Givinostat (Duvyzat®)

ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Anhang 4-G zu Modul 4A

Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung

Stand: 15.07.2025

Inhaltsverzeichnis

1. NSAA-Score 36
1.1. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 7236
1.1.1. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 36
1.1.2. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 38
1.1.3. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 39
1.1.4. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 41
1.2. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) 42
1.2.1. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse – ITT Population 42
1.2.2. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 45
1.3. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) 45
1.3.1. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse – ITT Population 45
1.3.2. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 48
1.4. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 49
1.4.1. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 49
1.4.2. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 51

1.4.3. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 52
1.4.4. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) ... 54
1.5. NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 55
1.5.1. NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 55
1.5.2. NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 57
1.5.3. NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 58
1.5.4. NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 60
1.6. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 61
1.6.1. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 61
1.6.2. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 63
1.6.3. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 64
1.6.4. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 66
1.7. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 67
1.7.1. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 67
1.7.2. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 69
1.7.3. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 70

1.7.4. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) ... 72
1.8. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 ... 73
1.8.1. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population ... 73
1.8.2. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population ... 75
1.8.3. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) ... 76
1.8.4. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) ... 78
1.9. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 ... 79
1.9.1. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population ... 79
1.9.2. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population ... 81
1.9.3. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) ... 82
1.9.4. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) ... 84
1.10. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 ... 85
1.10.1. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population ... 85
1.10.2. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population ... 87
1.10.3. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) ... 88
1.10.4. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im

Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 90
1.11. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 91
1.11.1. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 91
1.11.2. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 93
1.11.3. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 94
1.11.4. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 96
1.12. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 97
1.12.1. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 97
1.12.2. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 99
1.12.3. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 100
1.12.4. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 102
1.13. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 103
1.13.1. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 103
1.13.2. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 105
1.13.3. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 106
1.13.4. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 108

1.14. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 109
1.14.1. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 109
1.14.2. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 111
1.14.3. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 112
1.14.4. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 114
1.15. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 115
1.15.1. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 115
1.15.2. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 117
1.15.3. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 118
1.15.4. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 120
1.16. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 121
1.16.1. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population..... 121
1.16.2. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 123
1.16.3. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 124
1.16.4. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) . 126
1.17. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 127

1.17.1. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 127
1.17.2. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 129
1.17.3. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 130
1.17.4. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 132
1.18. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 133
1.18.1. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 133
1.18.2. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 135
1.18.3. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 136
1.18.4. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 138
1.19. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 139
1.19.1. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 139
1.19.2. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 141
1.19.3. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 142
1.19.4. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 144
1.20. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 145
1.20.1. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 145

1.20.2. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 147
1.20.3. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 148
1.20.4. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) . 150
2. Treppensteigen (4SC)..... 151
2.1. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 151
2.1.1. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 151
2.1.2. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline– ITT Population ... 153
2.1.3. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 154
2.1.4. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)..... 156
2.2. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)..... 157
2.2.1. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse – ITT Population..... 157
2.2.2. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 159
2.3. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)..... 160
2.3.1. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse – ITT Population..... 160
2.3.2. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 162
2.4. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72..... 163

2.4.1. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 163
2.4.2. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 165
2.4.3. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 165
2.4.4. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) . 168
3. Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF) 169
3.1. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 169
3.1.1. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 169
3.1.2. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population .. 171
3.1.3. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 172
3.1.4. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 174
3.2. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) 175
3.2.1. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse – ITT Population 175
3.2.2. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population .. 178
3.3. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) 178
3.3.1. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse – ITT Population 178
3.3.2. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des

erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population .. 181
3.4. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 182
3.4.1. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 182
3.4.2. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 184
3.4.3. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 185
3.4.4. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 187
4. 10 Meter Walk Test (10 MWT) 188
4.1. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72 188
4.1.1. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 188
4.1.2. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population .. 190
4.1.3. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 191
4.1.4. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 193
4.2. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 194
4.2.1. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 194
4.2.2. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 196
4.2.3. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 197
4.2.4. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 199
5. 6 Minutes Walk Test (6MWT) 200

5.1. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 200
5.1.1. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 200
5.1.2. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 202
5.2. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 203
5.2.1. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 203
5.2.2. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 206
5.3. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) 206
5.3.1. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse – ITT Population 206
5.3.2. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 209
5.4. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) 209
5.4.1. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse – ITT Population 209
5.4.2. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 212
6. PODCI 213
6.1. Standardisierte Werte für die Gesamtfunktionsskala des PODCI als Veränderung von Baseline zu Woche 72 213
6.1.1. Standardisierte Werte für die Gesamtfunktionsskala des PODCI als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 213

6.1.2. Standardisierte Werte für die Gesamtfunktionsskala des PODCI als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 214
6.1.3. Standardisierte Werte für die Gesamtfunktionsskala des PODCI als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 215
6.1.4. Standardisierte Werte für die Gesamtfunktionsskala des PODCI als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 216
6.2. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Funktion der oberen Extremitäten / körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 217
6.2.1. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Funktion der oberen Extremitäten / körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population..... 217
6.2.2. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Funktion der oberen Extremitäten / körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 218
6.2.3. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Funktion der oberen Extremitäten / körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 219
6.2.4. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Funktion der oberen Extremitäten / körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) . 220
6.3. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Transfer/Basismobilität" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 221
6.3.1. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Transfer/Basismobilität" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 221
6.3.2. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Transfer/Basismobilität" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population..... 222
6.3.3. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Transfer/Basismobilität" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)..... 223
6.3.4. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Transfer/Basismobilität" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)..... 224
6.4. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Sport/körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72..... 225

6.4.1. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Sport/körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 225
6.4.2. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Sport/körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 226
6.4.3. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Sport/körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 227
6.4.4. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Sport/körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 228
6.5. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Schmerz/Wohlbefinden" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 229
6.5.1. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Schmerz/Wohlbefinden" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 229
6.5.2. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Schmerz/Wohlbefinden" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 230
6.5.3. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Schmerz/Wohlbefinden" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 231
6.5.4. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Schmerz/Wohlbefinden" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 232
6.6. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Zufriedenheit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 233
6.6.1. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Zufriedenheit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population 233
6.6.2. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Zufriedenheit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population 234
6.6.3. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Zufriedenheit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 235
6.6.4. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Zufriedenheit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 236
7. Subgruppen – ITT Population 237
7.1. NSAA-Score 237

7.1.1. Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72): Subgruppenanalyse .. 237
7.2. Treppensteigen (4SC) 239
7.2.1. Anteil der Patienten die sich im 4SC mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppenanalyse 239
7.2.2. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 242
7.2.3. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 244
7.3. Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF) 246
7.3.1. Anteil der Patienten die sich im RFTF mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppenanalyse 246
7.3.2. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 250
7.3.3. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 251
7.4. 10 Meter Walk Test (10 MWT) 254
7.4.1. Anteil der Patienten die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppenanalyse 254
7.4.2. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 257
7.4.3. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72): Subgruppenanalyse . 259
7.5. 6 Minutes Walk Test (6MWT) 261
7.5.1. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 261
7.5.2. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 263
7.6. Muskelfettanteil (MFF) über MRT/MRS 265
7.6.1. Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Subgruppenanalyse 265
7.6.2. Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Subgruppenanalyse 269
7.6.3. Mittlere Veränderung des *M. biceps femoris long head* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Subgruppenanalyse 272
7.6.4. Mittlere Veränderung des *M. semitendinosus* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Subgruppenanalyse 276

7.6.5. Mittlere Veränderung des *MM. quadriceps femoris femoris* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Subgruppenanalyse 279

7.6.6. Mittlere Veränderung des *MM. hamstrings* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Subgruppenanalyse 283

7.7. PODCI 287

7.7.1. Anteil der Patienten, die sich im PODCI um die MCID von 15 % verschlechtern (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 287

7.8. Sicherheit (inkl. Überleben) 289

7.8.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1 289

7.8.2. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg) 289

7.8.3. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Subgruppenanalyse Startdosis 290

7.8.4. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp 291

7.8.5. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1 292

7.8.6. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg) 293

7.8.7. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Subgruppenanalyse Startdosis 293

