetzt (siehe Tabelle 4-16). Am Ende der 4-wöchigen Titrationsphase erreichten 9/10 Patienten im Ganaxolon-Arm und 9/11 Patienten im Placebo-Arm mit einem Gewicht von > 28 kg die optimale Dosis von 1.800 mg/Tag und 31/40 Patienten im Ganaxolon-Arm sowie 33/40 Patienten im Placebo-Arm mit einem Gewicht ≤ 28 kg die optimale Dosis von 63 mg/kg/Tag. Zwei Patienten im Ganaxolon-Arm beendeten die Behandlung mit Ganaxolon frühzeitig, schlossen aber dennoch die doppelblinde Behandlungsphase ab. Zu einem vorzeitigen Therapieabbruch kam es bei 4,0 % der Patienten im Ganaxolon-Arm und 7,8 % der Patienten im Placebo-Arm. Der häufigste Grund für den Studienabbruch waren unerwünschte Ereignisse (siehe Tabelle 4-16).

Tabelle 4-16: Behandlungsdauer, Beobachtungsdauer sowie Therapie- und Studienabbrüche aus der Studie Marigold

Studie Marigold	**Ganaxolon n (%)**	**Placebo n (%)**	**Gesamt n (%)**
Behandlungsdauer (Tage)			
n	50	51	-
Mittelwert (SD)	113,0 (23,3)	112,7 (27,7)	
Median	118,0	118,0	
Q1; Q3	115,0; 119,0	115,0; 120,0	
Min; Max	19; 183	2; 190	
Doppelblinde Behandlungsphase in Woche 1–17 abgeschlossen	48 (96,0)	47 (92,2)	95 (94,1)

Studie Marigold	**Ganaxolon n (%)**	**Placebo n (%)**	**Gesamt n (%)**
Doppelblinde Behandlungsphase in Woche 1–17 abgeschlossen, Studienmedikation frühzeitig abgesetzt	2 (4,0)	0	2 (2,0)
Studie abgebrochen in Woche 1–17	2 (4,0)	4 (7,8)	6 (5,9)
Gründe für den Studienabbruch			
Unerwünschte Ereignisse (UE)	1 (2,0)	4 (7,8)	5 (5,0)
Verloren für *Follow-up*	0	0	0
Mangelnde Wirksamkeit	0	0	0
Prüfarztentscheidung	0	0	0
Patientenentscheidung (auch Eltern/Betreuer)	1 (2,0)	0	1 (1,0)
Protokollverletzung	0	0	0
Tod	0	0	0
Entscheidung des Sponsors	0	0	0
Sonstiges	0	0	0
Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population ITT: Intention to treat; UE: Unerwünschte Ereignisse			

Offene Extensionsphase

Insgesamt setzten 88 Patienten (87,1 %), die die 17-wöchige doppelblinde Behandlungsphase abgeschlossen hatten, die Behandlung mit Ganaxolon im Rahmen der offenen Extensionsphase fort (45 Patienten aus dem Placebo-Arm und 43 Patienten aus dem Ganaxolon-Arm). Von den 88 Patienten brachen 56 Patienten (53,6 %) die OLE-Phase ab, davon 27 Patienten aus dem ursprünglichen Placebo-Arm und 29 Patienten (67,4 %) aus dem ursprünglichen Ganaxolon-Arm (siehe Tabelle 4-17). Die häufigsten Gründe für den Studienabbruch während der OLE-Phase waren mangelnde Wirksamkeit (16 Patienten [18,2 %]), Abbruch auf Wunsch des Patienten oder der Betreuungsperson (15 Patienten [17,0 %]), Entscheidung des Sponsors (11 Patienten (12,5 %]) und unerwünschte Ereignisse (10 Patienten [11,4 %]). Weitere Gründe für den Abbruch während der OLE-Phase waren die Entscheidung des Prüfarztes (2 Patienten [2,3 %]) und Tod des Patienten (2 Patienten [2,3 %]).

Weitere Angaben zu Patientencharakteristika, nicht-medikamentösen Begleittherapien, medikamentösen Begleittherapien (antikonvulsiv und nicht-antikonvulsiv) und zur medizinischen Vorgeschichte während der OLE-Phase können Anhang 4-G entnommen werden.

Tabelle 4-17: Patientenverteilung und Gründe für den Studienabbruch während der OLE-Phase der Studie Marigold

Studie Marigold (OLE)	**Randomisierung während der doppelblinden Behandlungsphase**		**Gesamt n (%)**
	Ganaxolon n (%)	**Placebo n (%)**	
Anzahl Patienten, die in die OLE-Phase	43 (86,0)	45 (88,2)	88 (87,1)

Studie Marigold (OLE)	Randomisierung während der doppelblinden Behandlungsphase		Gesamt n (%)
	Ganaxolon n (%)	Placebo n (%)	
übergegangen sind[(1)]			
Anzahl Patienten, die die OLE-Phase abgeschlossen haben[(2)]	14 (32,6)	18 (40,0)	32 (36,4)
Anzahl Patienten, die die OLE-Phase abgebrochen haben[(2)]	29 (67,4)	27 (60,0)	56 (63,6)
Gründe für den Studienabbruch während der OLE-Phase			
Unerwünschte Ereignisse (UE)	1 (2.3)	9 (20.0)	10 (11.4)
Verloren für *Follow-up*	0	0	0
Mangelnde Wirksamkeit	9 (20.9)	7 (15.6)	16 (18.2)
Prüfarztentscheidung	0	2 (4.4)	2 (2.3)
Patientenentscheidung (auch Eltern/Betreuer)	10 (23.3)	5 (11.1)	15 (17.0)
Protokollverletzung	0	0	0
Tod	2 (4.7)	0	2 (2.3)
Entscheidung des Sponsors	7 (16.3)	4 (8.9)	11 (12.5)
Sonstiges	0	0	0

Datenstand: September 2023

(1) Prozentangaben beziehen sich auf die Safety-Population der doppelblinden Behandlungsphase.
(2) Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an Patienten, die in der OLE-Phase weiterbehandelt wurden.

ITT: Intention to treat; UE: Unerwünschte Ereignisse

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Ganaxolon wurde in der Studie Marigold gemäß den Angaben der Fachinformation angewendet, womit die Intervention den Kriterien für die Anwendung von Ganaxolon in Deutschland entspricht [2]. Gleichzeitig spiegeln die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der in die Studie Marigold eingeschlossenen Patienten das Anwendungsgebiet von Ganaxolon im deutschen Versorgungskontext wider. Die eingeschlossenen Patienten waren überwiegend weißer Abstammung und die Studienzentren befanden sich mehrheitlich in Ländern, deren demographische Charakteristika den Kriterien des deutschen Versorgungskontextes entsprechen.

Es liegen keine europäischen evidenzbasierten Leitlinien für die Behandlung von Patienten mit CDD vor. In Frankreich hat das Haute Autorité de Santé (HAS) jedoch in Zusammenarbeit mit dem Referenzzentrum für geistige Behinderungen seltener Ursachen und seltene Epilepsien spezielle Leitlinien für die pharmakologische Behandlung von Patienten mit CDD herausgegeben [54]. In den HAS-Leitlinien wird empfohlen, dass sich die Wahl der Behandlung patientenindividuell nach der Art der Anfälle richten sollte. Zudem hat im Juni 2022 ein

multidisziplinäres Gremium aus klinischen Experten und Forschern eine internationale Konsensempfehlung zur Diagnose und Behandlung von Patienten mit CDD veröffentlicht [55]. Es wurde kein Konsens hinsichtlich der vorgeschlagenen Erstlinientherapien erreicht. Die befragten Experten gaben jedoch bei der Frage nach der Erstlinientherapie den Standardbehandlungen mit Vigabatrin, Steroiden und deren Kombination den größten Stellenwert. Insbesondere waren sich die Experten einig, dass Ganaxolon bei CDD-induzierter Epilepsie im eingesetzt werden sollte, wenn dies klinisch indiziert ist und die Zulassung vorliegt [55]. In der Studie Marigold waren diese Ansätze vollständig umgesetzt. Die antikonvulsive Basistherapie in beiden Studienarmen erfolgte patientenindividuell.

Insgesamt ist somit eine gute Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Hinweise auf eine eingeschränkte Übertragbarkeit liegen nicht vor.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Marigold	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie Marigold wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt und entspricht damit der Evidenzstufe 1b gemäß § 5 Absatz 6 VerfO. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz in der Studie Marigold erfolgte adäquat mittels eines *Interactive Web Response System* (IWRS), wobei die Gruppenzuteilung der Studienteilnehmer doppelt verblindet stattfand (d. h. sowohl

für Patienten als auch die behandelnden Personen). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch sonst keine Anhaltspunkte für endpunktübergreifende Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie Marigold wird insgesamt als niedrig bewertet und die Studie somit als geeignet angesehen, um Ergebnisse mit hoher Aussagesicherheit zu liefern.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität				Lebensqualität	Sicherheit
	Todesfälle[(1)]	Anfallshäufigkeit	CGI	CSHQ	ADAMS	QI-Disability	UE
Marigold	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

[(1)] Todesfälle wurden im Rahmen von UE erfasst, die bei oder nach der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase auftraten und zum Tode führten.

ADAMS: Anxiety, Depression, and Mood Scale; CGI: Caregiver Global Impression; CSHQ: Children's Sleep Habit Questionnaire; QI-Disability: Quality of Life Inventory-Disability; UE: Unerwünschte Ereignisse

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit

Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

   – UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
Marigold	Der Endpunkt Mortalität wurde in der Studie Marigold operationalisiert als Anteil der Todesfälle pro Studienarm. Es wurden Todesfälle jeglicher Art im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse (UE) dokumentiert. Dabei wurden alle Todesfälle, die während oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis 2 Wochen nach Abschluss der Deeskalationsphase in der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase auftraten, als UE mit Todesfolge im Rahmen der *Treatment-Emergent Adverse Events* (TEAE) erfasst. Im Dossier wurde die Anzahl der Patienten mit UE, die zum Tode führten, pro Behandlungsarm dargestellt. Als Behandlungseffekt wurden das Relative Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) mit zugehörigem 95-%-Konfidenzintervall (95-%-KI) betrachtet. Das 95-%-KI wurde mit der Wald-Methode berechnet. Die statistische Signifikanz des Gruppenunterschieds wurde mittels Fishers exaktem Test geprüft. Ergänzend wurden im Dossier deskriptiv alle Todesfälle beschrieben, die während der offenen Extensionsphase (*Open Label Extension*, OLE) bis zum Datenschnitt vom 30.06.2022 auftraten. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. **Darstellung der Ergebnisse:** • Anzahl der Patienten pro Studienarm mit UE, die zum Tode führten, in Woche 1–17 (siehe Tabelle 4-22)
ITT: Intention to treat; OLE: Open Label Extension; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; TEAE: Treatment Emergent Adverse Events; UE: Unerwünschte Ereignisse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Marigold	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie Marigold wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt Mortalität wurde in der Studie Marigold verblindet ausgewertet. Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Der Einritt von Todesfällen ist ein objektives Kriterium, dessen Feststellung ergebnisunabhängig erfolgt. Es liegen darüber hinaus keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität als niedrig einzustufen und es kann von einer hohen Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten pro Studienarm mit UE, die zum Tode führten, Woche 1–17

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RD[(1)] [95-%-KI][(2)]	OR[(1)] [95-%-KI][(2)]	RR[(1)] [95-%-KI][(2)]	p-Wert[(3)]
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Tode führten								
Anzahl der Todesfälle	50	0	51	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A.

Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population.

[(1)] RD, OR und RR berechnet anhand von Einträgen in einer Vierfeldertafel.

[(2)] KIs berechnet mit der Wald-Methode.

[(3)] p-Wert berechnet mit dem exakten Fisher-Test.

ITT: Intention to treat; N.A.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; UE: Unerwünschte Ereignisse

Todesfälle wurden in der Studie Marigold im Rahmen der Sicherheitserhebungen erfasst. In beiden Studienarmen traten während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase keine Todesfälle auf.

Während der OLE-Phase verstarben insgesamt 3 Patienten unter der Behandlung mit Ganaxolon. Eine Patientin verstarb an Sepsis und Multisystemischem Inflammationssyndrom. Die Todesursache war ein von der Studienmedikation unabhängiges Ereignis. Eine weitere Patientin verstarb an *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* (SUDEP), nachdem sie für etwa 2,5 Jahre mit Ganaxolon behandelt wurde. Die Todesursache war ein von der Studienmedikation unabhängiges Ereignis. Die dritte Patientin verstarb an einem Herzstillstand, nachdem sie für etwa 2,5 Jahre mit Ganaxolon behandelt wurde und kurz vor ihrem Tod eine Reduktion der Ganaxolon-Dosis erfolgt war. Es ist unklar, ob die Patientin zum Zeitpunkt des Herzstillstands an epileptischen Anfällen litt oder es sich um einen Fall von SUDEP handelte. Der Herzstillstand wurde als mögliche Folge der Ganaxolon-Dosisreduktion diskutiert.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Nicht zutreffend. Für den Endpunkt Mortalität liegen nur Ergebnisse einer RCT vor. Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Marigold auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene umfassend in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Insgesamt ist somit für den Endpunkt Mortalität eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Veränderung der Anfallshäufigkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Veränderung der Anfallshäufigkeit

Studie	Operationalisierung
Marigold	In der Studie Marigold wurden Anfälle von den Eltern oder Betreuern der Patienten täglich in einem elektronischen Anfallstagebuch (*eDiary*) erfasst. Die Angaben umfassten die Anfallsart und -häufigkeit sowie den Vermerk, ob es sich um einzelne Anfälle, um Anfälle in einer Gruppe mit zählbaren Anfällen oder um Anfälle in einer Gruppe mit nicht zählbaren Anfällen handelte. Die Anfälle wurden folgendermaßen gruppiert: • Schwere motorische Anfälle: bilateral tonische Anfälle (anhaltende motorische Aktivität ≥ 3 Sekunden), generalisierte tonisch-klonische Anfälle, bilateral klonische Anfälle, atonische Anfälle/Sturzanfälle, fokal zu bilateral tonisch-klonische Anfälle

Studie	Operationalisierung
	• Sekundäre Anfälle: fokale motorische Anfälle mit intaktem oder verändertem Bewusstsein, fokale nicht-motorische Anfälle mit verändertem Bewusstsein • Tertiäre Anfälle: fokale nicht-motorische Anfälle mit intaktem Bewusstsein, Absencen, myoklonische Anfälle, epileptische Spasmen Darüber hinaus wurde die Gesamtanfallsrate erhoben, die die Summe aller Anfälle war, wobei Anfälle in einer Gruppe mit nicht zählbaren Anfällen als ein einzelner Anfall gezählt wurden. Doppelte Einträge im Anfallstagebuch wurden in den Auswertungen der Ergebnisse nicht berücksichtigt. Der primäre Endpunkt der Studie Marigold war die prozentuale Veränderung der mittleren 28-tägigen Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase im Vergleich zu Baseline. In Woche 1–4 der doppelblinden Behandlungsphase erfolgte gemäß den Angaben in der Fachinformation eine schrittweise Dosissteigerung mit Ganaxolon, um die individuell berechnete Zieldosierung der Patienten zu erreichen. Patienten erhielten in Woche 5–17, d. h. während der Erhaltungsphase, die für sie berechnete, volle Dosis Ganaxolon. Die prozentuale Veränderung der mittleren 28-tägigen Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle während der doppelblinden Erhaltungsphase im Vergleich zu Baseline wurde im Dossier daher als Hauptanalyse dargestellt. Darüber hinaus wurde auch die Veränderung der Anfallshäufigkeit sekundärer Anfälle und tertiärer Anfälle sowie die Veränderung der Gesamtanfallshäufigkeit betrachtet. Als weitere Analyse zur Veränderung der Anfallshäufigkeit wurden Responderanalysen mit den Anteilen von Patienten mit einer Reduktion schwerer motorischer Anfälle und einer Reduktion der Gesamtanfallshäufigkeit um jeweils ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % während der Erhaltungsphase sowie während der gesamten 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase gegenüber Baseline betrachtet. Zudem wurde die Veränderung gegenüber Baseline für die Anzahl anfallsfreier Tage und für das längste anfallsfreie Intervall während der Erhaltungsphase und während der gesamten 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase dargestellt. Operationalisierung der prozentualen Veränderung der mittleren 28-tägigen Anfallshäufigkeit Die 28-tägige Anfallshäufigkeit für schwere motorische Anfälle, sekundäre Anfälle, tertiäre Anfälle und Anfälle jeglicher Art wurde berechnet als die Gesamtzahl der jeweiligen Anfälle in der Erhaltungsphase (Woche 5–17) sowie in der gesamten 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase geteilt durch die Anzahl der Tage mit Anfallsdaten in der jeweiligen Phase, multipliziert mit 28. Analog dazu wurde die 28-tägige Anfallshäufigkeit während der Baselinephase berechnet als die Gesamtzahl der Anfälle während der 6-wöchigen Baselinephase geteilt durch die Anzahl der Tage mit Anfallsdaten in dieser Phase, multipliziert mit 28. Die Auswertung der Veränderung der Anfallshäufigkeit erfolgte als prozentuale Änderung der medianen 28-tägigen Anfallshäufigkeit während der Erhaltungsphase in Woche 5–17 sowie in der gesamten 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase jeweils gegenüber der 6-wöchigen Baselinephase vor der ersten Dosis Studienmedikation. Zur Berechnung der prozentualen Veränderung der mittleren 28-tägigen Anfallshäufigkeit für jeden Patienten wurde die nachstehende Formel verwendet: $$\frac{(\text{Anfallshäufigkeit pro 28 Tage})-(\text{Anfallshäufigkeit pro 28 Tage zu Baseline})}{(\text{Anfallshäufigkeit pro 28 Tage zu Baseline})} \times 100\ \%$$ Für beide Studienarme wurde die mediane Anfallshäufigkeit zu Baseline sowie die mediane prozentuale Veränderung während der Erhaltungsphase und der gesamten 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase gegenüber Baseline, jeweils mit zugehörigem verteilungsfreiem 95-%-KI, dargestellt. Die Berechnung der prozentualen Veränderung der

Studie	Operationalisierung
	Anfallshäufigkeit erfolgte nur für Patienten, für die die entsprechenden Anfallstypen zu Baseline tatsächlich dokumentiert waren, d. h. deren Baselinewert ungleich null war. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen wurden die mediane Differenz nach Hodges-Lehmann, basierend auf der medianen prozentualen Veränderung gegenüber Baseline mit 95-%-KI, sowie der mit dem Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnete p-Wert dargestellt. Im Dossier wurden die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle und ergänzend die prozentuale Veränderung der Gesamtanfallsrate pro 28 Tage während der Erhaltungsphase in Woche 5–17 sowie während der gesamten 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase gegenüber Baseline für Ganaxolon-behandelte Patienten und Placebo-behandelte Patienten dargestellt. Die Veränderung der Anfallshäufigkeit sekundärer und tertiärer Anfälle wurde ergänzend in Anhang 4-G berichtet. <u>Operationalisierung der Responderanalysen zur Veränderung der Anfallshäufigkeit</u> Die Reduktion der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle und die ergänzend dargestellte Reduktion der Gesamtanfallshäufigkeit um jeweils ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % gegenüber Baseline wurden im Rahmen von Responderanalysen ausgewertet. Dargestellt wurde die Anzahl der Patienten pro Studienarm, mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit um ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % während der Erhaltungsphase in Woche 5–17 sowie während der gesamten 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase gegenüber Baseline. Als Schätzer des Behandlungseffekts wurden das RR, OR und die RD dargestellt. Die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels Fishers exaktem Test überprüft. <u>Operationalisierung der Anzahl anfallsfreier Tage und des längsten anfallsfreien Intervalls</u> Die Auswertung der Anzahl von Tage ohne Anfälle sowie des längsten anfallsfreien Intervalls erfolgte als Veränderung zu Baseline für schwere motorische Anfälle und für die Gesamtanfallsrate. Für die Analyse der anfallsfreien Tage in Woche 5–17 bzw. Woche 1–17 gegenüber Baseline wurde jeweils der Prozentsatz anfallsfreier Tage im Behandlungszeitraum und während der Baselinephase berechnet. Hierfür wurde die Anzahl der anfallsfreien Tage im betrachteten Zeitraum (Woche 5–17 bzw. Woche 1–17 oder Baseline) geteilt durch die Gesamtanzahl der Tage mit Anfallsdaten im entsprechenden Zeitraum und mit 100 % multipliziert. Im Dossier wurden jeweils der Median zu Baseline und die mediane Veränderung gegenüber Baseline inklusive verteilungsfreiem 95-%-KI für beide Behandlungsarme (Ganaxolon vs. Placebo) dargestellt. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wurde die mediane Differenz nach Hodges-Lehmann betrachtet. Die statistische Signifikanz des Gruppenunterschieds wurde mittels Wilcoxon-Rangsummentest ausgewertet. Das längste anfallsfreie Intervall war definiert als längster Zeitraum konsekutiver Tage ohne schwere motorische Anfälle bzw. Anfälle jeglicher Art (Gesamtanfallsrate) im Beobachtungszeitraum. Dabei wurden Tage, für die keine Anfallsdaten vorlagen, nicht in der Auswertung berücksichtigt und stellten somit keine Unterbrechung eines anfallsfreien Intervalls dar. Für die Analyse der anfallsfreien Tage in Woche 5–17 bzw. Woche 1–17 gegenüber Baseline, wurde jeweils der Prozentsatz konsekutiver anfallsfreier Tage im Behandlungszeitraum und während der Baselinephase berechnet. Hierfür wurde die Anzahl konsekutiver anfallsfreier Tage im betrachteten Zeitraum (Woche 5–17 bzw. Woche 1–17 oder Baseline) geteilt durch die Gesamtanzahl der Tage mit Anfallsdaten im entsprechenden Zeitraum und mit 100 % multipliziert. Im Dossier wurden jeweils der Median zu Baseline und die mediane Veränderung gegenüber Baseline inklusive verteilungsfreiem 95-%-KI für beide Behandlungsarme (Ganaxolon vs. Placebo) dargestellt. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wurde die mediane Differenz nach Hodges-Lehmann betrachtet. Die statistische Signifikanz des Gruppenunterschieds wurde mittels Wilcoxon-Rangsummentest ausgewertet.

Studie	Operationalisierung
	Fehlende Werte wurden gemäß statistischem Analyseplan (SAP) der Studie Marigold nicht ersetzt. Im SAP waren jedoch zwei Sensitivitätsanalysen mit Imputation fehlender Anfallsdaten während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase präspezifiziert. In der ersten Sensitivitätsanalyse wurden für Tage mit fehlenden Anfallsdaten die entsprechenden medianen Anfallsdaten für diese Tage aus dem Placebo-Arm imputiert. In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurde der Median der 5 höchsten Werte unter allen Placebo-behandelten Patienten mit verfügbaren Daten für Tage mit fehlenden Anfallsdaten imputiert. Beide Sensitivitätsanalysen wurden für alle Analysen im Endpunkt Veränderung der Anfallshäufigkeit durchgeführt und im Dossier oder in Anhang 4-G dargestellt. Ergänzend wurden im Dossier Ergebnisse aus der OLE-Phase der Studie Marigold berichtet. Alle Patienten, die nach der doppelblinden Behandlungsphase in die OLE-Phase übergingen, wurden zum Datenschnitt vom 30.06.2022 seit mindestens 2 Jahren mit Ganaxolon behandelt. Während der OLE-Phase wurde die therapeutische Wirkung von Ganaxolon bezogen auf 3-Monats-Intervalle gegenüber Baseline untersucht. Mit Ausnahme der Sensitivitätsanalyse zur Imputation fehlender Werte erfolgten die Auswertungen analog zu denen der doppelblinden Behandlungsphase in Woche 1–17. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte während der OLE-Phase durch den letzten verfügbaren Wert ersetzt und dieser dann bis zum Ende der Studie fortgeschrieben (*Last Observation Carried Forward*, LOCF). Alle Auswertungen während der doppelblinden Behandlungsphase erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. **Darstellung der Ergebnisse:** • Mediane prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline (siehe Tabelle 4-26) • Mediane prozentuale Veränderung der Gesamtanfallshäufigkeit pro 28 Tage gegenüber Baseline (siehe Tabelle 4-27) • Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage um ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % gegenüber Baseline (siehe Tabelle 4-28) • Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Gesamtanfallshäufigkeit pro 28 Tage um ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % gegenüber Baseline (siehe Tabelle 4-29) • Prozentzahl der Tage ohne Anfälle; Veränderung gegenüber Baseline (siehe Tabelle 4-30) • Längstes anfallsfreies Intervall; Änderung gegenüber Baseline (siehe Tabelle 4-31) **Ergebnisse aus der OLE-Phase:** • Mediane prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage während der OLE-Phase gegenüber Baseline (siehe Tabelle 4-32) • Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage um ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % während der OLE-Phase gegenüber Baseline (siehe Tabelle 4-33) **Zusätzliche Analysen in Anhang 4-G:** • Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit sekundärer und tertiärer Anfälle pro 28 Tage während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; OLE: Open Label Extension; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SAP: Statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Anfallshäufigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Marigold	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie Marigold wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt Veränderung der Anfallshäufigkeit wurde in der Studie Marigold verblindet ausgewertet. In die Analyse wurden alle Patienten der ITT-Population, mit Ausnahme eines Patienten im Ganaxolon-Arm, für den keine Anfallsdaten zu Baseline vorlagen, eingeschlossen, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die mittlere Anfallstagebuch-Compliance während der 6-wöchigen Baselinephase und über den gesamten Zeitraum der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase lag mit geringen Gruppenunterschieden in beiden Studienarmen bei über 90 % (siehe Tabelle 4-25) und ermöglichte somit eine valide Bewertung der Ergebnisse. Es liegen darüber hinaus keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der Anfallshäufigkeit als niedrig einzustufen und es kann von einer hohen Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Veränderung der Anfallshäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere prozentuale Anfallstagebuch-Compliance aus der Studie Marigold

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**	
Erhebungsintervall	**Patienten mit verfügbaren Daten im Erhebungs-intervall**	**Anfallstagebuch-Compliance[(1)] MW (SD)**	**Patienten mit verfügbaren Daten im Erhebungs-intervall**	**Anfallstagebuch-Compliance[(1)] MW (SD)**
Baseline (Woche -6–0)	49	97,64 (5,79)	51	94,24 (12,81)
Woche 1–5	48	98,55 (3,88)	48	96,36 (6,52)
Woche 5–9	46	95,85 (9,63)	48	97,72 (5,71)
Woche 9–17	45	91,71 (18,01)	47	96,29 (5,32)
Gesamte doppelblinde Behandlungsphase (Woche 1–17)	50	94,89 (10,74)	51	96,40 (5,03)

[(1)] Berechnet als prozentualer Anteil der Tage mit verfügbaren Anfallsdaten an der Anzahl aller Tage pro Intervall, wobei die Tage innerhalb eines Intervalls vom Tag des Intervallbeginns bis zum Tag vor dem Intervallende zählen (das Baseline-Intervall endet am Tag vor der ersten Dosis). Doppelte Einträge im Anfallstagebuch wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Anfallshäufigkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Veränderung der Anfallshäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mediane prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**			**Placebo (N=51)**			**Ganaxolon vs. Placebo**
	Baseline n Median [95-%-KI][1]	**Auswertungs-zeitpunkt** n Median [95-%-KI][1]	**Proz. Änderung gegenüber Baseline[2]** n[3] Median [95-%-KI][1]	**Baseline** n Median [95-%-KI][1]	**Auswertungs-zeitpunkt** n Median [95-%-KI][1]	**Proz. Änderung gegenüber Baseline[2]** n[3] Median [95-%-KI][1]	**Mediane Differenz [95-%-KI][4]** **p-Wert (Wilcoxon-Test)[5]**
Mediane prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline							
Erhaltungsphase Woche 5–17	49 54,00 [38,24; 106,67]	50 41,00 [31,31; 74,98]	49 -29,39 [-42,12; -10,46]	51 49,17 [32,20; 60,67]	51 48,93 [38,58; 76,00]	50 -6,49 [-11,46; 20,60]	-29,31 [-51,45; -8,90] **0,0081**
Gesamte doppelblinde Behandlungsphase Woche 1–17	49 54,00 [38,24; 106,67]	50 45,03 [31,83; 76,03]	49 -30,66 [-35,94; -11,98]	51 49,17 [32,20; 60,67]	51 55,50 [35,75; 80,14]	51 -6,90 [-16,47; 15,34]	-27,08 [-47,92; -9,55] **0,0036**
Sensitivitätsanalyse mit Imputation fehlender Werte: Mediane prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline in Woche 1–17							
Median aller Werte im Placebo-Arm	49 54,00 [38,24; 106,67]	50 46,49 [32,18; 78,08]	49 -30,66 [-35,76; -11,98]	51 49,17 [32,20; 60,67]	51 50,18 [32,77; 74,41]	51 -9,53 [-18,32; 11,60]	-22,46 [-42,04; -6,56] **0,0072**
Median der 5 höchsten Werte im Placebo-Arm	49 54,00 [38,24; 106,67]	50 52,28 [32,18; 97,05]	49 -26,79 [-34,37; -9,90]	51 49,17 [32,20; 60,67]	51 63,18 [38,29; 80,14]	51 -1,51 [-14,86; 24,19]	-26,56 [-49,51; -6,90] **0,0086**

Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population.

[1] Verteilungsfreies 95-%-KI des Medians.
[2] Die Berechnung der prozentualen Änderung gegenüber Baseline erfolgte nur für Patienten deren Baselinewert ungleich null war.
[3] Patienten mit Baselinewert ungleich null und verfügbaren Daten zum Auswertungszeitpunkt.
[4] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann, basierend auf der prozentualen Änderung gegenüber Baseline.
[5] Der p-Wert wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**			**Placebo (N=51)**			**Ganaxolon vs. Placebo**
	Baseline n Median [95-%-KI][1]	**Auswertungs-zeitpunkt** n Median [95-%-KI][1]	**Proz. Änderung gegenüber Baseline[2]** n[3] Median [95-%-KI][1]	**Baseline** n Median [95-%-KI][1]	**Auswertungs-zeitpunkt** n Median [95-%-KI][1]	**Proz. Änderung gegenüber Baseline[2]** n[3] Median [95-%-KI][1]	**Mediane Differenz [95-%-KI][4]** **p-Wert (Wilcoxon-Test)[5]**
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall							

Die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle war der primäre Endpunkt der Studie Marigold. Zu Baseline hatten Ganaxolon-behandelte Patienten im Median 54 schwere motorische Anfälle pro 28 Tage, während es bei Placebo-behandelten Patienten etwa 49 schwere motorische Anfälle pro 28 Tage waren.

Die Anfallsrate schwerer motorischer Anfälle konnte im Ganaxolon-Arm während der Erhaltungsphase in Woche 5–17 um 29,39 % gegenüber Baseline gesenkt werden, während im Placebo-Arm eine Reduktion der Anfallsrate um 6,49 % gegenüber Baseline beobachtet wurde. Dieser deutliche Vorteil für Ganaxolon spiegelte sich im Behandlungsvergleich mit Placebo wider; Die mediane Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsarmen betrug -29,31 (95-%-KI: [-51,45; -8,90]) und war statistisch signifikant zugunsten von Ganaxolon (**p = 0,0081**). Während der gesamten 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase wurde die Anfallsrate schwerer motorischer Anfälle im Ganaxolon-Arm um 30,66 % gegenüber Baseline gesenkt, während im Placebo-Arm eine Reduktion der Anfallsrate um 6,9 % gegenüber Baseline beobachtet wurde. Die mediane Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsarmen betrug -27,08 (95-%-KI: [-47,92; -9,55]) und war statistisch signifikant zugunsten von Ganaxolon (**p = 0,0036**) (siehe Tabelle 4-26).

Die Sensitivitätsanalysen mit Imputation fehlender Werte Woche 1–17 unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalysen und bestätigen deren Robustheit (siehe Tabelle 4-26).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung der Anfallshäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mediane prozentuale Veränderung der Gesamtanfallshäufigkeit pro 28 Tage gegenüber Baseline (ergänzend dargestellt)

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**			**Placebo (N=51)**			**Ganaxolon vs. Placebo**
	Baseline n Median [95-%-KI][1]	**Auswertungs-zeitpunkt** n Median [95-%-KI][1]	**Proz. Änderung gegenüber Baseline[2]** n[3] Median [95-%-KI][1]	**Baseline** n Median [95-%-KI][1]	**Auswertungs-zeitpunkt** n Median [95-%-KI][1]	**Proz. Änderung gegenüber Baseline[2]** n[3] Median [95-%-KI][1]	**Mediane Differenz [95-%-KI][4]** **p-Wert (Wilcoxon-Test)[5]**
Mediane prozentuale Veränderung der Gesamtanfallshäufigkeit pro 28 Tage gegenüber Baseline							
Erhaltungsphase Woche 5–17	49 116,00 [75,33; 173,33]	50 79,49 [54,44; 121,33]	49 -24,52 [-42,12; -1,06]	51 60,00 [46,00; 120,00]	50 69,24 [49,00; 106,25]	50 -9,69 [-16,49; 9,95]	-20,46 [-41,16; -1,28] **0,0373**
Gesamte doppelblinde Behandlungsphase Woche 1–17	49 116,00 [75,33; 173,33]	50 79,17 [56,88; 132,75]	49 -19,09 [-36,84; -3,28]	51 60,00 [46,00; 120,00]	51 72,76 [51,21; 100,24]	51 -8,91 [-20,52; 9,60]	-17,38 [-36,39; 0,33] 0,0510

Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population.

[1] Verteilungsfreies 95-%-KI des Medians.

[2] Die Berechnung der prozentualen Änderung gegenüber Baseline erfolgte nur für Patienten deren Baselinewert ungleich null war.

[3] Patienten mit Baselinewert ungleich null und verfügbaren Daten zum Auswertungszeitpunkt.

[4] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann, basierend auf der prozentualen Änderung gegenüber Baseline.

[5] Der p-Wert wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall

Bei der ergänzenden Betrachtung der Gesamtanfallshäufigkeit, die neben schweren motorischen Anfällen auch Anfälle anderer Art einschließt, bestätigt sich der Vorteil für Ganaxolon. Patienten unter der Therapie mit Ganaxolon wiesen eine Reduktion der Gesamtanfallshäufigkeit von 20,46 % gegenüber Placebo-behandelten Patienten auf (mediane Differenz nach Hodges-Lehmann: -20,46 (95-%-KI: [-41,16; -1,28]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Ganaxolon (**p = 0,0373**).

Während der gesamten doppelblinden Behandlungsphase in Woche 1–17 konnte die Gesamtanfallsrate im Ganaxolon-Arm gegenüber Placebo um 17,38 % reduziert werden (p = 0,0510) (siehe Tabelle 4-27).

Die Sensitivitätsanalysen mit Imputation fehlender Werte bestätigen die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalysen (siehe Anhang 4-G).

In der Studie Marigold wurden darüber hinaus sekundäre und tertiäre Anfälle während der 6-wöchigen Baselinephase und der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase erfasst. Sekundäre Anfälle traten zu Baseline bei 12 Patienten im Ganaxolon-Arm und 9 Patienten im Placebo-Arm auf, tertiäre Anfälle bei 27 Ganaxolon-behandelten Patienten und 22 Placebo-behandelten Patienten (siehe Anhang 4-G).

Bedingt durch die geringe Größe der Studienpopulation und das vergleichsweise seltene Auftreten sekundärer und tertiärer Anfälle war kein sinnvoll interpretierbarer Vergleich der medianen prozentualen Veränderung dieser Anfallstypen zwischen den beiden Studienarmen möglich. Aus diesem Grund – und weil sekundäre und tertiäre Anfälle auch in der Gesamtanfallshäufigkeit abgebildet werden – beschränkt sich die Darstellung im Dossier auf Anhang 4-G.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Veränderung der Anfallshäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage um ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % gegenüber Baseline

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**			
	N	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**N**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**RD[(1)] [95-%-KI][(2)]**	**OR[(1)] [95-%-KI][(2)]**	**RR[(1)] [95-%-KI][(2)]**	**p-Wert[(3)]**
Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline in Woche 5–17 (Erhaltungsphase)								
≥ 25 % Reduktion	49	28 (57,1)	51	14 (28,0)	29,10 [8,90; 47,20]	3,43 [1,48; 7,92]	2,04 [1,23; 3,39]	**0,0044**
≥ 50 % Reduktion	49	15 (30,6)	51	6 (12,0)	18,60 [-1,50; 36,80]	3,24 [1,14; 9,22]	2,55 [1,08; 6,03]	**0,0283**
≥ 75 % Reduktion	49	6 (12,2)	51	3 (6,0)	6,20 [-13,60; 25,30]	2,19 [0,51; 9,28]	2,04 [0,54; 7,71]	0,3178

Studie Marigold	Ganaxolon (N=50)		Placebo (N=51)		Ganaxolon vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	RD[1] [95-%-KI][2]	OR[1] [95-%-KI][2]	RR[1] [95-%-KI][2]	p-Wert[3]
Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline in Woche 1–17								
≥ 25 % Reduktion	49	28 (57,1)	51	12 (23,5)	33,60 [13,80; 51,00]	4,33 [1,83; 10,24]	2,43 [1,40; 4,21]	**0,0010**
≥ 50 % Reduktion	49	12 (24,5)	51	5 (9,8)	14,70 [-4,70; 33,80]	2,98 [0,96; 9,23]	2,50 [0,95; 6,57]	0,0643
≥ 75 % Reduktion	49	5 (10,2)	51	2 (3,9)	6,30 [-13,20; 26,00]	2,78 [0,51; 15,08]	2,60 [0,53; 12,79]	0,2642
Sensitivitätsanalyse: Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline in Woche 1–17 mit Imputation fehlender Werte (Median aller Werte im Placebo-Arm)								
≥ 25 % Reduktion	49	28 (57,1)	51	13 (25,5)	31,70 [11,70; 49,30]	3,90 [1,67; 9,09]	2,24 [1,32; 3,8]	**0,0021**
≥ 50 % Reduktion	49	11 (22,4)	51	5 (9,8)	12,60 [-6,70; 31,90]	2,66 [0,85; 8,34]	2,29 [0,86; 6,11]	0,1055
≥ 75 % Reduktion	49	4 (8,2)	51	2 (3,9)	4,20 [-15,30; 24,00]	2,18 [0,38; 12,47]	2,08 [0,40; 10,86]	0,4316
Sensitivitätsanalyse: Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline in Woche 1–17 mit Imputation fehlender Werte (Median der 5 höchsten Werte im Placebo-Arm)								
≥ 25 % Reduktion	49	26 (53,1)	51	12 (23,5)	29,50 [9,60; 47,10]	3,67 [1,56; 8,65]	2,26 [1,29; 3,95]	**0,0037**
≥ 50 % Reduktion	49	11 (22,4)	51	5 (9,8)	12,60 [-6,70; 31,90]	2,66 [0,85; 8,34]	2,29 [0,86; 6,11]	0,1055

Studie Marigold	Ganaxolon (N=50)		Placebo (N=51)		Ganaxolon vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	RD[(1)] [95-%-KI][(2)]	OR[(1)] [95-%-KI][(2)]	RR[(1)] [95-%-KI][(2)]	p-Wert[(3)]
≥ 75 % Reduktion	49	4 (8,2)	51	2 (3,9)	4,20 [-15,30; 24,00]	2,18 [0,38; 12,47]	2,08 [0,40; 10,86]	0,4316

Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population.
(1) RD, OR und RR berechnet anhand von Tabellenwerten
(2) KIs berechnet mit der Wald-Methode
(3) Der p-Wert wurde mit dem exakten Fisher-Test berechnet.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio

Konsistent mit den Ergebnissen zur Veränderung der Anfallshäufigkeit lag die Anzahl der Patienten mit einer Reduktion schwerer motorischer Anfälle um ≥ 25 % bzw. ≥ 50 % pro 28 Tage während der Erhaltungsphase in Woche 5–17 im Ganaxolon-Arm mit 57,1 % bzw. 30,6 deutlich höher als im Placebo-Arm (28,0 % bzw. 12,0 %). Der Vorteil zugunsten von Ganaxolon war dabei jeweils statistisch signifikant mit einem relativen Risiko von 2,04 (95-%-KI: [1,23; 3,39], **p = 0,0044**) bzw. 2,55 (95-%-KI: [1,08; 6,03], **p = 0,0283**). Das relative Risiko für eine Reduktion der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage um ≥ 75 % betrug 2,04 (95-%-KI: [0,54; 7,71]; p = 0,3178) (siehe Tabelle 4-28).

Auch während der gesamten 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase lag der Anteil der Patienten mit einer Reduktion schwerer motorischer Anfälle um ≥ 25 % im Ganaxolon-Arm mit 57,1 % deutlich höher als im Placebo-Arm (23,5 %). Dementsprechend zeigte sich zwischen den Behandlungsarmen ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ganaxolon (**p = 0,0010**). Das Relative Risiko betrug 2,43 (95-%-KI: [1,40; 4,21]). Eine Reduktion um ≥ 50 % bzw. ≥ 75 % wiesen 24,5 % bzw. 10,2 % der Ganaxolon-behandelten Patienten und 9,8 % bzw. 3,9 % der Patienten unter Placebo auf. Somit zeigte sich durchgehend ein numerischer Vorteil für Ganaxolon. (siehe Tabelle 4-28).