7.8.8. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp 294

7.8.9. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1 295

7.8.10. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg) 296

7.8.11. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Subgruppenanalyse Startdosis 297

7.8.12. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp 297

7.8.13. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1 298

7.8.14. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg) 301

7.8.15. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Startdosis 305

7.8.16. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp 307

7.8.17. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1 311
7.8.18. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg) 314
7.8.19. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Startdosis 317
7.8.20. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp 320
7.8.21. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Startdosis 323
7.8.22. Change from Baseline: Gewicht: Subgruppenanalyse 324
7.8.23. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe: 6 bis 7 Jahre 349
7.8.24. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe: > 7 Jahre 350
7.8.25. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median 351
7.8.26. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median 352
7.8.27. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0) 353
7.8.28. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0) 354
7.8.29. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: IAAM 355
7.8.30. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: VTTT 356
7.8.31. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Andere 357
7.8.32. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Fehlend 358
7.8.33. Change from Baseline: Körpergröße: Subgruppenanalyse 359
7.8.34. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe: 6 bis 7 Jahre 370
7.8.35. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe: > 7 Jahre 371
7.8.36. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median 372
7.8.37. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median 373

7.8.38. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0) ... 374
7.8.39. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0) ... 375
7.8.40. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: IAAM ... 376
7.8.41. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: VTTT ... 377
7.8.42. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Andere ... 378
7.8.43. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Fehlend ... 379
7.8.44. Change from Baseline: BMI: Subgruppenanalyse ... 380
7.8.45. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe: 6 bis 7 Jahre ... 391
7.8.46. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe: > 7 Jahre ... 392
7.8.47. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median ... 393
7.8.48. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median ... 394
7.8.49. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0) ... 395
7.8.50. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0) 396
7.8.51. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: IAAM ... 397
7.8.52. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: VTTT ... 398
7.8.53. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Andere ... 399
7.8.54. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Fehlend ... 400
8. Rücklaufraten ... 401
8.1. NSAA ... 401
8.2. 4SC ... 408
8.3. RFTF ... 409
8.4. 10 MWT ... 411
8.5. 6MWT ... 412

8.6. MFF 413
8.7. PODCI 414
9. NSAA ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT zu Baseline (Sensitivitätsanalysen) 416
9.1. Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern (zu Woche 72) 416
9.1.1. Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern (zu Woche 72): Analyse 416
9.1.2. Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 416
9.2. Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72) 417
9.2.1. Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72): Analyse 417
9.2.2. Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 418
9.2.3. Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72): Interaktionstest 419
9.2.4. Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 419
9.3. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 421
9.3.1. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 421
9.3.2. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 424
9.3.3. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 424
9.3.4. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 427
9.4. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) 427
9.4.1. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse 427
9.4.2. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des

vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 430
9.5. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) 430
9.5.1. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse 430
9.5.2. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 433
9.6. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 434
9.6.1. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 434
9.6.2. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 436
9.6.1. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 437
9.6.2. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 439
9.7. NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 440
9.7.1. Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 440
9.7.2. NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 442
9.7.3. Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 443
9.7.4. NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 445
9.8. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 446
9.8.1. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 446
9.8.2. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 448

9.8.3. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 449
9.8.4. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 451
9.9. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 452
9.9.1. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 452
9.9.2. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 454
9.9.3. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 455
9.9.4. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 457
9.10. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 458
9.10.1. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 458
9.10.2. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 460
9.10.3. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 461
9.10.4. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 463
9.11. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 464
9.11.1. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 464
9.11.2. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 466

9.11.3. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 467
9.11.4. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 469
9.12. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 470
9.12.1. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 470
9.12.2. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 472
9.12.3. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 473
9.12.4. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 475
9.13. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 476
9.13.1. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 476
9.13.2. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 478
9.13.3. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 479
9.13.4. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 481
9.14. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 482
9.14.1. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 482
9.14.2. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 484
9.14.3. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 485

9.14.4. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 487
9.15. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 488
9.15.1. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 488
9.15.2. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 490
9.15.3. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 491
9.15.4. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 493
9.16. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 494
9.16.1. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 494
9.16.2. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 496
9.16.3. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 497
9.16.4. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 499
9.17. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 500
9.17.1. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 500
9.17.2. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 502
9.17.3. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 503
9.17.4. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 505
9.18. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 506

9.18.1. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 506
9.18.2. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 508
9.18.3. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 509
9.18.4. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 511
9.19. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 512
9.19.1. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 512
9.19.2. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 514
9.19.3. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 515
9.19.4. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 517
9.20. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 518
9.20.1. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 518
9.20.2. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 520
9.20.3. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 521
9.20.4. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 523
9.21. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 524
9.21.1. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 524
9.21.2. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 526

9.21.3. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 527
9.21.4. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 529
9.22. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 530
9.22.1. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 530
9.22.2. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 532
9.22.3. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 533
9.22.4. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 535
10. Treppensteigen (4SC) ohne die Kovariaten Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT (Sensitivitätsanalysen) 536
10.1. Anteil der Patienten die sich im 4SC mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72) 536
10.1.1. Anteil der Patienten die sich im 4SC mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Analyse 536
10.1.2. Anteil der Patienten die sich im 4SC mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 536
10.1.3. Anteil der Patienten die sich im 4SC mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Interaktionstest 537
10.1.4. Anteil der Patienten die sich im 4SC mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 538
10.2. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72) 542
10.2.1. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Analyse 542
10.2.2. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 542
10.2.3. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Interaktionstest 543
10.2.4. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 543

10.3. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72) 545
10.3.1. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Analyse 545
10.3.2. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 546
10.3.3. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Interaktionstest 547
10.3.4. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 547
10.4. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 549
10.4.1. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 549
10.4.2. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 552
10.4.3. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 552
10.4.4. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 555
10.5. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) 555
10.5.1. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse 555
10.5.2. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 558
10.6. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) 558
10.6.1. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse 558
10.6.2. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 561
10.7. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 561

10.7.1. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 561
10.7.2. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 564
10.7.3. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 564
10.7.4. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)..... 567

11. Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF) ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT zu Baseline (Sensitivitätsanalysen)..... 568

11.1. Anteil der Patienten die sich im RFTF mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72)..... 568
11.1.1. Anteil der Patienten die sich im RFTF mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Analyse 568
11.1.2. Anteil der Patienten die sich im RFTF mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 568
11.1.3. Anteil der Patienten die sich im RFTF mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Interaktionstest..... 569
11.1.4. Anteil der Patienten die sich im RFTF mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 570
11.2. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72) 574
11.2.1. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Analyse..... 574
11.2.2. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)..... 574
11.2.3. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Interaktionstest 575
11.2.4. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 575
11.3. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)..... 578
11.3.1. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Analyse 578
11.3.2. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)..... 578

11.3.3. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Interaktionstest 579
11.3.4. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 580
11.4. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 582
11.4.1. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 582
11.4.2. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 584
11.4.3. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 585
11.4.4. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 587
11.5. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) 588
11.5.1. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse 588
11.5.2. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 591
11.6. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) 591
11.6.1. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse 591
11.6.2. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 594
11.7. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 595
11.7.1. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 595
11.7.2. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 597

11.7.3. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 598
11.7.4. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)..... 600

12. Gehfähigkeit mittels 10 MWT ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF) und die Gehfähigkeit mittels 6MWT zu Baseline (Sensitivitätsanalysen)..... 601

12.1. Anteil der Patienten die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72)..... 601
12.1.1. Anteil der Patienten die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Analyse 601
12.1.2. Anteil der Patienten die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 601
12.1.3. Anteil der Patienten die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Interaktionstest..... 602
12.1.4. Anteil der Patienten die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 603
12.2. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72)..... 607
12.2.1. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72): Analyse 607
12.2.2. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)..... 607
12.2.3. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72): Interaktionstest..... 608
12.2.4. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 608
12.3. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72) 610
12.3.1. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72): Analyse 610
12.3.2. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)..... 611
12.3.3. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72): Interaktionstest..... 612
12.3.4. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72): Subgruppenanalyse..... 612
12.4. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72 614

12.4.1. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 614
12.4.2. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 617
12.4.3. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 617
12.4.4. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 620
12.5. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 620
12.5.1. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 620
12.5.2. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 623
12.5.3. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 623
12.5.4. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 626