Die Sensitivitätsanalysen mit Imputation fehlender Werte unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalysen und bestätigen deren Robustheit (siehe Tabelle 4-28).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Veränderung der Anfallshäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Gesamtanfallshäufigkeit pro 28 Tage um ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % (ergänzend dargestellt)

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**			
	N	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**N**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**RD[(1)] [95-%-KI][(2)]**	**OR[(1)] [95-%-KI][(2)]**	**RR[(1)] [95-%-KI][(2)]**	**p-Wert[(3)]**
Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Gesamtanfallshäufigkeit pro 28 Tage gegenüber Baseline in Woche 5–17 (Erhaltungsphase)								
≥ 25 % Reduktion	49	24 (49,0)	50	15 (30,0)	19,00 [-1,50; 37,50]	2,24 [0,98; 5,11]	1,63 [0,98; 2,72]	0,0656
≥ 50 % Reduktion	49	13 (26,5)	50	5 (10,0)	16,50 [-3,50; 34,90]	3,25 [1,06; 9,97]	2,65 [1,02; 6,88]	**0,0395**
≥ 75 % Reduktion	49	7 (14,3)	50	1 (2,0)	12,30 [-7,60; 31,10]	8,17 [0,97; 69,10]	7,14 [0,91; 55,93]	**0,0309**
Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Gesamtanfallshäufigkeit pro 28 Tage gegenüber Baseline in Woche 1–17								
≥ 25 % Reduktion	49	22 (44,9)	51	15 (29,4)	15,50 [-4,60; 33,90]	1,96 [0,86; 4,46]	1,53 [0,90; 2,58]	0,1471
≥ 50 % Reduktion	49	10 (20,4)	51	4 (7,8)	12,60 [-6,70; 31,90]	3,01 [0,88; 10,36]	2,60 [0,87; 7,75]	0,0878
≥ 75 % Reduktion	49	5 (10,2)	51	1 (2,0)	8,20 [-11,40; 27,90]	5,68 [0,64; 50,51]	5,20 [0,63; 42,96]	0,1084

Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population.

(1) RD, OR und RR berechnet anhand von Einträgen in einer Vierfeldertafel.

(2) KIs berechnet mit der Wald-Methode

(3) Der p-Wert wurde mit dem exakten Fisher-Test berechnet.

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio

Bei ergänzender Betrachtung der Reduktion der Gesamtanfallshäufigkeit pro 28 Tage ergaben sich während der Erhaltungsphase in Woche 5–17 deutliche Vorteile für Ganaxolon gegenüber Placebo. Unter Ganaxolon erreichten deutlich mehr Patienten eine Reduktion der Gesamtanfallshäufigkeit um ≥ 50 % bzw. ≥ 75 % als im Placebo-Arm (26,5 % vs. 10,0 % bzw. 14,3 % vs. 2,0 %). Diese Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren statistisch signifikant mit einem relativen Risiko von 2,65 (95-%-KI: [1,02; 6,88]; p = **0,0395**) bzw. 7,14 (95-%-KI: [0,91; 55,93]; p = **0,0309**). Eine Reduktion der Gesamtanfallshäufigkeit um ≥ 25 % erreichten 24 Patienten (49,0 %) im Ganaxolon-Arm und 15 Patienten (30,0 %) im Placebo-Arm (RR [95-%-KI] = 1,63 [0,98; 2,72], p = 0,0656) (siehe Tabelle 4-29).

Während der gesamten doppelblinden Behandlungsphase in Woche 1–17 zeigten sich durchgehend numerische Vorteile zugunsten von Ganaxolon gegenüber Placebo in der Anzahl der Patienten mit Reduktion der Gesamtanfallshäufigkeit um mindestens 25 %, 50 % und 75 % (siehe Tabelle 4-29).

Die Sensitivitätsanalysen mit Imputation fehlender Werte unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalysen und sind in Anhang 4-G abgelegt.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Veränderung der Anfallshäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Prozentzahl der Tage ohne Anfälle; Veränderung gegenüber Baseline

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**			**Placebo (N=51)**			**Ganaxolon vs. Placebo**
	Baseline n Median [95-%-KI][1]	**Auswertungs-zeitpunkt** n Median [95-%-KI][1]	**Änderung gegenüber Baseline[2]** n[3] Median [95-%-KI][1]	**Baseline** n Median [95-%-KI][1]	**Auswertungs-zeitpunkt** n Median [95-%-KI][1]	**Änderung gegenüber Baseline[2]** n[3] Median [95-%-KI][1]	**Mediane Differenz [95-%-KI][4]** **p-Wert (Wilcoxon-Test)[5]**
Mediane Änderung der Prozentzahl an Tagen ohne schwere motorische Anfälle gegenüber Baseline							
Erhaltungsphase Woche 5–17	49 11,90 [0,00; 30,95]	50 21,00 [8,99; 51,06]	49 2,15 [0,00; 10,71]	51 23,81 [10,53; 35,71]	50 29,68 [21,69; 62,50]	50 0,00 [-0,63; 8,88]	2,41 [-3,17; 9,18] 0,3178
Gesamte doppelblinde Behandlungsphase Woche 1–17	49 11,90 [0,00; 30,95]	50 26,35 [10,00; 42,37]	49 4,91 [0,00; 11,11]	51 23,81 [10,53; 35,71]	51 32,74 [17,24; 50,91]	51 0,17 [0,00; 8,13]	1,72 [-2,71; 7,84] 0,3527
Mediane Änderung der Prozentzahl an Tagen ohne Anfälle jeglicher Art gegenüber Baseline							
Erhaltungsphase Woche 5–17	49 0,00 [0,00; 9,52]	50 3,89 [0,00; 16,13]	49 0,00 [0,00; 2,22]	51 16,22 [9,52; 23,81]	50 23,02 [10,71; 37,50]	50 0,00 [0,00; 9,08]	0,00 [-2,87; 4,34] 0,7423
Gesamte doppelblinde Behandlungsphase Woche 1–17	49 0,00 [0,00; 9,52]	50 3,80 [0,87; 15,83]	49 0,07 [0,00; 2,51]	51 16,22 [9,52; 23,81]	51 20,51 [7,14; 36,84]	51 0,00 [0,00; 9,35]	0,00 [-4,32; 2,56] 0,7837

Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population.

[1] Verteilungsfreies 95-%-KI des Medians.
[2] Die mediane Änderung gegenüber Baseline wird als arithmetische Änderung angegeben. Die Berechnung erfolgte nur für Patienten, deren Baselinewert ungleich null war.
[3] Patienten mit Baselinewert ungleich null und verfügbaren Daten zum Auswertungszeitpunkt.
[4] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann, basierend auf der arithmetischen Änderung gegenüber Baseline.

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**			**Placebo (N=51)**			**Ganaxolon vs. Placebo**
	Baseline n Median [95-%-KI][1]	**Auswertungs-zeitpunkt** n Median [95-%-KI][1]	**Änderung gegenüber Baseline[2]** n[3] Median [95-%-KI][1]	**Baseline** n Median [95-%-KI][1]	**Auswertungs-zeitpunkt** n Median [95-%-KI][1]	**Änderung gegenüber Baseline[2]** n[3] Median [95-%-KI][1]	**Mediane Differenz [95-%-KI][4]** **p-Wert (Wilcoxon-Test)[5]**
[5] Der p-Wert wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet. ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall							

Für die Veränderung der Prozentzahl der Tage ohne schwere motorische Anfälle lag ein numerischer Vorteil zugunsten von Ganaxolon im Vergleich mit Placebo vor. Dieser Vorteil zeigte sich für die Erhaltungsphase in Woche 5–17 sowie für die gesamte doppelblinde Behandlungsphase in Woche 1–17. Unter Ganaxolon hatten CDD-Patienten im Median 2,15 % bzw. 4,91 % mehr Tage ohne schwere motorische Anfälle im Vergleich zu Baseline, während im Placebo-Arm kein Unterschied vorlag. Für die Veränderung der Prozentzahl der Tage ohne Anfälle jeglicher Art lag kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 4-30). Die Sensitivitätsanalysen mit Imputation fehlender Werte unterstützen die Ergebnisse dieser Analysen (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Veränderung der Anfallshäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Längstes anfallsfreies Intervall; Änderung gegenüber Baseline

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**			**Placebo (N=51)**			**Ganaxolon vs. Placebo**
	Baseline n Median [95-%-KI][1]	**Auswertungs-zeitpunkt** n Median [95-%-KI][1]	**Änderung gegenüber Baseline[2]** n[3] Median [95-%-KI][1]	**Baseline** n Median [95-%-KI][1]	**Auswertungs-zeitpunkt** n Median [95-%-KI][1]	**Änderung gegenüber Baseline[2]** n[3] Median [95-%-KI][1]	**Mediane Differenz [95-%-KI][4]** **p-Wert (Wilcoxon-Test)[5]**
Mediane Änderung der Prozentzahl an konsekutiven Tagen ohne schwere motorische Anfälle gegenüber Baseline							
Erhaltungsphase Woche 5–17	49 2,56 [0,00; 7,14]	50 5,40 [2,22; 9,09]	49 0,00 [-1,32; 1,11]	51 7,14 [4,76; 10,26]	50 5,75 [2,41; 8,79]	50 -1,14 [-3,71; 0,00]	2,04 [-0,28; 5,04] 0,0972
Gesamte doppelblinde Behandlungsphase Woche 1–17	49 2,56 [0,00; 7,14]	50 5,29 [1,72; 7,22]	49 0,00 [-0,70; 0,85]	51 7,14 [4,76; 10,26]	51 4,35 [2,56; 6,90]	51 -1,53 [-3,26; 0,00]	1,87 [0,00; 3,99] 0,0561
Mediane Änderung der Prozentzahl an konsekutiven Tagen ohne Anfälle jeglicher Art gegenüber Baseline							
Erhaltungsphase Woche 5–17	49 0,00 [0,00; 4,76]	50 1,72 [0,00; 3,57]	49 0,00 [0,00; 1,10]	51 4,76 [2,38; 7,14]	50 3,35 [2,22; 6,67]	50 -0,35 [-1,50; 0,00]	1,23 [0,00; 2,66] 0,0861
Gesamte doppelblinde Behandlungsphase Woche 1–17	49 0,00 [0,00; 4,76]	50 1,67 [0,87; 2,70]	49 0,00 [0,00; 0,31]	51 4,76 [2,38; 7,14]	51 2,56 [1,72; 5,13]	51 -0,64 [-2,06; 0,00]	0,87 [0,00; 2,24] 0,1254

Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population.

[1] Verteilungsfreies 95-%-KI des Medians.
[2] Die mediane Änderung gegenüber Baseline wird als arithmetische Änderung angegeben. Die Berechnung erfolgte nur für Patienten, deren Baselinewert ungleich null war.
[3] Patienten mit Baselinewert ungleich null und verfügbaren Daten zum Auswertungszeitpunkt.
[4] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann, basierend auf der arithmetischen Änderung gegenüber Baseline.
[5] Der p-Wert wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall

Bezüglich der Veränderung des längsten anfallsfreien Intervalls ohne schwere motorische Anfälle sowie ohne Anfälle jeglicher Art (jeweils Prozentzahl konsekutiver Tage) gegenüber Baseline zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-31). Die Sensitivitätsanalysen mit Imputation fehlender Werte unterstützen die Ergebnisse dieser Analysen (siehe Anhang 4-G).

Ergebnisse der OLE-Phase

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Veränderung der Anfallshäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mediane prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage während der OLE gegenüber Baseline

Studie Marigold OLE-Phase	**Randomisierung während der doppelblinden Behandlungsphase**								**Gesamt (N=88)**			
	Ganaxolon (N=43)				**Placebo (N=45)**							
OLE-Intervall	**N[(1)]**	**Median [95-%-KI][(2)]**	**N[(3)]**	**Prozentuale Änderung ggü. Baseline[(4)] Median [95-%-KI][(2)]**	**N[(1)]**	**Median [95-%-KI][(2)]**	**N[(3)]**	**Prozentuale Änderung ggü. Baseline[(4)] Median [95-%-KI][(2)]**	**N[(1)]**	**Median [95-%-KI][(2)]**	**N[(3)]**	**Prozentuale Änderung ggü. Baseline[(4)] Median [95-%-KI][(2)]**
Baseline[(5)]	42	60,60 [44,00; 119,90]	-	-	45	46,67 [26,00; 60,00]	-	-	87	50,56 [43,45; 67,88]	-	-
Woche 4	43	49,00 [33,00; 65,00]	42	-31,98 [-45,09; -7,86]	45	39,00 [23,52; 79,00]	45	-22,00 [-32,50; -6,25]	88	44,42 [33,00; 63,54]	87	-27,93 [-33,71; -8,33]
Woche 17	43	47,60 [32,54; 76,48]	42	-35,06 [-45,90; -25,88]	41	31,53 [23,29; 66,02]	41	-21,04 [-36,94; 4,56]	84	38,69 [28,71; 56,71]	83	-30,06 [-37,77; -19,84]
Woche 35	39	52,79 [30,12; 76,54]	39	-33,06 [-46,67; -17,99]	38	32,06 [20,49; 56,00]	38	-25,58 [-45,41; 1,34]	77	38,22 [29,14; 55,09]	77	-28,09 [-42,86; -17,99]
Woche 51	33	50,33 [26,63; 72,96]	33	-39,07 [-52,70; -7,94]	34	29,77 [18,17; 49,24]	34	-27,15 [-37,44; -1,21]	67	37,28 [25,02; 53,57]	67	-28,95 [-50,78; -16,94]
Woche 67	29	48,58 [29,98; 69,55]	29	-42,81 [-55,21; -4,47]	30	28,96 [13,79; 48,91]	30	-32,82 [-59,71; -19,97]	59	39,16 [24,14; 49,70]	59	-33,71 [-52,66; -17,97]

Studie Marigold OLE-Phase	Randomisierung während der doppelblinden Behandlungsphase								Gesamt (N=88)			
	Ganaxolon (N=43)				Placebo (N=45)							
OLE-Intervall	N[1]	Median [95-%-KI][2]	N[3]	Prozentuale Änderung ggü. Baseline[4] Median [95-%-KI][2]	N[1]	Median [95-%-KI][2]	N[3]	Prozentuale Änderung ggü. Baseline[4] Median [95-%-KI][2]	N[1]	Median [95-%-KI][2]	N[3]	Prozentuale Änderung ggü. Baseline[4] Median [95-%-KI][2]
Woche 83	27	49,39 [26,64; 70,69]	27	-41,04 [-55,46; -2,28]	25	32,22 [10,30; 45,23]	25	-38,24 [-65,39; -26,84]	52	40,25 [24,90; 54,55]	52	-39,39 [-54,24; -23,95]
Woche 99	27	49,62 [24,91; 83,71]	27	-35,23 [-56,60; 2,27]	24	31,42 [10,25; 54,66]	24	-40,85 [-58,53; -23,88]	51	40,57 [24,74; 54,66]	51	-40,54 [-54,54; -23,88]
Woche 115	23	47,70 [23,34; 90,18]	23	-43,95 [-58,88; 7,47]	21	20,77 [9,19; 47,37]	21	-46,68 [-73,25; -27,27]	44	35,15 [20,77; 48,60]	44	-44,72 [-55,82; -26,32]
Woche 131	19	46,79 [24,16; 88,01]	19	-24,67 [-57,86; 49,64]	19	13,60 [9,12; 42,12]	19	-52,60 [-68,39; -35,01]	38	32,40 [13,60; 46,79]	38	-42,08 [-59,66; -24,67]
Woche 147	13	46,77 [19,43; 117,98]	13	-25,98 [-59,68; 49,65]	16	17,54 [9,75; 41,63]	16	-53,10 [-64,74; -33,11]	29	24,41 [13,73; 46,77]	29	-45,10 [-55,03; -24,82]
Woche 163	8	70,31 [22,62; 150,42]	8	-27,00 [-60,55; 118,25]	11	22,66 [7,52; 45,94]	11	-46,13 [-84,22; -19,46]	19	35,52 [20,32; 85,29]	19	-35,97 [-60,55; -19,46]
Woche 179	2	137,83 [125,56; 150,09]	2	-22,84 [-50,41; 4,72]	4	40,64 [0,28; 84,84]	4	-42,47 [-98,09; 0,99]	6	65,37 [0,28; 150,09]	6	-35,09 [-98,09; 4,72]

Datenstand 01.09.2023 (OLE-Phase)

[1] Anzahl an Patienten, die während des betrachteten Intervalls noch in der Studie waren.
[2] Verteilungsfreies 95-%-KI des Medians.
[3] Patienten mit Baselinewert ungleich null und verfügbaren Daten zum Auswertungszeitpunkt.
[4] Die Berechnung der prozentuale Änderung gegenüber Baseline erfolgte nur für Patienten, deren Baselinewert ungleich null war.
[5] Baseline war definiert als die 6-wöchigen Baselinephase vor der ersten Dosis Studienmedikation (entspricht der Baselinephase der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase).

KI: Konfidenzintervall; OLE: Open Label Extension

Nach Abschluss der doppelblinden Behandlungsphase in Woche 17 wurden insgesamt 88 Patienten in der offenen Extensionsphase der Studie Marigold mit Ganaxolon weiterbehandelt. Die 45 Patienten, die ursprünglich in den Placebo-Arm randomisiert worden waren, durchliefen eine Titrationsphase analog zur doppelblinden Behandlungsphase. Die mediane prozentuale Veränderung der 28-tägigen Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle während der OLE-Phase wurde zu festgelegten Zeitpunkten gegenüber Baseline erfasst.

Nach vier Wochen der OLE-Phase betrug die mediane prozentuale Veränderung der 28-tägigen Anfallshäufigkeit für Patienten, die ursprünglich in den Ganaxolon-Arm randomisiert worden waren, -31,98 % und für ursprünglich in den Placebo-Arm randomisierte Patienten lag sie bei -22,0 % (vgl. Tabelle 4-32). Bis Woche 35 der OLE-Phase hatte die Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle in beiden betrachteten Gruppen weiter abgenommen und lag insgesamt bei -28,09 % (-33,06 % für Patienten im ehemaligen Ganaxolon-Arm und -25,58 % für Patienten im ehemaligen Placebo-Arm). Patienten, die zuvor in den Placebo-Arm randomisiert worden waren, wurden während der OLE zum ersten Mal mit Ganaxolon behandelt und durchliefen zunächst eine Titrationsphase, was die etwas geringere Reduktion der Anfallshäufigkeit in den ersten Wochen der OLE-Phase erklären kann.

Über den gesamten Verlauf der gesamten OLE-Phase war die Veränderung der Anfallsrate zwischen den Ganaxolon-randomisierten und den Placebo-randomisierten Patienten vergleichbar und entsprach jeweils der Größenordnung der Anfallsreduktion schwerer motorischer Anfälle im Ganaxolon-Arm während der doppelblinden Behandlungsphase in Woche 1–17 oder lag höher (vgl. Tabelle 4-26). Die mediane prozentuale Veränderung der schweren motorischen Anfälle nach etwa einem Jahr (Woche 51), ca. 2 Jahren (Woche 99) und ca. 3 Jahren (Woche 147) der Behandlung mit Ganaxolon betrug für alle Patienten -28,95 %, -40,54 % bzw. -45,10 %.

Zudem nahm der prozentuale Anteil an Tagen ohne schwere motorische Anfälle im Verlauf der OLE-Phase stetig zu. Insgesamt betrug die mediane Veränderung gegenüber Baseline im prozentualen Anteil an anfallsfreien Tagen 4,36 in Woche 4 (n = 87; 95-%-KI: [0,00; 10,71]), 9,73 in Woche 83 (n = 52; 95-%-KI: [3,04; 17,76]) und 24,80 in Woche 179 (n = 6; 95-%-KI: [0,09; 42,43]) (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Veränderung der Anfallshäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage um ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % während der OLE-Phase gegenüber Baseline

Studie Marigold OLE-Intervall	**Randomisierung während der doppelblinden Behandlungsphase**		**Gesamt (N=88)**
	Ganaxolon (N=43)	**Placebo (N=45)**	
	Patienten mit Ansprechen n (%)		
Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline			
Woche 4			
N[(1)]	42	45	87
≥ 25 %	23 (54,8)	22 (48,9)	45 (51,7)
≥ 50 %	12 (28,6)	9 (20,0)	21 (24,1)
≥ 75 %	5 (11,9)	5 (11,1)	10 (11,5)
Woche 17			
N[(1)]	42	41	83
≥ 25 %	28 (66,7)	19 (46,3)	47 (56,6)
≥ 50 %	13 (31,0)	11 (26,8)	24 (28,9)
≥ 75 %	4 (9,5)	7 (17,1)	11 (13,3)
Woche 35			
N[(1)]	39	38	77
≥ 25 %	22 (56,4)	20 (52,6)	42 (54,5)
≥ 50 %	10 (25,6)	11 (28,9)	21 (27,3)
≥ 75 %	5 (12,8)	5 (13,2)	10 (13,0)

Studie Marigold OLE-Intervall	**Randomisierung während der doppelblinden Behandlungsphase**		**Gesamt (N=88)**
	Ganaxolon (N=43)	**Placebo (N=45)**	
	Patienten mit Ansprechen n (%)		
Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline			
Woche 51			
N[(1)]	33	34	67
≥ 25 %	19 (57,6)	18 (52,9)	37 (55,2)
≥ 50 %	15 (45,5)	11 (32,4)	26 (38,8)
≥ 75 %	4 (12,1)	6 (17,6)	10 (14,9)
Woche 67			
N[(1)]	29	30	59
≥ 25 %	16 (55,2)	19 (63,3)	35 (59,3)
≥ 50 %	13 (44,8)	11 (36,7)	24 (40,7)
≥ 75 %	3 (10,3)	6 (20,0)	9 (15,3)
Woche 83			
N[(1)]	27	25	52
≥ 25 %	15 (55,6)	18 (72,0)	33 (63,5)
≥ 50 %	12 (44,4)	9 (36,0)	21 (40,4)
≥ 75 %	3 (11,1)	6 (24,0)	9 (17,3)
Woche 99			
N[(1)]	27	24	51
≥ 25 %	15 (55,6)	17 (70,8)	32 (62,7)
≥ 50 %	12 (44,4)	9 (37,5)	21 (41,2)
≥ 75 %	3 (11,1)	6 (25,0)	9 (17,6)

Studie Marigold OLE-Intervall	**Randomisierung während der doppelblinden Behandlungsphase**		**Gesamt (N=88)**
	Ganaxolon (N=43)	**Placebo (N=45)**	
	Patienten mit Ansprechen n (%)		
Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline			
Woche 115			
N[(1)]	23	21	44
≥ 25 %	12 (52,2)	17 (81,0)	29 (65,9)
≥ 50 %	10 (43,5)	9 (42,9)	19 (43,2)
≥ 75 %	3 (13,0)	5 (23,8)	8 (18,2)
Woche 131			
N[(1)]	19	19	38
≥ 25 %	9 (47,4)	16 (84,2)	25 (65,8)
≥ 50 %	7 (36,8)	10 (52,6)	17 (44,7)
≥ 75 %	2 (10,5)	5 (26,3)	7 (18,4)
Woche 147			
N[(1)]	13	16	29
≥ 25 %	7 (53,8)	13 (81,3)	20 (69,0)
≥ 50 %	5 (38,5)	9 (56,3)	14 (48,3)
≥ 75 %	1 (7,7)	4 (25,0)	5 (17,2)
Woche 163			
N[(1)]	8	11	19
≥ 25 %	4 (50,0)	8 (72,7)	12 (63,2)
≥ 50 %	3 (37,5)	5 (45,5)	8 (42,1)
≥ 75 %	1 (12,5)	3 (27,3)	4 (21,1)

Studie Marigold OLE-Intervall	**Randomisierung während der doppelblinden Behandlungsphase**		**Gesamt (N=88)**
	Ganaxolon (N=43)	**Placebo (N=45)**	
	Patienten mit Ansprechen n (%)		
Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline			
Woche 179			
N[(1)]	2	4	6
≥ 25 %	1 (50,0)	2 (50,0)	3 (50,0)
≥ 50 %	1 (50,0)	2 (50,0)	3 (50,0)
≥ 75 %	0	1 (25,0)	1 (16,7)

Datenstand: 01.09.2023 (OLE-Phase)
[(1)] Anzahl an Patienten, die während des betrachteten OLE-Intervalls noch in der Studie waren.
OLE: Open Label Extension

Der Anteil von Patienten mit einer Reduktion der 28-tägigen Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle um mindestens 50 % gegenüber Baseline betrug nach 4 Wochen in der OLE-Phase insgesamt 24,1 %. Eine Reduktion um mindestens 25 % bzw. 75 % gegenüber Baseline nach 4 Wochen in der OLE-Phase erreichten insgesamt 45 Patienten (51,7 5) bzw. 10 Patienten (11,5 %) (siehe Tabelle 4-33). Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion schwerer motorischer Anfälle um mindestens 25 %, 50 % und 75 % gegenüber Baseline blieb über den Verlauf der OLE-Phase stabil und entsprach in den betrachteten Intervallen während der OLE-Phase sowohl für Patienten, die ursprünglich in den Ganaxolon-Arm randomisiert worden waren als auch für Patienten, die in den Placebo-Arm randomisiert worden waren, durchgängig den erzielten Ergebnissen im Ganaxolon-Arm während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase oder übertraf diese (siehe Tabelle 4-33).

Auch die Gesamtanfallsrate konnte während der OLE-Phase reduziert werden. Nach den ersten 4 Wochen der OLE-Phase hatten 45 Patienten (51,7 %) eine Reduktion der Gesamtanfallsrate um 25%, 24 Patienten (27,6 %) eine Reduktion um 50 % und 9 Patienten (10,3 %) eine Reduktion um 75 % gegenüber Baseline erreicht (siehe Anhang 4-G).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Mit der Studie Marigold liegt eine relevante RCT vor. Eine Metanalyse wurde nicht durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Marigold auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene umfassend in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Insgesamt ist somit für den Endpunkt Veränderung der Anfallshäufigkeit eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.1.3.3 Globaler Betreuereindruck (CGI) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Globaler Betreuereindruck (CGI)

Studie	Operationalisierung
Marigold	Der Morbiditäts-Endpunkt CGI wird im vorliegenden Dossier anhand der folgenden CGI-Fragebögen erhoben: • Globaler Betreuereindruck der Veränderung der Anfallsintensität und -dauer (CGI-CSID) • Globaler Betreuereindruck der Veränderung der Aufmerksamkeit (CGICA) • Globaler Betreuereindruck der Veränderung des Verhaltens (CGI-C – Zielverhalten) • Globaler klinischer Eindruck der Verbesserung – Eltern/Betreuungsperson (CGI-I) Es handelt sich jeweils um eine 7-stufige Likert-Skala, auf der die Eltern oder Betreuungspersonen der Patienten Veränderungen nach Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation im Vergleich zur Baseline (vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation) bewerteten. Die Skala reicht von 1 (sehr stark verbessert) über 2 (stark

Studie	Operationalisierung
	verbessert), 3 (geringfügig verbessert), 4 (keine Veränderung), 5 (geringfügig verschlechtert), 6 (stark verschlechtert) bis 7 (sehr stark verschlechtert). Für die Bewertung der Veränderung der Aufmerksamkeit (CGICA) und den globalen klinischen Eindruck der Verbesserung (CGI-I) wählten die Eltern/Betreuer der Patienten gemeinsam mit dem Prüfarzt während der Screening-Visite ein spezifisches Verhalten aus, welches für die Aufmerksamkeit des individuellen Patienten stand und anhand dessen die Veränderung der Aufmerksamkeit während der Studie bewertet wurde. Zum Zwecke der Bewertung der Veränderung des Verhaltens (CGI-C – Zielverhalten) wählten die Eltern/Betreuer der Patienten einen Bereich aus den möglichen Bereichen Geselligkeit, Kommunikation, Reizbarkeit und Hyperaktivität. Dabei waren sie angehalten einen Bereich zu wählen, den sie als das Verhalten am stärksten beeinflussend betrachteten. Während der Screening-Visite wurden der Bereich sowie das spezifische Verhalten, das den individuellen Patienten in diesem Bereich kennzeichnet, festgelegt. Anschließend wurde anhand des spezifischen Verhaltens die Veränderung während der Studie bewertet. Der CGI-I-Fragebogen bildet den globalen klinischen Eindruck der Verbesserung anhand der Veränderung der allgemeinen Anfallskontrolle, des Verhaltens, der Sicherheit und der Verträglichkeit während der Studie ab. Der CGI-I wird von den Eltern/Betreuern und dem Arzt ausgefüllt. Die Darstellung im Dossier beschränkt sich auf die Einschätzung der Eltern/ Betreuer. Während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase wurden Veränderungen im CGI jeweils zu Woche 5, Woche 9 und Woche 17 erfasst. Für Patienten, die nicht in die offene Extensionsphase übergingen oder die Studie vorzeitig abbrachen, wurden die Antworten der CGI-Fragebögen während der Taper-Visite erfasst. Die Auswertung des CGI zu Woche 17 erfolgte im Rahmen von Responderanalysen. Es wurden die Anteile der Patienten mit einer Verbesserung und Verschlechterung in den einzelnen CGI-Fragebögen zu Woche 17 in beiden Studienarmen betrachtet. Dabei war eine Verbesserung oder Verschlechterung definiert als jegliche Verbesserung bzw. jegliche Verschlechterung (geringfügig, stark, sehr stark). Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden als Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) dargestellt. Die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels Fishers exaktem Test überprüft. Ergänzend wurde die Veränderung des CGI im Studienverlauf betrachtet. Zu diesem Zweck wurde ein MMRM zu Woche 17 berechnet. Die MMRM-Analyse beruhte auf der Veränderung gegenüber Baseline über alle Erhebungszeitpunkte zu den Visiten bis Woche 17. In dem verwendeten Modell wurden alle über den Studienverlauf der doppelblinden Behandlungsphase ermittelten Informationen berücksichtigt. Behandlung, Zeit und Behandlungs-Zeit-Interaktion wurden als feste Effekte behandelt; der Patient war als Zufallseffekt definiert. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden als Mittelwertdifferenz nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS-MWD) sowie der hieraus abgeleiteten standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g, jeweils mit 95-%-Konfidenzintervall, dargestellt. Die mittlere Veränderung der Anfallsintensität und -dauer (CGI-CSID), der Aufmerksamkeit (CGI-CA), des Verhaltens (CGI-C) und der globalen klinischen Verbesserung (CGI-I) zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf wurden grafisch als Line-Plot dargestellt. Zusätzlich wurden die Werte des MMRM zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 berichtet. Fehlende Werte wurden gemäß SAP der Studie Marigold nicht ersetzt. Im SAP waren jedoch zwei Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Anfallsdaten während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase präspezifiziert. Im Dossier wurde die Methodik dieser präspezifizierten Sensitivitätsanalysen verwendet, um fehlende Werte zu den Erhebungszeitpunkten des CGI zu imputieren. In der ersten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte durch den Median der Werte aller verbleibenden Patienten im

Studie	Operationalisierung
	Placebo-Arm ersetzt. In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte durch den Median der 5 schlechtesten Werte aller verbleibenden Patienten im Placebo-Arm ersetzt. Beide Sensitivitätsanalysen wurden für die Analysen zum Endpunkt CGI *post-hoc* durchgeführt und im Dossier oder in Anhang 4-G dargestellt. Die Analyse wurde auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt. **Darstellung der Ergebnisse:** • Anzahl der Patienten mit jeglicher Verbesserung und jeglicher Verschlechterung der Anfallsintensität und -dauer (CGI-CSID), der Aufmerksamkeit (CGICA), des Verhaltens (CGI-C – Zielverhalten) und des globalen klinischen Eindrucks der Verbesserung (CGI-I – Eltern/Betreuer) zu Woche 17 gegenüber Baseline (siehe Tabelle 4-36) • Mittlere Änderung der Anfallsintensität und -dauer (CGI-CSID), der Aufmerksamkeit (CGICA), des Verhaltens (CGI-C – Zielverhalten) und des globalen klinischen Eindrucks der Verbesserung (CGI-I – Eltern/Betreuer) im Studienverlauf zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 (MMRM) (siehe Tabelle 4-37 und Abbildung 4-3 ff.)
CGI: Caregiver Global Impression; CGI-C: Caregiver Global Impression of Change; CGICA: Caregiver Global Impression of Change in Attention; CGI-CSID: Caregiver Global Impression of Change in Seizure Intensity/ Duration; CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement; ITT: Intention to treat; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SAP: Statistischer Analyseplan; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Globaler Betreuereindruck (CGI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Marigold	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie Marigold wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt Globaler Betreuereindruck (CGI) wurde in der Studie Marigold verblindet ausgewertet. Alle Patienten der ITT-Population mit verfügbaren Daten wurden in die Analyse eingeschlossen, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. In beiden Studienarmen waren zu jedem Zeitpunkt und für jeden Fragebogen mehr als 85 % der randomisierten Patienten in den Auswertungen eingeschlossen, wodurch alle Analysen eine hohe Qualität und Aussagesicherheit haben. Es wurden zudem Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte durchgeführt, um verzerrende Effekte durch fehlende Werte aufzudecken. Es liegen darüber hinaus keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Globaler Betreuereindruck (CGI) als niedrig einzustufen und es kann von einer hohen Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Globaler Betreuereindruck (CGI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Globaler Betreuereindruck (CGI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit jeglicher Verbesserung und jeglicher Verschlechterung der Anfallsintensität und -dauer (CGI-CSID), der Aufmerksamkeit (CGICA), des Verhaltens (CGI-C – Zielverhalten) und des globalen klinischen Eindrucks der Verbesserung (CGI-I – Eltern/Betreuer) zu Woche 17 gegenüber Baseline

Studie Marigold Fragebogen	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**			
	N[1]	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**N[1]**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**RD[2] [95-%-KI][3]**	**OR[2] [95-%-KI][3]**	**RR[2] [95-%-KI][3]**	**p-Wert[4]**
Anzahl der Patienten mit jeglicher Verbesserung[5] zu Woche 17 gegenüber Baseline								
CGI-CSID	45	28 (62,2)	47	17 (36,2)	26,10 [5,20; 45,30]	2,91 [1,25; 6,78]	1,72 [1,10; 2,68]	**0,0212**
CGICA	45	24 (53,3)	47	22 (46,8)	6,50 [-14,30; 27,00]	1,30 [0,57; 2,95]	1,14 [0,76; 1,72]	0,6768
CGI-C – Zielverhalten	45	24 (53,3)	46	20 (43,5)	9,90 [-11,40; 30,30]	1,49 [0,65; 3,39]	1,23 [0,80; 1,88]	0,4043
CGI-I (Eltern/Betreuer)	43	27 (62,8)	47	21 (44,7)	18,10 [-2,80; 38,00]	2,09 [0,90; 4,86]	1,41 [0,95; 2,08]	0,0955
Anzahl der Patienten mit jeglicher Verschlechterung[6] zu Woche 17 gegenüber Baseline								
CGI-CSID	45	7 (15,6)	47	9 (19,1)	-3,60 [-23,40; 17,10]	0,78 [0,26; 2,30]	0,81 [0,33; 2,00]	0,7850
CGICA	45	3 (6,7)	47	2 (4,3)	2,40 [-18,00; 23,10]	1,61 [0,26; 10,10]	1,57 [0,27; 8,94]	0,6736
CGI-C – Zielverhalten	45	2 (4,4)	46	4 (8,7)	-4,30 [-24,50; 16,00]	0,49 [0,08; 2,81]	0,51 [0,10; 2,65]	0,6768
CGI-I (Eltern/Betreuer)	43	3 (7,0)	47	4 (8,5)	-1,50 [-21,80; 19,20]	0,81 [0,17; 3,83]	0,82 [0,19; 3,46]	1,0000

Studie Marigold Fragebogen	Ganaxolon (N=50)		Placebo (N=51)		Ganaxolon vs. Placebo			
	N[1]	Patienten mit Ansprechen n (%)	N[1]	Patienten mit Ansprechen n (%)	RD[2] [95-%-KI][3]	OR[2] [95-%-KI][3]	RR[2] [95-%-KI][3]	p-Wert[4]
Sensitivitätsanalyse mit Imputation fehlender Werte: Median aller Werte im Placebo-Arm								
Anzahl der Patienten mit jeglicher Verbesserung[5] zu Woche 17 gegenüber Baseline								
CGI-CSID	50	28 (56,0)	51	17 (33,3)	22,70 [2,50; 41,20]	2,55 [1,14; 5,70]	1,68 [1,06; 2,66]	**0,0281**
CGICA	50	24 (48,0)	51	22 (43,1)	4,90 [-15,20; 24,40]	1,22 [0,56; 2,67]	1,11 [0,73; 1,71]	0,6914
CGI-C – Zielverhalten	50	24 (48,0)	51	20 (39,2)	8,80 [-11,40; 28,00]	1,43 [0,65; 3,15]	1,22 [0,78; 1,91]	0,4252
CGI-I (Eltern/Betreuer)	50	27 (54,0)	51	21 (41,2)	12,80 [-7,30; 32,10]	1,68 [0,76; 3,69]	1,31 [0,87; 1,99]	0,2343
Anzahl der Patienten mit jeglicher Verschlechterung[6] zu Woche 17 gegenüber Baseline								
CGI-CSID	50	7 (14,0)	51	9 (17,6)	-3,60 [-23,1; 15,4]	0,76 [0,26; 2,23]	0,79 [0,32; 1,97]	0,7862
CGICA	50	3 (6,0)	51	2 (3,9)	2,10 [-17,40; 21,20]	1,56 [0,25; 9,78]	1,53 [0,27; 8,77]	0,6779
CGI-C – Zielverhalten	50	2 (4,0)	51	4 (7,8)	-3,80 [-23,10; 15,40]	0,49 [0,09; 2,80]	0,51 [0,10; 2,66]	0,6779
CGI-I (Eltern/Betreuer)	50	3 (6,0)	51	4 (7,8)	-1,80 [-21,20; 17,40]	0,75 [0,16; 3,54]	0,77 [0,18; 3,25]	1,0000
Sensitivitätsanalyse mit Imputation fehlender Werte: Median der 5 höchsten Werte im Placebo-Arm								
Anzahl der Patienten mit jeglicher Verbesserung[5] zu Woche 17 gegenüber Baseline								
CGI-CSID	50	28 (56,0)	51	17 (33,3)	22,70 [2,50; 41,20]	2,55 [1,14; 5,70]	1,68 [1,06; 2,66]	**0,0281**

Studie Marigold Fragebogen	Ganaxolon (N=50)		Placebo (N=51)		Ganaxolon vs. Placebo			
	N[1]	Patienten mit Ansprechen n (%)	N[1]	Patienten mit Ansprechen n (%)	RD[2] [95-%-KI][3]	OR[2] [95-%-KI][3]	RR[2] [95-%-KI][3]	p-Wert[4]
CGICA	50	24 (48,0)	51	22 (43,1)	4,90 [-15,20; 24,40]	1,22 [0,56; 2,67]	1,11 [0,73; 1,71]	0,6914
CGI-C – Zielverhalten	50	24 (48,0)	51	20 (39,2)	8,80 [-11,40; 28,00]	1,43 [0,65; 3,15]	1,22 [0,78; 1,91]	0,4252
CGI-I (Eltern/Betreuer)	50	27 (54,0)	51	21 (41,2)	12,80 [-7,30; 32,10]	1,68 [0,76; 3,69]	1,31 [0,87; 1,99]	0,2343
Anzahl der Patienten mit jeglicher Verschlechterung[6] zu Woche 17 gegenüber Baseline								
CGI-CSID	50	12 (24,0)	51	13 (25,5)	-1,50 [-21,20; 17,40]	0,92 [0,37; 2,28]	0,94 [0,48; 1,86]	1,0000
CGICA	50	3 (6,0)	51	2 (3,9)	2,10 [-17,40; 21,20]	1,56 [0,25; 9,78]	1,53 [0,27; 8,77]	0,6779
CGI-C – Zielverhalten	50	7 (14,0)	51	9 (17,6)	-3,60 [-23,10; 15,40]	0,76 [0,26; 2,23]	0,79 [0,32; 1,97]	0,7862
CGI-I (Eltern/Betreuer)	50	10 (20,0)	51	8 (15,7)	4,30 [-15,40; 23,10]	1,34 [0,48; 3,74]	1,27 [0,55; 2,96]	0,6119

Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population.

[1] Anzahl der Patienten in der Auswertung.

[2] RD, OR und RR berechnet anhand von Einträgen in einer Vierfeldertafel.

[3] KIs berechnet mit der Wald-Methode.

[4] p-Wert berechnet mit dem exakten Fisher-Test.

[5] Jegliche Verbesserung war definiert als die Summe aus „geringfügig verbessert“, „stark verbessert“ und „sehr stark verbessert“.

[6] Jegliche Verschlechterung war definiert als die Summe aus „geringfügig verschlechtert“, „stark verschlechtert“ und „sehr stark verschlechtert“.

CGI: Caregiver Global Impression; CGI-C: Caregiver Global Impression of Change; CGICA: Caregiver Global Impression of Change in Attention; CGI-CSID: Caregiver Global Impression of Change in Seizure Intensity/ Duration; CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio

Im Ganaxolon-Arm erreichten 28 Patienten (62,2 %) eine Verbesserung im CGI-Fragebogen CSID (Globaler Betreuereindruck der Veränderung der Anfallsintensität und -dauer) zu Woche 17; im Placebo-Arm waren es 17 Patienten (36,2 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ganaxolon (p = **0,0212**). Das Relative Risiko betrug 1,72 (95-%-KI: [1,10; 2,68]) (siehe Tabelle 4-36).

Es zeigten sich keine weiteren Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf den Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung und jeglicher Verschlechterung in den CGI-Fragebögen (siehe Tabelle 4-36).

Die Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse und bestätigen damit deren Robustheit (siehe Tabelle 4-36).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Globaler Betreuereindruck (CGI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung der Anfallsintensität und -dauer (CGI-CSID), der Aufmerksamkeit (CGICA), des Verhaltens (CGI-C – Zielverhalten) und des globalen klinischen Eindrucks der Verbesserung (CGI-I – Eltern/Betreuer) im Studienverlauf zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 (MMRM)

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**	
	N[1]	**LS-MW (SE)[2]**	**N[1]**	**LS-MW (SE)[2]**	**Mittlere Differenz[3] [95-%-KI]; p-Wert[4]**	**SMD nach Hedges' g [95-%-KI]**
Mittlere Änderung zu Woche 5 (MMRM-Analyse)						
CGI-CSID	48	2,8 (0,17)	48	3,4 (0,17)	-0,58 [-1,059; -0,108]; **0,0165**	-0,63 [-1,038; -0,218]
CGICA	47	3,6 (0,13)	48	3,5 (0,13)	0,05 [-0,318; 0,427] 0,7746	0,06 [-0,339; 0,465]
CGI-C	47	3,4 (0,13)	48	3,7 (0,13)	-0,34 [-0,704; 0,027] 0,0694	-0,37 [-0,773; 0,038]
CGI-I	47	3,2 (0,14)	48	3,3 (0,14)	-0,00 [-0,407; 0,398]	-0,02

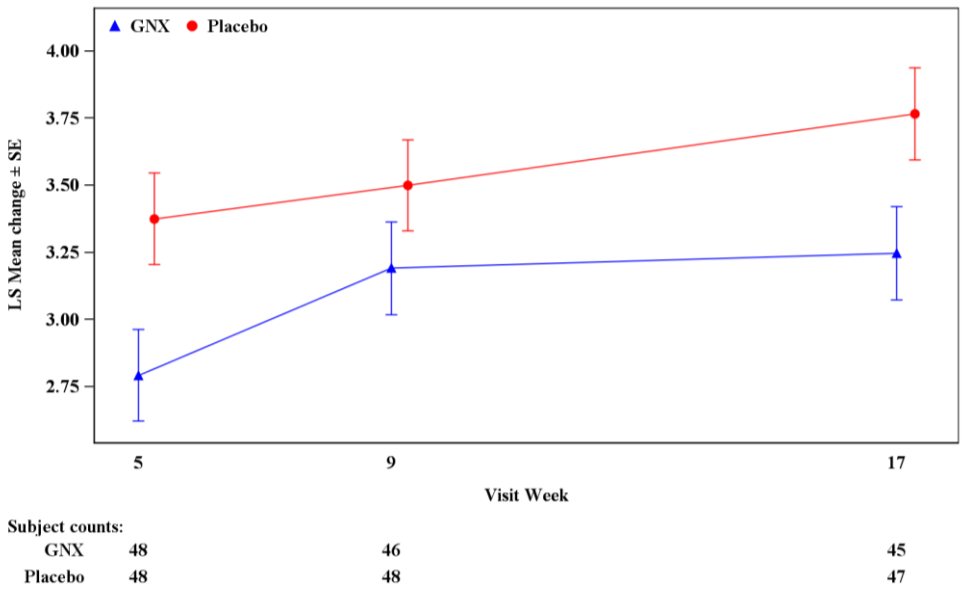
Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**	
	N[(1)]	**LS-MW (SE)[(2)]**	**N[(1)]**	**LS-MW (SE)[(2)]**	**Mittlere Differenz[(3)] [95-%-KI]; p-Wert[(4)]**	**SMD nach Hedges' g [95-%-KI]**
(Eltern/Betreuer)					0,9821	[-0,419; 0,385]
Mittlere Änderung zu Woche 9 (MMRM-Analyse)						
CGI-CSID	46	3,2 (0,17)	48	3,5 (0,17)	-0,31 [-0,789; 0,170] 0,2052	-0,23 [-0,640; 0,171]
CGICA	46	3,4 (0,14)	48	3,5 (0,13)	-0,15 [-0,529; 0,220] 0,4167	-0,16 [-0,563; 0,247]
CGI-C	45	3,3 (0,13)	47	3,6 (0,13)	-0,29 [-0,662; 0,079] 0,1223	-0,36 [-0,767; 0,057]
CGI-I (Eltern/Betreuer)	45	3,2 (0,15)	46	3,5 (0,15)	-0,25 [-0,660; 0,156] 0,2253	-0,22 [-0,630; 0,195]
Mittlere Änderung zu Woche 17 (MMRM-Analyse)						
CGI-CSID	45	3,2 (0,17)	47	3,8 (0,17)	-0,52 [-1,004; -0,037]; **0,0351**	-0,40 [-0,816; 0,010]
CGICA	45	3,5 (0,14)	47	3,4 (0,13)	0,13 [-0,246; 0,509]; 0,4931	0,11 [-0,296; 0,522]
CGI-C	45	3,4 (0,13)	46	3,6 (0,13)	-0,18 [-0,551; 0,192];	-0,21 [-0,619; 0,205]

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**	
	N[(1)]	**LS-MW (SE)[(2)]**	**N[(1)]**	**LS-MW (SE)[(2)]**	**Mittlere Differenz[(3)] [95-%-KI]; p-Wert[(4)]**	**SMD nach Hedges' g [95-%-KI]**
					0,3424	
CGI-I (Eltern/Betreuer)	43	3,2 (0,15)	47	3,5 (0,14)	-0,24 [-0,646; 0,174]; 0,2570	-0,24 [-0,657; 0,173]

Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population.

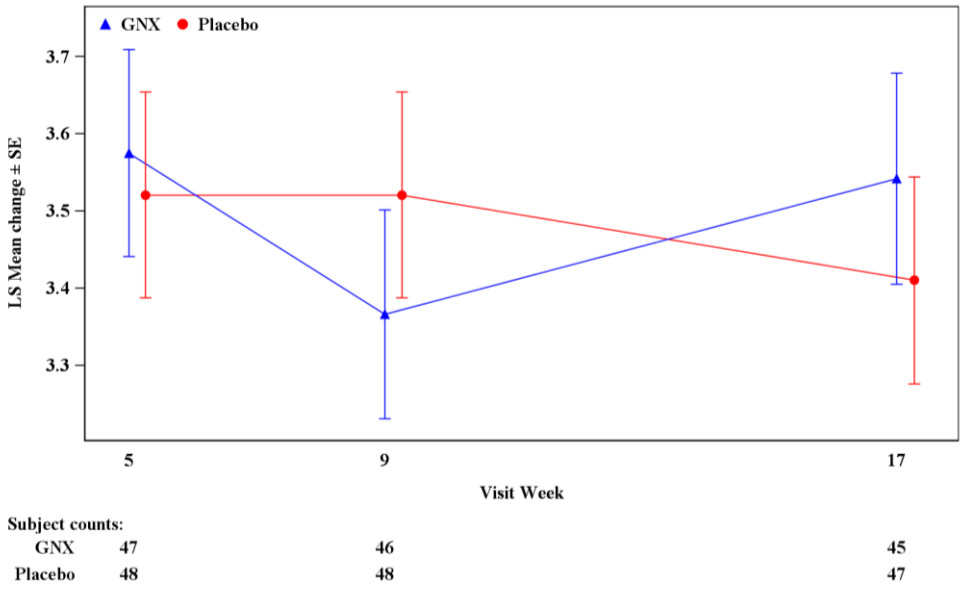
[(1)] Anzahl der Patienten in der Auswertung.
[(2)] Mittlere Änderung zum Erhebungszeitpunkt nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS-MW).
[(3)] Mittelwertdifferenz basierend auf der mittleren Änderung zum Erhebungszeitpunkt (LS-MWD).
[(4)] MMRM-Modell: Im verwendeten Modell wurden Behandlung, Zeit und Behandlungs-Zeit-Interaktion als feste Effekte behandelt; der Patient war als Zufallseffekt definiert.

CGICA: Caregiver Global Impression of Change in Attention; CGI-CSID: Caregiver Global Impression of Change in Seizure Intensity/ Duration; CGI-CSID: Caregiver Global Impression of Change in Seizure Intensity/ Duration; CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standard Error; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz



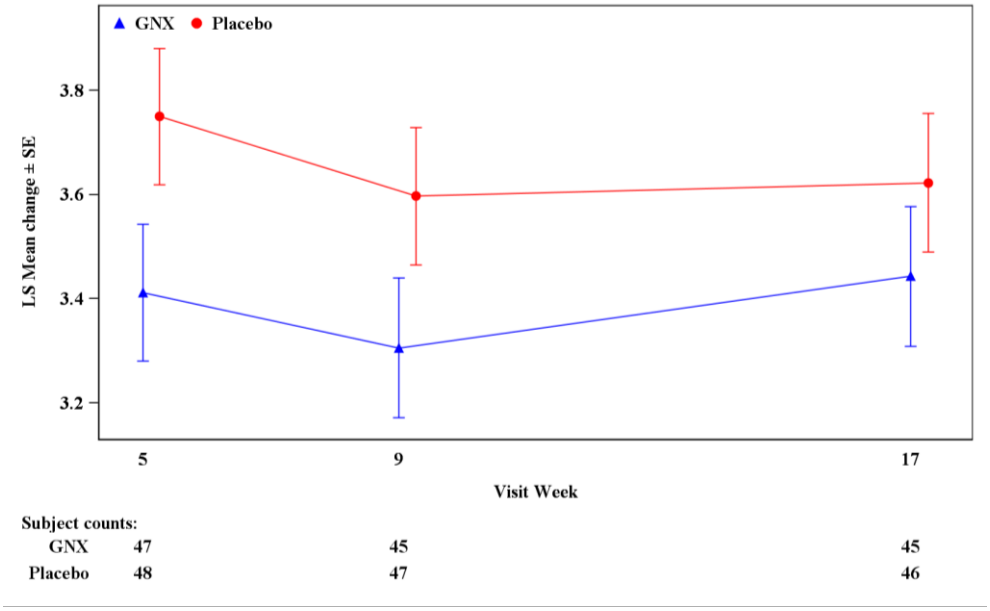
GNX: Ganaxolon; SE: Standard Error

Abbildung 4-3: Ergebnisse für Globaler Betreuereindruck (CGI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung der Anfallsintensität und -dauer gemessen anhand des CGI-CSID zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf (MMRM)



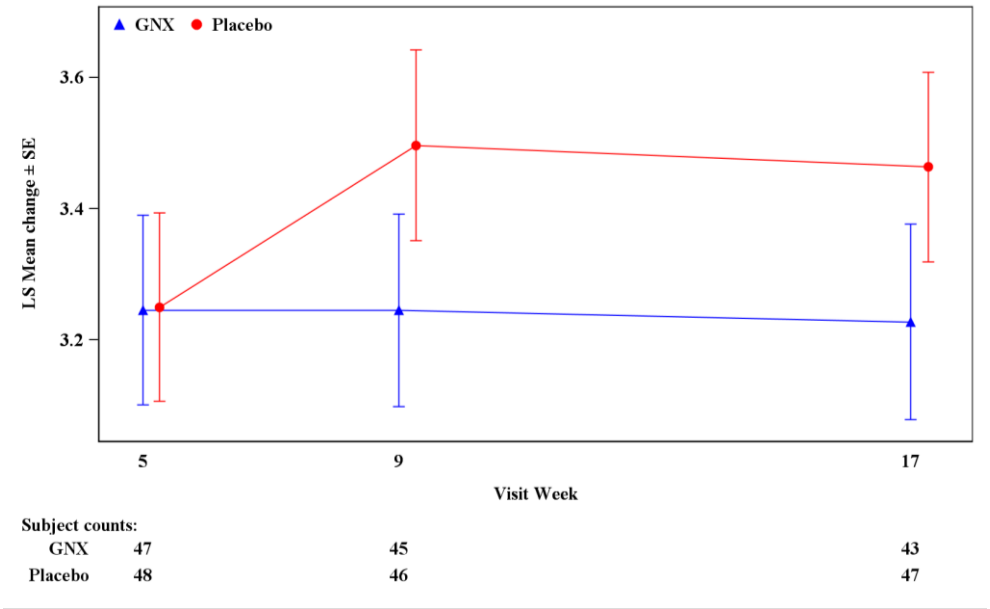
GNX: Ganaxolon; SE: Standard Error

Abbildung 4-4: Ergebnisse für Globaler Betreuereindruck (CGI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung der Aufmerksamkeit gemessen anhand des CGICA zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf (MMRM)



GNX: Ganaxolon; SE: Standard Error

Abbildung 4-5: Ergebnisse für Globaler Betreuereindruck (CGI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des Verhaltens gemessen anhand des CGI-C (Zielverhalten) zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf (MMRM)



GNX: Ganaxolon; SE: Standard Error

Abbildung 4-6: Ergebnisse für Globaler Betreuereindruck (CGI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des globalen klinischen Eindrucks der Verbesserung, gemessen anhand des CGI-I (Eltern/Betreuer) zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf (MMRM)

Die Analysen zur mittleren Änderung in den CGI-Fragebögen zu Woche 17 unter Berücksichtigung aller Werte im Studienverlauf (MMRM-Analyse) bestätigen das Ergebnis der Responderanalysen. Es zeigte sich zu Woche 17 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ganaxolon für den Fragebogen CGI-CSID (Anfallsintensität und -dauer) (p = **0,0351**) (siehe Tabelle 4-37). Die standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g betrug -0,40 (95-%-KI: [-0,816; 0,010]). Für alle weiteren CGI-Fragebögen wurde in der MMRM-Analyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Bei Betrachtung der Änderung in den CGI-Fragebögen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase zeigte sich der Vorteil zugunsten von Ganaxolon im CGI-CSID bereits zu Woche 5 (siehe Tabelle 4-37 und Abbildung 4-3). Zudem lag ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den CGI-C (Zielverhalten) zu Woche 5 und zu Woche 9 vor (siehe Tabelle 4-37 und Abbildung 4-5).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit Imputation fehlender Werte bestätigen die Ergebnisse der MMRM-Analyse mit einer Ausnahme. Für den CGI-CSID Fragebogen lag ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nur in einer der beiden Sensitivitätsanalysen vor. Die Sensitivitätsanalyse mit Imputation fehlender Werte durch den Median der 5 schlechtesten Werte im Placebo-Arm ergab keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 17 (siehe Anhang 4-G).

Die CGI-Fragebögen wurden auch während der OLE-Phase erhoben. Die Ergebnisse zeigen, dass für den überwiegenden Teil der Patienten ihr klinischer Zustand über den gesamten Verlauf der Langzeitbehandlung mit Ganaxolon als stabil bis deutlich verbessert eingeschätzt wurde, was auf eine anhaltend positive Wirkung der Therapie hinweist (siehe Anhang 4-G).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Mit der Studie Marigold liegt eine relevante RCT vor. Eine Metanalyse wurde nicht durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Marigold auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene umfassend in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Insgesamt ist somit für den Endpunkt Globaler Betreuereindruck (CGI) eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.1.3.4 Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline

Studie	Operationalisierung
Marigold	In der Studie Marigold wurde der *Children's Sleep Habit Questionnaire* (CSHQ) zu Baseline (Zeitpunkt der Randomisierung) und während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase jeweils zu Woche 5, Woche 9 und Woche 17 erhoben. Für Patienten, die nicht in die offene Extensionsphase übergingen oder die Studie vorzeitig abbrachen, wurden die Antworten des CSHQ-Fragebogens bei der Taper-Visite erfasst. Der CSHQ ist ein retrospektiver Fragebogen, der die Schlafgewohnheiten von Kindern und Jugendlichen abfragt. Der Fragebogen wird von den Eltern oder Betreuern der Patienten ausgefüllt und dient dazu, Schlafbeschwerden unterschiedlichster Ursache zu erfassen. In der Studie Marigold wurde eine verkürzte Version verwendet, die aus insgesamt 33 Items besteht, die sich den folgenden 8 Subskalen zuordnen lassen, sowie einen Gesamtwert bilden: • Probleme beim Zubettgehen (Items 1, 3–6, 8) • Einschlafverzögerungen (Item 2) • Schlafmenge (Items 9, 10, 11) • Angstzustände im Zusammenhang mit dem Schlafen (Items 5, 7, 8, 21) • Nächtliches Erwachen (Items 16, 24, 25) • Parasomnien (Items 12–15, 17, 22, 23) • Atmungsstörungen (schlafbezogen) (Items 18, 19, 20) • Tagesmüdigkeit (Items 26–33) Die Items werden auf einer 3-Punkte-Skala bewertet. Bei den Items 1–31 signalisiert ein Wert von „1" ein seltenes Verhalten (0–1-mal pro Woche), ein Wert von „2" entspricht einem gelegentlichen Verhalten (2–4-mal pro Woche) und ein Wert von „3" zeigt ein übliches Verhalten an (5–7-mal pro Woche). Die Items 32 (Fernsehen) und 33 (Autofahren) erfassen, wie schläfrig ein Kind während dieser Aktivitäten erscheint (1: nicht schläfrig, 2: sehr schläfrig, 3: schläft ein). Mit den Items 32 (Fernsehen) und 33 (Autofahren) wird die Tagesmüdigkeit der Patienten während dieser Aktivitäten anhand einer 3-Punkt-Skala mit den Aussagen „1 – nicht schläfrig", 2 – „sehr schläfrig" und 3 – „schläft ein" abgefragt. Der CSHQ-Fragebogen umfasst zwei weitere Fragen quantitativer Natur, die die durchschnittliche tägliche Schlafmenge der Patienten in Stunden und die Dauer nächtlicher Wachphasen in Minuten erfassen. Für die Auswertung wurden die Werte der Items 1, 2, 3, 10, 11 und 26 umgekehrt. Die Punktzahlen der einzelnen Items wurden je Subskala aufsummiert. Die Items 5 und 8 werden dabei 2 Domänen zugeordnet (Probleme beim Zubettgehen, Angstzustände im Zusammenhang mit dem Schlafen). Zusätzlich wird die Gesamtpunktzahl über alle 33 Items betrachtet (Gesamtscore). Eine höhere Punktzahl in den Subskalen und dem Gesamtscore des CSHQ entspricht einem schlechteren Schlafverhalten. Die Auswertung der Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline im Dossier umfasste den Anteil der Patienten in beiden Studienarmen mit Ansprechen in den Subskalen des CSHQ zu Woche 17.

Studie	Operationalisierung
	Ansprechen war definiert als eine bewertungsrelevante Verbesserung gegenüber Baseline um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Im Falle des CSHQ entspricht eine Reduktion um 15 % der Skalenspannweite einer bewertungsrelevanten Verbesserung. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden als RR, OR und RD dargestellt. Die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels Fishers exaktem Test überprüft. Ergänzend wurde die Veränderung des CSHQ im Studienverlauf betrachtet. Zu diesem Zweck wurde ein MMRM zu Woche 17 berechnet. Die MMRM-Analyse beruhte auf der Veränderung gegenüber Baseline über alle Erhebungszeitpunkte zu den Visiten bis Woche 17. In dem verwendeten Modell wurden die Behandlung, die Zeit und die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit als feste Effekte, der Ausgangswert als Kovariate und die Person als Zufallseffekt behandelt. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden als LS-MWD sowie der hieraus abgeleiteten SMD nach Hedges' g, jeweils mit 95-%-KI, dargestellt. Die mittlere Änderung des CSHQ zu den Erhebungszeitpunkten im Vergleich zu Baseline wurde für jede Subskala sowie für den Gesamtscore grafisch als Line-Plot dargestellt. Zusätzlich wurden die Werte des MMRM im Studienverlauf zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 berichtet. Fehlende Werte wurden gemäß SAP der Studie Marigold nicht ersetzt. Im SAP waren jedoch 2 Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Anfallsdaten während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase präspezifiziert. Im Dossier wurde die Methodik dieser präspezifizierten Sensitivitätsanalysen verwendet, um fehlende Werte zu den Erhebungszeitpunkten des CSHQ zu imputieren. In der ersten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte durch den Median der Werte aller verbleibenden Patienten im Placebo-Arm ersetzt. In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte durch den Median der 5 schlechtesten Werte aller verbleibenden Patienten im Placebo-Arm ersetzt. Beide Sensitivitätsanalysen wurden für die Analysen zum Endpunkt Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline *post-hoc* durchgeführt und im Dossier oder in Anhang 4-G dargestellt. Die Analysen wurden auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt. **Darstellung der Ergebnisse:** • Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite gegenüber Baseline in den Subskalen des CSHQ zu Woche 17 (siehe Tabelle 4-40) • Mittlere Änderung in den Subskalen und dem Gesamtscore des CSHQ gegenüber Baseline im Studienverlauf zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 (MMRM) (siehe Tabelle 4-41 und Abbildung 4-7 ff.)

CSHQ: Children's Sleep Habit Questionnaire; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SAP: Statistischer Analyseplan; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Marigold	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie Marigold wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline wurde in der Studie Marigold verblindet ausgewertet. Alle Patienten der ITT-Population mit verfügbaren Daten wurden in die Analyse eingeschlossen, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. In beiden Studienarmen waren zu jedem Zeitpunkt und für jede Subskala mit Ausnahme der Subskala „Tagesmüdigkeit“ und dem Gesamtscore mehr als 70 % der randomisierten Patienten in den Auswertungen eingeschlossen, wodurch alle Analysen eine hohe Qualität und Aussagesicherheit haben. Es wurden zudem Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte durchgeführt, um verzerrende Effekte durch fehlende Werte aufzudecken. Es liegen darüber hinaus keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline als niedrig einzustufen und es kann von einer hohen Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des CSHQ um mindestens 15 % der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 17

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**			
Subskala	**N[(1)]**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**N[(1)]**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**RD[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**OR[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**RR[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**p-Wert[(4)]**
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17								
Probleme beim Zubettgehen	40	9 (22,5)	45	12 (26,7)	-4,20 [-25,30; 17,10]	0,80 [0,30; 2,16]	0,84 [0,40; 1,79]	0,8020
Einschlafverzögerungen	44	17 (38,6)	46	8 (17,4)	21,20 [0,40; 40,50]	2,88 [1,11; 7,49]	2,15 [1,06; 4,37]	**0,0340**
Schlafmenge	43	13 (30,2)	44	11 (25,0)	5,20 [-16,30; 25,20]	1,30 [0,51; 3,34]	1,21 [0,61; 2,40]	0,6369
Angstzustände	37	6 (16,2)	41	6 (14,6)	1,60 [-20,60; 23,40]	1,13 [0,33; 3,86]	1,11 [0,39; 3,14]	1,0000
Nächtliches Erwachen	37	14 (37,8)	39	15 (38,5)	-0,60 [-23,40; 21,40]	0,97 [0,39; 2,46]	0,98 [0,55; 1,74]	1,0000
Parasomnien	35	5 (14,3)	37	6 (16,2)	-1,90 [-24,20; 21,50]	0,86 [0,24; 3,12]	0,88 [0,3; 2,63]	1,0000
Atmungsstörungen	40	10 (25,0)	39	8 (20,5)	4,50 [-16,80; 26,60]	1,29 [0,45; 3,72]	1,22 [0,54; 2,76]	0,7895
Tagesmüdigkeit	31	0 (0)	31	6 (19,4)	-19,40 [-43,90; 7,10]	0,06 [0,00; 1,16]	0,08 [0,00; 1,31]	**0,0240**
Gesamtscore	26	1 (3,8)	28	4 (14,3)	-10,40 [-36,20; 17,10]	0,24 [0,03; 2,30]	0,27 [0,03; 2,25]	0,3526

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**			
Subskala	**N[(1)]**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**N[(1)]**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**RD[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**OR[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**RR[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**p-Wert[(4)]**
Sensitivitätsanalyse mit Imputation fehlender Werte: Median aller Werte im Placebo-Arm								
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17								
Probleme beim Zubettgehen	50	14 (28,0)	51	13 (25,5)	2,50 [-17,40; 21,20]	1,14 [0,47; 2,75]	1,10 [0,58; 2,10]	0,8247
Einschlafverzögerungen	50	19 (38,0)	51	9 (17,6)	20,40 [0,30; 38,20]	2,86 [1,14; 7,17]	2,15 [1,08; 4,30]	**0,0272**
Schlafmenge	50	15 (30,0)	51	14 (27,5)	2,50 [-17,40; 21,20]	1,13 [0,48; 2,68]	1,09 [0,59; 2,02]	0,8282
Angstzustände	50	7 (14,0)	51	7 (13,7)	0,30 [-19,30; 19,30]	1,02 [0,33; 3,16]	1,02 [0,39; 2,70]	1,0000
Nächtliches Erwachen	50	18 (36,0)	51	18 (35,3)	0,70 [-19,30; 19,50]	1,03 [0,46; 2,33]	1,02 [0,60; 1,72]	1,0000
Parasomnien	50	8 (16,0)	51	7 (13,7)	2,30 [-17,40; 21,20]	1,2 [0,4; 3,59]	1,17 [0,46; 2,97]	0,7862
Atmungsstörungen	50	14 (28,0)	51	11 (21,6)	6,40 [-13,50; 25,00]	1,41 [0,57; 3,51]	1,30 [0,65; 2,58]	0,4960
Tagesmüdigkeit	50	2 (4,0)	51	12 (23,5)	-19,5 [-38,2; -0,3]	0,14 [0,03; 0,64]	0,17 [0,04; 0,72]	**0,0077**
Gesamtscore	50	4 (8,0)	51	6 (11,8)	-3,80 [-23,10; 15,40]	0,65 [0,17; 2,47]	0,68 [0,20; 2,27]	0,7409
Sensitivitätsanalyse mit Imputation fehlender Werte: Median der 5 höchsten Werte im Placebo-Arm								
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17								
Probleme beim Zubettgehen	50	12 (24)	51	13 (25,5)	-1,5 [-21,2; 17,4]	0,92 [0,37; 2,28]	0,94 [0,48; 1,86]	1,0000

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**			
Subskala	**N[(1)]**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**N[(1)]**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**RD[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**OR[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**RR[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**p-Wert[(4)]**
Einschlafverzögerungen	50	17 (34,0)	51	9 (17,6)	16,40 [-3,70; 34,40]	2,40 [0,95; 6,08]	1,93 [0,95; 3,91]	0,0715
Schlafmenge	50	14 (28,0)	51	11 (21,6)	6,40 [-13,50; 25,00]	1,41 [0,57; 3,51]	1,30 [0,65; 2,58]	0,4960
Angstzustände	50	13 (26,0)	51	9 (17,6)	8,40 [-11,50; 26,90]	1,64 [0,63; 4,27]	1,47 [0,69; 3,13]	0,3435
Nächtliches Erwachen	50	18 (36,0)	51	19 (37,3)	-1,30 [-21,20; 17,70]	0,95 [0,42; 2,13]	0,97 [0,58; 1,61]	1,0000
Parasomnien	50	10 (20,0)	51	9 (17,6)	2,40 [-17,40; 21,20]	1,17 [0,43; 3,17]	1,13 [0,50; 2,55]	0,8036
Atmungsstörungen	50	15 (30,0)	51	12 (23,5)	6,50 [-13,50; 25,00]	1,39 [0,57; 3,38]	1,28 [0,66; 2,45]	0,5061
Tagesmüdigkeit	50	8 (16,0)	51	13 (25,5)	-9,50 [-28,80; 9,60]	0,56 [0,21; 1,49]	0,63 [0,28; 1,38]	0,3275
Gesamtscore	50	15 (30,0)	51	21 (41,2)	-11,20 [-30,70; 7,70]	0,61 [0,27; 1,39]	0,73 [0,43; 1,24]	0,3002

Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population.

(1) Anzahl der Patienten in der Auswertung.

(2) RD, OR und RR berechnet anhand von Einträgen in einer Vierfeldertafel.

(3) KIs berechnet mit der Wald-Methode.

(4) p-Wert berechnet mit dem exakten Fisher-Test.

CSHQ: Children's Sleep Habit Questionnaire; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio

Für 2 der 8 Subskalen des CSHQ-Fragebogens zeigten sich Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten und zuungunsten von Ganaxolon. In der Subskala „Einschlafverzögerungen“ verbesserten sich im Ganaxolon-Arm 17 Patienten (38,6 %) um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17 gegenüber Baseline, während es im Placebo-Arm lediglich 8 Patienten (17,4 %) waren. Dieser Vorteil zugunsten von Ganaxolon war statistisch signifikant (**p = 0,0340**) mit einem Relativen Risiko von 2,15 (95-%-KI: [1,06; 4,37]). Demgegenüber stand ein Unterschied in der Subskala Tagesmüdigkeit zuungunsten der Therapie mit Ganaxolon (RR [95-%-KI): 0,08 [0,0; 1,31]; **p = 0,0240**) (siehe Tabelle 4-40). Dieser Unterschied war jedoch nicht robust, da die statistische Signifikanz nicht durch das 95-%-KI des RR bestätigt wird.

In allen weiteren Subskalen sowie dem Gesamtscore des CSHQ lagen darüber hinaus keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse, in der fehlende Werte durch den Median aller Placebo-Werte ersetzt wurden, bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse, während in der Sensitivitätsanalyse mit Imputation fehlender Werte durch den Median der 5 schlechtesten Placebo-Werte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den Subskalen des CSHQ vorlag (siehe Tabelle 4-40).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung in den Subskalen und dem Gesamtscore des CSHQ gegenüber Baseline im Studienverlauf zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 (MMRM)

Studie Marigold Subskala	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**	
	N[(1)]	**LS-MW (SE)[(2)]**	**N[(1)]**	**LS-MW (SE)[(2)]**	**Mittlere Differenz[(3)] [95-%-KI]; p-Wert[(4)]**	**SMD nach Hedges' g [95-%-KI]**
Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu Woche 5 (MMRM-Analyse)						
Probleme beim Zubettgehen	44	-0,3 (0,24)	46	-0,4 (0,24)	0,13 [-0,54; 0,805]; 0,6985	0,07 [-0,349; 0,493]
Einschlafverzögerungen	47	-0,1 (0,09)	48	0 (0,09)	-0,02 [-0,281; 0,239]; 0,8725	0,03 [-0,376; 0,432]

Studie Marigold Subskala	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**	
	N[(1)]	**LS-MW (SE)[(2)]**	**N[(1)]**	**LS-MW (SE)[(2)]**	**Mittlere Differenz[(3)] [95-%-KI]; p-Wert[(4)]**	**SMD nach Hedges' g [95-%-KI]**
Schlafmenge	47	0,1 (0,21)	47	0,1 (0,21)	-0,02 [-0,602; 0,564]; 0,9488	0,05 [-0,361; 0,456]
Angstzustände	43	-0,1 (0,18)	45	0,1 (0,17)	-0,24 [-0,719; 0,243]; 0,3294	-0,04 [-0,475; 0,398]
Nächtliches Erwachen	43	0,1 (0,19)	44	-0,1 (0,19)	0,18 [-0,351; 0,706]; 0,5077	0,18 [-0,272; 0,624]
Parasomnien	39	-0,4 (0,29)	43	-0,1 (0,28)	-0,31 [-1,096; 0,471]; 0,4321	-0,22 [-0,683; 0,238]
Atmungsstörungen	46	0,0 (0,13)	46	0,2 (0,13)	-0,15 [-0,515; 0,22]; 0,4291	-0,16 [-0,579; 0,268]
Tagesmüdigkeit	37	1,3 (0,41)	41	0,3 (0,39)	0,95 [-0,177; 2,08]; 0,0978	0,41 [-0,073; 0,889]
Gesamtscore	33	1,1 (1,12)	40	0,1 (1,03)	1,04 [-1,988; 4,071]; 0,4976	0,36 [-0,157; 0,868]
Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu Woche 9 (MMRM-Analyse)						
Probleme beim Zubettgehen	44	-0,3 (0,24)	46	-0,2 (0,24)	-0,03 [-0,705; 0,636]; 0,9191	0,01 [-0,411; 0,425]

Studie Marigold Subskala	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**	
	N[(1)]	**LS-MW (SE)[(2)]**	**N[(1)]**	**LS-MW (SE)[(2)]**	**Mittlere Differenz[(3)] [95-%-KI]; p-Wert[(4)]**	**SMD nach Hedges' g [95-%-KI]**
Einschlafverzögerungen	45	-0,2 (0,1)	48	0,0 (0,09)	-0,12 [-0,38; 0,146]; 0,3830	-0,09 [-0,502; 0,316]
Schlafmenge	44	0,0 (0,21)	47	0,1 (0,21)	-0,14 [-0,726; 0,455]; 0,6504	-0,03 [-0,449; 0,382]
Angstzustände	41	-0,2 (0,18)	45	-0,3 (0,17)	0,04 [-0,443; 0,524]; 0,8679	0,18 [-0,26; 0,621]
Nächtliches Erwachen	40	0,0 (0,19)	44	-0,2 (0,19)	0,18 [-0,341; 0,711]; 0,4888	0,23 [-0,22; 0,671]
Parasomnien	37	-0,5 (0,29)	39	-0,6 (0,28)	0,1 [-0,693; 0,894]; 0,8033	0,05 [-0,419; 0,511]
Atmungsstörungen	39	0,0 (0,14)	43	-0,2 (0,14)	0,18 [-0,208; 0,565]; 0,3638	0,14 [-0,307; 0,588]
Tagesmüdigkeit	37	0,4 (0,41)	38	0,1 (0,4)	0,27 [-0,868; 1,415]; 0,6370	0,15 [-0,329; 0,638]
Gesamtscore	31	-0,5 (1,14)	35	-0,9 (1,09)	0,45 [-2,669; 3,577]; 0,7742	0,15 [-0,381; 0,68]

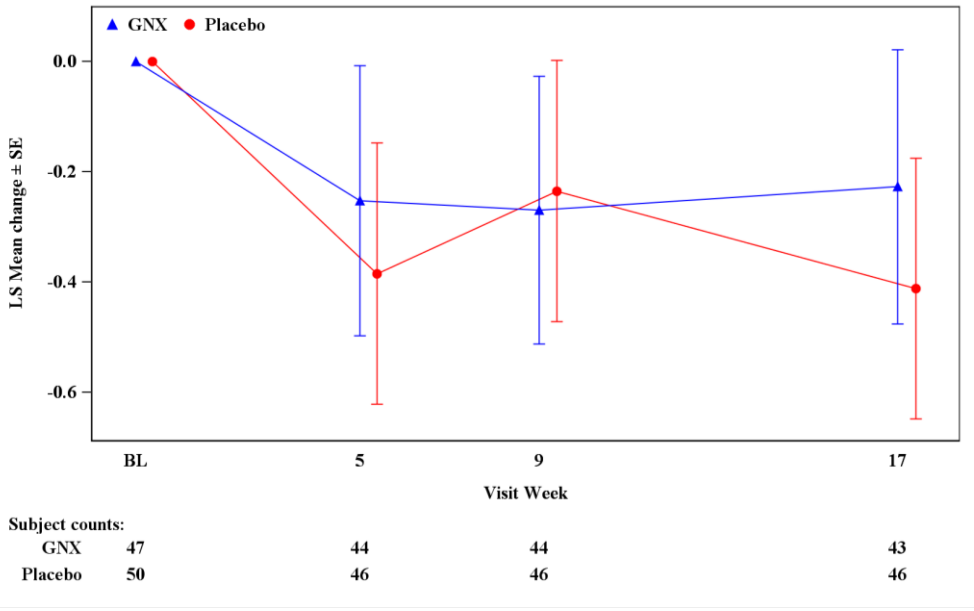
Studie Marigold Subskala	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**	
	N[(1)]	**LS-MW (SE)[(2)]**	**N[(1)]**	**LS-MW (SE)[(2)]**	**Mittlere Differenz[(3)] [95-%-KI]; p-Wert[(4)]**	**SMD nach Hedges' g [95-%-KI]**
Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu Woche 17 (MMRM-Analyse)						
Probleme beim Zubettgehen	43	-0,2 (0,25)	46	-0,4 (0,24)	0,18 [-0,494; 0,863]; 0,5918	0,14 [-0,288; 0,564]
Einschlafverzögerungen	44	-0,2 (0,10)	47	0,0 (0,09)	-0,15 [-0,415; 0,116]; 0,2687	-0,19 [-0,609; 0,220]
Schlafmenge	44	0,0 (0,21)	46	0,1 (0,21)	-0,08 [-0,677; 0,514]; 0,7878	-0,03 [-0,449; 0,392]
Angstzustände	44	-0,4 (0,18)	44	-0,2 (0,17)	-0,19 [-0,673; 0,302]; 0,4542	0,00 [-0,446; 0,443]
Nächtliches Erwachen	43	-0,2 (0,19)	43	-0,3 (0,19)	0,04 [-0,488; 0,575]; 0,8721	0,09 [-0,358; 0,542]
Parasomnien	40	-0,7 (0,29)	41	-0,8 (0,28)	0,13 [-0,661; 0,915]; 0,7506	0,07 [-0,392; 0,533]
Atmungsstörungen	43	-0,2 (0,14)	42	-0,3 (0,14)	0,15 [-0,235; 0,529]; 0,4489	0,09 [-0,348; 0,535]
Tagesmüdigkeit	39	0,8 (0,42)	39	0,0 (0,42)	0,75 [-0,417; 1,918]; 0,2063	0,36 [-0,144; 0,860]

Studie Marigold **Subskala**	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**	
	N[(1)]	**LS-MW (SE)[(2)]**	**N[(1)]**	**LS-MW (SE)[(2)]**	**Mittlere Differenz[(3)] [95-%-KI]; p-Wert[(4)]**	**SMD nach Hedges' g [95-%-KI]**
Gesamtscore	35	-0,7 (1,14)	36	-1,9 (1,1)	1,25 [-1,903; 4,402]; 0,4343	0,31 [-0,230; 0,844]

Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population.

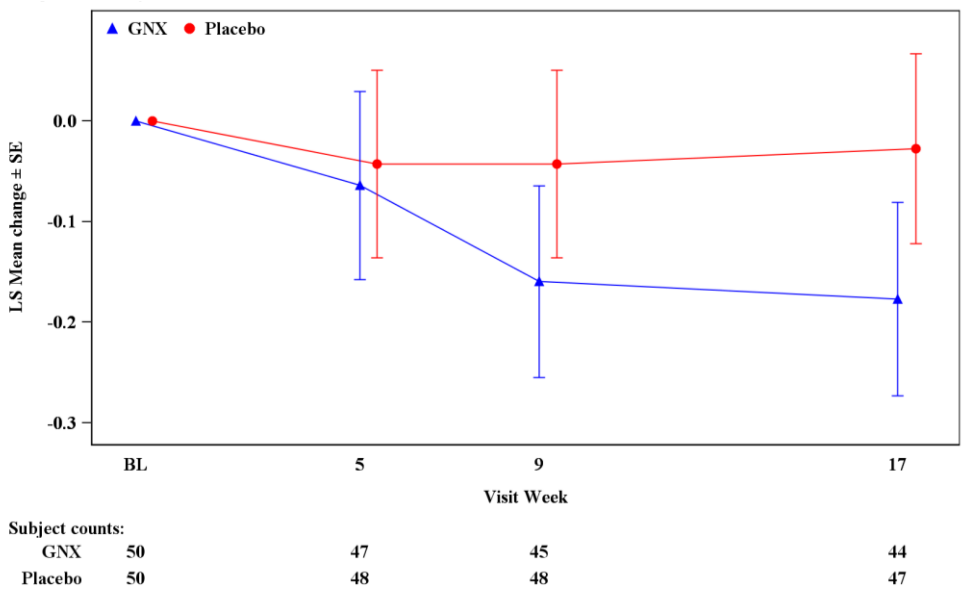
[(1)] Anzahl der Patienten in der Auswertung.
[(2)] Mittlere Änderung zum Erhebungszeitpunkt nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS-MW).
[(3)] Mittelwertdifferenz basierend auf der mittleren Änderung zum Erhebungszeitpunkt (LS-MWD).
[(4)] MMRM-Modell: Die MMRM-Analyse beruht auf der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über alle Visiten bis Woche 17. In dem verwendeten Modell wurden die Behandlung, die Zeit und die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit als feste Effekte, der Ausgangswert als Kovariate und die Person als Zufallseffekt behandelt.