13. Gehfähigkeit mittels 6MWT ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF) und die Gehfähigkeit mittels 10 MWT (Sensitivitätsanalysen) 627

13.1. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72) 627
13.1.1. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72): Analyse 627
13.1.2. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 627
13.1.3. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72): Interaktionstest 628
13.1.4. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 629
13.2. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72) 631
13.2.1. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72): Analyse 631
13.2.2. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 631

13.2.3. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72): Interaktionstest 632
13.2.4. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse 632
13.3. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 634
13.3.1. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse 634
13.3.2. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 637
13.3.3. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 637
13.3.4. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 640
13.4. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) 640
13.4.1. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse 640
13.4.2. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 643
13.5. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) 643
13.5.1. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse 643
13.5.2. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 646

14. Verlust der Gehfähigkeit (LOA) ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT (Sensitivitätsanalysen) 647

14.1. Anteil der Patienten mit LOA 647
14.1.1. Anteil der Patienten mit LOA: Analyse 647

15. Dauerhafter Verlust der Stehfähigkeit (PLOS) ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT (Sensitivitätsanalysen) 648

15.1. Zeit bis PLOS 648

15.1.1. Zeit bis PLOS: Analyse 648

15.1.2. Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis PLOS 649

16. Sicherheit UE und Therapieabbrüche ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT zu Baseline (Sensitivitätsanalysen) 651

16.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE 651

16.1.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Analyse 651

16.1.2. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Interaktionstest 652

16.1.3. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1 653

16.1.4. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg) 654

16.1.5. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Subgruppenanalyse Startdosis 655

16.1.6. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp 656

16.2. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT 657

16.2.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Analyse . 657

16.2.2. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Interaktionstest 662

16.2.3. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1 672

16.2.4. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg) 675

16.2.5. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Startdosis 678

16.2.6. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp 681

16.3. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE 685

16.3.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Analyse 685

16.3.2. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Interaktionstest 686

16.3.3. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1 687

16.3.4. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg) 688

16.3.5. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Subgruppenanalyse Startdosis 689

16.3.6. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp 690
16.4. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT 691
16.4.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Analyse 691
16.4.2. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Interaktionstest 696
16.4.3. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1 706
16.4.4. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg) 709
16.4.5. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Startdosis 712
16.4.6. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp 715
16.5. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE 719
16.5.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Analyse 719
16.5.2. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Interaktionstest 720
16.5.3. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1 721
16.5.4. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg) 722
16.5.5. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Subgruppenanalyse Startdosis 723
16.5.6. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp 724
16.6. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT 725
16.6.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT: Analyse 725
16.7. Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE 726
16.7.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE: Analyse 726
16.8. Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE 727
16.8.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE: Analyse 727
16.9. Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE 728
16.9.1. Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE: Analyse 728
16.10. Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT – deskriptive Darstellung, n(%) 729
16.10.1. Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT – deskriptive Darstellung, n(%): Analyse 729

17. Sicherheit Anthropometrische Daten ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT zu Baseline (Sensitivitätsanalysen) 730

17.1. Change from Baseline: Gewicht 730

17.1.1. Change from Baseline: Gewicht: Analyse 730

17.1.2. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 734

17.1.3. Change from Baseline: Gewicht: Interaktionstest 735

17.1.4. Change from Baseline: Gewicht: Subgruppenanalyse 736

17.1.5. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline der Subgruppen 761

17.1.5.1. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe 1: 6 bis 7 Jahre 761

17.1.5.2. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe 1: > 7 Jahre 762

17.1.5.3. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median 763

17.1.5.4. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median 764

17.1.5.5. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0) 765

17.1.5.6. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0) 766

17.1.5.7. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: IAAM 767

17.1.5.8. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: VTTT 768

17.1.5.9. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Andere 769

17.1.5.10. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Fehlend 770

17.2. Change from Baseline: Körpergröße 771

17.2.1. Change from Baseline: Körpergröße: Analyse 771

17.2.2. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline 773

17.2.3. Change from Baseline: Körpergröße: Interaktionstest 774

17.2.3.1. Change from Baseline: Körpergröße: Subgruppenanalyse 775

17.2.4. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline der Subgruppen 786

17.2.4.1. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe 1: 6 bis 7 Jahre 786

17.2.4.2. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe 1: > 7 Jahre 787
17.2.4.3. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median 788
17.2.4.4. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median 789
17.2.4.5. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)..... 790
17.2.4.6. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)..... 791
17.2.4.7. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: IAAM 792
17.2.4.8. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: VTTT..... 793
17.2.4.9. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Andere 794
17.2.4.10. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Fehlend..... 795
17.3. Change from Baseline: BMI 796
17.3.1. Change from Baseline: BMI: Analyse..... 796
17.3.2. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline..... 798
17.3.3. Change from Baseline: BMI: Interaktionstest 799
17.3.4. Change from Baseline: BMI: Subgruppenanalyse..... 800
17.3.5. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline der Subgruppen 811
17.3.6. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe 1: 6 bis 7 Jahre 811
17.3.7. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe 1: > 7 Jahre..... 812
17.3.8. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median.... 813
17.3.9. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median.... 814
17.3.10. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0).... 815
17.3.11. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0) 816

17.3.12. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: IAAM 817
17.3.13. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: VTTT 818
17.3.14. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Andere 819
17.3.15. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Fehlend 820
18. Rücklaufraten für die Analysen ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT zu Baseline (Sensitivitätsanalysen) 821
18.1. NSAA 821
18.2. 4SC 828
18.3. RFTF 829
18.4. 10 MWT 831
18.5. 6MWT 832

1. NSAA-Score

1.1. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

1.1.1. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	23,92 (5,373)	24,16 (4,947)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	20,71 (7,248)	19,18 (7,093)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,44 [-0,433; 1,303] 0,3239 Hedges' g 0,16 [-0,152; 0,467]
MW (SD)	-0,15 (2,833)	-0,70 (2,929)	
LS MW (SE)	-0,19 (0,253)	-0,63 (0,354)	
95 %-KI	[-0,691; 0,306]	[-1,327; 0,072]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,41 [-0,722; 1,544] 0,4753 Hedges' g 0,11 [-0,195; 0,423]
MW (SD)	-0,86 (3,996)	-1,11 (3,455)	
LS MW (SE)	-0,80 (0,330)	-1,21 (0,462)	
95 %-KI	[-1,455; -0,153]	[-2,127; -0,303]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	-1,15 (3,820)	-2,18 (3,663)	LS MD 1,03 [-0,034; 2,093] 0,0577 Hedges' g 0,30 [-0,007; 0,615]
LS MW (SE)	-1,15 (0,310)	-2,18 (0,434)	
95 %-KI	[-1,763; -0,541]	[-3,038; -1,325]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 1,12 [-0,147; 2,386] 0,0828 Hedges' g 0,28 [-0,033; 0,589]
MW (SD)	-1,86 (4,526)	-3,15 (3,881)	
LS MW (SE)	-1,92 (0,369)	-3,04 (0,516)	
95 %-KI	[-2,649; -1,191]	[-4,057; -2,021]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 2,75 [1,279; 4,218] 0,0003 Hedges' g 0,59 [0,272; 0,903]
MW (SD)	-2,16 (4,585)	-5,25 (5,685)	
LS MW (SE)	-2,28 (0,428)	-5,02 (0,600)	
95 %-KI	[-3,120; -1,431]	[-6,208; -3,841]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 1,50 [0,107; 2,891] 0,0350 Hedges' g 0,34 [0,027; 0,649]
MW (SD)	-3,20 (4,846)	-4,98 (4,699)	
LS MW (SE)	-3,30 (0,405)	-4,80 (0,568)	
95 %-KI	[-4,099; -2,500]	[-5,919; -3,677]	

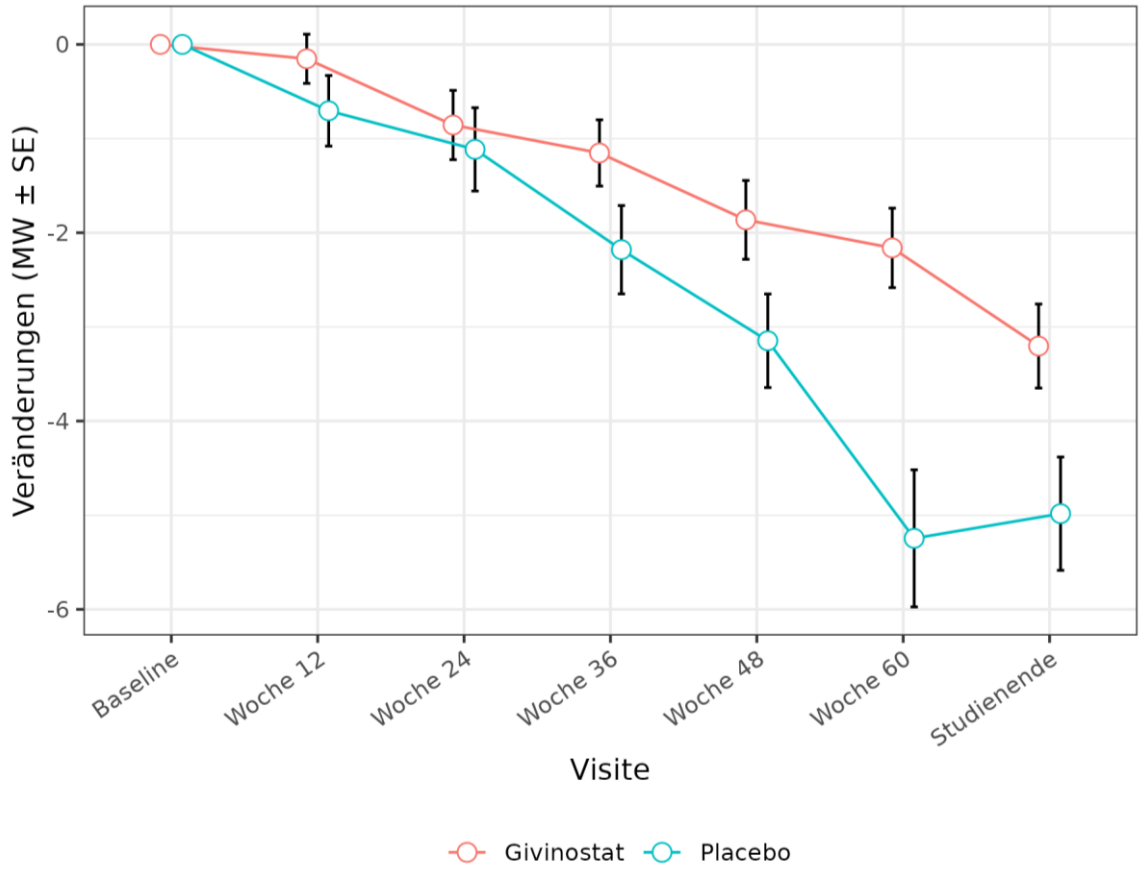
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

1.1.2. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



1.1.3. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	23,90 (5,336)	24,05 (4,846)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	103/118 (87)	57/61 (93)	-
MW (SD)	20,73 (7,409)	19,00 (7,189)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,40 [-0,708; 1,507] 0,4787
MW (SD)	-0,16 (2,582)	-0,78 (2,753)	
LS MW (SE)	-0,23 (0,327)	-0,63 (0,454)	
95 %-KI	[-0,874; 0,410]	[-1,525; 0,262]	Hedges' g 0,12 [-0,202; 0,433]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,49 [-0,621; 1,610] 0,3839
MW (SD)	-0,76 (3,135)	-1,39 (3,211)	
LS MW (SE)	-0,70 (0,330)	-1,20 (0,457)	
95 %-KI	[-1,350; -0,051]	[-2,094; -0,297]	Hedges' g 0,14 [-0,178; 0,465]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	54/61 (89)	LS MD 0,96 [-0,167; 2,086] 0,0948
MW (SD)	-0,81 (3,300)	-2,00 (3,393)	
LS MW (SE)	-0,87 (0,331)	-1,83 (0,463)	

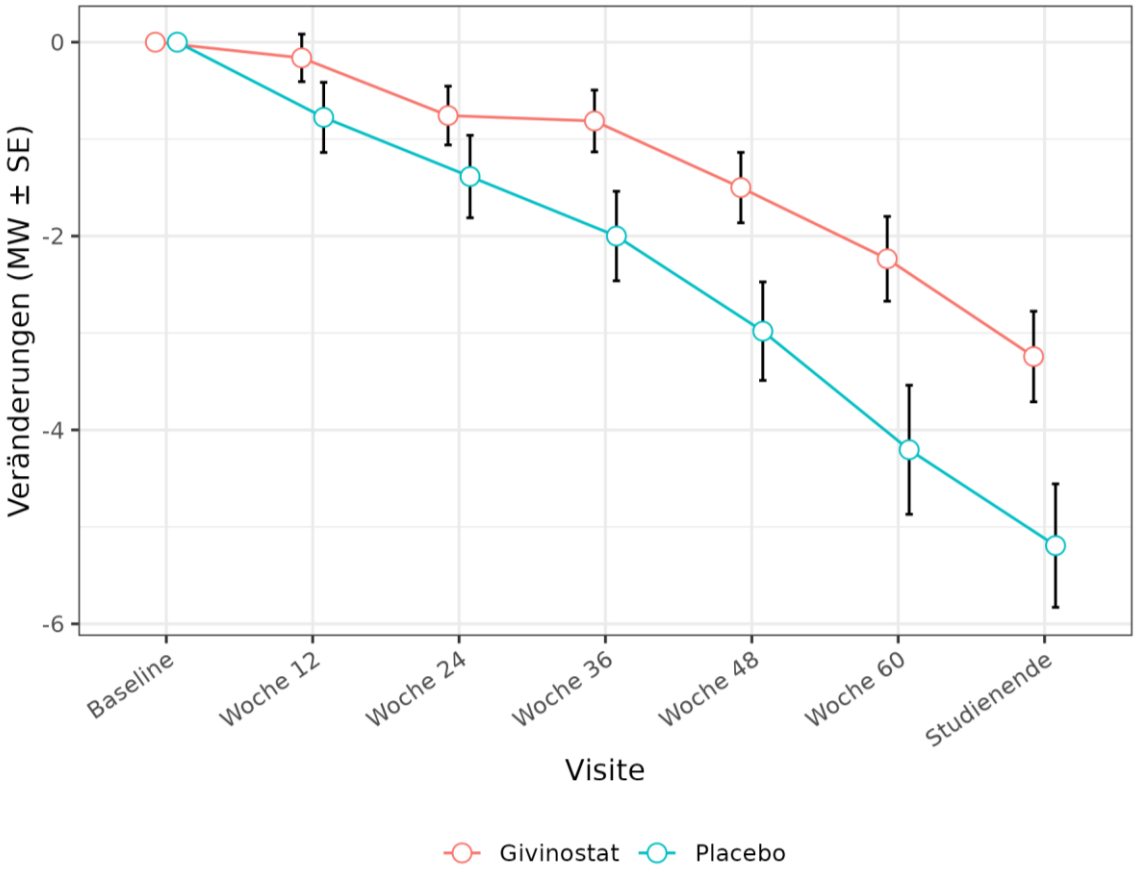
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-1,517; -0,217]	[-2,737; -0,915]	Hedges' g 0,28 [-0,049; 0,608]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 1,22 [0,076; 2,363] 0,0366 Hedges' g 0,36 [0,023; 0,699]
MW (SD)	-1,50 (3,557)	-2,98 (3,698)	
LS MW (SE)	-1,59 (0,341)	-2,81 (0,466)	
95 %-KI	[-2,260; -0,920]	[-3,726; -1,893]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	49/61 (80)	LS MD 2,04 [0,888; 3,200] 0,0006 Hedges' g 0,61 [0,258; 0,958]
MW (SD)	-2,23 (4,326)	-4,20 (4,659)	
LS MW (SE)	-2,21 (0,339)	-4,26 (0,476)	
95 %-KI	[-2,878; -1,546]	[-5,192; -3,320]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	103/118 (87)	57/61 (93)	LS MD 1,71 [0,588; 2,830] 0,0029 Hedges' g 0,50 [0,170; 0,827]
MW (SD)	-3,24 (4,741)	-5,19 (4,805)	
LS MW (SE)	-3,35 (0,334)	-5,06 (0,457)	
95 %-KI	[-4,011; -2,698]	[-5,963; -4,164]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.1.4. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