CSHQ: Children's Sleep Habit Questionnaire; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standard Error; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz



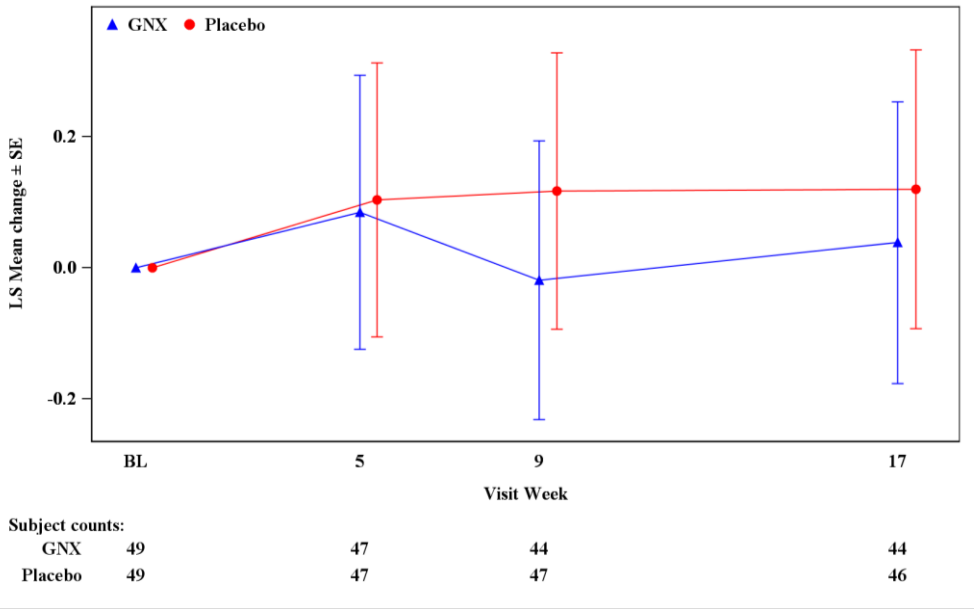
BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: Least Squares; SE: Standard Error

Abbildung 4-7: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 – Probleme beim Zubettgehen (MMRM)



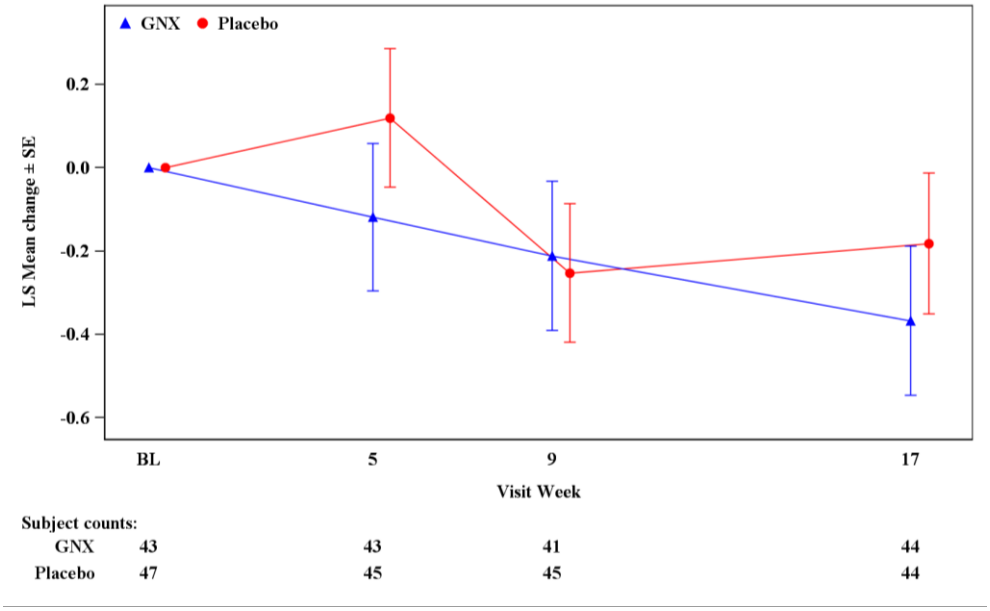
BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: Least Squares; SE: Standard Error

Abbildung 4-8: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 – Einschlafverzögerungen (MMRM)



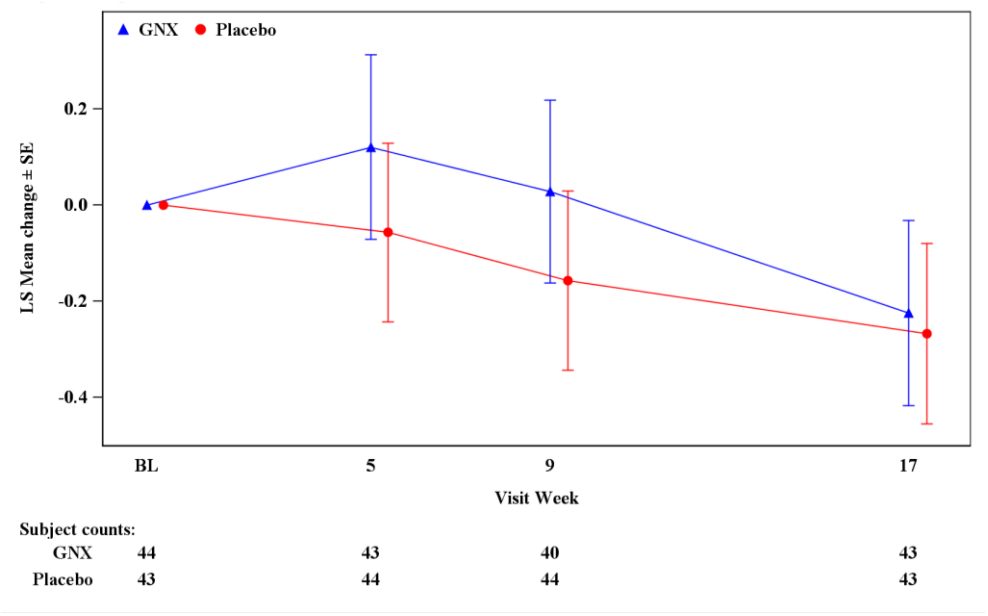
BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: Least Squares; SE: Standard Error

Abbildung 4-9: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 – Schlafmenge (MMRM)



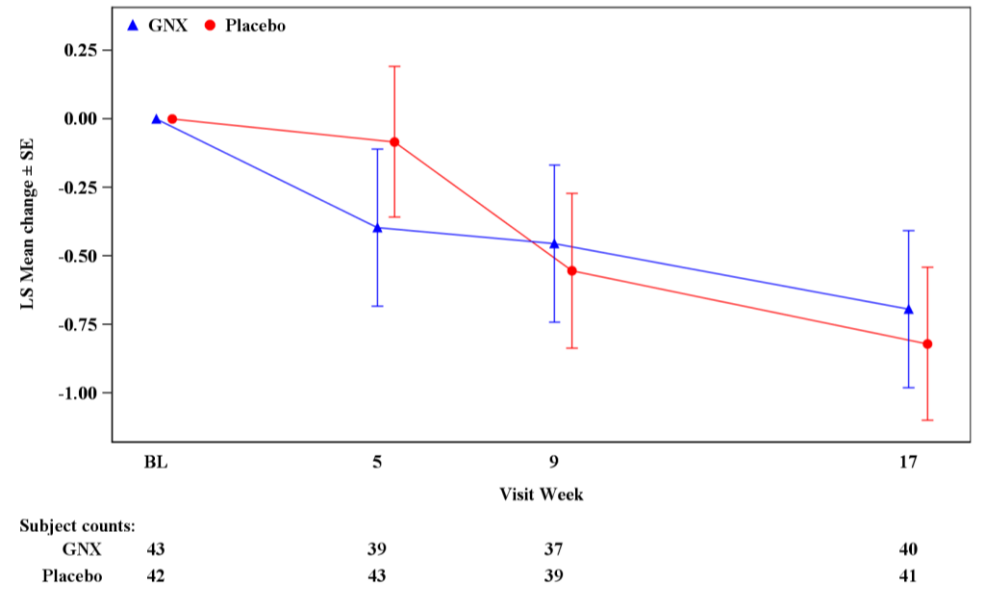
BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: Least Squares; SE: Standard Error

Abbildung 4-10: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 – Angstzustände (MMRM)



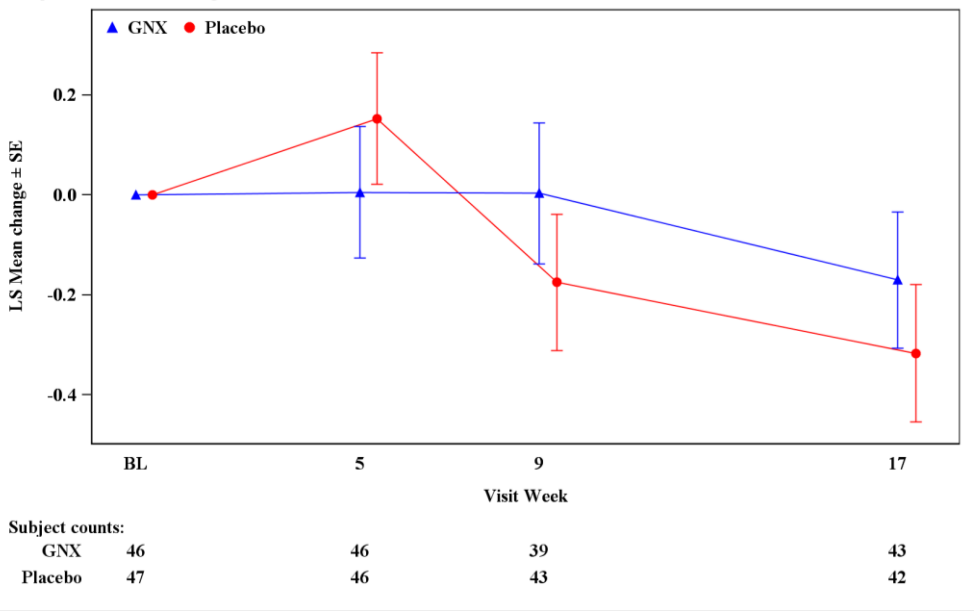
BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: Least Squares; SE: Standard Error

Abbildung 4-11: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 – Nächtliches Erwachen (MMRM)



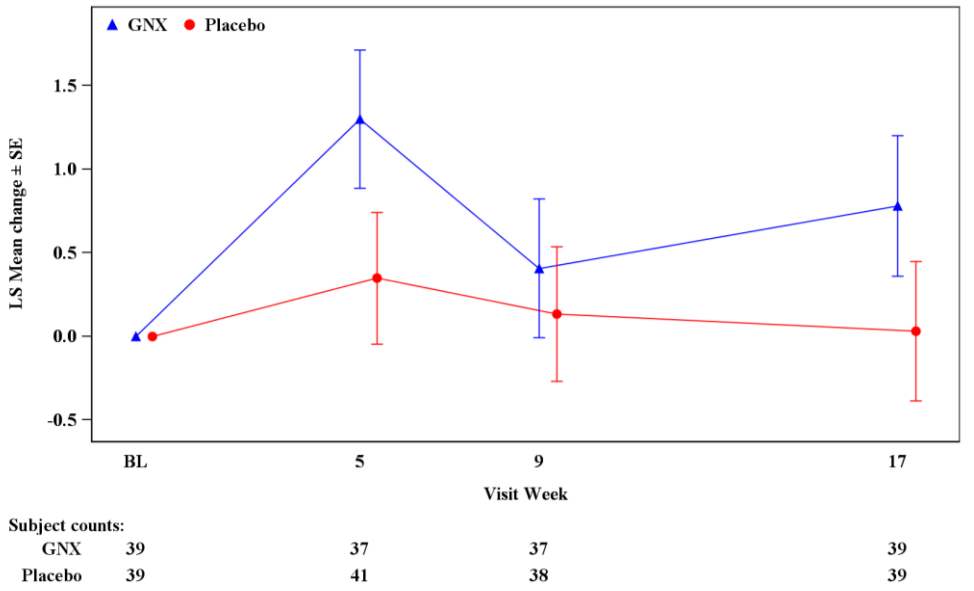
BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: Least Squares; SE: Standard Error

Abbildung 4-12: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 – Parasomnien (MMRM)



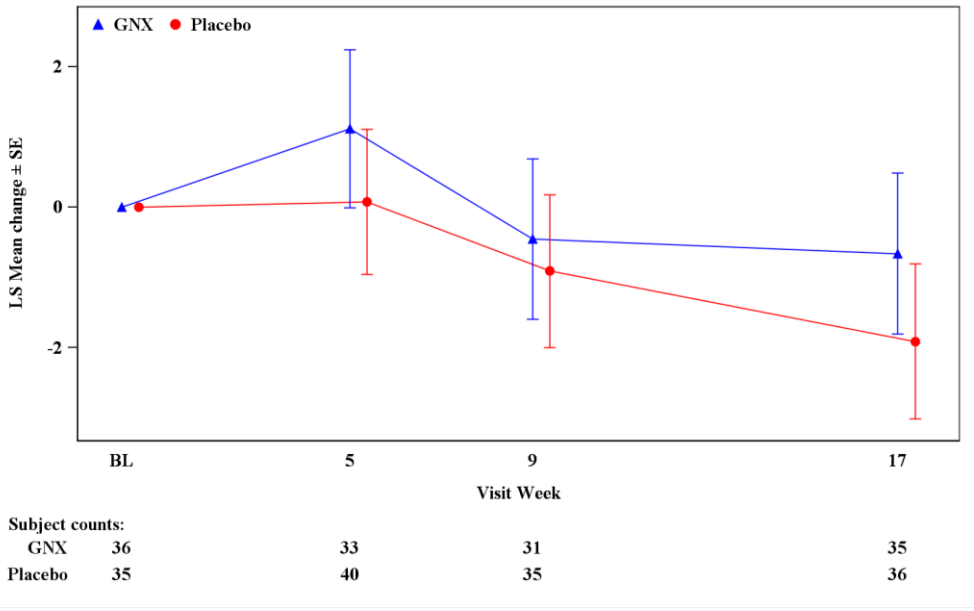
BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: Least Squares; SE: Standard Error

Abbildung 4-13: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 – Atmungsstörungen (MMRM)



BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: Least Squares; SE: Standard Error

Abbildung 4-14: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 – Tagesmüdigkeit (MMRM)



BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: Least Squares; SE: Standard Error

Abbildung 4-15: Ergebnisse für Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des CSHQ gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 – Gesamtscore (MMRM)

Bei Betrachtung der Analysen zur mittleren Änderung des CSHQ unter Berücksichtigung aller Werte im Studienverlauf (MMRM-Analyse) zeigte sich weder für den Gesamtscore noch für eine der Subskalen ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 17 (siehe Tabelle 4-41). Auch zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase lagen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 4-41 und Abbildung 4-7 ff.).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte bestätigen die Ergebnisse der MMRM-Analyse (siehe Anhang 4-G).

Der CSHQ-Fragebogen wurde auch während der OLE erhoben. Die Ergebnisse zeigen, dass das Schlafverhalten der mit Ganaxolon behandelten Patienten über die gesamte Dauer der OLE stabil blieb und in der Subskala „Parasomnien“ sowie im Gesamtscore eine leichte Verbesserung gegenüber Baseline langfristig aufrechterhalten werden konnte (siehe Anhang 4-G).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die

Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Mit der Studie Marigold liegt eine relevante RCT vor. Eine Metanalyse wurde nicht durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Marigold auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene umfassend in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Insgesamt ist somit für den Endpunkt Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.1.3.5 Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline

Studie	Operationalisierung
Marigold	In der Studie Marigold wurde der Fragebogen *Anxiety, Depression and Mood Scale* (ADAMS) zu Baseline und während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase jeweils zu Woche 5, Woche 9 und Woche 17 erhoben. Für Patienten, die nicht in die offene Extensionsphase übergingen oder die Studie vorzeitig abbrachen, wurden die Antworten des ADAMS-Fragebogens bei der Taper-Visite erfasst. Der ADAMS-Fragebogen ist eine Bewertungsskala zur Erfassung von Angstzuständen, Depressionen und Stimmungsschwankungen bei Menschen mit geistiger Behinderung. Der Fragebogen wurde von den Eltern oder Betreuern der Patienten ausgefüllt und basiert auf dem Verhalten der Patienten, welches abgefragt wird. Insgesamt umfasst die ADAMS 28 Fragen, die sich 5 Subskalen zuordnen lassen: 1. Manisches/hyperaktives Verhalten (Fragen 3, 4, 12, 17, 22) 2. Depressive Stimmung (Fragen 5, 9, 10, 14, 18, 23, 28) 3. Soziale Vermeidung (Fragen 2, 6, 13, 19, 21, 25, 27) 4. Allgemeine Angst (Fragen 1, 3, 7, 11, 15, 24, 26) 5. Obsessives/zwanghaftes Verhalten (Fragen 8, 16, 20) Jede Frage wird auf einer 4-Punkte-Likert-Skala wie folgt bewertet: „0 – das Verhalten ist nicht aufgetreten oder stellt kein Problem dar“, „1 – das Verhalten tritt gelegentlich auf oder stellt ein leichtes Problem dar“, „2 – das Verhalten tritt recht häufig auf oder stellt ein mittleres Problem dar“ und „3 – das Verhalten tritt häufig auf oder stellt ein schweres Problem dar“. Eine höhere Punktzahl in den Subskalen der ADAMS entspricht einem schlechteren Verhalten

Studie	Operationalisierung
	der Patienten. Die Auswertung der ADAMS umfasst den Anteil der Patienten in beiden Studienarmen mit Ansprechen in den Subskalen der ADAMS zu Woche 17. Ansprechen war definiert als eine bewertungsrelevante Verbesserung gegenüber Baseline um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Im Falle der ADAMS entspricht eine Reduktion um 15 % der Skalenspannweite einer bewertungsrelevanten Verbesserung. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden als RR, OR und RD dargestellt. Die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels Fishers exaktem Test überprüft. Ergänzend wurde die Veränderung der ADAMS im Studienverlauf betrachtet. Zu diesem Zweck wurde ein MMRM zu Woche 17 berechnet. Die MMRM-Analyse beruhte auf der Veränderung gegenüber Baseline über alle Erhebungszeitpunkte zu den Visiten bis Woche 17. In dem verwendeten Modell wurden die Behandlung, die Zeit und die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit als feste Effekte, der Ausgangswert als Kovariate und die Person als Zufallseffekt behandelt. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden als LS-MWD sowie der hieraus abgeleiteten SMD nach Hedges' g, jeweils mit 95-%-KI, dargestellt. Die mittlere Änderung der ADAMS zu den Erhebungszeitpunkten im Vergleich zu Baseline wurde für jede Subskala als Line-Plot dargestellt. Zusätzlich wurden die Werte des MMRM im Studienverlauf zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 berichtet. Fehlende Werte wurden gemäß SAP der Studie Marigold nicht ersetzt. Im SAP waren jedoch 2 Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Anfallsdaten während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase präspezifiziert. Im Dossier wurde die Methodik dieser präspezifizierten Sensitivitätsanalysen verwendet, um fehlende Werte zu den Erhebungszeitpunkten der ADAMS zu imputieren. In der ersten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte durch den Median der Werte aller verbleibenden Patienten im Placebo-Arm ersetzt. In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte durch den Median der 5 schlechtesten Werte aller verbleibenden Patienten im Placebo-Arm ersetzt. Beide Sensitivitätsanalysen wurden für die Analysen zum Endpunkt Veränderung der ADAMS gegenüber Baseline *post-hoc* durchgeführt und im Dossier oder in Anhang 4-G dargestellt. Die Analysen wurden auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt. **Darstellung der Ergebnisse:** • Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite gegenüber Baseline in den Subskalen der ADAMS zu Woche 17 (siehe Tabelle 4-44). • Mittlere Änderung in den Subskalen der ADAMS gegenüber Baseline im Studienverlauf zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 (MMRM) (siehe Tabelle 4-45 und Abbildung 4-16 ff.)
ADAMS: Anxiety, Depression, and Mood Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SAP: Statistischer Analyseplan; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Marigold	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie Marigold wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt Veränderung der ADAMS gegenüber Baseline wurde in der Studie Marigold verblindet ausgewertet. Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. In beiden Studienarmen waren zu jedem Zeitpunkt und für jeden Fragebogen mehr als 75 % der randomisierten Patienten in den Auswertungen eingeschlossen, wodurch alle Analysen eine hohe Qualität und Aussagesicherheit haben. Es wurden zudem Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte durchgeführt, um verzerrende Effekte durch fehlende Werte aufzudecken. Es liegen darüber hinaus keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der ADAMS gegenüber Baseline als niedrig einzustufen und es kann von einer hohen Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite gegenüber Baseline in den Subskalen der ADAMS zu Woche 17

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**			
Subskala	**N[(1)]**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**N[(1)]**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**RD[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**OR[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**RR[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**p-Wert[(4)]**
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17								
Manisches/hyperaktives Verhalten	41	20 (48,8)	45	7 (15,6)	33,20 [12,50; 52,20]	5,17 [1,88; 14,23]	3,14 [1,48; 6,64]	**0,0011**
Depressive Stimmung	41	8 (19,5)	46	4 (8,7)	10,80 [-10,20; 31,30]	2,55 [0,70; 9,19]	2,24 [0,73; 6,90]	0,2137
Soziale Vermeidung	39	8 (20,5)	44	9 (20,5)	0,10 [-21,40; 21,40]	1,00 [0,34; 2,92]	1,00 [0,43; 2,34]	1,0000
Allgemeine Angst	41	6 (14,6)	46	6 (13,0)	1,60 [-19,20; 22,50]	1,14 [0,34; 3,87]	1,12 [0,39; 3,21]	1,0000
Obsessives/zwanghaftes Verhalten	40	12 (30,0)	45	10 (22,2)	7,80 [-13,80; 28,70]	1,50 [0,57; 3,98]	1,35 [0,66; 2,78]	0,4636
Sensitivitätsanalyse mit Imputation fehlender Werte: Median aller Werte im Placebo-Arm								
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17								
Manisches/hyperaktives Verhalten	50	23 (46,0)	51	10 (19,6)	26,40 [6,40; 43,70]	3,49 [1,44; 8,48]	2,35 [1,25; 4,41]	**0,0059**
Depressive Stimmung	50	9 (18,0)	51	7 (13,7)	4,30 [-15,40; 23,10]	1,38 [0,47; 4,04]	1,31 [0,53; 3,25]	0,5962
Soziale Vermeidung	50	10 (20,0)	51	9 (17,6)	2,40 [-17,40; 21,20]	1,17 [0,43; 3,17]	1,13 [0,50; 2,55]	0,8036
Allgemeine Angst	50	6 (12,0)	51	9 (17,6)	-5,60 [-25,00; 13,50]	0,64 [0,21; 1,94]	0,68 [0,26; 1,77]	0,5773

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**			
Subskala	**N[(1)]**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**N[(1)]**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**RD[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**OR[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**RR[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**p-Wert[(4)]**
Obsessives/zwanghaftes Verhalten	50	18 (36,0)	51	15 (29,4)	6,60 [-13,50; 25,00]	1,35 [0,59; 3,11]	1,22 [0,70; 2,15]	0,5290
Sensitivitätsanalyse mit Imputation fehlender Werte: Median der 5 höchsten Werte im Placebo-Arm								
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17								
Manisches/hyperaktives Verhalten	50	21 (42,0)	51	8 (15,7)	26,30 [6,40; 43,70]	3,89 [1,52; 9,97]	2,68 [1,31; 5,47]	**0,0043**
Depressive Stimmung	50	9 (18,0)	51	5 (9,8)	8,20 [-11,50; 26,90]	2,02 [0,63; 6,52]	1,84 [0,66; 5,10]	0,2632
Soziale Vermeidung	50	10 (20,0)	51	10 (19,6)	0,40 [-19,30; 19,30]	1,03 [0,39; 2,73]	1,02 [0,47; 2,24]	1,0000
Allgemeine Angst	50	7 (14,0)	51	7 (13,7)	0,30 [-19,30; 19,30]	1,02 [0,33; 3,16]	1,02 [0,39; 2,70]	1,0000
Obsessives/zwanghaftes Verhalten	50	13 (26,0)	51	11 (21,6)	4,40 [-15,40; 23,10]	1,28 [0,51; 3,20]	1,21 [0,60; 2,43]	0,6458

Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population.
(1) Anzahl der Patienten in der Auswertung.
(2) RD, OR und RR berechnet anhand von Einträgen in einer Vierfeldertafel.
(3) KIs berechnet mit der Wald-Methode.
(4) p-Wert berechnet mit dem exakten Fisher-Test.
ADAMS: Anxiety, Depression, and Mood Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio

In der Subskala “Manisches/hyperaktives Verhalten” lag ein deutlicher und signifikanter Vorteil für Ganaxolon-behandelte Patienten gegenüber Placebo-behandelten Patienten zu Woche 17 der doppelblinden Behandlungsphase vor. Unter der Behandlung mit Ganaxolon erreichten 48,8 % der Patienten eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite, während es im Placebo-Arm lediglich 15,6 % waren (siehe Tabelle 4-44). Dieser Vorteil zugunsten von Ganaxolon war statistisch signifikant mit einem Relativen Risiko, das bei 3,14 (95-%-KI:

[1,48; 6,64]) lag. Zudem zeichnete sich ein numerischer Vorteil für Ganaxolon gegenüber der Behandlung mit Placebo in den Subskalen „Depressive Stimmung“ und „Obsessives/zwanghaftes Verhalten“ ab.

Die Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse und bestätigen damit deren Robustheit (siehe Tabelle 4-44).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung in den Subskalen der ADAMS gegenüber Baseline im Studienverlauf zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 (MMRM)

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**	
	N[1]	**LS-MW (SE)[2]**	**N[1]**	**LS-MW (SE)[2]**	**Mittlere Differenz[3] [95-%-KI]; p-Wert[4]**	**SMD nach Hedges' g [95-%-KI]**
Mittlere Änderung der ADAMS gegenüber Baseline zu Woche 5 (MMRM-Analyse)						
Manisches/hyperaktives Verhalten	45	-1,4 (0,44)	47	-0,8 (0,44)	-0,56 [-1,792; 0,677]; 0,3741	-0,29 [-0,703; 0,124]
Depressive Stimmung	45	0,3 (0,47)	48	-0,5 (0,46)	0,77 [-0,521; 2,061]; 0,2406	0,06 [-0,35; 0,468]
Soziale Vermeidung	45	-1,2 (0,53)	47	-0,3 (0,51)	-0,85 [-2,302; 0,607]; 0,2516	-0,38 [-0,799; 0,035]
Allgemeine Angst	45	-1,2 (0,37)	48	-0,6 (0,36)	-0,66 [-1,680; 0,352]; 0,1990	-0,23 [-0,637; 0,183]
Obsessives/zwanghaftes Verhalten	45	-1,0 (0,22)	47	-0,2 (0,22)	-0,81 [-1,426, -0,188] **0,0109**	-0,51 [-0,927, -0,092]

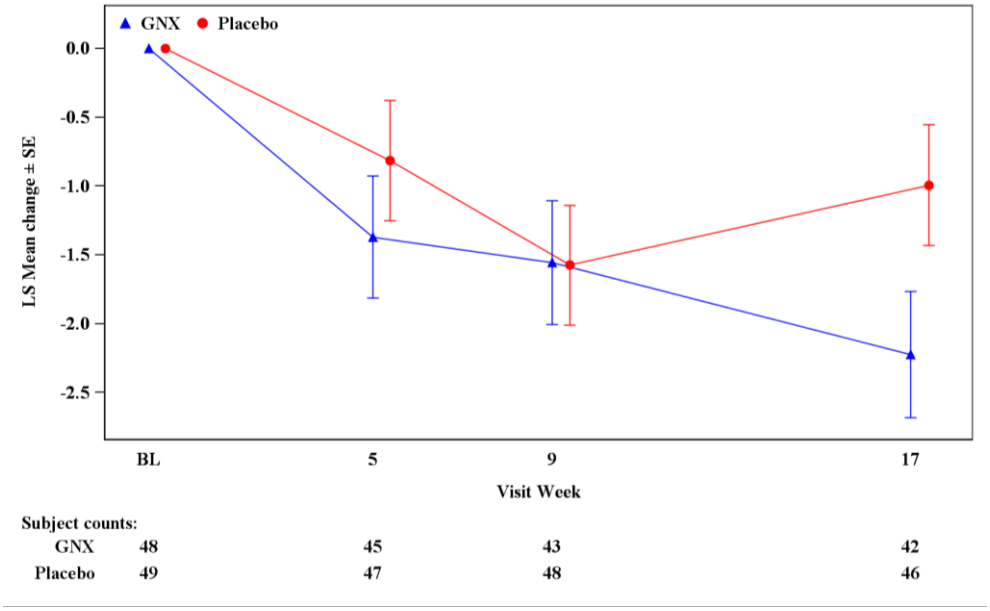
Studie Marigold	Ganaxolon (N=50)		Placebo (N=51)		Ganaxolon vs. Placebo	
	N[(1)]	LS-MW (SE)[(2)]	N[(1)]	LS-MW (SE)[(2)]	Mittlere Differenz[(3)] [95-%-KI]; p-Wert[(4)]	SMD nach Hedges' g [95-%-KI]
Mittlere Änderung des ADAMS gegenüber Baseline zu Woche 9 (MMRM-Analyse)						
Manisches/hyperaktives Verhalten	43	-1,6 (0,45)	48	-1,6 (0,43)	0,02 [-1,222; 1,258]; 0,9773	-0,12 [-0,532; 0,296]
Depressive Stimmung	43	-0,1 (0,47)	48	-1,5 (0,46)	1,42 [0,119; 2,724]; **0,0327**	0,23 [-0,181; 0,649]
Soziale Vermeidung	43	-1,6 (0,53)	48	-1,2 (0,51)	-0,39 [-1,850; 1,060]; 0,5929	-0,23 [-0,647; 0,183]
Allgemeine Angst	43	-1,5 (0,38)	48	-0,9 (0,36)	-0,57 [-1,596; 0,455]; 0,2742	-0,16 [-0,572; 0,257]
Obsessives/zwanghaftes Verhalten	43	-1,0 (0,23)	48	-0,5 (0,22)	-0,53 [-1.149, 0.094] 0,0957	-0,29 [-0,702, 0,130]
Mittlere Änderung der ADAMS gegenüber Baseline zu Woche 17 (MMRM-Analyse)						
Manisches/hyperaktives Verhalten	42	-2,2 (0,46)	46	-1,0 (0,44)	-1,23 [-2,491; 0,026]; 0,0550	-0,60 [-1,032; -0,167]
Depressive Stimmung	42	0,0 (0,48)	47	-1,0 (0,46)	0,96 [-0,364; 2,275]; 0,1549	0,02 [-0,399; 0,443]
Soziale Vermeidung	41	-0,8 (0,55)	45	-0,9 (0,52)	0,14 [-1,361; 1,635]; 0,8572	-0,11 [-0,54; 0,322]

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**	
	N[(1)]	**LS-MW (SE)[(2)]**	**N[(1)]**	**LS-MW (SE)[(2)]**	**Mittlere Differenz[(3)] [95-%-KI]; p-Wert[(4)]**	**SMD nach Hedges' g [95-%-KI]**
Allgemeine Angst	42	-1,5 (0,38)	47	-1,4 (0,36)	-0,10 [-1,137; 0,943]; 0,8544	0,00 [-0,422; 0,42]
Obsessives/zwanghaftes Verhalten	41	-1,1 (0,23)	46	-0,5 (0,22)	-0,55 [-1,184; 0,079]; 0,0862	-0,39 [-0,821; 0,039]

Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population.

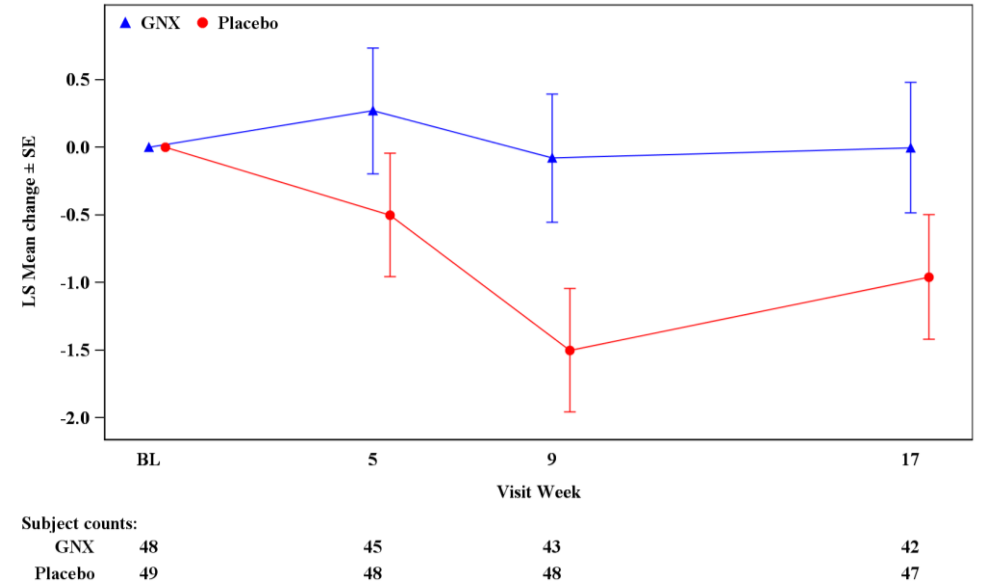
(1) Anzahl der Patienten in der Auswertung.
(2) Mittlere Änderung zum Erhebungszeitpunkt nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS-MW).
(3) Mittelwertdifferenz basierend auf der mittleren Änderung zum Erhebungszeitpunkt (LS-MWD).
(4) MMRM-Modell: Im verwendeten Modell wurden Behandlung, Zeit und Behandlungs-Zeit-Interaktion als feste Effekte behandelt; der Patient war als Zufallseffekt definiert.

ADAMS: Anxiety, Depression, and Mood Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standard Error; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz



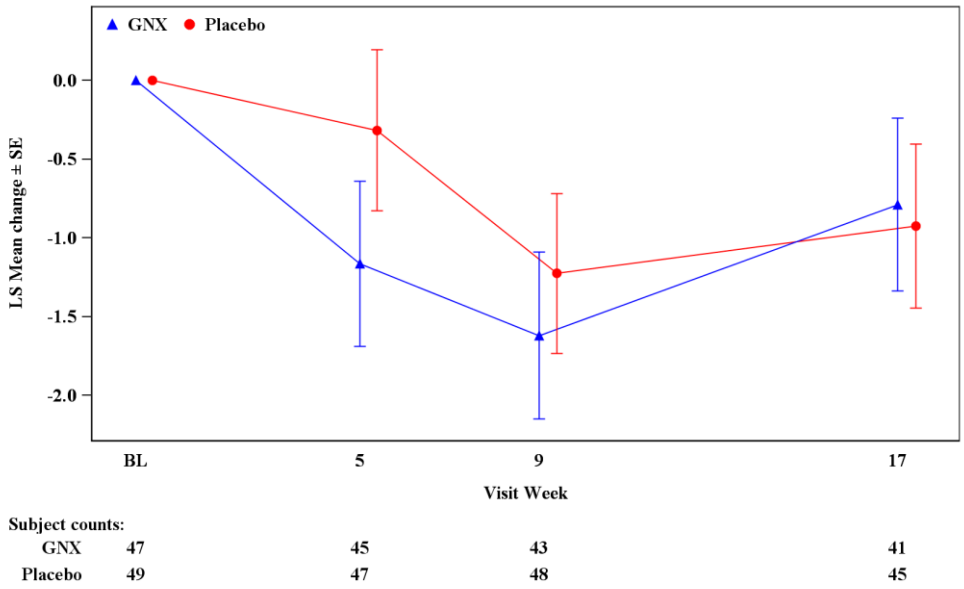
BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: *least square*; SE: *standard error*

Abbildung 4-16: Ergebnisse für Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung der ADAMS gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Manisches/hyperaktives Verhalten (MMRM)



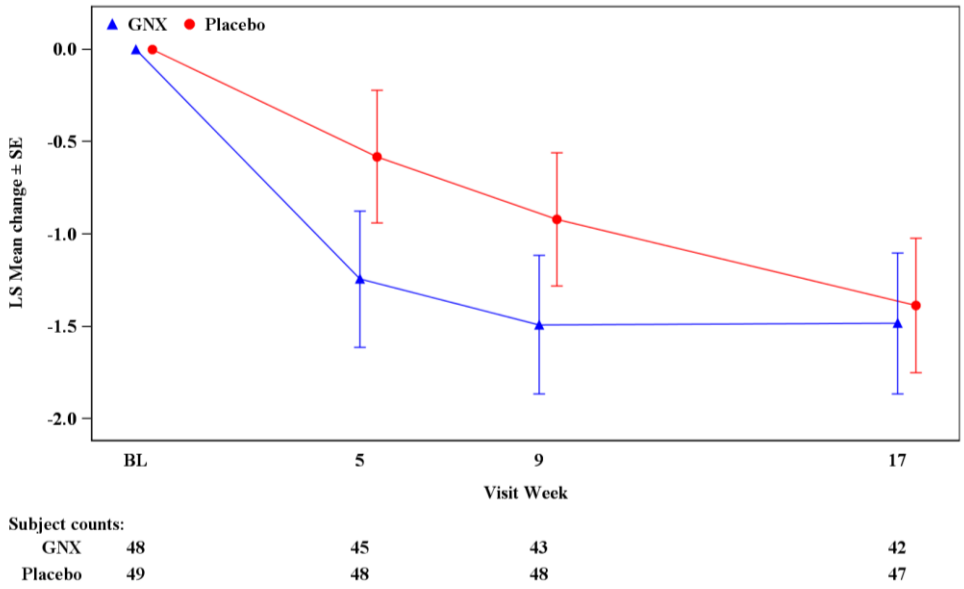
BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: *least square*; SE: *standard error*

Abbildung 4-17: Ergebnisse für Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung der ADAMS gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Depressive Stimmung (MMRM)



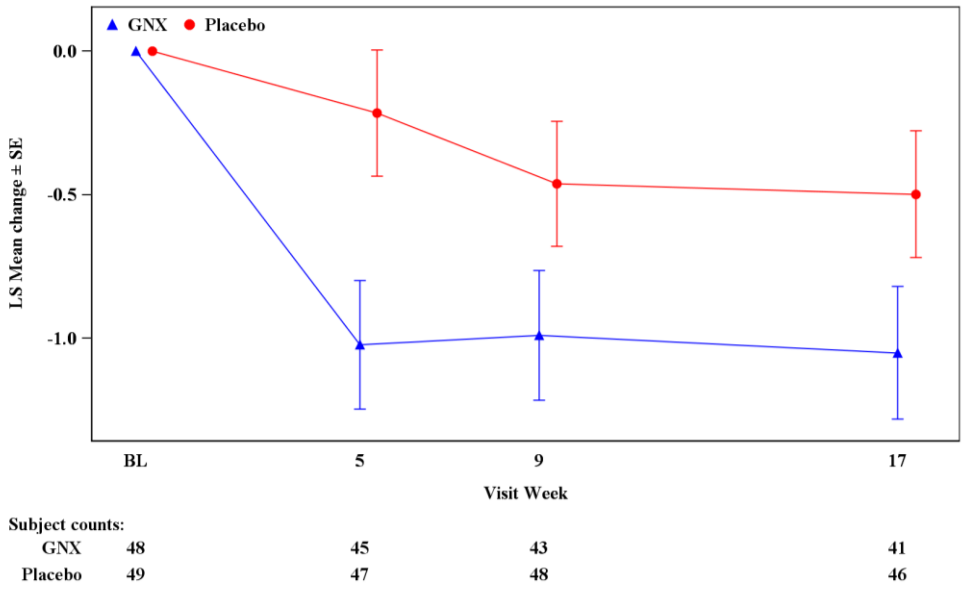
BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: *least square*; SE: *standard error*

Abbildung 4-18: Ergebnisse für Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung der ADAMS gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Soziale Vermeidung (MMRM)



BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: *least square*; SE: *standard error*

Abbildung 4-19: Ergebnisse für Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung der ADAMS gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Allgemeine Angst (MMRM)



BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: *least square*; SE: *standard error*

Abbildung 4-20: Ergebnisse für Veränderung des ADAMS gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung der ADAMS gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Obsessives/zwanghaftes Verhalten (MMRM)

Die Ergebnisse zur mittleren Änderung unter Berücksichtigung aller Werte im Studienverlauf im Rahmen einer MMRM-Analyse stützen die Ergebnisse der Responderanalysen. Es zeigte sich ein Vorteil zugunsten von Ganaxolon in der Subskala „Manisches/hyperaktives Verhalten“ (Hedges’ g [95-%-KI]: -0,60 [-1,032; -0,167]) und ein numerischer Vorteil in der Subskala „Obsessives/zwanghaftes Verhalten“ zu Woche 17 (siehe Tabelle 4-45).

Bei Betrachtung der mittleren Änderung des ADAMS-Fragebogens zu den einzelnen Erhebungszeiten wird ersichtlich, dass Ganaxolon-behandelte Patienten bereits eine deutliche Verbesserung in der Subskala „Obsessives/zwanghaftes Verhalten“ gegenüber Placebo zu Woche 5 (Hedges’ g [95-%-KI]: -0,51 [-0,927; -0,092]) und Woche 9 erfuhren (siehe Tabelle 4-45 und Abbildung 4-20). Dieser Vorteil bestätigte sich jedoch nicht im Rahmen der Sensitivitätsanalyse zur Imputation fehlender Werte (siehe Anhang 4-G). Es zeigte sich zudem ein Vorteil von Ganaxolon in der Subskala „Depressive Stimmung“ zu Woche 9, der in beiden Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte bestätigt wurde, jedoch zu Woche 17 der doppelbinden Behandlungsphase nicht vorlag.

In allen weiteren Subskalen der ADAMS sowie im Gesamtscore traten darüber hinaus keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen im Rahmen der MMRM-Analyse auf (siehe Tabelle 4-45 und Abbildung 4-17 ff.).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte bestätigen die Ergebnisse der MMRM-Analyse, bis auf die oben beschriebene Ausnahme (siehe Anhang 4-G).

Die ADAMS wurde auch während der OLE erhoben. Die Ergebnisse zeigen, dass leichte Verbesserungen im Vergleich zu Baseline in allen Subskalen erreicht wurden, mit Ausnahme der Subskala „Obsessives/zwanghaftes Verhalten“. Der positive Behandlungseffekt von Ganaxolon blieb über die gesamte Dauer der OLE bestehen blieben und deutet somit auf eine anhaltende Stabilität der Behandlungseffekte hin (siehe Anhang 4-G).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Mit der Studie Marigold liegt eine relevante RCT vor. Eine Metanalyse wurde nicht durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Marigold auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene umfassend in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Insgesamt ist somit für den Endpunkt Veränderung der ADAMS gegenüber Baseline eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.1.3.6 Lebensqualität gemäß dem *Quality of Life Inventory-Disability* (QI-Disability)-Fragebogen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen

Studie	Operationalisierung
Marigold	In der Studie Marigold wurde die Lebensqualität anhand des QI-Disability-Fragebogens erhoben. Der QI-Disability wurde zu Baseline (Zeitpunkt der Randomisierung) und während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase jeweils zu Woche 5, Woche 9 und Woche 17 erfasst. Für Patienten, die nicht in die offene Extensionsphase übergingen oder die Studie vorzeitig abbrachen, wurden die Antworten des QI-Disability-

Studie	Operationalisierung
	Fragebogens bei der Taper-Visite erhoben. Der QI-Disability ist ein Instrument, das zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern mit geistigen Behinderungen entwickelt wurde und wird von den Eltern oder Betreuern der Patienten ausgefüllt. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 32 Items, die sich den folgenden 6 Domänen zuordnen lassen: • Körperliche Gesundheit (Items 1–4) • Positive Gefühle (Items 5–8) • Negative Emotionen (Items 9–15) • Soziale Interaktion (Items 16–22) • Freizeit und Außenbereich (Items 23–27) • Selbstständigkeit (Items 28–32) Die Items sind in 5-Punkt-Skalen gegliedert, die zwischen 1 für „nie“, 2 für „selten“, 3 für „manchmal“, 4 für „oft“ und 5 für „sehr oft“ variieren. Die Werte der Items werden transformiert (25 × [Rohwert -1]) und anschließend über die Items der einzelnen Domänen sowie über alle Items (Gesamtscore) gemittelt. Zu diesem Zweck werden die Items der Domäne „negative Emotionen“ zunächst umgekehrt (6-Rohwert). Höhere Punktzahlen in den Subskalen und dem Gesamtscore des QI-Disability entsprechen einer höheren Lebensqualität der Patienten. Die Auswertung des QI-Disability umfasst den Anteil der Patienten in beiden Studienarmen mit Ansprechen in den Domänen des QI-Disability zu Woche 17. Ansprechen war definiert als eine bewertungsrelevante Verbesserung gegenüber Baseline um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Im Falle des QI-Disability entspricht eine Zunahme um 15 % der Skalenspannweite einer bewertungsrelevanten Verbesserung. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden als RR, OR und RD dargestellt. Die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels Fishers exaktem Test überprüft. Ergänzend wurde die Veränderung des QI-Disability im Studienverlauf betrachtet. Zu diesem Zweck wurde ein MMRM zu Woche 17 berechnet. Die MMRM-Analyse beruhte auf der Veränderung gegenüber Baseline über alle Erhebungszeitpunkte zu den Visiten bis Woche 17. In dem verwendeten Modell wurden die Behandlung, die Zeit und die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit als feste Effekte, der Ausgangswert als Kovariate und die Person als Zufallseffekt behandelt. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden als LS-MWD sowie der hieraus abgeleiteten SMD nach Hedges’ g jeweils mit 95-%-KI dargestellt. Die mittlere Änderung des QI-Disability zu den Erhebungszeitpunkten im Vergleich zur Baseline wurde für jede Domäne sowie für den Gesamtscore als Line-Plot dargestellt. Zusätzlich wurden die Werte des MMRM im Studienverlauf zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 berichtet. Fehlende Werte wurden gemäß SAP der Studie Marigold nicht ersetzt. Im SAP waren jedoch 2 Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Anfallsdaten während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase präspezifiziert. Im Dossier wurde die Methodik dieser präspezifizierten Sensitivitätsanalysen verwendet, um fehlende Werte zu den Erhebungszeitpunkten des QI-Disability zu imputieren. In der ersten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte durch den Median der Werte aller verbleibenden Patienten im Placebo-Arm ersetzt. In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte durch den Median der 5 schlechtesten Werte aller verbleibenden Patienten im Placebo-Arm ersetzt. Beide Sensitivitätsanalysen wurden für die Analysen zum Endpunkt Veränderung des QI-Disability gegenüber Baseline *post-hoc* durchgeführt und im Dossier oder in Anhang 4-G dargestellt. Die Analysen wurden auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt. **Darstellung der Ergebnisse:**

Studie	Operationalisierung
	• Anzahl der Patienten mit einer bewertungsrelevanten Veränderung des QI-Disability gegenüber Baseline um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17 (siehe Tabelle 4-48) • Mittlere Änderung in den Domänen und dem Gesamtscore des QI-Disability gegenüber Baseline im Studienverlauf zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 (MMRM) (siehe Tabelle 4-49 und Abbildung 4-21 ff.)
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; QI-Disability: Quality of Life Inventory-Disability; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SAP: Statistischer Analyseplan; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Marigold	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie Marigold wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen wurde in der Studie Marigold verblindet ausgewertet. Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. In beiden Studienarmen waren zu jedem Zeitpunkt und für jede Domäne mehr als 80 % der randomisierten Patienten in den Auswertungen eingeschlossen, wodurch alle Analysen eine hohe Qualität und Aussagesicherheit haben. Es wurden zudem Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte durchgeführt, um verzerrende Effekte durch fehlende Werte aufzudecken. Es liegen darüber

hinaus keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen als niedrig einzustufen und es kann von einer hohen Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit einer bewertungsrelevanten Veränderung des QI-Disability um mindestens 15 % der Skalenspannweite gegenüber Baseline zu Woche 17

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**			
Domäne	**N[1]**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**N[1]**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**RD[2] [95-%-KI][3]**	**OR[2] [95-%-KI][3]**	**RR[2] [95-%-KI][3]**	**p-Wert[4]**
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17								
Körperliche Gesundheit	44	18 (40,9)	46	20 (43,5)	-2,60 [-23,50; 18,00]	0,90 [0,39; 2,06]	0,94 [0,58; 1,52]	0,8338
Positive Gefühle	42	18 (42,9)	46	15 (32,6)	10,20 [-10,90; 30,60]	1,53 [0,65; 3,62]	1,3 [0,77; 2,22]	0,3809
Negative Emotionen	43	17 (39,5)	45	22 (48,9)	-9,40 [-30,20; 11,70]	0,69 [0,30; 1,59]	0,81 [0,51; 1,30]	0,3993
Soziale Interaktion	43	18 (41,9)	44	15 (34,1)	7,80 [-14,00; 28,00]	1,38 [0,59; 3,26]	1,22 [0,72; 2,08]	0,5116
Freizeit und Außenbereich	43	21 (48,8)	44	14 (31,8)	17,00 [-4,90; 37,00]	2,01 [0,85; 4,75]	1,52 [0,90; 2,55]	0,1286
Selbstständigkeit	43	24 (55,8)	45	14 (31,1)	24,70 [3,20; 44,20]	2,73 [1,15; 6,45]	1,77 [1,07; 2,92]	**0,0308**
Gesamtscore	42	4 (9,5)	43	3 (7,0)	2,50 [-18,70; 23,30]	1,35 [0,31; 5,85]	1,32 [0,35; 4,99]	0,7130
Sensitivitätsanalyse mit Imputation fehlender Werte: Median aller Werte im Placebo-Arm								
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17								
Körperliche Gesundheit	50	21 (42,0)	51	22 (43,1)	-1,10 [-21,10; 18,30]	0,95 [0,43; 2,10]	0,97 [0,62; 1,53]	1,0000
Positive Gefühle	50	21 (42,0)	51	17 (33,3)	8,70 [-11,50; 27,40]	1,45 [0,64; 3,25]	1,26 [0,76; 2,09]	0,4153

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**			
Domäne	**N[(1)]**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**N[(1)]**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**RD[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**OR[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**RR[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**p-Wert[(4)]**
Negative Emotionen	50	21 (42,0)	51	25 (49,0)	-7,00 [-26,80; 12,80]	0,75 [0,34; 1,65]	0,86 [0,56; 1,32]	0,5508
Soziale Interaktion	50	21 (42,0)	51	16 (31,4)	10,60 [-9,60; 29,20]	1,58 [0,07; 3,58]	1,34 [0,80; 2,25]	0,3059
Freizeit und Außenbereich	50	24 (48,0)	51	16 (31,4)	16,60 [-3,60; 35,20]	2,02 [0,90; 4,54]	1,53 [0,93; 2,52]	0,1057
Selbstständigkeit	50	28 (56,0)	51	16 (31,4)	24,60 [4,50; 42,90]	2,78 [1,23; 6,28]	1,79 [1,11; 2,87]	**0,0163**
Gesamtscore	50	5 (10,0)	51	3 (5,9)	4,10 [-15,40; 23,10]	1,78 [0,40; 7,87]	1,70 [0,43; 6,74]	0,4874
Sensitivitätsanalyse mit Imputation fehlender Werte: Median der 5 höchsten Werte im Placebo-Arm								
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17								
Körperliche Gesundheit	50	19 (38,0)	51	21 (41,2)	-3,20 [-23,10; 16,10]	0,88 [0,39; 1,95]	0,92 [0,57; 1,50]	0,8394
Positive Gefühle	50	19 (38,0)	51	16 (31,4)	6,60 [-13,50; 25,10]	1,34 [0,59; 3,05]	1,21 [0,71; 2,08]	0,5345
Negative Emotionen	50	17 (34,0)	51	23 (45,1)	-11,10 [-30,70; 8,20]	0,63 [0,28; 1,40]	0,75 [0,46; 1,23]	0,3106
Soziale Interaktion	50	18 (36,0)	51	17 (33,3)	2,70 [-17,40; 21,30]	1,13 [0,50; 2,55]	1,08 [0,63; 1,85]	0,8360
Freizeit und Außenbereich	50	21 (42,0)	51	16 (31,4)	10,60 [-9,60; 29,20]	1,58 [0,70; 3,58]	1,34 [0,80; 2,25]	0,3059
Selbstständigkeit	50	24 (48,0)	51	15 (29,4)	18,60 [-1,60; 36,90]	2,22 [0,98; 5,02]	1,63 [0,98; 2,73]	0,0674

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**			
Domäne	**N[(1)]**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**N[(1)]**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**RD[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**OR[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**RR[(2)] [95-%-KI][(3)]**	**p-Wert[(4)]**
Gesamtscore	50	4 (8,0)	51	5 (9,8)	-1,80 [-21,20; 17,40]	0,80 [0,20; 3,17]	0,82 [0,23; 2,86]	1,0000

Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population.
(1) Anzahl der Patienten in der Auswertung.
(2) RD, OR und RR berechnet anhand von Einträgen in einer Vierfeldertafel.
(3) KIs berechnet mit der Wald-Methode.
(4) p-Wert berechnet mit dem exakten Fisher-Test.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; QI-Disability: Quality of Life Inventory-Disability; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio

Für den Endpunkt Lebensqualität, erfasst mit dem QI-Disability-Fragebogen, lag zu Woche 17 ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Baseline zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ganaxolon in der Domäne „Selbstständigkeit“ vor. Unter Ganaxolon erfuhren 19 Patienten (48,7 %) eine deutliche Verbesserung, während unter Placebo lediglich 8 Patienten (20,5 %) ansprachen. Entsprechend zeigte sich im Behandlungsvergleich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ganaxolon gegenüber Placebo (p = **0,0308**) (siehe Tabelle 4-48). Das Relative Risiko lag bei 1,77 (95-%-KI: [1,07; 2,92]). Dieser Vorteil bestätigte sich in einer der Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte. Wurden fehlende Werte durch den Median der 5 höchsten Werte aus dem Placebo-Arm ersetzt, lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 4-48).

Für alle weiteren Domänen des QI-Disability sowie für den Gesamtscore lagen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 4-48).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse, bis auf die oben beschriebene Ausnahme (siehe Tabelle 4-48).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung in den Domänen und dem Gesamtscore des QI-Disability gegenüber Baseline im Studienverlauf zu den Erhebungszeitpunkten in Woche 1–17 (MMRM)

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**	
	N[(1)]	**LS-MW (SE)[(2)]**	**N[(1)]**	**LS-MW (SE)[(2)]**	**Mittlere Differenz[(3)] [95-%-KI]; p-Wert[(4)]**	**SMD nach Hedges' g [95-%-KI]**
Mittlere Änderung des QI-Disability gegenüber Baseline zu Woche 5 (MMRM-Analyse)						
Körperliche Gesundheit	47	-4,2 (2,23)	48	0,4 (2,23)	-4,64 [-10,855; 1,576]; 0,1425	-0,26 [-0,664; 0,148]
Positive Gefühle	46	-2,4 (2,38)	48	-0,8 (2,35)	-1,52 [-8,129; 5,091]; 0,6508	-0,03 [-0,434; 0,379]
Negative Emotionen	46	2,1 (1,54)	47	4,4 (1,54)	-2,26 [-6,555; 2,039]; 0,3015	-0,23 [-0,642; 0,178]
Soziale Interaktion	46	2,8 (2,57)	48	1,5 (2,57)	1,34 [-5,826; 8,509]; 0,7122	0,03 [-0,375; 0,442]
Freizeit und Außenbereich	46	0,6 (2,90)	48	0 (2,90)	0,61 [-7,500; 8,716]; 0,8825	-0,02 [-0,432; 0,386]
Selbstständigkeit	47	-0,7 (2,37)	48	0,4 (2,37)	-1,11 [-7,733; 5,507]; 0,7404	0 [-0,404; 0,404]
Gesamtscore	46	0,3 (1,48)	47	1,6 (1,49)	-1,35 [-5,494; 2,799]; 0,5218	-0,15 [-0,563; 0,26]

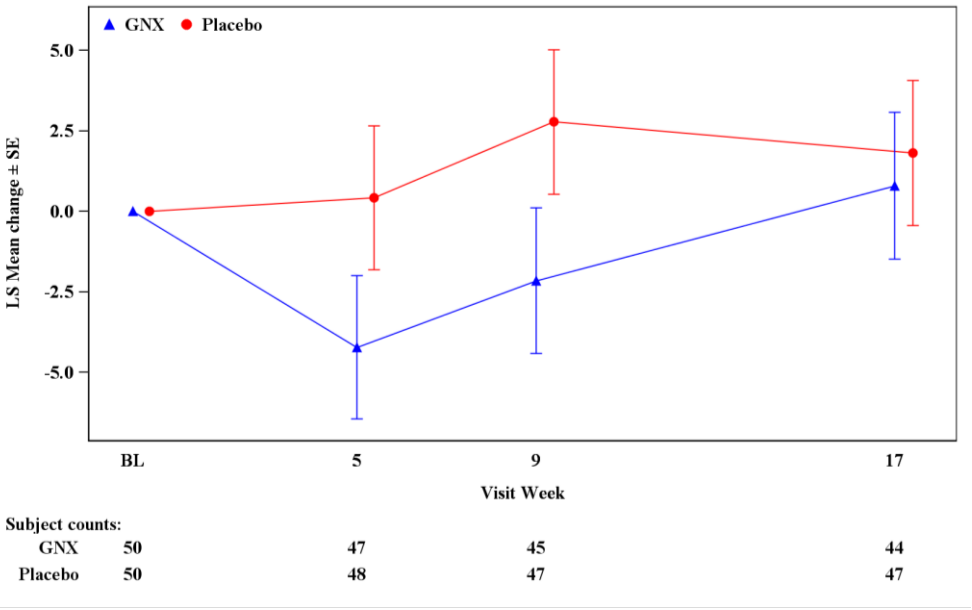
Studie Marigold	Ganaxolon (N=50)		Placebo (N=51)		Ganaxolon vs. Placebo	
	N[1]	LS-MW (SE)[2]	N[1]	LS-MW (SE)[2]	Mittlere Differenz[3] [95-%-KI]; p-Wert[4]	SMD nach Hedges' g [95-%-KI]
Mittlere Änderung des QI-Disability gegenüber Baseline zu Woche 9 (MMRM-Analyse)						
Körperliche Gesundheit	45	-2,2 (2,26)	47	2,8 (2,24)	-4,93 [-11,217; 1,356]; 0,1235	-0,26 [-0,669; 0,156]
Positive Gefühle	44	2 (2,42)	48	1,4 (2,35)	0,53 [-6,127; 7,196]; 0,8743	0,08 [-0,329; 0,494]
Negative Emotionen	44	6 (1,57)	48	4,7 (1,53)	1,33 [-2,993; 5,647]; 0,5455	0,08 [-0,335; 0,488]
Soziale Interaktion	44	6,9 (2,60)	47	2,6 (2,58)	4,28 [-2,960; 11,527]; 0,2446	0,16 [-0,255; 0,577]
Freizeit und Außenbereich	44	4,6 (2,94)	47	5,7 (2,92)	-1,12 [-9,314; 7,069]; 0,7871	-0,1 [-0,515; 0,316]
Selbstständigkeit	44	7,6 (2,42)	45	3,5 (2,42)	4,06 [-2,702; 10,822]; 0,2377	0,24 [-0,182; 0,657]
Gesamtscore	44	4,7 (1,50)	44	3,7 (1,52)	1,01 [-3,217; 5,230]; 0,6385	0,06 [-0,364; 0,482]
Mittlere Änderung des QI-Disability gegenüber Baseline zu Woche 17 (MMRM-Analyse)						
Körperliche Gesundheit	44	0,8 (2,28)	47	1,8 (2,24)	-1,02 [-7,333; 5,288]; 0,7496	0,00 [-0,417; 0,41]

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**	
	N[(1)]	**LS-MW (SE)[(2)]**	**N[(1)]**	**LS-MW (SE)[(2)]**	**Mittlere Differenz[(3)] [95-%-KI]; p-Wert[(4)]**	**SMD nach Hedges' g [95-%-KI]**
Positive Gefühle	42	-0,8 (2,45)	47	-0,6 (2,37)	-0,25 [-6,989; 6,490]; 0,9419	0,14 [-0,279; 0,559]
Negative Emotionen	43	4,9 (1,59)	46	4,6 (1,55)	0,23 [-4,145; 4,613]; 0,9163	-0,04 [-0,457; 0,379]
Soziale Interaktion	43	5,0 (2,62)	46	0,5 (2,60)	4,51 [-2,778; 11,807]; 0,2234	0,18 [-0,241; 0,601]
Freizeit und Außenbereich	43	3,7 (2,96)	46	0,8 (2,94)	2,85 [-5,391; 11,097]; 0,4954	0,17 [-0,255; 0,587]
Selbstständigkeit	43	4,5 (2,44)	46	0,6 (2,41)	3,92 [-2,851; 10,688]; 0,2549	0,27 [-0,149; 0,691]
Gesamtscore	42	3,7 (1,52)	45	1,7 (1,51)	1,95 [-2,283; 6,191]; 0,3640	0,22 [-0,211; 0,642]

Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population.

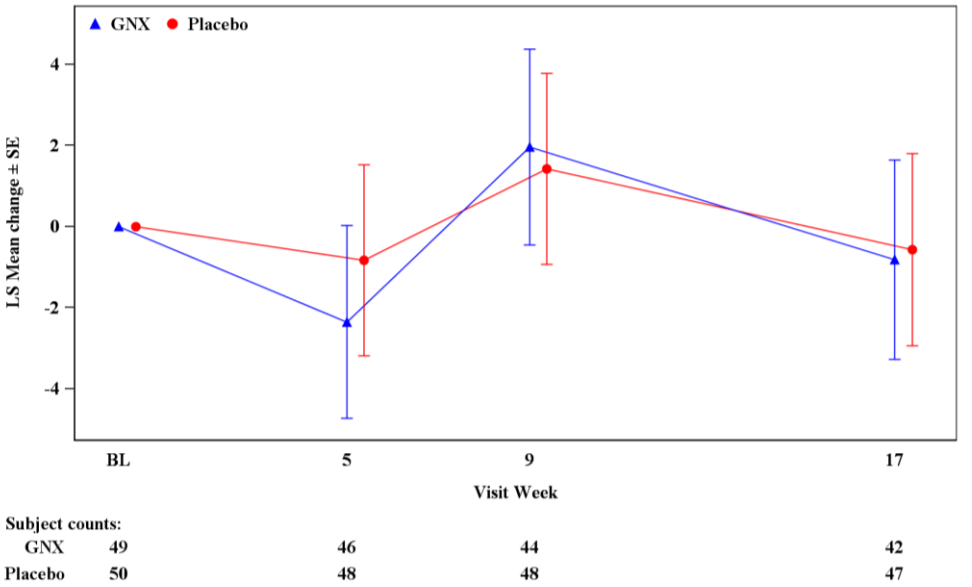
(1) Anzahl der Patienten in der Auswertung.
(2) Mittlere Änderung zum Erhebungszeitpunkt nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS-MW).
(3) Mittelwertdifferenz basierend auf der mittleren Änderung zum Erhebungszeitpunkt (LS-MWD).
(4) MMRM-Modell: Im verwendeten Modell wurden Behandlung, Zeit und Behandlungs-Zeit-Interaktion als feste Effekte behandelt; der Patient war als Zufallseffekt definiert.

ITT: *Intent to treat*; KI: Konfidenzintervall; LS: *least-square*; MW: Mittelwert; QI-Disability: *Quality of Life Inventory-Disability*; SE: *standard error*; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz



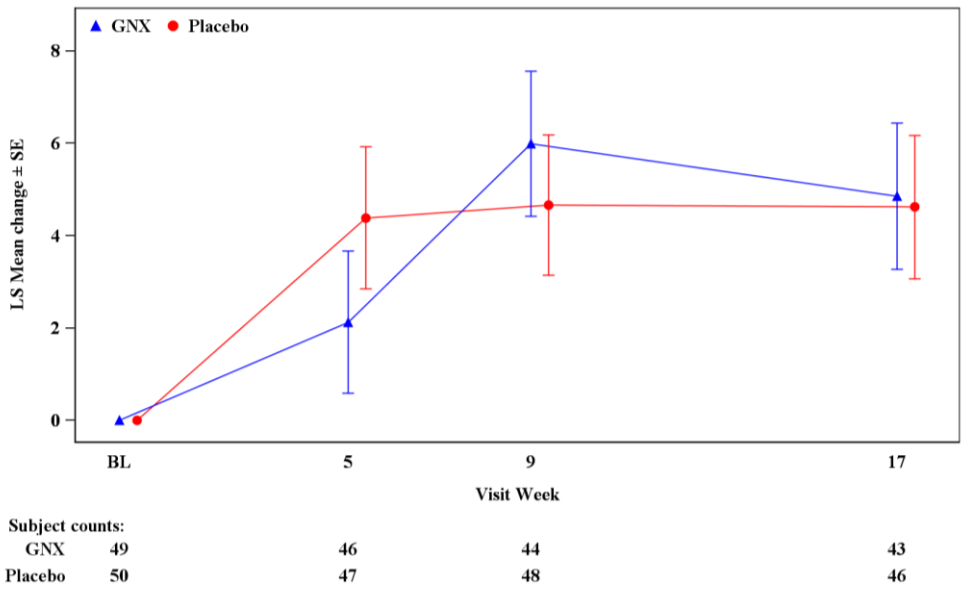
BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: *least square*; SE: *standard error*

Abbildung 4-21: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des QI-Disability gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Körperliche Gesundheit (MMRM)



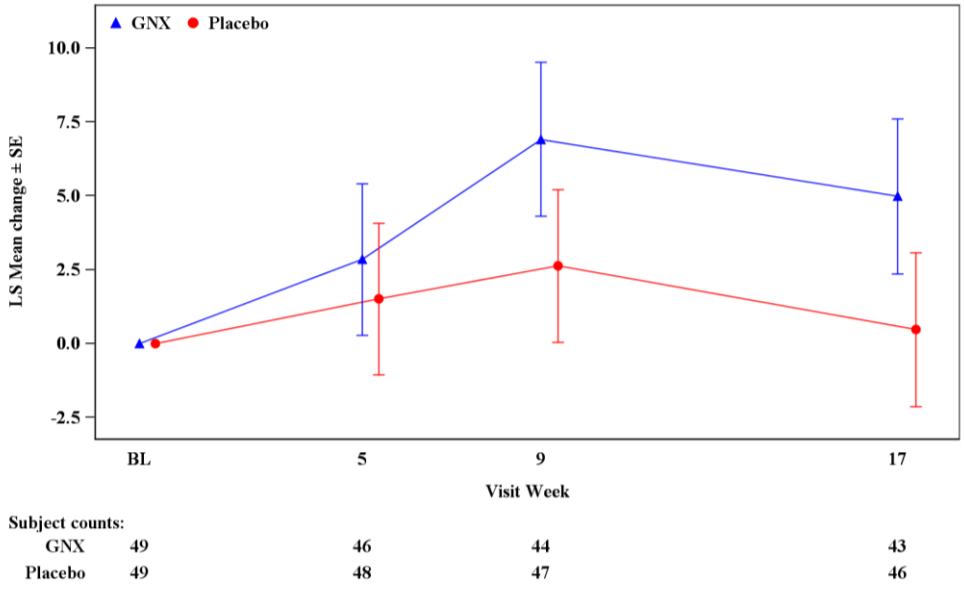
BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: *least square*; SE: *standard error*

Abbildung 4-22: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des QI-Disability gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Positive Gefühle (MMRM)



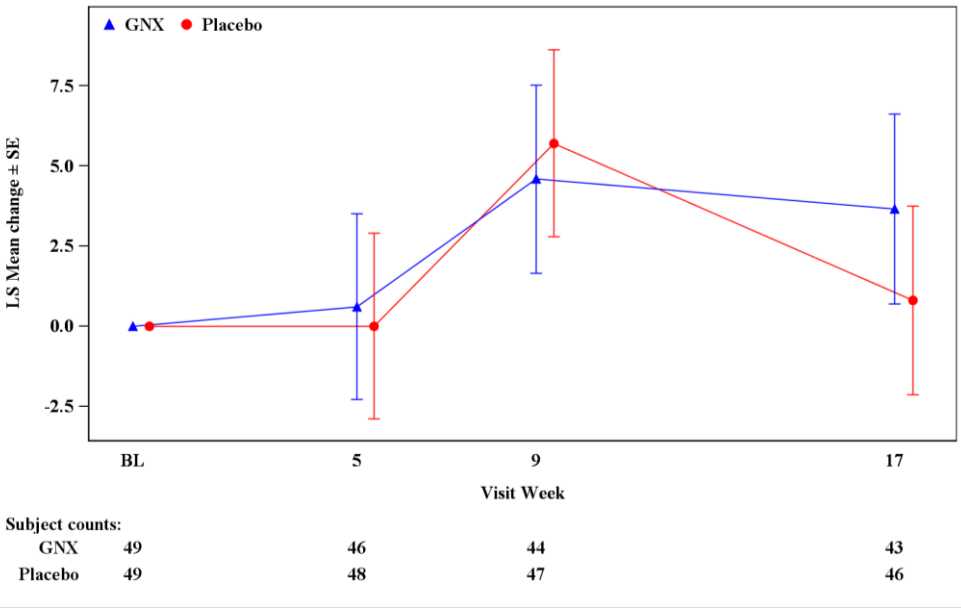
BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: *least square*; SE: *standard error*

Abbildung 4-23: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des QI-Disability gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Negative Emotionen (MMRM)



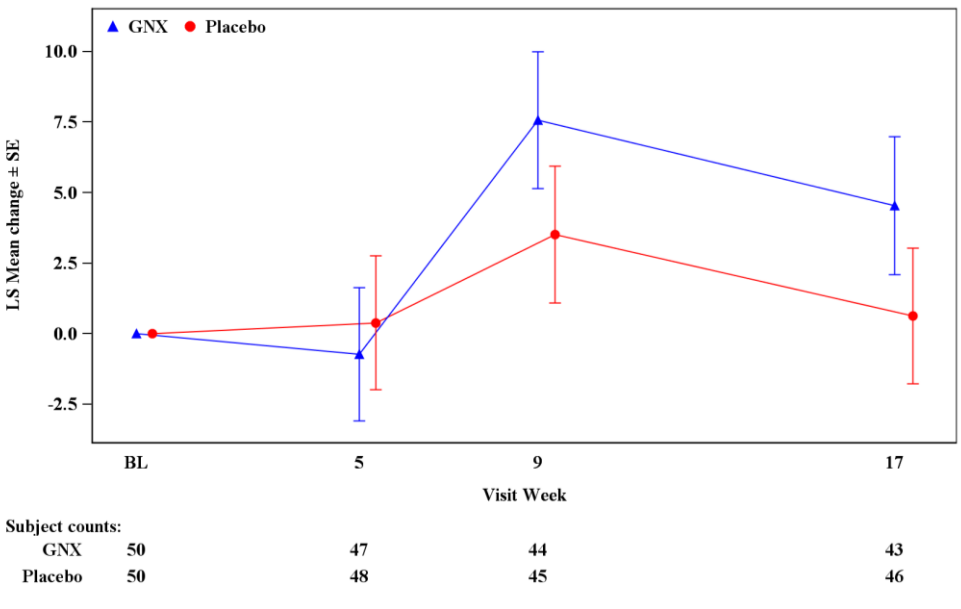
BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: *least square*; SE: *standard error*

Abbildung 4-24: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des QI-Disability gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Soziale Interaktion (MMRM)



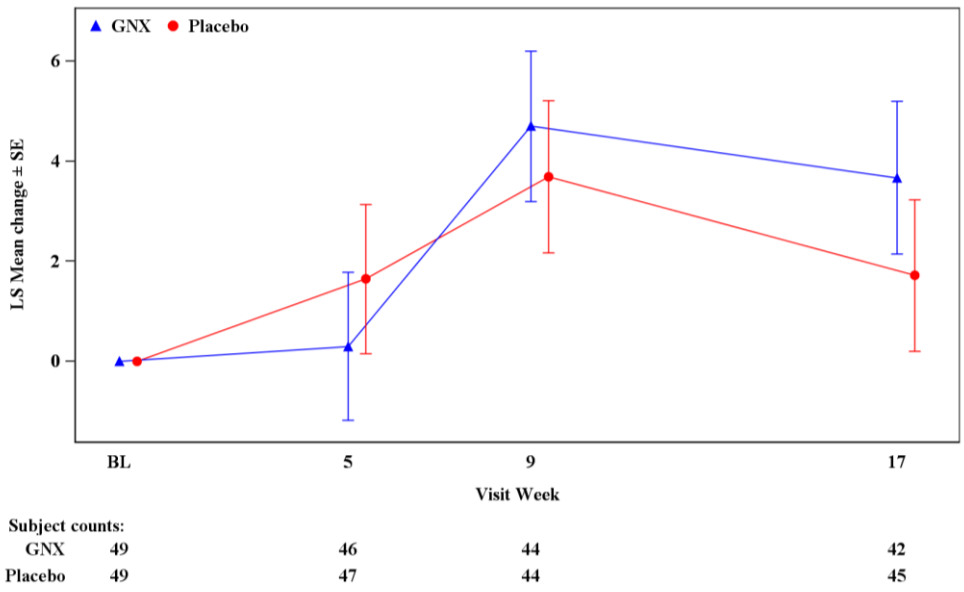
BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: *least square*; SE: *standard error*

Abbildung 4-25: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des QI-Disability gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Freizeit und Außenbereich (MMRM)



BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: *least square*; SE: *standard error*

Abbildung 4-26: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des QI-Disability gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Selbstständigkeit (MMRM)



BL: Baseline; GNX: Ganaxolon; LS: *least square*; SE: *standard error*

Abbildung 4-27: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß dem QI-Disability-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittlere Änderung des QI-Disability gegenüber Baseline zu den Erhebungszeitpunkten im Studienverlauf – Gesamtscore

Die Betrachtung der Ergebnisse zur mittleren Änderung des QI-Disability unter Berücksichtigung aller Werte über den gesamten Studienverlauf bis Woche 17 (MMRM-Analyse), ergab keine relevanten Unterschiede zwischen dem Ganaxolon-Arm und dem Placebo-Arm (siehe Tabelle 4-49). Auch zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen im MMRM beobachtet (siehe Abbildung 4-21 ff. und Tabelle 4-49).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Imputation fehlender Werte bestätigen die Ergebnisse der MMRM-Analyse (siehe Anhang 4-G).

Der QI-Disability-Fragebogen wurde auch während der OLE-Phase erhoben. Die Ergebnisse zeigen, dass die Lebensqualität der Patienten unter der Behandlung mit Ganaxolon langfristig stabil aufrecht erhalten werden konnte (siehe Anhang 4-G).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Mit der Studie Marigold liegt eine relevante RCT vor. Eine Metanalyse wurde nicht durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Marigold auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene umfassend in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Insgesamt ist somit für den Endpunkt Lebensqualität gemäß dem QI-Disability Fragebogen eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.1.3.7 Sicherheit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
Marigold	Der Endpunkt Sicherheit wurde in der Studie Marigold als das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) operationalisiert. In die Analysen zum Endpunkt Sicherheit gingen alle UE ein, die während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase am oder nach dem ersten Tag der ersten Dosis Studienmedikation bis 2 Wochen nach Abschluss der Deeskalationsphase auftraten oder sich verschlimmerten (*Treatment-Emergent Adverse Events*, TEAE). Im Dossier wurden die Gesamtraten der UE dargestellt. Angegeben wurde die Anzahl der Patienten, für die im Erhebungszeitraum mindestens eines der folgenden Ereignisse berichtet wurde: • jegliche UE (ergänzend dargestellt) • schwerwiegende UE (SUE) • schwere UE • zum Therapieabbruch führende UE Zusätzlich zur Betrachtung der Gesamtraten in den UE-Hauptkategorien, erfolgte eine Differenzierung nach System-Organ-Klasse (*System Organ Class*, SOC) und bevorzugtem Begriff (*Preferred Term*, PT) anhand der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 23.0. Darüber hinaus wurden UE von besonderem Interesse ausgewertet. Die medizinische Bewertung des Schweregrads von UE erfolgte anhand der folgenden Definitionen: • „mild“: beschreibt UE, die in der Regel vorübergehend sind und nur einer minimalen Behandlung oder therapeutischen Intervention bedürfen. Aktivitäten des täglichen Lebens werden nicht beeinträchtigt.

Studie	Operationalisierung
	• „moderat“: beschreibt UE, die durch spezifische therapeutische Maßnahmen gelindert werden können. Die UE beeinträchtigen Aktivitäten des täglichen Lebens und verursachen Beschwerden, stellen jedoch kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für die Patienten darstellen. • „schwer“: beschreibt UE, die die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie den Gesundheitszustand erheblich beeinträchtigen und eine intensive therapeutische Intervention erfordern können. Im Dossier wurden gemäß der Modulvorlage nur schwere UE berichtet. Als SUE wurden alle Ereignisse berücksichtigt, die: • zum Tode führten, • lebensbedrohlich waren, • einen stationären Krankenhausaufenthalt erforderlich machten oder zur Verlängerung eines bestehenden stationären Aufenthalts führten, • zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung/Unfähigkeit führten, • angeborene Anomalien/Geburtsdefekte nach sich zogen, oder • wichtige medizinische Ereignisse waren, die nicht unmittelbar tödlich oder lebensbedrohlich waren oder eine Hospitalisierung oder Behinderung verursachten, aber den Patienten diesen Risiken aussetzten oder eine medizinische oder chirurgische Behandlung zur Prävention dieser Ereignisse nötig machten. Als UE von besonderem Interesse waren in der Studie Marigold folgende Ereignisse definiert: • PT „Ausschlag“ • SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese“ Im Dossier wurde jeweils die Anzahl der Patienten pro Studienarm mit mindestens einem TEAE angegeben. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden als RR, OR und RD dargestellt. Die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels Fishers exaktem Test überprüft. Die Darstellung und Auswertung der Ergebnisse auf Ebene der SOC und PT erfolgte analog. Es wurde die Anzahl an Patienten mit mindestens einem der im Folgenden definierten häufigen Ereignisse, dargestellt nach PT und zugehöriger SOC: • UE für PT, die für ≥ 10 % aller Patienten berichtet wurden • SUE für PT, die für ≥ 5 % aller Patienten berichtet wurden • Schwere UE für PT, die für ≥ 5 % aller Patienten berichtet wurden Zum Therapieabbruch führende UE auf Ebene der SOC und PT wurden deskriptiv zusammengefasst. Ergänzend wurde für die Gesamtraten der UE (jegliche UE, schwere UE und SUE) jeweils eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der epileptische Anfälle als krankheitsbezogene Ereignisse nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus wurden die Gesamtraten der UE-Hauptkategorien sowie UE mit Todesfolge während der OLE-Phase beschrieben. Dabei wurden ausschließlich TEAE berücksichtigt, die ab dem ersten Tag der OLE-Phase bis 2 Wochen nach Abschluss der Deeskalationsphase auftraten oder sich verschlimmerten. Zusätzlich erfolgte eine Darstellung nach SOC und PT analog zur doppelblinden Studienphase. Die Analysen erfolgten auf Grundlage der Safety-Population. In der Studie Marigold entsprach die Safety-Population der ITT-Population. **Darstellung der Ergebnisse:** • Anzahl der Patienten mit einem UE in Woche 1–17 (siehe Tabelle 4-52).

Studie	Operationalisierung
	○ Jegliche UE ○ SUE ○ Schwere UE ○ Zum Therapieabbruch führende UE • Anzahl der Patienten mit einem UE von besonderem Interesse in Woche 1–17 (siehe Tabelle 4-53) • Anzahl der Patienten pro Studienarm mit einem UE in Woche 1–17 auf Ebene der SOC und PT (siehe Tabelle 4-54). ○ Jegliche UE (für ≥ 10 % aller Patienten berichtet) ○ SUE (für ≥ 5 % aller Patienten berichtet) ○ Schwere UE (für ≥ 5 % aller Patienten berichtet) • Anzahl der Patienten pro Studienarm mit einem zum Therapieabbruch führende UE in Woche 1–17 auf Ebene der SOC und PT (deskriptiv) (siehe Tabelle 4-55) **Ergebnisse aus der OLE-Phase:** • Anzahl der Patienten mit einem UE während der OLE-Phase (siehe Tabelle 4-56). ○ Jegliche UE ○ SUE ○ Schwere UE ○ Zum Therapieabbruch führende UE ○ UE mit Todesfolge
ITT: Intention to treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE: Open Label Extension; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Events; UE: Unerwünschte Ereignisse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Marigold	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie Marigold wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt Sicherheit wurde in der Studie Marigold verblindet anhand von UE erhoben. In die Analyse der UE gingen nur solche Patienten ein, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Die Safety-Population entsprach in der der Studie Marigold somit der ITT-Population. Alle Patienten der Safety-Population wurden in die Analyse eingeschlossen; das ITT-Prinzip wurde folglich adäquat umgesetzt. Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit als niedrig einzustufen und es kann von einer hohen Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anteil der Patienten mit UE in Woche 1–17

Studie Marigold	Ganaxolon (N=50)		Placebo (N=51)		Ganaxolon vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RD[1] [95-%-KI][2]	OR[1] [95-%-KI][2]	RR[1] [95-%-KI][2]	p-Wert[3]
Gesamtraten UE in Woche 1–17								
Jegliche UE	50	43 (86,0)	51	45 (88,2)	-2,20 [-21,20; 17,40]	0,82 [0,25; 2,63]	0,97 [0,84; 1,13]	0,7746
SUE	50	6 (12,0)	51	5 (9,8)	2,20 [-17,40; 21,20]	1,25 [0,36; 4,41]	1,22 [0,40; 3,75]	0,7599
Schwere UE	50	1 (2,0)	51	3 (5,9)	-3,90 [-23,10; 15,40]	0,33 [0,03; 3,25]	0,34 [0,04; 3,16]	0,6175
Zum Therapieabbruch führende UE	50	2 (4,0)	51	4 (7,8)	-3,80 [-23,10; 15,40]	0,49 [0,09; 2,80]	0,51 [0,10; 2,66]	0,6779
Sensitivitätsanalyse: Gesamtraten UE in Woche 1–17 ohne Berücksichtigung epileptischer Anfälle								
Jegliche UE	50	42 (84,0)	51	45 (88,2)	-4,20 [-23,10; 15,40]	0,70 [0,22; 2,19]	0,95 [0,81; 1,11]	0,5773
SUE	50	6 (12,0)	51	4 (7,8)	4,20 [-15,40; 23,10]	1,60 [0,42; 6,06]	1,53 [0,46; 5,10]	0,5251
Schwere UE	50	1 (2,0)	51	1 (2,0)	0,00 [-19,30; 19,30]	1,02 [0,06; 16,77]	1,02 [0,07; 15,86]	1,0000
Zum Therapieabbruch führende UE	50	1 (2,0)	51	2 (3,9)	-1,90 [-21,20; 17,40]	0,50 [0,04; 5,70]	0,51 [0,05; 5,45]	1,0000

Datenstand: 19.05.2021; Safety-Population.

[1] RD, OR und RR berechnet anhand von Einträgen in einer Vierfeldertafel.

[2] KIs berechnet mit der Wald-Methode.

[3] p-Wert berechnet mit dem exakten Fisher-Test.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse

Bei der Mehrheit der Patienten in der Studie Marigold trat während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase mindestens ein UE – unabhängig vom Schweregrad – auf. Der Anteil an Patienten mit einem UE war dabei in den beiden Studienarmen vergleichbar (86,0 % im Ganaxolon-Arm und 88,2 % im Placebo-Arm). Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE sowie zum Therapieabbruch führende UE traten in beiden Studienarmen nur selten auf und es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied im Behandlungsvergleich (siehe Tabelle 4-52).

Die Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung epileptischer Anfälle bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-52).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse in Woche 1–17

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**			
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RD[(1)] [95-%-KI][(2)]**	**OR[(1)] [95-%-KI][(2)]**	**RR[(1)] [95-%-KI][(2)]**	**p-Wert[(3)]**
PT „Ausschlag“								
Jegliche UE	50	3 (6,0)	51	2 (3,9)	2,1 [-17,4; 21,2]	1,56 [0,25; 9,78]	1,53 [0,27; 8,77]	0,6779
SUE	Es sind keine SUE aufgetreten.							
Schwere UE	Es sind keine schweren UE aufgetreten.							
SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese“								
Jegliche UE	50	1 (2,0)	51	0 (0)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A.
SUE	Es sind keine SUE in der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese“ aufgetreten.							
Schwere UE	Es sind keine schweren UE in der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese“ aufgetreten.							

Datenstand: 19.05.2021; Safety-Population.
(1) RD, OR und RR berechnet anhand von Einträgen in einer Vierfeldertafel.
(2) KIs berechnet mit der Wald-Methode.
(3) p-Wert berechnet mit dem exakten Fisher-Test.