1.2. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)

1.2.1. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)			
Baseline			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	-
MW (SD)	23,65 (5,586)	24,23 (5,289)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	-
MW (SD)	20,20 (7,097)	19,45 (6,695)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD 0,29 [-0,758; 1,336] 0,5856
MW (SD)	-0,13 (2,966)	-0,40 (2,658)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,291)	-0,42 (0,437)	
95 %-KI	[-0,704; 0,449]	[-1,282; 0,449]	Hedges' g 0,10 [-0,269; 0,478]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD 0,29 [-1,052; 1,641] 0,6653
MW (SD)	-0,87 (3,802)	-1,18 (3,478)	
LS MW (SE)	-0,87 (0,375)	-1,16 (0,562)	
95 %-KI	[-1,612; -0,128]	[-2,278; -0,051]	Hedges' g 0,08 [-0,290; 0,456]

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD 1,26 [0,052; 2,463] 0,0410 Hedges' g 0,39 [0,018; 0,771]
MW (SD)	-1,19 (3,683)	-2,50 (3,427)	
LS MW (SE)	-1,21 (0,336)	-2,46 (0,503)	
95 %-KI	[-1,871; -0,542]	[-3,462; -1,468]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	88/118 (75)	40/61 (66)	LS MD 1,29 [-0,095; 2,680] 0,0676 Hedges' g 0,35 [-0,023; 0,729]
MW (SD)	-2,01 (4,228)	-3,12 (3,625)	
LS MW (SE)	-1,96 (0,387)	-3,25 (0,578)	
95 %-KI	[-2,723; -1,188]	[-4,393; -2,103]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD 2,79 [0,978; 4,603] 0,0028 Hedges' g 0,58 [0,202; 0,962]
MW (SD)	-2,33 (4,644)	-5,25 (5,825)	
LS MW (SE)	-2,37 (0,504)	-5,16 (0,757)	
95 %-KI	[-3,366; -1,368]	[-6,657; -3,659]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD 1,15 [-0,524; 2,825] 0,1763 Hedges' g 0,26 [-0,115; 0,634]
MW (SD)	-3,45 (4,767)	-4,78 (4,264)	
LS MW (SE)	-3,50 (0,466)	-4,65 (0,699)	
95 %-KI	[-4,427; -2,581]	[-6,038; -3,270]	

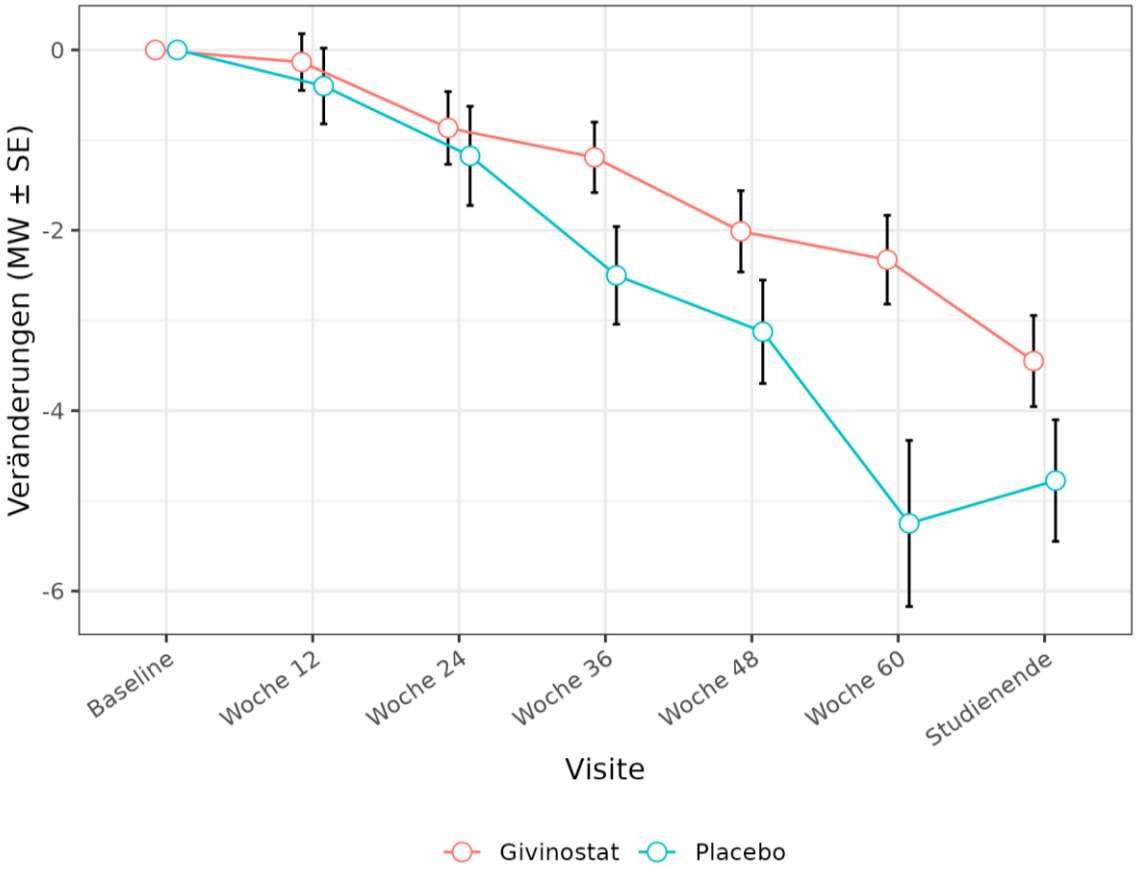
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

1.2.2. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.3. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)

1.3.1. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)			
Baseline			

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	-
MW (SD)	23,91 (5,409)	23,84 (4,924)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	-
MW (SD)	20,54 (7,284)	18,63 (6,948)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 0,50 [-0,420; 1,412] 0,2866 Hedges' g 0,18 [-0,144; 0,495]
MW (SD)	-0,18 (2,889)	-0,74 (3,003)	
LS MW (SE)	-0,20 (0,265)	-0,70 (0,375)	
95 %-KI	[-0,723; 0,324]	[-1,435; 0,044]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 0,40 [-0,770; 1,576] 0,4985 Hedges' g 0,11 [-0,208; 0,430]
MW (SD)	-0,98 (4,016)	-1,14 (3,518)	
LS MW (SE)	-0,90 (0,339)	-1,30 (0,480)	
95 %-KI	[-1,570; -0,229]	[-2,250; -0,355]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 1,12 [0,028; 2,215] 0,0446 Hedges' g 0,33 [0,012; 0,653]
MW (SD)	-1,25 (3,819)	-2,26 (3,628)	
LS MW (SE)	-1,21 (0,316)	-2,33 (0,447)	
95 %-KI	[-1,839; -0,588]	[-3,218; -1,452]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	111/118 (94)	57/61 (93)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	-1,97 (4,544)	-3,18 (3,924)	LS MD 1,09 [-0,231; 2,406] 0,1053 Hedges' g 0,27 [-0,053; 0,589]
LS MW (SE)	-2,01 (0,382)	-3,10 (0,538)	
95 %-KI	[-2,767; -1,257]	[-4,162; -2,037]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 3,07 [1,563; 4,582] 0,0001 Hedges' g 0,66 [0,333; 0,987]
MW (SD)	-2,28 (4,584)	-5,60 (5,628)	
LS MW (SE)	-2,36 (0,437)	-5,43 (0,617)	
95 %-KI	[-3,223; -1,498]	[-6,651; -4,214]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 1,57 [0,108; 3,027] 0,0354 Hedges' g 0,35 [0,027; 0,669]
MW (SD)	-3,37 (4,888)	-5,21 (4,739)	
LS MW (SE)	-3,46 (0,422)	-5,03 (0,597)	
95 %-KI	[-4,293; -2,625]	[-6,206; -3,849]	

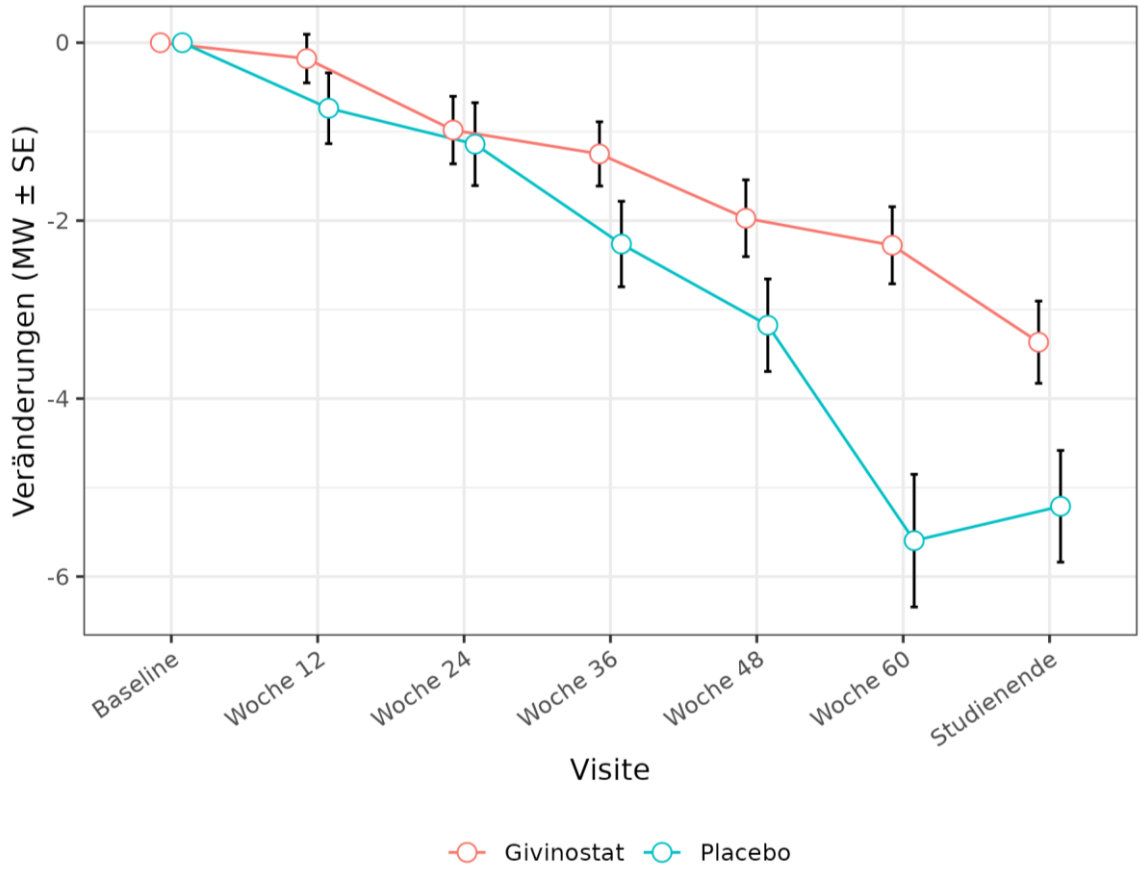
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.3.2. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.4. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

1.4.1. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,83 (0,377)	1,74 (0,444)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,62 (0,505)	1,51 (0,566)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,11 [0,018; 0,203] 0,0191
MW (SD)	0,01 (0,307)	-0,08 (0,331)	
LS MW (SE)	0,02 (0,027)	-0,10 (0,038)	
95 %-KI	[-0,037; 0,068]	[-0,169; -0,021]	Hedges' g 0,38 [0,066; 0,689]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,02 [-0,130; 0,081] 0,6454
MW (SD)	-0,08 (0,350)	0,00 (0,365)	
LS MW (SE)	-0,06 (0,031)	-0,03 (0,043)	
95 %-KI	[-0,119; 0,002]	[-0,119; 0,051]	Hedges' g -0,07 [-0,383; 0,236]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,03 [-0,148; 0,090]
MW (SD)	-0,10 (0,441)	-0,03 (0,364)	

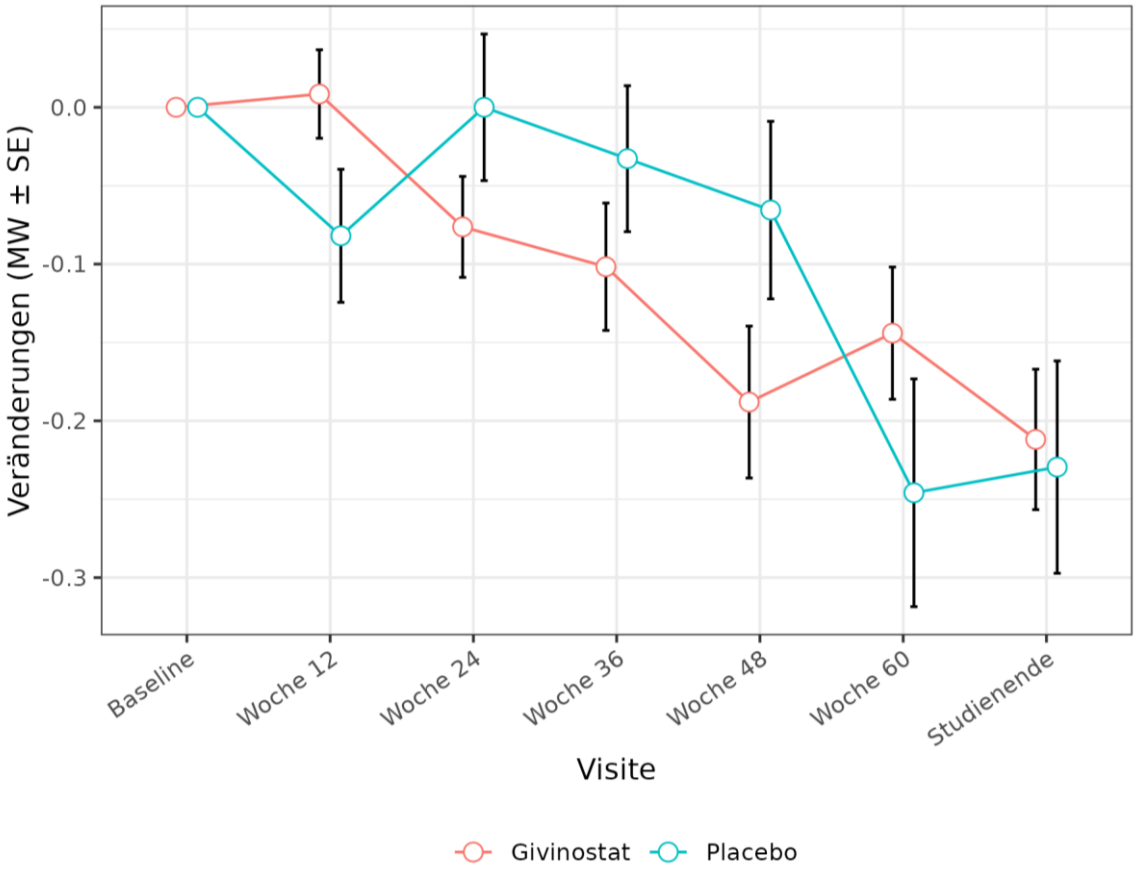
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,09 (0,035)	-0,06 (0,049)	0,6322
95 %-KI	[-0,156; -0,020]	[-0,155; 0,037]	Hedges' g -0,08 [-0,386; 0,233]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD -0,05 [-0,190; 0,083] 0,4435
MW (SD)	-0,19 (0,524)	-0,07 (0,442)	
LS MW (SE)	-0,16 (0,040)	-0,11 (0,055)	
95 %-KI	[-0,243; -0,086]	[-0,221; -0,002]	Hedges' g -0,12 [-0,433; 0,187]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,15 [0,007; 0,298] 0,0400
MW (SD)	-0,14 (0,458)	-0,25 (0,567)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,042)	-0,28 (0,059)	
95 %-KI	[-0,210; -0,044]	[-0,396; -0,162]	Hedges' g 0,33 [0,019; 0,641]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,04 [-0,089; 0,178] 0,5117
MW (SD)	-0,21 (0,487)	-0,23 (0,529)	
LS MW (SE)	-0,20 (0,039)	-0,25 (0,054)	
95 %-KI	[-0,279; -0,126]	[-0,354; -0,140]	Hedges' g 0,10 [-0,204; 0,414]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.4.2. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.4.3. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,83 (0,378)	1,74 (0,444)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	-
MW (SD)	1,61 (0,508)	1,48 (0,569)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,13 [0,006; 0,244] 0,0400
MW (SD)	0,01 (0,316)	-0,09 (0,339)	
LS MW (SE)	0,01 (0,035)	-0,12 (0,049)	
95 %-KI	[-0,059; 0,079]	[-0,212; -0,019]	Hedges' g 0,33 [0,015; 0,654]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD -0,03 [-0,151; 0,090] 0,6164
MW (SD)	-0,10 (0,335)	-0,04 (0,325)	
LS MW (SE)	-0,08 (0,036)	-0,05 (0,049)	
95 %-KI	[-0,155; -0,014]	[-0,151; 0,043]	Hedges' g -0,08 [-0,404; 0,239]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD -0,01 [-0,129; 0,114] 0,9013
MW (SD)	-0,11 (0,420)	-0,07 (0,325)	
LS MW (SE)	-0,10 (0,036)	-0,09 (0,050)	