Studie Marigold	Ganaxolon (N=50)		Placebo (N=51)		Ganaxolon vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RD[1] [95-%-KI][2]	OR[1] [95-%-KI][2]	RR[1] [95-%-KI][2]	p-Wert[3]
KI: Konfidenzintervall; MedDra: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N.A.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse								

Im SAP der Studie Marigold waren der PT „Ausschlag“ sowie die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese“ als UE von besonderem Interesse präspezifiziert. Ausschlag trat bei 3 Patienten im Ganaxolon-Arm (6,0 %) und bei 2 Patienten im Placebo-Arm (3,9 %) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-53). In der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese“ hatte lediglich ein Patient im Ganaxolon-Arm ein Ereignis (PT "Spontane Peniserektion“). In den Kategorien SUE und schwere UE traten in beiden Behandlungsarmen keine unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse auf.

Im Studienbericht der Studie Marigold wurden Ereignisse der SOC „Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ sowie Ereignisse der SOC „Infektionen und parasitaere Erkrankungen“ nachträglich als UE von besonderem Interesse in die Auswertung aufgenommen. In der SOC „Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ trat lediglich bei einem Patienten im Ganaxolon-Arm ein Ereignis auf (PT „Gutartige Neubildung der Brustdruese“). Für die SOC „Infektionen und parasitaere Erkrankungen“ wurde ein Ereignis im Placebo-Arm (PT „Roseola“) berichtet [51]. Aufgrund der Seltenheit der im Studienbericht zusätzlich betrachteten UE von besonderem Interesse und der dadurch eingeschränkten Aussagekraft der Ergebnisse wurde auf eine Darstellung im Dossier verzichtet.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit UE in Woche 1–17 auf Ebene der SOC und PT in Woche 1–17 auftraten

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**		**Placebo (N=51)**		**Ganaxolon vs. Placebo**			
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RD[(1)] [95-%-KI][(2)]**	**OR[(1)] [95-%-KI][(2)]**	**RR[(1)] [95-%-KI][(2)]**	**p-Wert[(3)]**
Jegliche UE								
PT Erbrechen	50	5 (10,0)	51	10 (19,6)	-9,60 [-28,80; 9,60]	0,46 [0,14; 1,44]	0,51 [0,19; 1,39]	0,2632
PT Fieber	50	9 (18,0)	51	4 (7,8)	10,20 [-9,60; 28,80]	2,58 [0,74; 9,00]	2,29 [0,76; 6,97]	0,1484
PT Entzündung der oberen Luftwege	50	5 (10,0)	51	3 (5,9)	4,10 [-15,40; 23,10]	1,78 [0,40; 7,87]	1,70 [0,43; 6,74]	0,4874
PT Krampfanfall	50	7 (14,0)	51	9 (17,6)	-3,60 [-23,10; 15,40]	0,76 [0,26; 2,23]	0,79 [0,32; 1,97]	0,7862
PT Somnolenz	50	18 (36,0)	51	8 (15,7)	20,30 [0,30; 38,20]	3,02 [1,17; 7,82]	2,30 [1,10; 4,79]	**0,0238**
SUE								
Keine SOC/PT, die bei ≥ 10 Patienten und mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm oder bei 5 % der Patienten pro Studienarm auftraten.								
Schwere UE								
Keine SOC/PT, die bei ≥ 10 Patienten und mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm oder bei 5 % der Patienten pro Studienarm auftraten.								

Datenstand: 19.05.2021; Safety-Population.

(1) RD, OR und RR berechnet anhand von Einträgen in einer Vierfeldertafel.

(2) KIs berechnet mit der Wald-Methode.

(3) p-Wert berechnet mit dem exakten Fisher-Test.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse

UE auf Ebene der SOC und PT traten in der Studie Marigold lediglich in einzelnen PT auf. Ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für jegliche UE wurde ausschließlich im PT „Somnolenz“ beobachtet. Hier zeigte sich ein Nachteil für Ganaxolon im Vergleich mit Placebo (RR [95-%-KI]: 2,30 [1,10; 4,79]; p = 0,0238) (siehe Tabelle 4-54).

In den Kategorien SUE und schwere UE auf Ebene der SOC und PT ergaben sich keine Unterschiede für Ganaxolon-behandelte Patienten im Vergleich mit Placebo-behandelten Patienten.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zum Therapieabbruch führende UE in Woche 1–17 auf Ebene der SOC und PT (deskriptiv)

Studie Marigold	**Ganaxolon (N=50)**	**Placebo (N=51)**
SOC **PT**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (2,0)
PT: Abdominalschmerz	0 (0)	1 (2,0)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	2 (4,0)	4 (7,8)
PT: Sedierung	0 (0)	1 (2,0)
PT: Krampfanfall	2 (4,0)	2 (3,9)
PT: Somnolenz	1 (2,0)	0 (0)
PT: Nicht ansprechbar auf Reize	0 (0)	1 (2,0)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	2 (3,9)
PT: Hypoxie	0 (0)	1 (2,0)
PT: Respiratorische Insuffizienz	0 (0)	1 (2,0)
Datenstand: 19.05.2021; Safety-Population. PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschte Ereignisse		

UE, die zum Therapieabbruch führten, traten in beiden Studienarmen nur selten auf. Bei Ganaxolon-behandelten Patienten führten UE aus dem PT „Krampfanfall“ am häufigsten zum Abbruch der Therapie. Bei Placebo-behandelten Patienten waren UE aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ der häufigste Grund für einen Therapieabbruch (siehe Tabelle 4-55).

Ergebnisse der OLE-Phase

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit UE während der OLE-Phase

Studie Marigold OLE-Phase	**Randomisierung während der doppelblinden Behandlungsphase**		**Total (N=88)**
	Ganaxolon (N=43)	**Placebo (N=45)**	
	Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Gesamtraten UE während der OLE-Phase			
Jegliche UE	39 (90,7)	41 (91,1)	80 (90,9)
SUE	15 (34,9)	16 (35,6)	31 (35,2)
Schwere UE	12 (27,9)	16 (35,6)	28 (31,8)
Zum Therapieabbruch führende UE	3 (7,0)	10 (22,2)	13 (14,8)
UE mit Todesfolge	3 (7,0)	0	3 (3,4)

Datenstand 01.09.2023 (OLE-Phase); Safety-Population.
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse

Während der OLE-Phase, in der alle Patienten der Studie Marigold mit Ganaxolon behandelt wurden, traten bei insgesamt 90,9 % aller Patienten UE auf (siehe Tabelle 4-59). Schwerwiegende UE und schwere UE wurden für jeweils 31 Patienten (35,2 %) und 28 Patienten (31,8 %) während der OLE-Phase erfasst. Insgesamt traten bei 13 Patienten UE auf, die zum Abbruch der Therapie mit Ganaxolon führten. Für 3 Patienten wurde ein UE mit Todesfolge berichtet (siehe dazu auch Abschnitt 4.3.1.3.1). Die Anzahl der UE während der OLE war numerisch höher im Vergleich zur doppelblinden Behandlungsphase, da es sich um einen längeren Beobachtungszeitraum handelte.

Bei Betrachtung der UE während der OLE-Phase auf Ebene der SOC und PT traten die meisten Ereignisse in der SOC „Infektionen und parasitaere Erkrankungen“ bei insgesamt 19 Patienten (21,6 %) auf. Dabei traten UE vermehrt in den PT „Infektion der oberen Atemwege“

(15 Patienten; 17,0 %), „COVID-19“ (14 Patienten; 15,9 %) und „Nasopharyngitis“ (13 Patienten; 14,8 %) auf. Lediglich ein Ereignis im PT „Infektion der oberen Atemwege“ wurde als schwer eingestuft; alle übrigen Ereignisse waren überwiegend mild ausgeprägt.

In der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ traten bei mehr als 10 % der Patienten Ereignisse in den PT „Krampfanfall“ (22 Patienten; 25,0 %) und „Somnolenz“ (19 Patienten; 21,6 %) auf. Drei der berichteten Krampfanfälle und 2 Fälle von Somnolenz wurden als schwer eingestuft. Somnolenz trat insbesondere bei Patienten auf, die in der doppelblinden Phase ursprünglich im Placebo-Arm behandelt worden waren (12 Patienten).

Darüber hinaus wurde für 20 Patienten (22,7 %) ein Ereignis im PT „Erbrechen“ berichtet, von denen bis auf ein einzelnes Ereignis alle vom Schweregrad mild oder moderat waren. Bei 16 Patienten (18,2 %) war ein Ereignis im PT „Fieber“ aufgetreten, meist in milder Form. Vier Ereignisse wurden als moderat, keine als schwer klassifiziert. Außerdem trat bei 9 Patienten (10,2 %) ein Ereignis im PT „Appetit vermindert“, von denen eines als schwer eingestuft wurde.

Über den mehr als dreijährigen Beobachtungszeitraum der OLE-Phase traten weitere sicherheitsrelevante Ereignisse nur vereinzelt auf, was insgesamt ein gutes Sicherheitsprofil der Behandlung mit Ganaxolon ausweist. Alle UE, die während der OLE-Phase auftraten oder sich verschlimmerten, sind auf Ebene der SOC und PT mit ihrem jeweiligen Schweregrad in Anhang 4-G abgelegt.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Mit der Studie Marigold liegt eine relevante RCT vor. Eine Metanalyse wurde nicht durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Marigold auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene umfassend in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Insgesamt ist somit für den Endpunkt Sicherheit eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.1.3.8 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [19]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE,

[16] unbesetzt

schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Subgruppenanalysen wurden entsprechen der in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben Methodik durchgeführt, wenn aus einer Subgruppe mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm oder insgesamt mindestens 10 Ereignisse in die Analyse eingingen. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignissen wurde für SUE, schwere UE und zum Therapieabbruch führende UE sowie UE von besonderem Interesse auf die Durchführung von Subgruppenanalysen verzichtet, da unter diesen Bedingungen keine valide Interpretation der Ergebnisse möglich war.

Abweichend vom Studienprotokoll der Studie Marigold wurde auch auf die Durchführung der Subgruppenanalysen nach Allopregnanolon-Sulfat (Allo-S)-Level verzichtet. Der Grund hierfür war, dass die Patienten ungleich in den 3 Subgruppen verteilt waren. Der Großteil der Patienten hatte ein niedriges Allo-S-Level, während lediglich 6 Patienten (4 im Ganaxolon-Arm und 2 im Placebo-Arm) ein hohes Allo-S-Level aufwiesen. Entsprechend war eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse, die belastbare Aussagen bezüglich eines modifizierenden Effekts in einer der Subgruppen des Merkmals Allo-S-Level erlaubt hätte, nicht möglich.

Eine Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen pro Endpunkt ist in Tabelle 4-57 gegeben.

Tabelle 4-57: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte der Studie Marigold

Studie Marigold	**Subgruppenmerkmal**		
Endpunkt	**Alter (2–6 Jahre; > 6 Jahre)**	**Geschlecht[(1)] (m; w)**	**Region[(2)] (USA; Rest der Welt)**
Mortalität			
Todesfälle[(3)]	n. d.	n. d.	n. d.
Morbidität			
Veränderung der Anfallshäufigkeit	○	●	○
Globaler Betreuereindruck (CGI)	○	●	○
Veränderung des CSHQ	○	○	○
Veränderung der ADAMS	○	○	○
Lebensqualität			
Veränderung des QI-Disability	○	○	○
Sicherheit			
UE[(4)]	○	○	○

●: *A priori* geplante Subgruppenanalyse. ○: *Post-hoc* durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

[(1)] A priori geplant für die Endpunkte „Veränderung der Anfallshäufigkeit“ und „Globaler Betreuereindruck der Veränderung (CGI)“ in der Studie Marigold.
[(2)] Das Subgruppenmerkmal Region wurde entsprechend der *post-hoc* definierten Subgruppen „USA“ und „Rest der Welt“ ausgewertet.
[(3)] In der Studie Marigold traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf, weshalb keine Subgruppenanalysen zur Mortalität durchgeführt wurden.
[(4)] Subgruppenanalysen wurden nur für UE der Kategorie „jegliche UE“ sowie für den PT „Somnolenz“ durchgeführt. SUE, schwerwiegende UE, zum Therapieabbruch führende UE und UE von besonderem Interesse traten in der Studie Marigold nur selten auf, so dass eine sinnvolle Interpretation von Subgruppenergebnissen nicht möglich wäre.

ADAMS: Anxiety, Depression, and Mood Scale; CGI: Caregiver Global Impression; CSHQ: Children’s Sleep Habit Questionnaire; m: männlich; n. d.: nicht durchgeführt; QI-Disability: Quality of Life Inventory-Disability; UE: Unerwünschte Ereignisse; USA: United States of America; w: weiblich

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-58 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Im Folgenden sind die Interaktionstests (nach Cochrane’s Q) für alle durchgeführten Subgruppenanalysen zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase in Woche 17 in Tabelle 4-58 dargestellt. Anschließend werden diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorlag, im Detail dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest sind in Anhang 4-G hinterlegt.

Tabelle 4-58: Ergebnisse des Interaktionstests bzw. Heterogenitätstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus der Studie Marigold

Studie Marigold	**Subgruppenmerkmal**		
Endpunkt	**Interaktions-p-Wert[(1)]**		
	Alter (2–6 Jahre; > 6 Jahre)	**Geschlecht (m; w)**	**Region (USA; Rest der Welt)**
Morbidität – Veränderung der Anfallshäufigkeit			
Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage	0,8442	0,4284	0,4873
Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage um ≥ 25 %	0,1976	0,2582	0,2339
Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage um ≥ 50 %	0,7579	0,6088	0,3888
Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage um ≥ 75 %	n. d.	n. d.	n. d.
Prozentuale Veränderung der Gesamtanfallshäufigkeit pro 28 Tage	0,6965	0,9412	0,1880
Reduktion der Gesamtanfallshäufigkeit pro 28 Tage um ≥ 25 %	0,1051	0,2296	0,2445
Reduktion der Gesamtanfallshäufigkeit pro 28 Tage um ≥ 50 %	0,9594	0,6086	0,4141
Reduktion der Gesamtanfallshäufigkeit pro 28 Tage um ≥ 75 %	n. d.	n. d.	n. d.
Anfallsfreie Tage ohne schwere motorische Anfälle (%)	0,1109	0,9386	0,8680
Längstes anfallsfreies Intervall ohne schwere motorische Anfälle (% Tage)	0,8569	0,4351	0,6101
Anfallsfreie Tage ohne jegliche Anfälle (%)	0,0846	0,9102	0,3028
Längstes Intervall ohne jegliche Anfälle (% Tage)	0,7332	0,2708	0,8635
Morbidität – Globaler Betreuer-Eindruck (CGI)			
Jegliche Verbesserung CGI-CSID	0,7879	0,1633	0,1215
Jegliche Verbesserung CGICA	0,9840	0,2856	0,7263
Jegliche Verbesserung CGI-C (Zielverhalten)	0,9296	0,2609	**0,0183**
Jegliche Verbesserung CGI-I (Eltern/Betreuungsperson)	0,8582	0,3829	0,1380
Jegliche Verschlechterung CGI-CSID	0,8664	0,2247	0,0993
Jegliche Verschlechterung CGICA	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche Verschlechterung CGI-C (Zielverhalten)	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche Verschlechterung CGI-I (Eltern/Betreuungsperson)	n. d.	n. d.	n. d.
Morbidität – Verbesserung des CSHQ			
Probleme beim Zubettgehen	0,8489	0,8086	0,9039
Einschlafverzögerungen	0,0596	0,4087	**0,0252**
Schlafmenge	**0,0313**	0,0811	0,6639
Angstzustände	0,9119	0,7283	0,8647

Studie Marigold	**Subgruppenmerkmal**		
Endpunkt	**Interaktions-p-Wert[(1)]**		
	Alter (2–6 Jahre; > 6 Jahre)	**Geschlecht (m; w)**	**Region (USA; Rest der Welt)**
Nächtliches Erwachen	0,6180	0,2022	0,1150
Parasomnien	0,3911	0,2333	0,4884
Atmungsstörungen	0,8277	0,1909	0,8673
Tagesmüdigkeit	n. d.	n. d.	n. d.
Gesamtscore	n. d.	n. d.	n. d.
Morbidität – Verbesserung der ADAMS			
Manisches/hyperaktives Verhalten	0,9897	0,4440	0,3499
Depressive Stimmung	0,6997	0,6169	0,2747
Soziale Vermeidung	0,6328	0,6589	0,1545
Allgemeine Angst	0,4001	0,6988	0,6893
Obsessives/zwanghaftes Verhalten	0,5445	0,4329	0,3717
Lebensqualität – Verbesserung des QI-Diability			
Körperliche Gesundheit	0,8730	0,4321	0,5599
Positive Gefühle	0,9404	0,9454	0,6887
Negative Emotionen	0,4949	0,5867	0,5166
Soziale Interaktion	0,4345	0,6697	0,4355
Freizeit und Außenbereich	0,1414	0,9498	0,9546
Selbstständigkeit	0,8163	0,5738	0,6295
Gesamtscore	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit			
Jegliche UE	0,6521	0,2605	0,2520
PT Somnolenz (jegliche UE)	0,5406	0,6204	0,3628
SUE[(2)]	n. d.	n. d.	n. d.
Schwere UE[(2)]	n. d.	n. d.	n. d.
Zum Therapieabbruch führende UE[(2)]	n. d.	n. d.	n. d.
UE von besonderem Interesse[(2)]	n. d.	n. d.	n. d.

Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population/Safety-Population.

Ergebnisse mit einem p-Wert < 0,05 sind **fett** hervorgehoben. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da in der Gesamtpopulation weniger als 10 Ereignisse auftraten, die in die Analyse eingehen.

[(1)] Interaktions-p-Wert berechnet nach Cochran's Q. Für binäre Endpunkte ist der Interaktions-p-Wert für das Risk Ratio angegeben.
[(2)] Subgruppenanalysen zu SUE, schwerwiegende UE, zum Therapieabbruch führende UE und UE von

Studie Marigold	**Subgruppenmerkmal**		
Endpunkt	**Interaktions-p-Wert[(1)]**		
	Alter (2–6 Jahre; > 6 Jahre)	**Geschlecht (m; w)**	**Region (USA; Rest der Welt)**
besonderem Interesse wurden nicht durchgeführt, da in der Gesamtpopulation weniger als 10 Ereignisse in die Analyse eingehen, so dass eine sinnvolle Interpretation von Subgruppenergebnissen nicht möglich wäre.			
ADAMS: Anxiety, Depression, and Mood Scale; CGI: Caregiver Global Impression; CGI-C: Caregiver Global Impression of Change; CGICA: Caregiver Global Impression of Change in Attention; CGI-CSID: Caregiver Global Impression of Change in Seizure Intensity/ Duration; CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement; CSHQ: Children's Sleep Habit Questionnaire; ITT: Intention to treat; MedDra: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. d.: nicht durchgeführt; PT: Preferred Terms nach MedDRA; QI-Disability: Quality of Life Inventory-Disability; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse			

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt 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 Folgenden werden detaillierte Subgruppenergebnisse für alle durchgeführten Subgruppenanalysen (vgl. Tabelle 4-58) mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert dargestellt. Alle übrigen Ergebnisse für durchgeführte Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert ≥ 0,05 sind in Anhang 4-G hinterlegt.

Insgesamt zeigten sich lediglich 3 positive Interaktionstests, verteilt auf die Subgruppenmerkmale Alter und Region. Die Subgruppenanalysen nach Geschlecht lieferten für keinen der Endpunkte einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Es wurden keine sich wiederholenden, endpunktübergreifenden Interaktionen beobachtet, sodass nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen wird. Der Zusatznutzen für Ganaxolon wird daher ausschließlich auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation abgeleitet.

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Jegliche Verbesserung im CGI-C – Zielverhalten aus der Studie Marigold

Studie Marigold	Ganaxolon (N=50)		Placebo (N=51)		Ganaxolon vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	RD[1] [95-%-KI][2]	OR[1] [95-%-KI][2]	RR[1] [95-%-KI][2]	p-Wert[3]
Jegliche Verbesserung im CGI-C (Zielverhalten)								
Region: p-Wert des Interaktionstests = 0,0183								
USA	15	12 (80,0)	20	7 (35,0)	45,00 [11,40; 71,40]	7,43 [1,56; 35,48]	2,29 [1,19; 4,37]	**0,0155**
Rest der Welt	30	12 (40,0)	26	13 (50,0)	-10,00 [-35,50; 17,70]	0,67 [0,23; 1,93]	0,80 [0,45; 1,43]	0,5910

Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population.

[1] RD, OR und RR berechnet anhand von Einträgen in einer Vierfeldertafel.

[2] KIs berechnet mit der Wald-Methode.

[3] p-Wert berechnet mit dem exakten Fisher-Test.

CGI-C: Caregiver Global Impression of Change; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; USA: United States of America

Für den Endpunkt „Jegliche Verbesserung im CGI-C – Zielverhalten“ zeigte sich eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Region (Cochran’s Q-Test: **p = 0,0183**) (siehe Tabelle 4-58). Für in den USA behandelte Patienten zeigte sich ein Vorteil zugunsten von Ganaxolon (RR [95-%-KI]: 2,29 [1,19; 4,37]; **p = 0,0155**), während sich – konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation – kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Patienten ergab, die in der Subgruppe „Rest der Welt“ zusammengefasst wurden (siehe Tabelle 4-59). Es wird insgesamt nicht von einem bewertungsrelevanten Unterschied hinsichtlich des Merkmals Region ausgegangen.

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des CSHQ aus der Studie Marigold

Studie Marigold	**Ganaxolon[1] (N=50)**		**Placebo[1] (N=51)**		**Ganaxolon[1] vs. Placebo[1]**			
	N	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**N**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**RD[2] [95-%-KI][3]**	**OR[2] [95-%-KI][3]**	**RR[2] [95-%-KI][3]**	**p-Wert[4]**
Veränderung des CSHQ – Einschlafverzögerung								
Region: p-Wert des Interaktionstests = 0,0252								
USA	14	8 (57,1)	21	1 (4,8)	52,4 [18,5; 77,8]	26,67 [2,75; 258,18]	12,0 [1,68; 85,69]	**0,0009**
Rest der Welt	30	9 (30,0)	25	7 (28,0)	2,0 [-24,6; 28,4]	1,09 [0,35; 3,41]	1,06 [0,48; 2,37]	1,0000
Veränderung des CSHQ – Schlafmenge								
Alter: p-Wert des Interaktionstests = 0,0313								
2–6 Jahre	24	7 (29,2)	19	9 (47,4)	-18,2 [-46,3; 12,2]	0,46 [0,13; 1,61]	0,62 [0,28; 1,35]	0,3413
> 6 Jahre	19	6 (31,6)	25	2 (8,0)	23,6 [-6,0; 50,7]	4,53 [0,91; 22,53]	3,38 [0,89; 12,87]	0,0596

Datenstand: 19.05.2021; ITT-Population.

[1] RD, OR und RR berechnet anhand von Tabellenwerten.

[2] KIs berechnet mit der Wald-Methode.

[3] p-Wert berechnet mit dem exakten Fisher-Test.

CSHQ: Children's Sleep Habit Questionnaire; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; USA: United States of America

Für den Endpunkt „Veränderung des CSHQ" zeigte sich bei der Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung in den Domänen „Einschlafverzögerung" und „Schlafmenge" ein Hinweis auf eine Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Region (Cochran's Q-Test: **p = 0,0252**) bzw. Alter (Cochran's Q-Test: **p = 0,0313**) (siehe Tabelle 4-58).

Patienten, die in den USA behandelt wurden, hatten unter Ganaxolon signifikant häufiger eine Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite in der Domäne „Einschlafverzögerungen“ als Patienten im Placebo-Arm (RR [95-%-KI]: 12,0 [1,68; 85,69]; **p = 0,0009**). Für Patienten in der Subgruppe „Rest der Welt“ ergab sich – konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation – kein Unterschied (siehe Tabelle 4-60).

Hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation des Merkmals Alter bei der Auswertung des Anteils an Patienten mit einer Verbesserung in der Domäne „Schlafmenge“ ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-60).

Insgesamt wird sowohl für das Merkmal Region als auch für das Merkmal Alter von einem zufälligen Ergebnis ausgegangen, das keine bewertungsrelevante Effektmodifikation darstellt.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche

herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 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.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/ niedrig>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/ nein>	<hoch/ niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen 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.

Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Ganaxolon (Ztalmy®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (Orphan Drug). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen von Ganaxolon bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA).

Ganaxolon (Ztalmy®) ist für die Zusatzbehandlung von CDD-induzierten epileptischen Anfällen bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren angezeigt und kann bei Patienten ab 18 Jahren weiter angewendet werden [2]. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ganaxolon

wurde im vorliegenden Dossier anhand von Ergebnissen der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie Marigold nachgewiesen.

Die Studie Marigold ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign, auf deren Basis die Zulassung für Ganaxolon durch die Europäische Kommission erteilt wurde. Die Studie entspricht der Evidenzstufe 1b gemäß § 5 Absatz 6 VerfO und erfüllt die internationalen methodischen Standards evidenzbasierter Medizin. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2, Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F). Es kann somit von einer hohen Aussagesicherheit der Ergebnisse und der daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen ausgegangen werden.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden im Dossier dargestellt und zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen (vergl. Abschnitt 4.2.5.2.2):

- **Mortalität**
    - Anzahl der Todesfälle (erhoben als UE)
- **Morbidität**
    - Veränderung der Anfallshäufigkeit
    - Globaler Betreuer-Eindruck (CGI)
    - Veränderung des *Children's Sleep Habit Questionnaire* (CSHQ) gegenüber Baseline
    - Veränderung der *Anxiety, Depression, and Mood Scale* (ADAMS) gegenüber Baseline
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
    - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß dem *Quality of Life Inventory-Disability* (QI-Disability)-Fragebogen
- **Sicherheit**
    - Jegliche unerwünschten Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)
    - Schwerwiegende UE (SUE)
    - Schwere UE
    - Zum Therapieabbruch führende UE

Zusammenfassend ergibt sich auf Basis der hohen Evidenzstufe der Studie Marigold, des insgesamt niedrigen Verzerrungspotenzials und der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte eine hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse sowie der daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Ganaxolon. Bei hoher qualitativer Ergebnissicherheit und bei statistischer Signifikanz für den jeweiligen Endpunkt ist damit nach dem Methodenpapier des IQWiG [13] grundsätzlich ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen abzuleiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ganaxolon ist für die Behandlung von CDD-induzierten epileptischen Anfällen bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren angezeigt und kann bei Patienten ab 18 Jahren weiter angewendet werden. CDD ist eine seltene epileptische Entwicklungsenzephalopathie mit zugrundeliegender genetischer Mutation des *CDKL5*-Gens. Das Leben von Patienten mit CDD ist durch früh einsetzende, behandlungsrefraktäre epileptische Anfälle geprägt, die schwere allgemeine Entwicklungsstörungen und zahlreiche Komorbiditäten mit sich bringen. Patienten mit CDD bedürfen einer lebenslangen Behandlung und multidisziplinären Betreuung. Derzeit gibt es keine Therapie, die eine ursächliche Behandlung des genetischen Defekts und damit die

Heilung des chronischen CDKL5-Mangels ermöglicht. Antikonvulsiva werden im vorliegenden Anwendungsgebiet mit dem Ziel eingesetzt, die Anfallshäufigkeit unter Kontrolle zu halten. Allerdings ist keines der antikonvulsiven Medikamente spezifisch für die Behandlung CDD-induzierter epileptischer Anfälle zugelassen und betroffene Patienten zeigen in den meisten Fällen nur ein vorübergehendes Ansprechen auf die Therapien. Ein primäres Behandlungsziel in der Therapie von Patienten mit CDD ist daher die langfristige Reduktion der Anfallshäufigkeit und -intensität.

Ganaxolon (Ztalmy®) ist das erste und einzige zugelassene Arzneimittel zur Behandlung CDD-induzierter epileptischer Anfälle. Durch seinen einzigartigen Wirkmechanismus unterscheidet Ganaxolon sich deutlich von herkömmlichen Antikonvulsiva, indem es ein breiteres Spektrum der antikonvulsiven Wirkung erzielt und das Risiko zur Toleranzentwicklung minimiert (siehe auch Modul 2).

Im vorliegenden Dossier sind Ergebnisse der pivotalen Phase-III-Studie Marigold dargestellt, anhand derer der Zusatznutzen von Ganaxolon als Zusatzbehandlung von CDD-induzierten epileptischen Anfällen bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren dargestellt wird. In Tabelle 4-72 werden die Ergebnisse der Hauptanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie Marigold zusammengefasst.

Tabelle 4-72: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ganaxolon auf Ebene einzelner Endpunkte aus der Studie Marigold

Studie Marigold Endpunkt	**Ganaxolon vs. Placebo**	**Effekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität			
Anzahl UE mit Todesfolge	Es traten keine Todesfälle auf.	↔	Nicht quantifizierbar
Morbidität – Veränderung der Anfallshäufigkeit			
Mediane prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline			
Erhaltungsphase (Woche 5–17)	Prozentuale Änderung gegenüber Baseline Median [95-%-KI]: -29,39 [-42,12; -10,46] vs. -6,49 [-11,46; 20,60] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95-%-KI]: -29,31 [-51,45; -8,90]; **p = 0,0081**	↑	**Erheblich**
Gesamte doppelblinde Behandlungsphase (Woche 1–17)	Prozentuale Änderung gegenüber Baseline Median [95-%-KI]: -30,66 [-35,94; -11,98] vs. -6,90 [-16,47; 15,34] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95-%-KI]: -27,08 [-47,92; -9,55]; **p = 0,0036**	↑	
Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage			
Erhaltungsphase (Woche 5–17)			

Studie Marigold Endpunkt	Ganaxolon vs. Placebo	Effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
≥ 25 %	Anzahl Patienten: 28 (57,1 %) vs. 14 (28,0 %) RR [95-%-KI] = 2,04 [1,23; 3,39]; **p = 0,0044**	↑	**Erheblich**
≥ 50 %	Anzahl Patienten: 15 (30,6 %) vs. 6 (12,0 %) RR [95-%-KI] = 2,55 [1,08; 6,03]; **p = 0,0283**	↑	**Beträchtlich**
≥ 75 %	Anzahl Patienten: 6 (12,2 %) vs. 3 (6,0 %) RR [95-%-KI] = 2,04 [0,54; 7,71]; p = 0,3178	↔	Nicht quantifizierbar
Gesamte doppelblinde Behandlungsphase (Woche 1–17)			
≥ 25 %	Anzahl Patienten: 28 (57,1 %) vs. 12 (23,5 %) RR [95-%-KI] = 2,43 [1,40; 4,21]; **p = 0,0010**	↑	**Erheblich**
≥ 50 %	Anzahl Patienten: 12 (24,5 %) vs. 5 (9,8 %) RR [95-%-KI] = 2,50 [0,95; 6,57]; p = 0,0643	↔	Nicht quantifizierbar
≥ 75 %	Anzahl Patienten: 5 (10,2 %) vs. 2 (3,9 %) RR [95-%-KI] = 2,60 [0,53; 12,79]; p = 0,2642	↔	
Mediane Änderung der Prozentzahl an Tagen ohne schwere motorische Anfälle gegenüber Baseline			
Erhaltungsphase (Woche 5–17)	Prozentuale Änderung gegenüber Baseline Median [95-%-KI]: 2,15 [0,00; 10,75] vs. 0,00 [-0,63; 8,88] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95-%-KI]: 2,41 [-3,17; 9,18]; p = 0,3178	↔	Nicht quantifizierbar
Gesamte doppelblinde Behandlungsphase (Woche 1–17)	Prozentuale Änderung gegenüber Baseline Median [95-%-KI]: 4,91 [0,00; 11,11] vs. 0,17 [0,00; 8,13] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95-%-KI]: 1,72 [-2,71; 7,84]; p = 0,3527	↔	
Mediane Änderung der Prozentzahl an konsekutiven Tagen ohne schwere motorische Anfälle gegenüber Baseline			
Erhaltungsphase (Woche 5–17)	Prozentuale Änderung gegenüber Baseline Median [95-%-KI]: 0,00 [-1,32; 1,11] vs. -1,14 [-3,71; 0,00] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95-%-KI]: 2,04 [-0,28; 5,04]; p = 0,0972	↔	Nicht quantifizierbar
Gesamte doppelblinde Behandlungsphase (Woche 1–17)	Prozentuale Änderung gegenüber Baseline Median [95-%-KI]: 0,00 [-0,70; 0,85] vs. -1,53 [-3,26; 0,00] Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95-%-KI]: 1,87 [0,00; 3,99]; p = 0,0561	↔	
Morbidität – Globaler Betreuereindruck (CGI)			
Anzahl der Patienten mit jeglicher Verbesserung zu Woche 17			
CGI-CSID (Anfallsintensität und	Anzahl Patienten: 28 (62,2 %) vs. 17 (36,2 %)	↑	**Beträchtlich**

Studie Marigold Endpunkt	Ganaxolon vs. Placebo	Effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
-dauer)	RR [95-%-KI] = 1,72 [1,10; 2,68]; **p = 0,0212**		
CGICA (Aufmerksamkeit)	Anzahl Patienten: 24 (53,3 %) vs. 22 (46,8 %) RR [95-%-KI] = 1,14 [0,76; 1,72]; p = 0,6768	↔	Nicht quantifizierbar
CGI-C (Verhalten – Zielverhalten)	Anzahl Patienten: 24 (53,3 %) vs. 20 (43,5 %) RR [95-%-KI] = 1,23 [0,80; 1,88]; p = 0,4043	↔	
CGI-I (klinische Verbesserung)	Anzahl Patienten: 27 (62,8 %) vs. 21 (44,7 %) RR [95-%-KI] = 1,41 [0,95; 2,08]; p = 0,0955	↔	
Anzahl der Patienten mit jeglicher Verschlechterung zu Woche 17			
CGI-CSID (Anfallsintensität und -dauer)	Anzahl Patienten: 7 (15,6 %) vs. 9 (19,1 %) RR [95-%-KI] = 0,81 [0,33; 2,00]; p = 0,7850	↔	Nicht quantifizierbar
CGICA (Aufmerksamkeit)	Anzahl Patienten: 3 (6,7 %) vs. 2 (4,3 %) RR [95-%-KI] = 1,57 [0,27; 8,94]; p = 0,6736	↔	
CGI-C (Verhalten – Zielverhalten)	Anzahl Patienten: 2 (4,4 %) vs. 4 (8,7 %) RR [95-%-KI] = 0,51 [0,10; 2,65]; p = 0,6768	↔	
CGI-I (klinische Verbesserung)	Anzahl Patienten: 3 (7,0 %) vs. 4 (8,5 %) RR [95-%-KI] = 0,82 [0,19; 3,46]; p = 1,0000	↔	
Morbidität – Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline			
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17			
Probleme beim Zubettgehen	Anzahl Patienten: 9 (22,5 %) vs. 12 (26,7 %) RR [95-%-KI] = 0,84 [0,4; 1,79]; p = 0,8020	↔	Nicht quantifizierbar
Einschlafverzögerungen	Anzahl Patienten: 17 (38,6 %) vs. 8 (17,4 %) RR [95-%-KI] = 2,15 [1,06; 4,37]; **p = 0,0340**	↑	**Beträchtlich**
Schlafmenge	Anzahl Patienten: 13 (30,2 %) vs. 11 (25,0 %) RR [95-%-KI] = 1,21 [0,61; 2,40]; p = 0,6369	↔	Nicht quantifizierbar
Angstzustände	Anzahl Patienten: 6 (16,2 %) vs. 6 (14,6 %) RR [95-%-KI] = 1,11 [0,39; 3,14]; p = 1,0000	↔	
Nächtliches Erwachen	Anzahl Patienten: 14 (37,8 %) vs. 15 (38,5 %) RR [95-%-KI] = 0,98 [0,55; 1,74]; p = 1,0000	↔	
Parasomnien	Anzahl Patienten: 5 (14,3%) vs. 6 (16,2%) RR [95-%-KI] = 0,88 [0,3; 2,63]; p = 1,0000	↔	
Atmungsstörungen	Anzahl Patienten: 10 (25,0 %) vs. 8 (20,5 %) RR [95-%-KI] = 1,22 [0,54; 2,76]; p = 0,7895	↔	
Tagesmüdigkeit	Anzahl Patienten: 0 (0,0 %) vs. 6 (19,4%) RR [95-%-KI] = 0,08 [0,00; 1,31]; p = **0,0240**	↔	
Gesamtscore	Anzahl Patienten: 1 (3,8 %) vs. 4 (14,3 %) RR [95-%-KI] = 0,27[0,03; 2,25]; p = 0,3526	↔	
Morbidität – Veränderung der ADAMS gegenüber Baseline			
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17			

Studie Marigold Endpunkt	Ganaxolon vs. Placebo	Effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Manisches/hyperaktives Verhalten	Anzahl Patienten: 20 (48,8 %) vs. 7 (15,6 %) RR [95-%-KI] = 3,14 [1,48; 6,64]; **p = 0,0011**	↑	**Erheblich**
Depressive Stimmung	Anzahl Patienten: 8 (19,5 %) vs. 4 (8,7 %) RR [95-%-KI] = 2,24 [0,73; 6,9]; p = 0,2137	↔	Nicht quantifizierbar
Soziale Vermeidung	Anzahl Patienten: 8 (20,5 %) vs. 9 (20,5 %) RR [95-%-KI] = 1,00 [0,43; 2,34]; p = 1,0000	↔	
Allgemeine Angst	Anzahl Patienten: 6 (14,6%) vs. 6 (13,0%) RR [95-%-KI] = 1,12 [0,39; 3,21]; p = 1,0000	↔	
Obsessives/zwanghaftes Verhalten	Anzahl Patienten: 12 (30,0 %) vs. 10 (22,2 %) RR [95-%-KI] = 1,35 [0,66; 2,78]; p = 0,4636	↔	
Lebensqualität – Veränderung des QI-Disability gegenüber Baseline			
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 17			
Körperliche Gesundheit	Anzahl Patienten: 18 (40,9 %) vs. 20 (43,5 %) RR [95-%-KI] = 0,94 [0,58; 1,52]; p = 0,8338	↔	Nicht quantifizierbar
Positive Gefühle	Anzahl Patienten: 18 (42,9 %) vs. 15 (32,6 %) RR [95-%-KI] = 1,30 [0,77; 2,22]; p = 0,3809	↔	
Negative Emotionen	Anzahl Patienten: 17 (39,5 %) vs. 22 (48,9 %) RR [95-%-KI] = 0,81 [0,51; 1,3]; p = 0,3993	↔	
Soziale Interaktion	Anzahl Patienten: 18 (41,9 %) vs. 15 (34,1 %) RR [95-%-KI] = 1,22 [0,72; 2,08]; p = 0,5116	↔	
Freizeit und Außenbereich	Anzahl Patienten: 21 (48,8 %) vs. 14 (31,8 %) RR [95-%-KI] = 1,52 [0,9; 2,55]; p = 0,1286	↔	
Selbstständigkeit	Anzahl Patienten: 24 (55,8 %) vs. 14 (31,1 %) RR [95-%-KI] = 1,77 [1,07; 2,92]; p = **0,0308**	↑	**Beträchtlich**
Gesamtscore	Anzahl Patienten: 4 (9,5 %) vs. 3 (7,0 %) RR [95-%-KI] = 1,32 [0,35; 4,99]; p = 0,7130	↔	Nicht quantifizierbar
Sicherheit			
Gesamtraten UE			
Jegliche UE	Anzahl Patienten: 43 (86,0 %) vs. 45 (88,2 %) RR [95-%-KI] = 0,97 [0,84; 1,13]; p = 0,7746	↔	Nicht quantifizierbar
SUE	Anzahl Patienten: 6 (12,0 %) vs. 5 (9,8 %) RR [95-%-KI] = 1,22 [0,40; 3,75]; p = 0,7599	↔	
Schwere UE	Anzahl Patienten: 1 (2,0 %) vs. 3 (5,9 %) RR [95-%-KI] = 0,34 [0,04; 3,16]; p = 0,6175	↔	
Zum Therapieabbruch führende UE	Anzahl Patienten: 2 (4,0 %) vs. 4 (7,8 %) RR [95-%-KI] = 0,51 [0,1; 2,66]; p = 0,6779	↔	
UE auf Ebene der SOC und PT			

Studie Marigold Endpunkt	Ganaxolon vs. Placebo	Effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Jegliche UE			
PT Erbrechen	Anzahl Patienten: 5 (10,0 %) vs. 10 (19,6 %) RR [95-%-KI] = 0,51 [0,19; 1,39]; p = 0,2632	↔	Nicht quantifizierbar
PT Fieber	Anzahl Patienten: 9 (18,0 %) vs. 4 (7,8 %) RR [95-%-KI] = 2,29 [0,76; 6,97]; p = 0,1484	↔	
PT Entzündung der oberen Luftwege	Anzahl Patienten: 5 (10,0 %) vs. 3 (5,9 %) RR [95-%-KI] = 1,70 [0,43; 6,74]; p = 0,4874	↔	
PT Krampfanfall	Anzahl Patienten: 7 (14,0 %) vs. 9 (17,6 %) RR [95-%-KI] = 0,79 [0,32; 1,97]; p = 0,7862	↔	
PT Somnolenz	Anzahl Patienten: 18 (36,0 %) vs. 8 (15,7 %) RR [95-%-KI] = 2,30 [1,10; 4,79]; **p = 0,0238**	↓	
SUE			
	Es sind keine SUE auf Ebene der SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten bzw. bei ≥ 10 Personen und mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm aufgetreten.	↔	Nicht quantifizierbar
Schwere UE			
	Es sind keine schweren UE auf Ebene der SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten bzw. bei ≥ 10 Personen und mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm aufgetreten.	↔	Nicht quantifizierbar

Datenstand: 19.05.2021.

↑ Statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ganaxolon; ↔ Kein statistisch signifikanter Effekt; ↓ Statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ganaxolon

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

Mortalität

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

Morbidität

Veränderung der Anfallshäufigkeit

Unter der Therapie mit Ganaxolon erreichten CDD-Patienten während der Erhaltungsphase in Woche 5–17 eine signifikante Reduktion der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage um 29,39 %. Im Placebo-Arm wurde eine Reduktion um 6,49 % beobachtet. Es lag ein statistisch signifikanter Vorteil von Ganaxolon gegenüber Placebo in der medianen

prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline vor (mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95-%-KI]: -29,31 [-51,45; -8,90]; **p = 0,0081**). Dieser Vorteil zugunsten der Behandlung mit Ganaxolon zeigte sich auch bei Betrachtung der gesamten doppelblinden Behandlungsphase (mediane Differenz nach Hodges-Lehmann [95-%-KI]: -27,08 [-47,92; -9,55]; **p = 0,0036**). Die gesamte doppelblinde Behandlungsphase (Woche 1–17) umfasste auch eine vierwöchige Titrationsphase, in der Patienten schrittweise auf die Erhaltungsdosis eingestellt wurden und daher zu Beginn niedrigere Dosen Ganaxolon erhielten. Die deutliche Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle um 30,66 % unter der Behandlung mit Ganaxolon, während der gesamten doppelblinden Behandlungsphase, unterstreicht die sehr gute und schnell eintretende Wirksamkeit von Ganaxolon.

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

Der Anteil der Ganaxolon-behandelten Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle war deutlich höher als im Placebo-Arm. Während der Erhaltungsphase konnte Ganaxolon die Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle statistisch signifikant häufiger als Placebo um ≥ 25 % und ≥ 50 % senken (RR [95-%-KI]: 2,04 [1,23; 3,39]; **p = 0,0040** und RR [95-%-KI]: 2,55 [1,08; 6,03]; **p = 0,0283**). Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion um mindestens 75 % lag während der Erhaltungsphase im Ganaxolon-Arm mit 12,2 % numerisch höher als im Placebo-Arm (6,0 %). Bei Betrachtung der gesamten doppelblinden Behandlungsphase (Woche 1–17) erreichten 57,1 % Patienten im Ganaxolon-Arm eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um ≥ 25 % gegenüber 23,5 % Patienten im Placebo-Arm (RR [95-%-KI]: 2,43 [1,40; 4,21]; **p = 0,0010**). Die Anteile der Ganaxolon-behandelten Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle um ≥ 50 % und ≥ 75 % lagen mit 24,5 % bzw. 10,2 % jeweils deutlich höher als im Placebo-Arm (9,8 % bzw. 3,9 %).

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

Patienten mit CDD positiv beeinflussen, da eine enge Korrelation zwischen Anfallshäufigkeit, Entwicklung und Lebensqualität besteht [5]. Für den Endpunkt Veränderung der Anfallshäufigkeit ergibt sich auf dieser Basis somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ganaxolon.

Die unter Ganaxolon erzielten Verbesserungen hielten über die 17 Wochen der doppelblinden Behandlungsphase hinaus an und konnten in der sich anschließenden offenen Extensionsphase (*Open Label Extension*, OLE) der Studie Marigold bestätigt werden. Für alle Patienten, die in der OLE-Phase behandelt wurden und zum Auswertungszeitpunkt in der Studie verblieben waren, lag die mediane prozentuale Veränderung der schweren motorischen Anfälle pro 28 Tage nach etwa einem Jahr unter der Therapie mit Ganaxolon bei -28,95 %, nach ca. 2 Jahren bei -44,72 % und nach ca. 3 Jahren bei -35,97 % im Vergleich zu Baseline. Damit kann durch die Behandlung mit Ganaxolon das bisher nicht erreichte Therapieziel einer spürbaren sowie langfristigen Anfallsreduktion bei Patienten mit CDD realisiert werden. Es handelt sich darüber hinaus um einen reproduzierbaren Behandlungserfolg. So erreichten CDD-Patienten, die zum Anfang der doppelblinden Behandlungsphase in den Placebo-Arm randomisiert worden waren und während der OLE-Phase mit Ganaxolon behandelt wurden, ebenfalls eine deutliche Reduktion schwerer motorischer Anfälle, die in ihrer Größenordnung von ca. 30 % der erzielten Verbesserung im Ganaxolon-Arm während der doppelblinden Behandlungsphase entsprach (siehe Tabelle 4-32).

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

Globaler Betreuereindruck (CGI)

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

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

Veränderung des CSHQ gegenüber Baseline

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

tendenzielle Verbesserung in den Subskalen „Schlafmenge“, „Angstzustände“ und „Atmungsstörungen“.

In der Subskala „Tagesmüdigkeit“ zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Placebo gegenüber Ganaxolon (RR [95-%-KI): 0,08 [0,0; 1,31]; p = 0,0240). Dieser Unterschied war jedoch nicht robust, da die statistische Signifikanz nicht durch das 95-%-KI des RR bestätigt wird und der Effekt sich nicht in der ergänzend dargestellten MMRM-Analyse zu Woche 17 widerspiegelte (siehe Tabelle 4-41).

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

Veränderung der ADAMS gegenüber Baseline

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

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Veränderung der ADAMS gegenüber Baseline ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ganaxolon in der Subskala „Manisches/hyperaktives Verhalten“. Für die weiteren Subskalen der ADAMS liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Ganaxolon vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung des QI-Disability gegenüber Baseline

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

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

Sicherheit

Ganaxolon zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit aus. Jegliche UE, SUE, schwere UE, zum Therapieabbruch führende UE sowie UE von besonderem Interesse traten während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase in beiden Studienarmen zu vergleichbaren Anteilen auf. Bei Betrachtung von UE auf Ebene der SOC und PT trat ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ganaxolon im PT „Somnolenz“ auf (RR [95-%-KI]: 2,30 [1,10; 4,79]; p = 0,0238). Ein entsprechendes Ereignis wurde für 18 Patienten im Ganaxolon-Arm und für 8 Patienten im Placebo-Arm berichtet. Während der Behandlung mit Ganaxolon trat Somnolenz vor allem zu Beginn der Therapie mit Ganaxolon auf und nahm in den meisten Fällen im Laufe der Behandlung wieder ab [6]. Die Mehrheit aller Somnolenz-Ereignisse wurde mit dem Schweregrad „mild“ erfasst. Schwere Somnolenz-Ereignisse traten unter Ganaxolon nicht auf. Somnolenz ist eine bekannte Nebenwirkung in der Therapie von epileptischen Anfällen, da die neuronale Aktivität im Gehirn durch antikonvulsive Arzneimittel moduliert wird [7].

Im Vergleich zu Wirkstoffen, die für die Behandlung anderer therapieresistenter frühkindlicher Epilepsien als der CDD zugelassen sind [7], führte die Therapie mit Ganaxolon nicht zu starker Appetitminderung und Gewichtsverlust. Über den gesamten Verlauf der OLE-Phase wurden nur vereinzelt Ereignisse im PT „verminderter Appetit“ erfasst. Darüber hinaus wurde unter Ganaxolon keine Verschlechterung der Epilepsie beobachtet, wie es für andere Antikonvulsiva der Fall ist [7]. Auch ist unter der Behandlung mit Ganaxolon weder eine routinemäßige kardiologische noch hepatologische Überwachung erforderlich, da bislang keine Hinweise auf substanzbedingte Herz- oder Leberfunktionsstörungen bestehen [2].

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

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

Fazit zum Zusatznutzen

Ganaxolon (Ztalmy®) ist das erste und einzige Arzneimittel, das zur Behandlung von Patienten mit CDD-induzierten epileptischen Anfällen zugelassen ist.

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

Zusatznutzen auf Basis der Studie Marigold

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

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

In der klinischen Praxis stellt eine Reduktion schwerer motorischer Anfälle in diesem Ausmaß einen relevanten Therapieerfolg für Patienten mit CDD dar. So nehmen Patienten und deren Angehörige, neben der globalen Entwicklungsverzögerung, häufig die wiederkehrenden schweren motorischen Anfälle als das am stärksten belastende Symptom der CDD-Erkrankung wahr [8]. Die Verringerung der Anfallshäufigkeit durch Ganaxolon stellt für Betroffene somit eine spürbare Entlastung im Alltag dar.

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

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

Die deutlichen Verbesserungen in den Endpunkten der Kategorie Morbidität spiegelten sich auch positiv in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der CDD-Patienten wider. Unter der

Therapie mit Ganaxolon war insgesamt ein positiver Trend hinsichtlich der Lebensqualität zu verzeichnen. Patienten wiesen in 4 der 6 Domänen des QI-Disability signifikante oder numerische Vorteile gegenüber Placebo auf. Insbesondere in der Domäne „Selbstständigkeit" verbesserten Ganaxolon-behandelte Patienten sich signifikant, was sowohl für die Patienten selbst als auch für die betroffenen Familien einen enormen Zuwachs an Lebensqualität bedeutet.

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

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

Ergänzende Daten aus der offenen Extensionsphase

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

Posthoc-Subgruppenanalyse

Eine zusätzlich *post hoc* durchgeführte Subgruppenanalyse zeigte zudem, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Ganaxolon auch gegeben ist, wenn Ganaxolon über eine Magensonde verabreicht wird. In die Subgruppenanalyse wurden 17 Patienten aus der Marigold-Studie eingeschlossen, die bei Studieneintritt eine Magensonde hatten (10 Patienten wurden in den Ganaxolon-Arm und 7 Patienten in den Placebo-Arm randomisiert). Die Reduktion schwerer motorischer Anfälle in der Subgruppe der Patienten mit Magensonde war sowohl unter der Therapie mit Ganaxolon als auch unter Placebo vergleichbar zur Gesamtpopulation. Ebenso traten unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe in einer Größenordnung auf, die der in der Gesamtpopulation entsprach [9].

Supportive Daten aus einer Phase-II-Studie

Ebenso gute Ergebnisse zeigte eine konzeptionelle Phase-IIa-Studie mit Ganaxolon, die der Marigold-Studie vorausging. Bei der Studie 1042-0900 (NCT02358538) handelte es sich um eine explorative, globale, multizentrische, offene Studie zum Nachweis der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ganaxolon als Zusatzbehandlung bei unkontrollierten Anfällen bei Patienten mit epileptischen Anfällen aufgrund von entwicklungsbedingten Enzephalopathien [10].

Insgesamt wurden 7 Patienten mit CDD im Alter von 2 bis einschließlich 18 Jahren und mit vergleichbaren Charakteristika zur Studienpopulation der Marigold in die Studie eingeschlossen und über 26 Wochen mit Ganaxolon behandelt. Patienten, die nach Abschluss der primären 26-wöchigen Behandlungsphase eine Verbesserung der 28-tägigen Anfallshäufigkeit (primärer Endpunkt der Studie) um mindestens 35 % im Vergleich zu Baseline aufwiesen und an allen geplanten Visiten teilgenommen hatten, konnten im Rahmen einer offenen Extensionsphase für weitere 52 Wochen mit Ganaxolon therapiert werden. Die Baselinephase war definiert als die 28 Tage vor Studienbeginn [11].

Die Ergebnisse der primären Behandlungsphase sowie der Extensionsphase zeigen trotz der begrenzten Anzahl von Patienten positive Trends für die Behandlung mit Ganaxolon. Für den primären Endpunkt betrug die mediane prozentuale Veränderung der 28-tägigen Gesamtanfallshäufigkeit zu Woche 26 der primären Behandlungsphase -37,70 % gegenüber Baseline [11]. Diese deutliche Verbesserung der Anfallslast unter der Therapie mit Ganaxolon setzte sich auch während der 52-wöchigen Extensionsphase fort. Im Vergleich zu Baseline betrug die mediane prozentuale Veränderung der 28-tägigen Gesamtanfallshäufigkeit zu Woche 52 -61,93 %. Für die 7 Patienten mit CDD in der Studie 1042-0900 wurden während des gesamten Studienzeitraums (primärer 26-wöchiger Behandlungszeitraum + 52 Wochen Extensionsphase) insgesamt 81 UE dokumentiert. Alle UE wurden in ihrem Schweregrad als moderat eingestuft. SUE wurden von einem Patienten berichtet. Todesfälle traten nicht auf [11].

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

Gesamtfazit

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten im Alter von 2–17 Jahren sowie weiterbehandelte Patienten ab 18 Jahren mit CDD-induzierten epileptischen Anfällen	**Erheblich**
CDD: Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[20], Molenberghs 2010[21]).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006[22]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[23]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

[20] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[21] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[22] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[23] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten 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.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: https://www.fachinfo.de/) und immer den Stand des Dokuments an.

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

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. https://doi.org/10.1200/jco.18.00915.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. 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.
2. 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.
3. European Medicines Agency (EMA) (2025): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. [Zugriff: 13.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (2011): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. [Zugriff: 13.05.2026]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/__5.html.
5. 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.
6. 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.

7. De Bellis M, d'Orsi G, Rubino EM, Arigliano C, Carella M, Sciruicchio V, et al. (2025): Adverse effects of antiseizure medications: a review of the impact of pharmacogenetics and drugs interactions in clinical practice. Frontiers in Pharmacology; Volume 16 - 2025:1584566
8. 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.
9. Gasior M, Aimetti A, Hulihan J, Alvarez L. Ganaxolone Administration Via G-tube: Subgroup Analysis of the Phase 3 Marigold Study in CDKL5 Deficiency Disorder (CDD). American Epilepsy Society Annual Meeting, December 1-5; Orlando, FL2023.
10. Marinus Pharmaceuticals Inc (2015): Open-Label PoC Trial of Ganaxolone in Children With PCDH19 Female Pediatric Epilepsy and Other Rare Genetic Epilepsies. Stand des Eintrags: 21.03.2023. [Zugriff: 15.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02358538?term=NCT02358538&draw=2&rank=1
11. Marinus Pharmaceuticals Inc (2019): Ganaxolone 1042-0900. A Multicenter, 26 Week 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. Studienbericht. [unveröffentlicht]. VERTRAULICH.
12. 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.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Allgemeine Methoden - Version 8.0 vom 19.12.2025. [Zugriff: 26.05.2026]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
14. 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.
15. Jakimiec M, Paprocka J, Smigiel R (2020): CDKL5 Deficiency Disorder-A Complex Epileptic Encephalopathy. Brain Sci; 10(2):107.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Holmes GL (2015): Cognitive impairment in epilepsy: the role of network abnormalities. Epileptic Disord; 17(2):101–16.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Buchanan G, Novella Maciel AT, Summerfield M (2022): Sudden unexpected death in epilepsy. Curr Opin Neurol; 35(2):181–8.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m., 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Cannabidiol - AWG A. [Zugriff: 26.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4082/2020-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cannabidiol_D-595.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Cannabidiol – AWG B. [Zugriff: 26.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4076/2020-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cannabidiol_D-596.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Nutzenbewertung von Arzenimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Fenfluramin. [Zugriff: 26.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4423/2021-02-01_Nutzenbewertung-G-BA_Fenfluramin_D-642.pdf.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Fenfluramin. Neues Anwendungsgebiet: Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre). [Zugriff: 11.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6396/2023-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Fenfluramin_D-910.pdf.
34. 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.
35. Owens JA, Spirito A, McGuinn M (2000): The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. Sleep; 23(8):1043–51.
36. Markovich AN, Gendron MA, Corkum PV (2014): Validating the Children's Sleep Habits Questionnaire Against Polysomnography and Actigraphy in School-Aged Children. Front Psychiatry; 5:188.
37. Schlarb AA, Schwerdtle B, Hautzinger M (2010): Validation and psychometric properties of the German version of the Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-DE). Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin; 14(4):260–6.
38. Dehghani M, Fayyazi A, Cheraghi F, Hakimi H, Mosazadeh S, Almasi S (2019): The Relationship Between Severity of Epilepsy and Sleep Disorder in Epileptic Children. Iran J Child Neurol; 13(2):77–88.
39. Esbensen AJ, Rojahn J, Aman MG, Ruedrich S (2003): Reliability and validity of an assessment instrument for anxiety, depression, and mood among individuals with mental retardation. J Autism Dev Disord; 33(6):617–29.
40. Rojahn J, Rowe EW, Kasdan S, Moore L, van Ingen DJ (2011): Psychometric properties of the Aberrant Behavior Checklist, the Anxiety, Depression and Mood Scale, the Assessment of Dual Diagnosis and the Social Performance Survey Schedule in adults with intellectual disabilities. Res Dev Disabil; 32(6):2309–20.
41. Cordeiro L, Ballinger E, Hagerman R, Hessl D (2011): Clinical assessment of DSM-IV anxiety disorders in fragile X syndrome: prevalence and characterization. J Neurodev Disord; 3(1):57–67.
42. Barnes KV, Coughlin FR, O'Leary HM, Bruck N, Bazin GA, Beinecke EB, et al. (2015): Anxiety-like behavior in Rett syndrome: characteristics and assessment by anxiety scales. J Neurodev Disord; 7(1):30.
43. Downs J, Jacoby P, Leonard H, Epstein A, Murphy N, Davis E, et al. (2019): Psychometric properties of the Quality of Life Inventory-Disability (QI-Disability) measure. Qual Life Res; 28(3):783–94.
44. Jacoby P, Epstein A, Kim R, Murphy N, Leonard H, Williams K, et al. (2020): Reliability of the Quality of Life Inventory-Disability Measure in Children with Intellectual Disability. J Dev Behav Pediatr; 41(7):534–9.
45. Tangarorang J, Leonard H, Epstein A, Downs J (2019): A framework for understanding quality of life domains in individuals with the CDKL5 deficiency disorder. Am J Med Genet A; 179(2):249–56.
46. Marinus Pharmaceuticals Inc (2019): Statistical Analysis Plan. Protocol No.: 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. [unveröffentlicht] VERTRAULICH.

47. 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
48. 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
49. 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.
50. Downs J, Jacoby P, Specchio N, Cross H, Amin S, Bahi-Buisson N, et al. (2024): Effects of ganaxolone on non-seizure outcomes in CDKL5 Deficiency Disorder: Double-blind placebo-controlled randomized trial. Eur J Paediatr Neurol; 51:140–6.
51. Marinus Pharmaceuticals Inc (2021): 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. Studienbericht [unveröffentlicht]VERTRAULICH.
52. Marinus Pharmaceuticals Inc (2023): Abbreviated Clinical Study Report For 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. Report From the Open-Label Extension Phase. [unveröffentlicht] VERTRAULICH.
53. Marinus Pharmaceuticals Inc (2020): PROTOCOL: 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. Global Protocol Amendment 2.0: 26 May 2020. [unveröffentlicht] VERTRAULICH.
54. Haute Autorité de Santé (HAS) (2021): CDKL5 Deficiency Disorder – Encéphalopathie Epileptique 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.
55. 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.
56. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451–5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>
Suchfilter	Lefebvre [Quelle[24]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

[24] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Index Citations and Daily	
Datum der Suche	16.05.2026	
Zeitsegment	1946 bis 15. Mai 2026	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong et al. 2006 [56]	
Nr.	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(ganaxolon* or ganaxolone).mp.	227
2	3alpha-hydroxy-3beta-methyl-5alpha-pregnan-20-one.mp.	12
3	CCD 1042.mp.	3
4	CCD-1042.mp.	3
5	Ztalmy.mp.	7
6	or/1-5	228
7	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1268699
8	6 and 7	34
RCT: Randomized Controlled Trial		

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2026	
Datum der Suche	16.05.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(ganaxolon* or ganaxolone).mp.	63
2	3alpha-hydroxy-3beta-methyl-5alpha-pregnan-20-one.mp.	0
3	CCD 1042.mp.	2
4	CCD-1042.mp.	2
5	Ztalmy.mp.	1
6	or/1-5	63

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Clinicaltrials.gov

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.05.2026
Suchoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	ganaxolone or 3alpha-hydroxy-3beta-methyl-5alpha-pregnan-20-one or CCD 1042 or CCD-1042 or Ztalmy [other terms]
Treffer	25

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	16.05.2026
Suchoberfläche	Basic Search[(1)]
Suchstrategie	ganaxolon* OR 3alpha-hydroxy-3beta-methyl-5alpha-pregnan-20-one OR CCD 1042 OR CCD-1042 OR ZTALMY
Treffer	21
[(1)] Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Clinical Trials Information System (CTIS)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/
Datum der Suche	16.05.2026
Suchoberfläche	Basic criteria
Suchstrategie	ganaxolone, 3alpha-hydroxy-3beta-methyl-5alpha-pregnan-20-one, CCD 1042, CCD-1042, ztalmy
Treffer	2

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) 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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdaten-banksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studiennummer	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT05757544	Marinus Pharmaceuticals Inc (2023): 1042-SE-2002 - A Study to Optimize the Dosing Regimen and Assess Safety and Efficacy of IV Ganaxolone as Adjuvant Therapy for Established Status Epilepticus - ClinicalTrials.gov (NCT05757544). Stand des Eintrags: 07.05.2024. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05757544	A1

Nr.	Studiennummer	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
2	NCT05814523	Marinus Pharmaceuticals Inc (2023): 1042-SE-3004 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravenous Ganaxolone Added to Standard of Care in Refractory Status Epilepticus - ClinicalTrials.gov (NCT05814523). Stand des Eintrags: 14.05.2024. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05814523	A1
3	NCT03865732	Marinus Pharmaceuticals Inc (2019): 1042-PCDH19-3002 2018-004496-12 (EudraCT Number) - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Adjunctive Ganaxolone Treatment in Female Children With Protocadherin 19 (PCDH19)-Related Epilepsy Followed by Long-term Open-label Treatment. - ClinicalTrials.gov (NCT03865732). Stand des Eintrags: 26.06.2023. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03865732	A1
4	NCT05249556	Immedica Pharma AB (2022): 1042-CDD-3002 - Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Adjunctive Ganaxolone in the Treatment of Seizures Associated With Genetically Confirmed Cyclin-dependent Kinase-like 5 (CDKL5) Deficiency Disorder (CDD) in Pediatric Patients From 6 Months to Less Than 2 Years of Age. - ClinicalTrials.gov (NCT05249556). Stand des Eintrags: 28.11.2025. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05249556	A1
5	NCT04285346	Marinus Pharmaceuticals Inc (2020): 1042-TSC-2001 - A Phase 2 Open-label 12-Week Trial of Adjunctive Ganaxolone Treatment (Part A) in Tuberous Sclerosis Complex-related Epilepsy Followed by Long-term Treatment (Part B) - ClinicalTrials.gov (NCT04285346). Stand des Eintrags: 04.04.2023. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04285346	A1
6	NCT04678479	Marinus Pharmaceuticals Inc (2020): 1042-CDD-EAP-3005 - Expanded Access With Adjunctive Ganaxolone Treatment in Children and Young Adults With Cyclin Dependent Kinase-like 5 Deficiency Disorder - ClinicalTrials.gov (NCT04678479). Stand des Eintrags: 22.01.2024. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04678479	A4
7	NCT02519439	Marinus Pharmaceuticals Inc (2015): 1042-0604 - A follow-on, Two-year Open-label Extension Study of Ganaxolone as add-on Therapy in Adult Patients With Drug-resistant Partial-onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT02519439). Stand des Eintrags: 28.06.2023. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02519439	A1
8	NCT03228394	Marinus Pharmaceuticals Inc (2017): 1042-PPD-2002 - A Phase 2A, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Escalation Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Intravenously Administered Ganaxolone in Women With Postpartum Depression - ClinicalTrials.gov (NCT03228394). Stand des Eintrags: 19.07.2023. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03228394	A1
9	NCT03350035	Marinus Pharmaceuticals Inc (2017): 1042-SE-2001 - A Double-Blind Randomized, Placebo Controlled Study to	A1

Nr.	Studiennummer	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravenous Ganaxolone as Adjunctive Therapy to Treat Subjects With Status Epilepticus - ClinicalTrials.gov (NCT03350035). Stand des Eintrags: 09.03.2023. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03350035	
10	NCT02358538	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: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02358538	A1
11	NCT04391569	Marinus Pharmaceuticals Inc (2020): 1042-SE-3003 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intravenous Ganaxolone in Status Epilepticus - ClinicalTrials.gov (NCT04391569). Stand des Eintrags: 29.05.2025. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04391569	A1
12	NCT03460756	Marinus Pharmaceuticals Inc (2018): 1042-PPD-2003 - A Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Oral Administration of Ganaxolone in Women With Postpartum Depression - ClinicalTrials.gov (NCT03460756). Stand des Eintrags: 18.08.2023. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03460756	A1
13	NCT01857531	Jed E. Rose (2013): Pro00041533 1P50DA027840-01A1 (U.S. NIH Grant/Contract) - Proof-Of-Concept Investigation With a Neurosteroid Analog (Ganaxolone) as a Smoking Cessation Candidate - ClinicalTrials.gov (NCT01857531). Stand des Eintrags: 08.09.2014. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01857531	A1
14	NCT05604170	Marinus Pharmaceuticals Inc (2022): 1042-TSC-3002 - A Phase 3, Open-label Study of Adjunctive Ganaxolone (GNX) Treatment in Children and Adults With Tuberous Sclerosis Complex (TSC)-Related Epilepsy (TrustTSC OLE) - ClinicalTrials.gov (NCT05604170). Stand des Eintrags: 01.10.2025. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05604170	A1
15	NCT01725152	Marinus Pharmaceuticals Inc (2012): 1042-0800 - A Controlled, Double-blind, Crossover Trial of Ganaxolone in Children With Fragile X Syndrome - ClinicalTrials.gov (NCT01725152). Stand des Eintrags: 10.04.2023. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01725152	A1
16	NCT01339689	Marinus Pharmaceuticals Inc (2011): 1042-0700 - A Proof-of-Concept, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study of Ganaxolone in Posttraumatic Stress Disorder - ClinicalTrials.gov (NCT01339689). Stand des Eintrags: 29.12.2022. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01339689	A1
17	NCT01963208	Marinus Pharmaceuticals Inc (2013): 1042-0603 - A Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled	A1

Nr.	Studiennummer	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Trial to Determine the Efficacy and Safety of Ganaxolone as Adjunctive Therapy for Adults With Drug-Resistant Partial-Onset Seizures Followed by Long-term Open-Label Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT01963208). Stand des Eintrags: 14.02.2023. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01963208	
18	NCT01002820	Marinus Pharmaceuticals Inc (2009): 1042-0602 - A Treatment Protocol for Ganaxolone as add-on Therapy in Adult Patients With Uncontrolled Partial-onset Seizures Deriving Benefit From Protocol 1042-0601 - ClinicalTrials.gov (NCT01002820). Stand des Eintrags: 07.09.2022. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01002820	A1
19	NCT00441896	Marinus Pharmaceuticals Inc (2007): 1042-0500 - A Double-blind, Placebo-controlled, Dose-ranging Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antiepileptic Activity of Ganaxolone in Treatment of Patients With Infantile Spasms - ClinicalTrials.gov (NCT00441896). Stand des Eintrags: 02.06.2023. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00441896	A1
20	NCT00465517	Marinus Pharmaceuticals Inc (2007): 1042-0600 V 1.3 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Ganaxolone as add-on Therapy in Adult Subjects With Epilepsy Consisting of Uncontrolled Partial-onset Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00465517). Stand des Eintrags: 15.03.2023. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00465517	A1
21	NCT02900092	Massachusetts General Hospital (2016): 2016P001182 - Treatment-Resistant Depression Augmentation Therapy With An Analog of the Neuroactive Steroid Allopregnanolone: A Pilot Study - ClinicalTrials.gov (NCT02900092). Stand des Eintrags: 18.02.2019. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02900092	A1
22	NCT00442104	Marinus Pharmaceuticals Inc (2007): 1042-0501 Amend 5 (ROW) Amend 6 (US) - An Open-label Clinical Study to Evaluate the Safety and Antiepileptic Activity of Ganaxolone in Treatment of Patients Diagnosed With Infantile Spasms. - ClinicalTrials.gov (NCT00442104). Stand des Eintrags: 28.05.2024 [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00442104	A1
23	NCT00512317	Marinus Pharmaceuticals Inc (2007): 1042-0601 V1.6 - An Open-label Extension Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Ganaxolone as add-on Therapy in Adult Patients With Epilepsy Consisting of Uncontrolled Partial-onset Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00512317). Stand des Eintrags: 17.01.2023. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00512317	A1
24	NCT05323734	Marinus Pharmaceuticals Inc (2022): 1042-TSC-3001 - A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Adjunctive Ganaxolone (GNX) Treatment in Children and Adults With Tuberous Sclerosis Complex (TSC)-Related Epilepsy (TrustTSC) - ClinicalTrials.gov (NCT05323734).	A1

Nr.	Studiennummer	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Stand des Eintrags: 11.07.2025. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05323734	
EU Clinical Trials Register			
25	2015-001324-36	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: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001324-36	A1
26	2014-004363-21	Marinus Pharmaceuticals Inc (2015): 1042-0603 - A Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Determine the Efficacy and Safety of Ganaxolone as Adjunctive Therapy for Adults with Drug-Resistant Partial-Onset Seizures Followed by Long-term Open-Label Treatment. - EU-CTR (2014-004363-21). [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004363-21	A1
27	2014-000251-89	Antwerp University Hospital (2014): 1042-0800 - A controlled double-blind crossover trial of ganaxolone in children with fragile X syndrome - EU-CTR (2014-000251-89). [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000251-89	A1
28	2018-004496-12	Marinus Pharmaceuticals Inc (2019): 1042-PCDH19-3002 - A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ganaxolone treatment in female children with protocadherin 19 (PCDH19)-related epilepsy followed by long-term open-label treatment - EU-CTR (2018-004496-12). [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004496-12	A1
29	2006-004285-13	Marinus Pharmaceuticals Inc (2007): 1042-0500 - A double-blind, placebo-controlled, dose-ranging clinical study to evaluate the safety, tolerability, and antiepileptic activity of ganaxolone in treatment of patients with infantile spasms. - EU-CTR (2006-004285-13). [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004285-13	A1
30	2006-004286-33	Marinus Pharmceuticals Inc (2007): 1042-0501 - An open-label clinical study to evaluate the safety and antiepileptic activity of ganaxolaone in treatment of patients diagnosed with infantile spasms. - EU-CTR (2006-004286-33). [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004286-33	A1
31	2012-001320-36	University of Leeds (2012): HM12/10191 - A phase II randomised trial of carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone (CCD) vs cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) for first relapse or primary refractory multiple myeloma. - EU-CTR (2012-001320-36). [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001320-36	A1
32	2011-003310-17	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2011): AC-063B201 - "Estudio fase II, multicentrico, doble ciego, randomizado, controlado con	A1

Nr.	Studiennummer	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		placebo para evaluar los efectos de IIoprost inhalado en una prueba de resistencia durante un test de ejercicio cardiopulmonar en pacientes con hipertension pulmonar secundaria a enfermedad obstructiva pulmonar cronica" - EU-CTR (2011-003310-17). [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003310-17	
33	2022-000188-38	Bellus Health, Inc (2022): BUS-P3-02 - A Phase 3, 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Arm Efficacy and Safety Study with Open-label Extension of BLU-5937 in Adult Participants with Refractory Chronic Cough Including Unexplained Chronic Cough (CALM-2) - EU-CTR (2022-000188-38). [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000188-38	A1
34	2010-021111-17	Hovon Foundation (2011): IST-CAR-506 - A Multicenter, Open Label Phase Ii Study of Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients - Eu-Ctr (2010-021111-17). [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021111-17	A1
35	2022-000223-20	Bellus Health, Inc (2022): BUS-P3-01 - A Phase 3, 52-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Arm Efficacy and Safety Study with Open-Label Extension of BLU-5937 in Adult Participants with Refractory Chronic Cough, Including Unexplained Chronic Cough (CALM-1) - EU-CTR (2022-000223-20). [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000223-20	A1
36	2016-000207-90	Biprojet Pharma (2016): P15-14/BF2.649 - A Multisite Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) For Alcohol Use Disorder Treatment. - EU-CTR (2016-000207-90). [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000207-90	A1
37	2013-004447-23	Tays (2014): Parity - Prophylactic Antibiotic Regimens in Tumor Surgery (PARITY): A Multi-Center Randomized Controlled Study Comparing Alternative Antibiotic Regimens in Patients Undergoing Tumor Resections with Endoprosthetic Replacements - EU-CTR (2013-004447-23). [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004447-23	A1
38	2012-001884-64	The Walton Centre Nhs Foundation Trust (2012): UoL000314(UoL) - A study of Standard and New Antiepileptic Drugs – SANAD-II. - EU-CTR (2012-001884-64). [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001884-64	A1
39	2015-000952-11	Tesaro, Inc (2016): PR-30-5017-C - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients with Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy - EU-CTR (2015-000952-11). [Zugriff:	A1

Nr.	Studiennummer	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000952-11	
40	2017-000069-57	Bioprojet Pharma (2017): P15-01 - A Multisite Randomized Clinical Trial Evaluating BP1.3656 Versus Placebo For Alcohol Use Disorder Treatment - EU-CTR (2017-000069-57). [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000069-57	A1
41	2009-015878-35	Bayer Ag (2010): BAY63-2521/14308 - Randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study to evaluate the hemodynamic effects of Riociguat (BAY 63-2521) as well as safety and kinetics in patients with pulmonary hypertension associated with left ventricular systolic dysfunction - EU-CTR (2009-015878-35). [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015878-35	A1
42	2021-003441-38	Marinus Pharmaceuticals Inc (2022): 1042-TSC-3001 - A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Adjunctive Ganaxolone (GNX) Treatment in Children and Adults with Tuberous Sclerosis Complex (TSC)-related Epilepsy (TrustTSC) - EU-CTR (2021-003441-38). [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003441-38	A1
43	2009-012057-38	Novartis Pharma Services Ag (2010): CQTI571A2301 - A 24-week randomized placebo-controlled, double-blind multi-center clinical trial evaluating the efficacy and safety of oral QTI571 as an add-on therapy in the treatment of severe pulmonary arterial hypertension: Imatinib in Pulmonary arterial hypertension, a Randomized, Efficacy Study - EU-CTR (2009-012057-38). [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012057-38	A1
44	2010-019547-19	GlaxoSmithKline Research & Development, Ltd (2010): AMB112529 - A randomized, open label study comparing safety and efficacy parameters for a high and a low dose of ambrisentan (adjusted for body weight) for the treatment of pulmonary arterial hypertension in paediatric patients aged 8 years up to 18 years. - EU-CTR (2010-019547-19). [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019547-19	A1
CTIS			
45	2022-502540-12-00	Marinus Pharmaceuticals Inc (2023): A double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of intravenous ganaxolone added to standard of care in refractory status epilepticus Stand des Eintrags: 2023/11/09. [Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502540-12-00	A1
46	2022-503067-15-00	Marinus Pharmaceuticals Inc (2023): A Phase 3, Open-label Study of Adjunctive Ganaxolone (GNX) Treatment in Children and Adults with Tuberous Sclerosis Complex (TSC)-related Epilepsy (TrustTSC OLE) Stand des Eintrags: 2023/10/02.	A1

Nr.	Studiennummer	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriff: 16.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-503067-15-00	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-74 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-74 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie 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.

Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Marigold

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In der Studie Marigold werden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ganaxolon (GNX) im Vergleich zu Placebo zur adjunktiven Behandlung von Cyclin-abhängigen Kinase-ähnlichen 5(CDKL5)-Mangelerkrankung (CDD)-induzierten epileptischen Anfällen bei Patienten ab 2 Jahren untersucht. Ganaxolon und Placebo werden dabei als zusätzliche Therapie zu einer bestehenden antikonvulsiven Medikation verabreicht. Die Zielpopulation umfasst

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die unter CDD-induzierten epileptischen Anfällen leiden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungs-verhältnis	Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, globale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallel-gruppenstudie mit anschließender offener Extensionsphase. **Zuteilungsverhältnis:** 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1.0 (05.05.2019)** • Geändert: **In der Regel** ist während der Doppelblindphase eine Mindestdosis von 33 mg/kg/Tag oder 900 mg/Tag erforderlich, **es sei denn, mit dem Sponsor wird eine niedrigere Dosis vereinbart.** Dosisänderungen, **einschließlich alternativer Dosierungsmuster (z. B. eine niedrigere Dosis tagsüber und eine höhere Dosis am Abend)**, sollten vor der Änderung oder innerhalb von 48 Stunden nach der Änderung mit dem medizinischen Betreuer des Sponsors besprochen werden. • Die Anforderungen für die 2-wöchige Deeskalationsphase (Taper) wurden aktualisiert: Probanden, die das Prüfpräparat absetzen, sollten eine 2-wöchige Entwöhnungsphase durchlaufen, **es sei denn, es ist medizinisch anders indiziert;** Jeder Teilnehmer, **der den offenen Teil der Studie abbricht**, wird einer 2-wöchigen Entwöhnungsphase mit anschließendem Safety-Follow-up unterzogen. • Änderung am Einschlusskriterium Nr. 1: Der Principal Investigator (PI) muss die Ergebnisse der genetischen Analyse überprüfen, um zu bestätigen, dass die Genmutation wahrscheinlich die Ursache des Epilepsiesyndroms ist; keine Einbeziehung von Mutationen außerhalb der Kinasedomäne. • Die Formulierung als Kapsel wurde aus dem Protokoll und allen assoziierten Referenzen entfernt. • Hinzugefügt als Konkretisierung der Ausschlusskriterien: Antikonvulsiva mit mittelstarker oder starker induzierender oder inhibitorischer Wirkung auf Enzyme, z. B. Carbamazepin, Phenytoin usw. sind erlaubt. • Hinzugefügt als Konkretisierung der Ausschlusskriterien: Epidiolex (CBD) als antikonvulsive Behandlungsoption ist während der doppelblinden Behandlungsphase erlaubt, wenn der Patient bereits seit min. einem Monat vor dem Screening auf eine stabile Dosis eingestellt war und absehbar ist, dass diese sich während der doppelblinden Behandlungsphase der Studie nicht ändert. • Konkretisierung in Ausschlusskriterium Nr. 8: Es müssen **alle Antikonvulsiva** mindestens einen Monat vor dem Screening in der Dosis stabil sein, sofern nicht anders angegeben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Es wurde das Ausschlusskriterium Nr. 19 – „Allopregnanolon-Sulfat-Plasmaspiegel (Allo-S) ≥ 6,0 ng/ml beim Screening“ hinzugefügt und alle zugehörigen Verweise aktualisiert. **Amendment 2.0 (26.05.2020)** • Hinzugefügt in der Studiensynopse: „Es wird erwartet, dass eine höhere Dosis am Abend, aufgrund der Nähe zur Schlafenszeit, besser toleriert wird. Die finale Entscheidung der Dosisanpassung obliegt dem Prüfarzt.“ Hinzugefügt bei Einschlusskriterium 1: „In Frankreich können genetische Mutationen durch eine zugelassene französische Organisation in Übereinstimmung mit der französischen Gesetzgebung vor dem ersten Screening-Besuch bestätigt werden“. • Hinzugefügt bei Einschlusskriterium 7: „(einschließlich Antikonvulsiva mit mittelstarker oder starker induzierender oder inhibitorischer Wirkung auf Enzyme, z. B. Carbamazepin, Phenytoin usw.)“. • Geändert in „Dosierungsinformationen“: „Die Spritze sollte täglich ausgetauscht und zwischen jeder Dosis eines Tages durch Ausspülen mit heißem Wasser für 30 Sekunden und folgender Trocknung an der Luft gereinigt werden. Der Adapter der Flasche sollte nach Inserieren in die Flasche in der Flasche verbleiben. Er sollte nicht entfernt werden.“, um den Ablauf zu konkretisieren. • Geändert in „Entblindung“: „Vor oder direkt nach der Entblindung muss der Medical Monitor des Sponsors kontaktiert werden. Der Medical Monitor des Sponsors muss nicht kontaktiert werden, um die Entblindung im IWRS-System zu initialisieren.“ Um den Ablauf der Entblindung klarer darzustellen. • Konkretisierung des primären Endpunkts: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die prozentuale Veränderung gegenüber Baseline in der 28-tägigen primären Anfallshäufigkeit **während** der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Molekulare Bestätigung einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen CDKL5-Variante, früh einsetzende, schwer kontrollierbare Anfälle und neurologische Entwicklungsstörungen sind erforderlich. Der PI muss die Ergebnisse der genetischen Analyse überprüfen und bestätigen, dass die Genmutation wahrscheinlich die Ursache des Epilepsiesyndroms ist. Wenn der Patient eine De-novo-Variante unbekannter Signifikanz (VUS) in der Kinasedomäne von CDKL5 aufweist, der elterliche Test negativ ausfällt und alle anderen Einschlusskriterien erfüllt sind, kann der Patient eingeschlossen werden. Genetische Mutationen werden von dem vom Sponsor ausgewählten Zentrallabor bestätigt. In