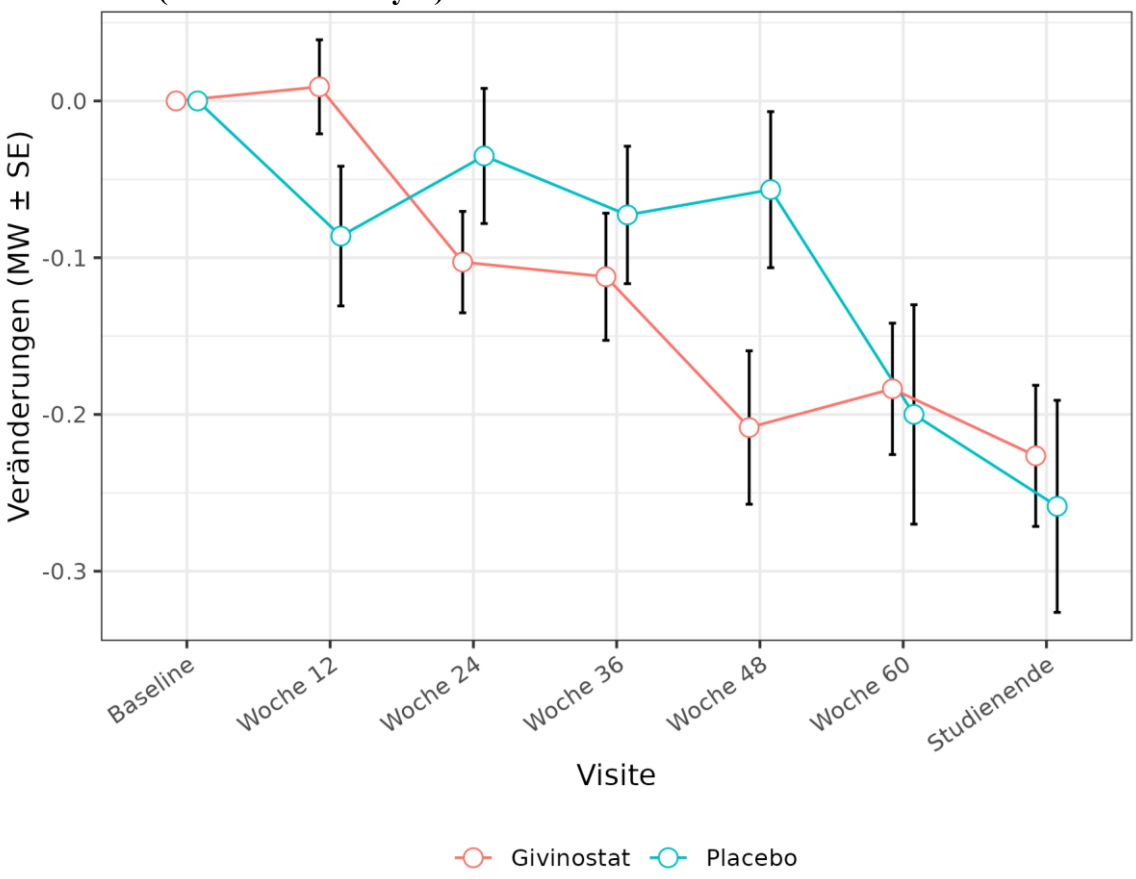
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,166; -0,025]	[-0,186; 0,011]	Hedges' g -0,02 [-0,346; 0,305]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD -0,10 [-0,222; 0,027] 0,1231
MW (SD)	-0,21 (0,479)	-0,06 (0,362)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,037)	-0,08 (0,051)	
95 %-KI	[-0,253; -0,107]	[-0,181; 0,018]	Hedges' g -0,27 [-0,602; 0,071]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,08 [-0,049; 0,202] 0,2325
MW (SD)	-0,18 (0,415)	-0,20 (0,495)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,037)	-0,23 (0,052)	
95 %-KI	[-0,222; -0,076]	[-0,327; -0,124]	Hedges' g 0,21 [-0,133; 0,550]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	LS MD 0,08 [-0,040; 0,201] 0,1891
MW (SD)	-0,23 (0,464)	-0,26 (0,515)	
LS MW (SE)	-0,21 (0,036)	-0,29 (0,049)	
95 %-KI	[-0,276; -0,135]	[-0,383; -0,190]	Hedges' g 0,22 [-0,105; 0,537]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.4.4. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



1.5. NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

1.5.1. NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,41 (0,493)	1,34 (0,479)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,11 (0,519)	1,03 (0,446)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,01 [-0,123; 0,112] 0,9264 Hedges' g -0,01 [-0,324; 0,294]
MW (SD)	-0,02 (0,392)	0,02 (0,465)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,034)	-0,00 (0,048)	
95 %-KI	[-0,075; 0,060]	[-0,096; 0,093]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,03 [-0,096; 0,158] 0,6305 Hedges' g 0,08 [-0,232; 0,386]
MW (SD)	-0,08 (0,425)	-0,07 (0,512)	
LS MW (SE)	-0,07 (0,037)	-0,10 (0,052)	
95 %-KI	[-0,140; 0,005]	[-0,201; 0,003]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,10 [-0,013; 0,215]
MW (SD)	-0,12 (0,417)	-0,16 (0,489)	

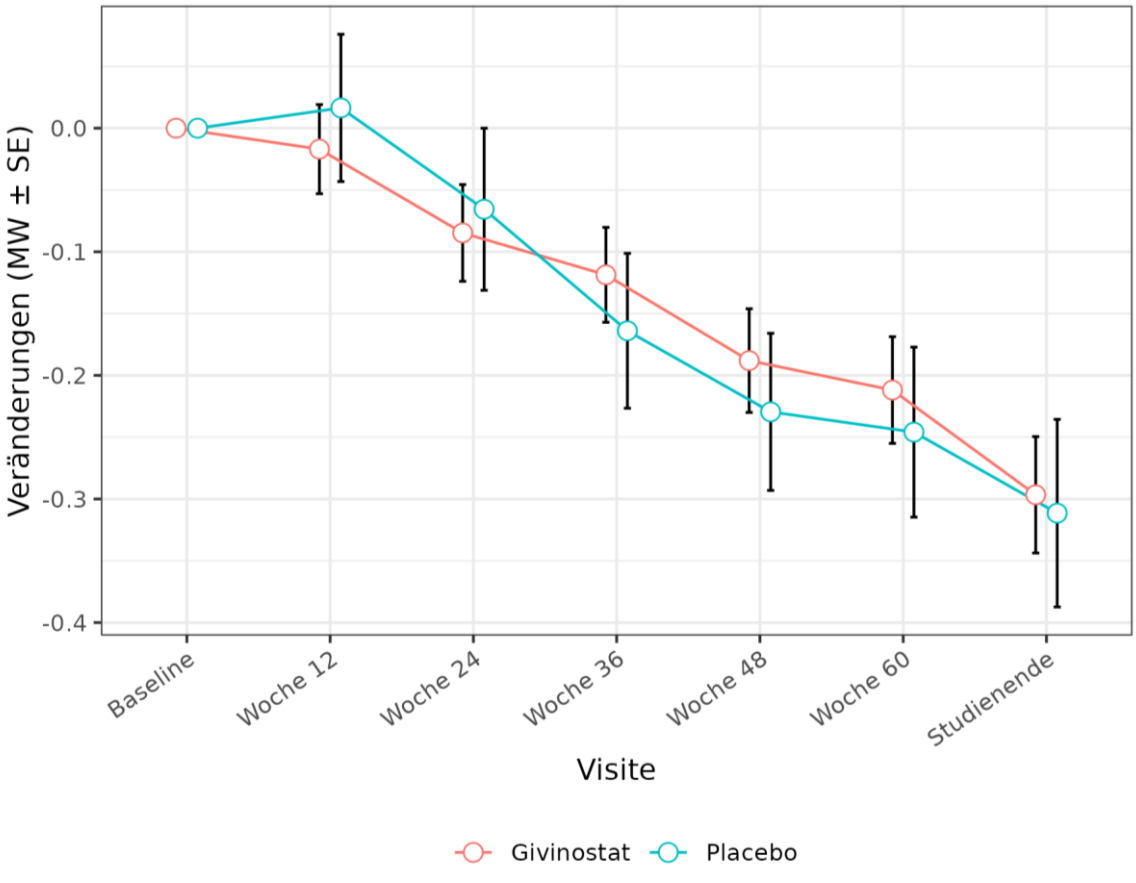
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,10 (0,033)	-0,20 (0,047)	0,0833
95 %-KI	[-0,165; -0,034]	[-0,292; -0,109]	Hedges' g 0,28 [-0,033; 0,588]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,08 [-0,044; 0,201] 0,2068
MW (SD)	-0,19 (0,454)	-0,23 (0,496)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,036)	-0,25 (0,050)	
95 %-KI	[-0,246; -0,105]	[-0,352; -0,156]	Hedges' g 0,20 [-0,108; 0,513]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,06 [-0,060; 0,187] 0,3092
MW (SD)	-0,21 (0,469)	-0,25 (0,537)	
LS MW (SE)	-0,20 (0,036)	-0,27 (0,050)	
95 %-KI	[-0,273; -0,131]	[-0,365; -0,166]	Hedges' g 0,16 [-0,147; 0,472]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,05 [-0,085; 0,186] 0,4646
MW (SD)	-0,30 (0,512)	-0,31 (0,593)	
LS MW (SE)	-0,28 (0,039)	-0,33 (0,055)	
95 %-KI	[-0,362; -0,207]	[-0,444; -0,226]	Hedges' g 0,12 [-0,193; 0,426]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.5.2. NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.5.3. NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,41 (0,494)	1,34 (0,479)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	-
MW (SD)	1,13 (0,536)	1,03 (0,458)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD -0,01 [-0,132; 0,110] 0,8571
MW (SD)	0,00 (0,357)	0,03 (0,458)	
LS MW (SE)	0,02 (0,036)	0,03 (0,050)	
95 %-KI	[-0,051; 0,090]	[-0,067; 0,128]	Hedges' g -0,03 [-0,347; 0,288]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,03 [-0,097; 0,148] 0,6805
MW (SD)	-0,05 (0,398)	-0,04 (0,499)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,036)	-0,05 (0,050)	
95 %-KI	[-0,100; 0,044]	[-0,152; 0,045]	Hedges' g 0,07 [-0,254; 0,389]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,09 [-0,034; 0,213] 0,1557
MW (SD)	-0,07 (0,370)	-0,15 (0,448)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,036)	-0,14 (0,051)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,127; 0,017]	[-0,244; -0,044]	Hedges' g 0,24 [-0,090; 0,562]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,06 [-0,071; 0,183] 0,3847
MW (SD)	-0,12 (0,391)	-0,15 (0,456)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,038)	-0,18 (0,052)	
95 %-KI	[-0,202; -0,052]	[-0,285; -0,082]	Hedges' g 0,15 [-0,186; 0,485]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,07 [-0,055; 0,201] 0,2625
MW (SD)	-0,13 (0,422)	-0,18 (0,482)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,038)	-0,21 (0,053)	
95 %-KI	[-0,206; -0,058]	[-0,309; -0,101]	Hedges' g 0,19 [-0,146; 0,536]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	LS MD 0,04 [-0,078; 0,167] 0,4769
MW (SD)	-0,26 (0,484)	-0,29 (0,593)	
LS MW (SE)	-0,26 (0,037)	-0,30 (0,050)	
95 %-KI	[-0,330; -0,186]	[-0,400; -0,204]	Hedges' g 0,12 [-0,204; 0,437]

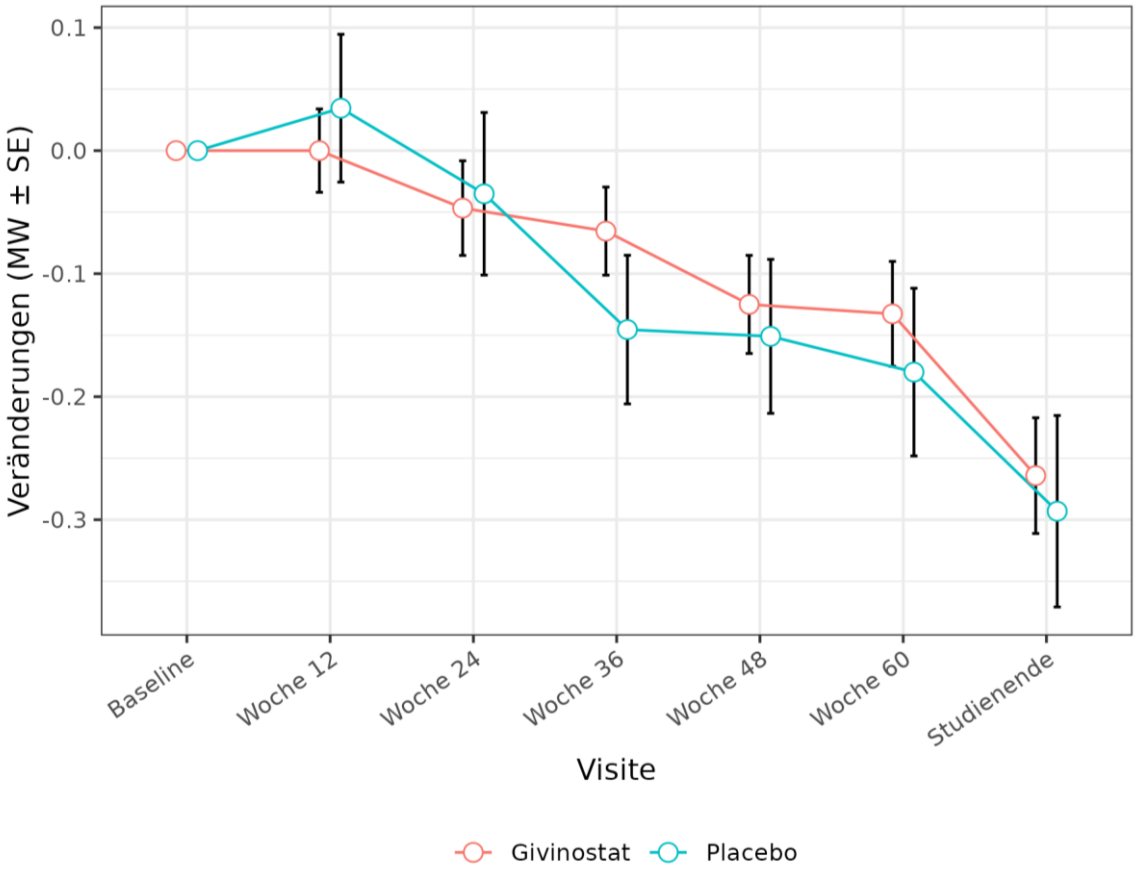
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

1.5.4. NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



1.6. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

1.6.1. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,50 (0,502)	1,