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Frankreich können genetische Mutationen durch eine zugelassene französische Organisation in Übereinstimmung mit der französischen Gesetzgebung vor dem ersten Screening-Besuch bestätigt werden. Die Patienten müssen (b) im Alter von einem Jahr einen Anfall erleiden und (c) im Alter von 2 Jahren noch nicht selbstständig gehen können. 2. Männliche oder weibliche Patienten im Alter von 2 bis einschließlich 21 Jahren. 3. Patienten/Eltern oder gesetzlich bevollmächtigte Vertreter (*Legal Authorized Representative*, LAR), die bereit sind, nach angemessener Aufklärung über die Art und die Risiken der Studie und vor der Teilnahme an studienbezogenen Verfahren ihre schriftliche Einwilligung zu geben. 4. Versagen der Anfallskontrolle trotz angemessener Erprobung von 2 oder mehr Antikonvulsiva in therapeutischen Dosen. 5. Mindestens 16 schwere motorische Anfälle der primären Anfallstypen: bilateral tonischer Anfall (anhaltende motorische Aktivität ≥ 3 Sekunden), generalisierter tonisch-klonischer Anfall, atonischer Anfall/Sturzanfall, bilateral klonischer Anfall oder fokal zu bilateral tonisch-klonischer Anfall pro 28 Tage in jedem 1-Monats-Zeitraum in den 2 Monaten vor der Untersuchung. 6. Der Patient muss vom Sponsor und/oder einem Beauftragten (d. h. dem Epilepsie-Konsortium) nach Prüfung der Krankengeschichte, der genetischen Tests, der Anfallsklassifizierung und der Anfallskalender in der Vergangenheit zur Teilnahme zugelassen werden. 7. Die Patienten sollten seit ≥ 1 Monat vor dem Screening ein stabiles Regime von 0-4 anfallshemmenden Medikamenten (einschließlich mittelstarker oder starker Enzym-Induktoren oder Inhibitoren, z. B. Carbamazepin, Phenytoin usw.) einnehmen, ohne dass eine Änderung der Dosierung für die Dauer der Doppelblindphase absehbar ist. Vagus-Nerv-Stimulation (VNS), ketogene Diät und modifizierte Atkins-Diät zählen nicht zu diesem Grenzwert, müssen aber seit 3 Monaten vor dem Screening unverändert sein. 8. Patienten mit chirurgisch implantiertem Vagusnervstimulator (VNS) dürfen an der Studie teilnehmen, sofern alle folgenden Bedingungen erfüllt sind: a. Der VNS ist ≥ 1 Jahr vor dem Screening-Besuch implantiert worden. b. Die Einstellungen müssen seit 3 Monaten vor dem Screening-Besuch konstant sein und während der gesamten Doppelblindphase konstant bleiben. c. Die Batterie wird voraussichtlich für die Dauer der Doppelblindphase reichen. 9. Die Verwendung von Felbamat ist zulässig, sofern der Patient seit mehr als 6 Monaten eine stabile Felbamat-Dosis erhält und die Leberfunktion (Aspartat-Aminotransferase [AST] und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Alanin-Aminotransferase [ALT]) sowie die Hämatologie während der Behandlung stabil waren und voraussichtlich während der gesamten Doppelblindphase konstant bleiben. 10. Die Eltern/Betreuer sind in der Lage und bereit, für die Dauer der Studie täglich ein genaues und vollständiges elektronisches Anfallstagebuch zu führen. 11. Die Patienten sind in der Lage und bereit, das Prüfpräparat dreimal täglich mit Nahrung einzunehmen. Ganaxolon muss mit Nahrung verabreicht werden. 12. Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine medizinisch akzeptable Methode der Geburtenkontrolle anwenden und einen negativen quantitativen Serumtest auf β-Human-Chorion-Wachstumshormon (β-HCG) haben, der bei der ersten Untersuchung durchgeführt wird. Als gebärfähig gilt eine Frau, die biologisch in der Lage ist, schwanger zu werden. Zu den medizinisch akzeptablen Verhütungsmethoden gehören Intrauterinpessare, die mindestens 3 Monate vor dem Screening eingesetzt wurden, eine chirurgische Sterilisation oder geeignete Barrieremethoden (z. B. Diaphragma und Schaum). Ein orales Kontrazeptivum allein wird für die Zwecke dieser Studie nicht als ausreichend angesehen. Hormonelle orale Verhütungsmittel müssen auch dann verwendet werden, wenn ein Kondom benutzt wird. Bei Patienten, die nicht sexuell aktiv sind, ist Abstinenz eine akzeptable Form. **Ausschlusskriterien:** 1. Frühere Exposition gegenüber Ganaxolon. 2. Schwangere oder Stillende. 3. West-Syndrom mit Hypsarrhythmie-Muster im EEG oder Anfälle vorwiegend vom Typ der Infantilen Spasmen (IS); wenn das EEG-Muster/die Art der Anfälle unsicher ist, sollte die Aufnahme in die Studie vom Sponsor/Sponsorbeauftragten überprüft und entschieden werden. 4. Die gleichzeitige Anwendung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH), Prednison oder anderen Glucocorticoiden ist nicht erlaubt, ebenso wenig wie die Verwendung von mäßigen oder starken Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4/5/7. Eine Liste der CYP3A4/5/7-Inhibitoren und -Induktoren ist in Abschnitt 12.1 des Studienprotokolls enthalten. Antikonvulsiva mit mäßiger oder starker Induktion oder Inhibition sind erlaubt (z. B. Carbamazepin, Phenytoin usw.). 5. Patienten, die ACTH, Prednison oder andere systemisch (nicht inhalativ) verabreichte Steroide einnehmen, sollten das Produkt mehr als 28 Tage vor der Screening-Visite abgesetzt haben. Die gleichzeitige Verabreichung von topischen oder intranasalen Steroiden zur Behandlung von dermatologischen Reaktionen und allergischer Rhinitis ist zulässig und rechtfertigt keinen Ausschluss von der Studie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		6. Patienten mit einem positiven Test auf Tetrahydrocannabinol (THC) oder Cannabidiol (CBD) (mittels Urin- oder Plasmadrogenscreening) am Tag der Screening-Visite und einem positiven Test auf THC oder CBD (mittels Plasmas) am Tag der Baseline-Visite ohne Verschreibung von Epidiolex (kann in Ländern außerhalb der Vereinigten Staaten einen anderen Namen haben) bei Epilepsie werden von der Studie ausgeschlossen. Die gleichzeitige Einnahme von Epidiolex (CBD) ist in der Doppelblindphase zulässig, sofern die Versuchsperson mindestens 1 Monat vor dem Screening eine stabile Dosis eingenommen hat und diese Dosis voraussichtlich ohne vorhersehbare Änderung während der Dauer der Doppelblindphase beibehalten wird. THC und/oder CBD sind in der offenen Phase erlaubt. 7. Die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder pflanzlichen Präparaten ist nicht erlaubt, wenn die Versuchsperson diese seit weniger als 3 Monaten vor dem Screening konsistent einnimmt oder nicht beabsichtigt, die Dosis für die Dauer der Doppelblindphase stabil zu halten. Die Verwendung von Johanniskraut ist nicht erlaubt (siehe Abschnitt 12.1 des Studienprotokolls). 8. Änderungen der Antikonvulsiva (AEDs) innerhalb des letzten Monats vor dem Screening. Alle AEDs müssen mindestens 1 Monat vor dem Screening in ihrer Dosis stabil sein, sofern nicht anders angegeben. 9. Aktive Zentralnervensystem (ZNS)-Infektionen, demyelinisierende Erkrankungen, degenerative neurologische Erkrankungen oder ZNS-Erkrankungen, die durch bildgebende Verfahren des Gehirns (Magnetresonanztomographie [MRT]) als progressiv eingestuft werden. 10. Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings an einer Krankheit oder einem Zustand (medizinisch oder chirurgisch; außer CDKL5) leiden, der das hämatologische, kardiovaskuläre, pulmonale, renale, gastrointestinale oder hepatische System beeinträchtigen könnte, oder an anderen Zuständen, die die Absorption, die Verteilung, den Metabolismus oder die Ausscheidung des Prüfpräparats beeinträchtigen oder den Patienten einem erhöhten Risiko aussetzen würden, werden ausgeschlossen. 11. Ein AST- (Serum-Glutamat-Oxalessig-Transaminase [SGOT]) oder ALT-Wert (Serum-Glutamat-Brenztraubentransaminase [SGPT]) von mehr als dem Dreifachen des oberen Grenzwerts (ULN) bei Studienbeginn. Wenn die AST- oder ALT-Werte während der Studie auf mehr als das Dreifache des ULN ansteigen, sollten wöchentliche Wiederholungsuntersuchungen durchgeführt und die Studie fortgesetzt werden, wenn die Werte nach unten tendieren. Der Patient wird aus der Studie genommen, wenn die Werte nicht unter das 3-fache des ULN fallen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		12. Gesamtbilirubinwerte über dem ULN bei Studienbeginn. In Fällen eines dokumentierten, stabilen medizinischen Zustands (z. B. Gilbert-Syndrom), der zu Gesamtbilirubinwerten über dem ULN-Wert führt, kann der medizinische Monitor entscheiden, ob eine Ausnahme vom Protokoll gemacht werden kann. Wenn das Gesamtbilirubin während der Studie auf 1,5 x ULN oder mehr ansteigt, wird der Patient aus der Studie genommen. 13. Patienten mit signifikanter Niereninsuffizienz, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/min (berechnet mit der Cockcroft-Gault-Formel oder dem pädiatrischen GFR-Rechner oder Bedside Schwartz), werden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen oder müssen die Studie abbrechen, wenn das Kriterium nach Studienbeginn erfüllt ist. 14. Behandlungen mit einem anderen Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen oder weniger als 5 Halbwertszeiten vor dem Screening. 15. Keine Bereitschaft, während der gesamten klinischen Studie auf den Verzehr von Grapefruits, Sevilla-Orangen oder Sternfrüchten zu verzichten. 16. Keine Bereitschaft, während der gesamten klinischen Studie auf Alkohol zu verzichten. 17. Aktive Suizidpläne/-absichten oder aktive Suizidgedanken in den letzten 6 Monaten oder ein Suizidversuch in den letzten 3 Jahren. 18. Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegen einen Bestandteil des Prüfpräparats, Progesteron oder andere verwandte Steroidverbindungen. 19. Allopregnanolon-Sulfat-Plasmaspiegel (Allo-S) ≥ 6,0 ng/ml bei der Screening-Visite.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	35 Studienzentren in 8 Ländern: Australien, Frankreich, Israel, Italien, Polen, Russland, Vereinigtes Königreich (UK), Vereinigte Staaten von Amerika (USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Prüfintervention** Die Teilnehmer erhielten 3-mal täglich anfangs steigende Dosen GNX, startend bei 15 mg/kg/Tag bis 63 mg/kg/Tag, bei einer Maximaldosis von 1.800 mg/Tag, verabreicht als orale Suspension. • Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 28 kg wurden auf mg/kg-Basis dosiert • Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 28 kg wurden auf mg/Tag-Basis dosiert Innerhalb der ersten 28 Tage (Tag 8, 15, 22) fanden 3 Dosis-steigerungen statt. Ab Tag 28 wurde dann eine Dosierung von 21 mg/kg (3-mal täglich; 63 mg/kg/Tag) für die verbleibenden 13 Wochen der doppelblinden und der Open-Label-Phase beibehalten. Während der ersten 4 Wochen der Open-Label-Phase wurden die Patienten, die während der doppelblinden Phase Placebo erhalten hatten, auf 63 mg/kg/Tag GNX (max. 1.800 mg/Tag) hochtitriert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten, die eine Dosis von 63 mg/kg/Tag GNX (max. 1.800 mg/Tag) nicht tolerieren konnten, erhielten nach Absprache mit dem Sponsor eine niedrigere Dosis, die in der Regel 33 mg/kg/Tag oder 900 mg/Tag nicht unterschreiten durfte. **Vergleichsintervention** Als Vergleichstherapie wurde eine Placebo-Suspension verabreicht, deren Aussehen und Geschmack mit der Prüfintervention identisch war. Verabreichungsschema und -volumina entsprachen ebenfalls der Prüfintervention.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Endpunkte** Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle, prozentuale Veränderung von der Baseline der 28-Tage-Anfallshäufigkeit während der 17-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase **Sekundäre Endpunkte** <u>Doppelblinde Phase</u> • Anzahl und prozentualer Anteil an Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber dem Ausgangswert während der 17-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase • Globaler Betreuer-Eindruck der klinischen Verbesserung *(Clinical Global Impression Improvement* [CGI-I]) am letzten terminierten Besuch während der 17-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase • Veränderung des prozentualen Anteils anfallsfreier Tage während der 17-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase • Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Anfallsintensität und -dauer (*Caregiver Global Impression of Change in Seizure Intensity/Duration* [CGI-CSID]) Score • Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Aufmerksamkeit (CGICA Score) • Veränderung des CGI-C des globalen Betreuer-Eindrucks (Eltern/Betreuer und Kliniker): Aufmerksamkeit, Verhalten, Anfallsintensität und -dauer, Schlaf • Sicherheit und Toleranz von GNX gegenüber Placebo während der 17-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase <u>Open-Label-Phase</u> • Prozentuale Veränderung zum Ausgangwert der 28-Tage-Anfallshäufigkeit • Anzahl und prozentualer Anteil an Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber der Baseline • CGI-I zu jeder Viste der Open-Label-Phase • Veränderung des prozentualen Anteils anfallsfreier Tage während der Open-Label-Phase (alle Anfalls-Typen) • CGI-CSID Score • CGICA Score

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung des CGI-C des globalen Betreuer-Eindrucks • Veränderung zum Ausgangswert: ADAMS (*Anxiety, Depression, and Mood Scale*) • Veränderung zum Ausgangswert: CSHQ (*Children's Sleep Habit Questionnaire)* • Veränderung zum Ausgangswert: PSI (*Parenting Stress Index*) • Veränderung zum Ausgangswert: QI-Disability (*Quality of Life Inventory-Disability*) • Veränderung zum Ausgangswert des längsten anfallsfreien Intervalls (Alle Anfall-typen) • Anzahl und prozentualer Anteil an Patienten, die als Responder betrachtet werden (definiert als solche mit ≥ 25 % und ≥ 75 % Reduktion der Anfallshäufigkeit in Bezug auf den Ausgangswert; alle Anfallstypen) • Prozentuale Veränderung zum Ausgangwert der 28-Tage-Anfallshäufigkeit (pro Anfallstyp) • Veränderungen der Neurosteroid-Level gegenüber dem Ausgangswert (Global und nach Responder-Subgruppen, definiert als Patienten mit ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % Reduktion der Anfallshäufigkeit) • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit Rescue-Therapie • EEG-Befunde • Sicherheitsendpunkte o UE o Klinische Labortests o Vitalzeichen, einschließlich Temperatur, Blutdruck, Puls, Atemfrequenz und Gewicht o Physische, neurologische und entwicklungsphysiologische Untersuchungen o Elektrokardiogramm o Begleitende AED-Level o Tanner-Stadien • Pharmakokinetik: GNX-Serumkonzentrationen **Explorative Endpunkte** ***Nicht-schwere motorische Anfälle*** • Prozentuale Veränderung vom Ausgangwert der 28-Tage-Anfallshäufigkeit während der 17-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase • Veränderung des prozentualen Anteils anfallsfreier Tage während der 17-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase, basierend auf allen Anfallstypen • Anzahl und prozentualer Anteil an Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber dem Ausgangswert während der 17-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase (alle Anfallstypen)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung des prozentualen Anteils anfallsfreier Tage während der Open-Label-Phase (schwere motorische Anfälle und alle Anfalls-Typen) • Prozentuale Veränderung vom Ausgangwert der 28-Tage-Anfallshäufigkeit bis zum Ende der 4-wöchigen Titrationsphase (schwere motorische Anfälle und alle Anfalls-Typen) • Prozentuale Veränderung vom Ausgangwert der 28-Tage-Anfallshäufigkeit während der Erhaltungsphase der doppelblinden Phase (schwere motorische Anfälle und alle Anfalls-Typen) • Prozentuale Veränderung vom Ausgangwert der 28-Tage-Anfallshäufigkeit während der 17-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase der folgenden zählbaren Herdanfallstypen: fokal-motorischer Anfall mit intaktem Bewusstsein und fokal-nicht motorischer Anfall mit verändertem Bewusstsein. • Prozentuale Veränderung vom Ausgangwert der 28-Tage-Anfallshäufigkeit während der 17-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase der folgenden schwer zählbaren Anfalltypen: fokal-nicht motorischer Anfall mit intaktem Bewusstsein, Abwesenheit, myoklonische, epileptische Spasmen. • Anzahl und prozentualer Anteil an Patienten, die als Responder betrachtet werden (definiert als solche mit ≥ 25 % und ≥ 75 % Reduktion der Anfallshäufigkeit in Bezug auf den Ausgangswert [schwere motorische Anfälle und alle Anfallstypen]) • Prozentuale Veränderung vom Ausgangwert der 28-Tage-Anfallshäufigkeit während der 17-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase (je Anfallstyp) ***Alle Anfallstypen (schwere motorische Anfälle und nichtschwere motorische Anfälle)*** • Veränderung zum Ausgangswert: ADAMS • Veränderung zum Ausgangswert: CSHQ • Veränderungen der Neurosteroid-Level gegenüber dem Ausgangswert (Global und nach Responder-Subgruppen, definiert als Patienten mit ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75% Reduktion der Anfallshäufigkeit, schwere motorische Anfälle) • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit Rescue-Therapie während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase o Anzahl an Dosen der Rescue-Therapie • Veränderung zum Ausgangswert: PSI • Veränderung zum Ausgangswert: QI-Disability • Dosis-Wirkungs-Analyse • EEG-Befunde
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	**Amendment 1.0 (05.05.2019)**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	• Entfernt: Arithmetische Veränderung des längsten anfallsfreien Intervalls auf Basis der primären Anfallsarten. Hinzugefügt: Prozentsatz der Probanden, die eine ≥ 50%ige Verringerung der 28-tägigen primären Anfallshäufigkeit im Vergleich zum 6-Wochen-Basiswert erfahren. • Überarbeitet: Arithmetische Änderung des längsten anfallsfreien Intervalls, basierend auf **primären Anfallstypen und** allen Anfallstypen. • Eingefügt: „**Prozentsatz der Probanden mit einer 28-tägigen Anfallsreduktion gegenüber dem Ausgangswert ≥ 25 %, und ≥ 75 %. Die Analyse wird für primäre und alle Anfallstypen durchgeführt.**“ statt: „Prozentsatz der Probanden, bei denen sich die 28-tägige Anfallshäufigkeit vom Ausgangswert bis zum Ende des Behandlungszeitraums um ≥ R % verringert hat (Titration + Erhaltung und nur Erhaltung). Die R % betragen 25 %, 50 % und 75 %. Die Analyse wird für primäre, sekundäre und tertiäre Anfälle sowie für alle Anfallsarten durchgeführt.“ • Überarbeitet: Prozentuale Veränderung der **28-Tage-Anfallshäufigkeit** pro Anfallssubtyp • Hinzugefügt: Elektroenzephalogramm (EEG)-Befunde • Entfernt: Qualitative Veränderungen im EKG • Für Endpunkte der Open-Label-Phase hinzugefügt: **Die Analysen für die Doppelblind-Phase werden größtenteils für die Open-Label-Phase wiederholt** • Konkretisierung des primären Endpunkts: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die prozentuale Veränderung der **primären** 28-Tage-Anfallshäufigkeit am Ende der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase im Vergleich zum Ausgangswert. • Es wurde eine dritte Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt hinzugefügt und die anderen ausführlicher beschrieben: **(1) Untersuchung des primären Endpunkts, wenn ein Proband die Aufzeichnung der Messwerte vor dem Ende der 17-wöchigen DB-Phase dauerhaft abbricht, unter Verwendung des im statistischen Analyseplan (SAP) dargelegten Imputationsansatzes; (2) Untersuchung der Möglichkeit, dass Probanden, die die Aufzeichnung der Anfallszahlen beenden, tendenziell höhere Zahlen aufweisen als andere Probanden; (3) Untersuchung der Möglichkeit, dass die Wirkung von GNX im Vergleich zu PBO bei Probanden mit niedrigen Allo-S-Werten größer ist.** • Hinzugefügt: Die EEGs werden im Hinblick auf Veränderungen in den allgemeinen Hintergrundmerkmalen von gepaarten EEG-Sätzen jedes Patienten (in verblindeter Reihenfolge) verglichen und es wird bestimmt, welches EEG

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die bessere Gesamtorganisation und Komplexität des Hintergrunds aufweist, oder sie werden insgesamt als gleichwertig eingestuft. Quantitative EEG-Parameter werden ebenfalls durchgeführt und umfassen die Gesamtleistung, relative Alpha-, Beta-, Theta, und Delta Aktivität, Theta/Delta-Verhältnis und Alpha/Delta-Verhältnis. • Es wurden Subgruppen-Analysen definiert: Allo-S level (niedrig [2.5 ng/ml] oder hoch [6.0 ng/ml]) und Geschlecht. Da der Behandlungseffekt bei Probanden mit niedrigen Allo-S-Werten möglicherweise größer ist, wird die Subgruppe mit niedrigen Werten als Sensitivitätsanalyse analysiert. • Überarbeitet: Die Anzahl und der Prozentsatz der Tage, an denen die Probanden das Prüfpräparat erhalten haben, der höchste Prozentsatz der maximal zulässigen Tagesdosis (1800 mg oder 63 mg/kg), den die Probanden erhalten haben, und die Gesamtmenge des erhaltenen Prüfpräparats werden zusammengefasst. Für die Open-Label-Phase werden sie sowohl für die Open-Label-Phase als auch für die gesamte Studie (kombinierte DB- und OL-Phase) zusammengefasst, wobei die Klassifizierung nach der doppelblinden Behandlung nur für die Zusammenfassung der Open-Label-Phase gilt. Die Zusammenfassung über die gesamte Studie enthält die Doppelblind-Daten von Probanden, die während der Doppelblind-Phase in der GNX-Gruppe waren, unabhängig davon, ob sie in die Open-Label-Phase eintraten, und alle Daten der Probanden aus der der Open-Label-Phase. • Hinzugefügt: Zusätzlich zur abschließenden Analyse sind formale Interimsanalysen zur Wirkung der Behandlung für den primären Endpunkt geplant, in Übereinstimmung mit dem SAP. • Es wurden UE von besonderem Interesse spezifiziert (Ausschlag und SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese) • Konkretisierung des CGI-I: Bewertung der Gesamtverbesserung **durch Eltern/Betreuer/LAR und Kliniker** **Amendment 2.0 (26.05.2020)** • Spezifiziert, dass es sich bei dem primären Endpunkt um die prozentuale Veränderung zur Baseline handelt. • „Anzahl (%) an Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber dem Ausgangswert während der 17-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase“ und „*Clinical Global Impression Improvement* (CGI-I) am letzten terminierten Besuch während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase“ wurden als „wichtige“ sekundäre Endpunkte definiert • „Veränderung des CGI-C des globalen Betreuer-Eindrucks (Eltern/Betreuer und Kliniker)“ wurde als sekundärer Endpunkt (Verhalten/Neuropsychatrisch) aufgenommen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Sekundärer Endpunkt (Anfallskontrolle): prozentuale Veränderung zur Baseline • Änderung von „arithmetischer Veränderung“ zu „Veränderung zur Baseline“ • Hinzugefügt „prozentuale Veränderung relativ zur 6-wöchigen Baselinephase“ bei der 28-Tage Anfallshäufigkeit während der Titrations- und Erhaltungsphase • Hinzugefügt: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit Rescue-Therapie während der 17-wöchigen doppelblinden Phase • Patienten mit einer ≥ 25 %, and ≥ 75 % Reduktion in der Anfallshäufigkeit wurden als Responder definiert • Dosis-Wirkungs-Analyse in einem separaten Bericht wurde hinzugefügt • Open-Label Analyse wurde von „alle Endpunktanalysen werden wiederholt“ zu „Open-Label-Phase: Die gleichen Analysen wie während der doppelblinden Phase (Ausnahmen: Veränderungen in der Anfallshäufigkeit während der Titrations- und Erhaltungsphase). Zusätzlich wird das Tanner Stadium ausgewertet.“ geändert
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde basierend auf Daten der Studie 1042-0900 berechnet. Demnach hat eine Studie mit 100 Patienten (Kinder und junge Erwachsene zwischen 2 und 21 Jahren) 92 % statistische Power, um die berechnete 30%ige Veränderung in der Anfallshäufigkeit (GNX minus Placebo) zu erhalten, wenn dies per ANOVA berechnet wurde. Um eine statistische Signifikanz zu erreichen, muss die Differenz der Veränderungen der Anfallshäufigkeit demnach bei schätzungsweise 17,5% liegen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwei Interimsanalysen wurden für die Zeitpunkte geplant, an denen entweder 50 oder 75 Patienten sich mindestens 17 Wochen nach der Randomisierung befinden. Nur diese Patienten wurden in den Interimsanalysen berücksichtigt und mittels O’Brien-Fleming Monitoring auf einen Nutzen bzw. das Fehlen von Nutzen, bewertet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung der doppelblinden Studie wurde durch ein *Interactive Web Response System* (IWRS) vorgenommen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden über ein Randomisierungssystem im Verhältnis 1:1 den folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt: GNX oder Placebo.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Doppelblinde Durchführung; Randomisierung mittels IWRS;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	die Flaschen mit GNX oder Placebo wurden nummeriert und durch Label verblindet; Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung fand zentral über ein IWRS statt. Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem Patienten zugeteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bei der Studie handelt es sich um eine globale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie mit anschließender Open-Label-Studie. Patienten, Prüfarzt und Studienpersonal verblieben während des gesamten Studienzeitraums verblindet. Der Lieferant der Prüfintervention sowie Produktmanager des Sponsors waren bezüglich des Inhalts der Suspensionsflaschen nicht verblindet. Diese waren jedoch nicht in der weiteren Studienaktivität involviert.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sowohl GNX als auch Placebo wurden oral in gleichen Volumina verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Nicht-kategorische Variablen werden mittels Patientenzahl, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, 25- und 75-Perzentilen, Minimum und Maximum zusammengefasst. Kategorische Variablen werden mittels Anzahl und Prozentzahl der Patienten in jeder Kategorie zusammengefasst. Alle Wirksamkeitsanalysen werden in der ITT-Population (*Intention to treat*; alle Patienten) durchgeführt. Zusätzliche Analysen von primären und sekundären Endpunkten werden in der PP-Population (Patienten haben die Studienintervention mindestens 6 Wochen lang

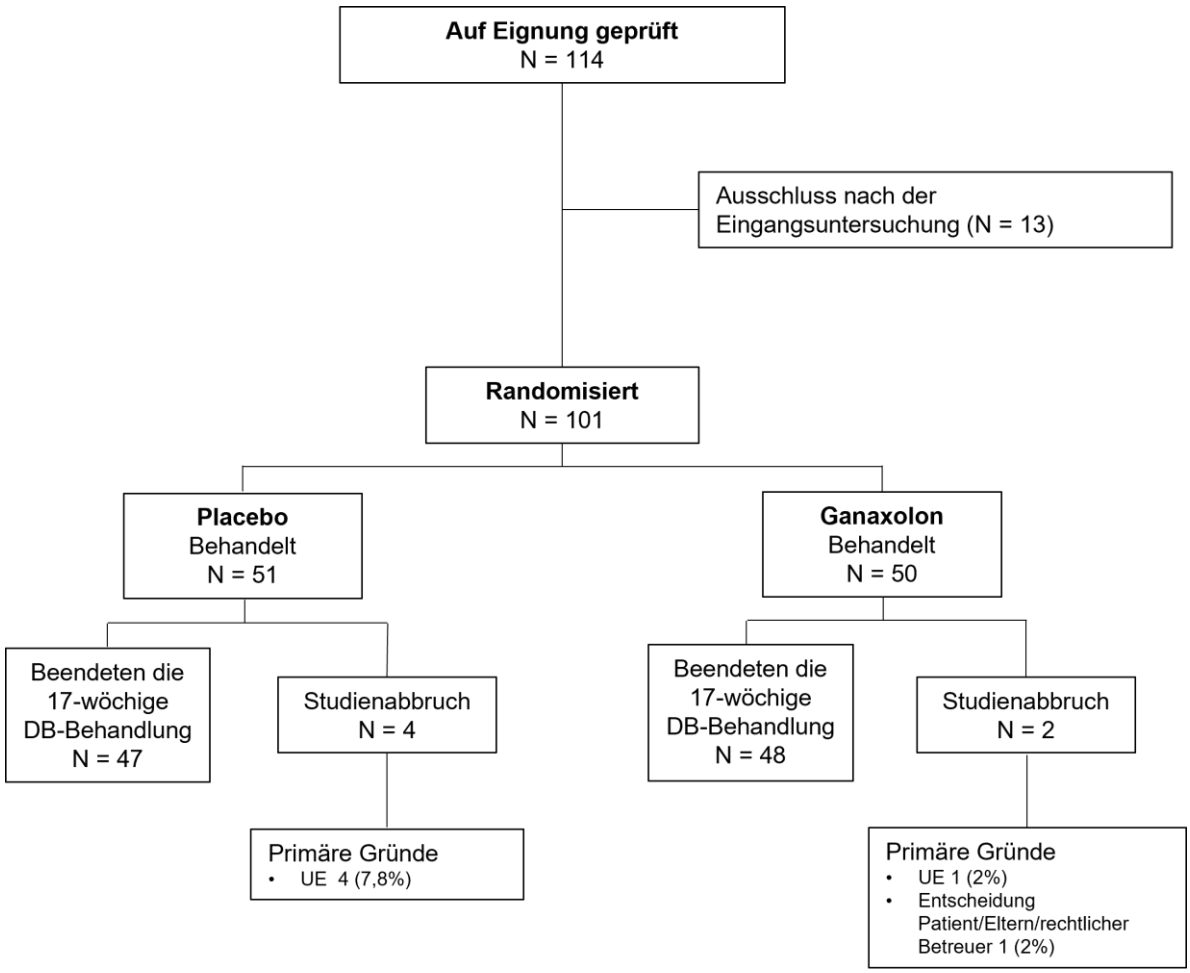
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erhalten und mindestens 5 Wochen Post-Baseline Daten aufgezeichnet). **Primärer Endpunkt: Wirksamkeit** Festgelegt als prozentuale Veränderung der primären 28-Tage Anfallshäufigkeit während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase, relativ zur 6-wöchigen prospektiven Baseline-Periode. Baseline, post-Baseline, sowie arithmetische und prozentuale Veränderungen zum Ausgangswert werden mittels deskriptiver Statistik (95-%-KI für Median und Effektschätzer) beschrieben und die Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen statistisch getestet. Dies wird mittels zweiseitigem Wilcoxon Rang-Summentest zu einem Signifikanzlevel von 0,05 durchgeführt. Zusätzlich werden 3 Sensitivitätsanalysen durchgeführt um: • den primären Endpunkt zu untersuchen, auch wenn der Patient vor Ende der 17 Wochen keine Daten mehr aufgezeichnet hat • zu untersuchen, ob Patienten, die ihre Anfälle nicht mehr aufgezeichnet haben, potenziell eine höhere Anzahl an Anfällen haben • den Effekt von GNX gegenüber dem Placebo in Patienten mit niedrigem Allo-S Level zu untersuchen **(Wichtige) Sekundäre Endpunkte** • Patientenzahl und prozentualer Anteil mit einer ≥ 50 % Verringerung der primären Anfallshäufigkeit verglichen mit der Baseline. • *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I) am letzten terminierten Besuch der doppelblinden Phase o CGI-I Wert am letzten Studientag wird mittels ordinaler logistischer Regression analysiert. Proportionale Chancen Modellierung wird durchgeführt unter Einschluss des Faktors Behandlungsgruppe. Das geschätzte Odds Ratio (OR, GNX vs. Placebo), 95-%-KI und der p-Wert werden dargestellt. • Anfallskontrolle: Basierend auf den primären Anfallstypen; prozentuale Veränderung der Anzahl anfallsfreier Tage während der doppelblinden Phase zur Baseline sowie *Caregiver Global Impression of Change in Seizure Intensity/Duration* (CGI-CSID; Veränderung der Anfallsintensität und Dauer) • *Verhalten/Neuropsychatrisch: Caregiver Global Impression of Change in Attention* (CGICA)-Wert und der von Eltern/Betreuern erfassten CGI-C (Geselligkeit, Kommunikation, Reizbarkeit und Hyperaktivität) **Explorative Endpunkte** Alle explorativen Endpunkte werden innerhalb der ITT-Population (*Intention-To-Treat,* alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben) ausgewertet, wobei GNX und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo am Ende der doppelblinden Phase relativ zur Ausgangsperiode verglichen werden. • Prozentuale Veränderung der 28-Tage-Anfallshäufigkeit zur Baseline. • Veränderung des prozentualen Anteils anfallsfreier Tage während der 17-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase, basierend auf allen Anfallstypen • Prozentuale Veränderung zur Baseline der 28-Tage-Anfallshäufigkeit bis zum Ende der 4-wöchigen Titrationsphase (schwere motorische Anfälle und alle Anfalls-Typen) • Prozentuale Veränderung zur Baseline der 28-Tage-Anfallshäufigkeit während der Erhaltungsphase der doppelblinden Phase (schwere motorische Anfälle und alle Anfalls-Typen) • Prozentuale Veränderung zur Baseline der 28-Tage-Anfallshäufigkeit während der 17-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase der folgenden zählbaren Herdanfallstypen: fokal-motorischer Anfall mit intaktem Bewusstsein und fokal-nicht motorischer Anfall mit verändertem Bewusstsein. • Prozentuale Veränderung vom Ausgangwert der 28-Tage-Anfallshäufigkeit während der 17-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase der folgenden schwer zählbaren Anfallstypen: fokal-nicht motorischer Anfall mit intaktem Bewusstsein, Abwesenheit, myoklonische, epileptische Spasmen. • Anzahl und prozentualer Anteil an Patienten, die als Responder betrachtet werden (definiert als solche mit ≥ 25 % und ≥ 75 % Reduktion der Anfallshäufigkeit in Bezug auf den Ausgangswert [schwere motorische Anfälle und alle Anfallstypen]) • Prozentuale Veränderung zur Baseline der 28-Tage-Anfallshäufigkeit während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase (je Anfallstyp) • Veränderung zur Baseline: ADAMS • Veränderung zur Baseline: CSHQ • Veränderungen der Neurosteroid-Level gegenüber der Baseline (Global und nach Responder-Subgruppen, definiert als Patienten mit ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % Reduktion der Anfallshäufigkeit schwerer motorischer Anfälle) • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit Rescue-Therapie während der 17-wöchigen doppelblinden Phase o Anzahl an Dosen der Rescue-Therapie • Veränderung zur Baseline: PSI • Veränderung zur Baseline: QI-Disability • Dosis-Wirkungs-Analyse • EEG-Befunde **Open-Label Analysen**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Open-Label-Phase: Die gleichen Analysen wie während der doppelblinden Phase (Ausnahmen: Veränderungen in der Anfallshäufigkeit während der Titrations- und Erhaltungsphase). Zusätzlich wird das Tanner-Stadium ausgewertet. o Ergebnisse werden in ihrer Gesamtheit und klassifiziert nach der Behandlung der doppelblinden Behandlungsphase dargestellt o Post-Baseline-Endpunkte werden ab dem ersten Tag der OLE-Behandlung erhoben
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** • Allo-S Level [niedrig (≤ 2,5 ng/ml), mittel (> 2,5 ng/ml bis < 6,0 ng/ml), oder hoch (≥ 6,0 ng/ml)] • Geschlecht
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gescreente Patienten: N = 114 Randomisierte Patienten: N = 101 • Placebo: N = 51 • Ganaxolon: N = 50 ITT-Population (in Analyse des primären Endpunkts berücksichtigt): N = 101
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Ganaxolon** Randomisierte Patienten: N = 50 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n = 2 Gründe für die Beendigung der Studie: • Unerwünschte Ereignisse: 1 • Entscheidung Patient/Eltern/Betreuer: 1 **Placebo** Randomisierte Patienten: N = 51 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n = 4

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gründe für die Beendigung der Studie: • Unerwünschte Ereignisse: 4
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 30.06.2018 Primäres Ende: 31.07.2020 Tatsächliches Studienende: 28.05.2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



DB: doppelblind; UE: Unerwünschte Ereignisse

Abbildung 4-28 (Anhang): Patientenfluss in der Studie Marigold

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Marigold

Studie: Marigold

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report for 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 Protocol number: 1042-CDD-3001 Document date: 28.05.2021 (version 2.0)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:
Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In dieser Studie waren alle Patienten und das Studienpersonal während des gesamten Studienzeitraums verblindet. Davon ausgenommen waren ausgewählte Einzelpersonen (Der Lieferant der Prüfintervention sowie Produktmanager des Sponsors), welche bezüglich des Inhalts der Suspensionsflaschen nicht verblindet waren. Diese waren jedoch nicht in der weiteren Studienaktivität involviert. Die Randomisierung und Arzneimittelausgabe wurden durch das IWRS-System gestützt, so dass eine Verblindung sichergestellt wurde. Die Behandlungszuweisung durfte nur entblindet werden, wenn dies aus Sicht des Prüfarztes absolut notwendig war, um eine sichere Behandlung der Patienten zu gewährleisten. Eine Notfall-Entblindung musste anhand eines strikten Protokolls über das IWRS-System erfolgen. Bei Patienten, die während der doppelblinden Phase entblindet wurden, wurde die Gabe der Studientherapie eingestellt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In dieser Studie waren alle Patienten und das Studienpersonal während des gesamten Studienzeitraums verblindet. Davon ausgenommen waren ausgewählte Einzelpersonen (Der Lieferant der Prüfintervention sowie Produktmanager des Sponsors), welche bezüglich des Inhalts der Suspensionsflaschen nicht verblindet waren. Diese waren jedoch nicht in der weiteren Studienaktivität involviert. Die Randomisierung und Arzneimittelausgabe wurden durch das IWRS-System gestützt, so dass eine Verblindung sichergestellt wurde. Die Behandlungszuweisung durfte nur entblindet werden, wenn dies aus Sicht des Prüfarztes absolut notwendig war, um eine sichere Behandlung der Patienten zu gewährleisten. Eine Notfall-Entblindung musste anhand eines strikten Protokolls über das IWRS-System erfolgen. Bei Patienten, die während der doppelblinden Phase entblindet wurden, wurde die Gabe der Studientherapie eingestellt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung eines IWRS-Systems. Während der gesamten Studie waren Studienteilnehmer und -personal hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Verzerrung konnten nicht identifiziert werden.
Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird somit als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine globale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz in der Studie Marigold erfolgte adäquat mittels eines IWRS, wobei die Gruppenzuteilung der Studienteilnehmer doppelt verblindet stattfand (d. h. sowohl für Patienten als auch die behandelnden Personen). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung entsprach die Placebobehandlung in Form, Farbe, Geschmack und Anwendungsfrequenz der Ganaxolon Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Veränderung der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine globale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz in der Studie Marigold erfolgte adäquat mittels eines IWRS, wobei die Gruppenzuteilung der Studienteilnehmer doppelt verblindet stattfand (d. h. sowohl für Patienten als auch die behandelnden Personen). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung entsprach die Placebobehandlung in Form, Farbe, Geschmack und Anwendungsfrequenz der Ganaxolon Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Globaler Betreuereindruck (CGI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine globale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz in der Studie Marigold erfolgte adäquat mittels eines IWRS, wobei die Gruppenzuteilung der Studienteilnehmer doppelt verblindet stattfand (d. h. sowohl für Patienten als auch die behandelnden Personen). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung entsprach die Placebobehandlung in Form, Farbe, Geschmack und Anwendungsfrequenz der Ganaxolon Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Veränderung des CSHQ (Children's Sleep Habit Questionnaire) gegenüber Baseline

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine globale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz in der Studie Marigold erfolgte adäquat mittels eines IWRS, wobei die Gruppenzuteilung der Studienteilnehmer doppelt verblindet stattfand (d. h. sowohl für Patienten als auch die behandelnden Personen). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung entsprach die Placebobehandlung in Form, Farbe, Geschmack und Anwendungsfrequenz der Ganaxolon Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Veränderung der ADAMS gegenüber Baseline

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine globale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz in der Studie Marigold erfolgte adäquat mittels eines IWRS, wobei die Gruppenzuteilung der Studienteilnehmer doppelt verblindet stattfand (d. h. sowohl für Patienten als auch die behandelnden Personen). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung entsprach die Placebobehandlung in Form, Farbe, Geschmack und Anwendungsfrequenz der Ganaxolon Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Lebensqualität – gemäß dem Quality of Life Inventory-Disability (QI-Disability)-Fragebogen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine globale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz in der Studie Marigold erfolgte adäquat mittels eines IWRS, wobei die Gruppenzuteilung der Studienteilnehmer doppelt verblindet stattfand (d. h. sowohl für Patienten als auch die behandelnden Personen). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung entsprach die Placebobehandlung in Form, Farbe, Geschmack und Anwendungsfrequenz der Ganaxolon Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine globale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz in der Studie Marigold erfolgte adäquat mittels eines IWRS, wobei die Gruppenzuteilung der Studienteilnehmer doppelt verblindet stattfand (d. h. sowohl für Patienten als auch die behandelnden Personen). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung entsprach die Placebobehandlung in Form, Farbe, Geschmack und Anwendungsfrequenz der Ganaxolon Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine globale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz in der Studie Marigold erfolgte adäquat mittels eines IWRS, wobei die Gruppenzuteilung der Studienteilnehmer doppelt verblindet stattfand (d. h. sowohl für Patienten als auch die behandelnden Personen). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung entsprach die Placebobehandlung in Form, Farbe, Geschmack und Anwendungsfrequenz der Ganaxolon Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine globale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz in der Studie Marigold erfolgte adäquat mittels eines IWRS, wobei die Gruppenzuteilung der Studienteilnehmer doppelt verblindet stattfand (d. h. sowohl für Patienten als auch die behandelnden Personen). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung entsprach die Placebobehandlung in Form, Farbe, Geschmack und Anwendungsfrequenz der Ganaxolon Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine globale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz in der Studie Marigold erfolgte adäquat mittels eines IWRS, wobei die Gruppenzuteilung der Studienteilnehmer doppelt verblindet stattfand (d. h. sowohl für Patienten als auch die behandelnden Personen). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung entsprach die Placebobehandlung in Form, Farbe, Geschmack und Anwendungsfrequenz der Ganaxolon Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine globale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz in der Studie Marigold erfolgte adäquat mittels eines IWRS, wobei die Gruppenzuteilung der Studienteilnehmer doppelt verblindet stattfand (d. h. sowohl für Patienten als auch die behandelnden Personen). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung entsprach die Placebobehandlung in Form, Farbe, Geschmack und Anwendungsfrequenz der Ganaxolon Behandlung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

1. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: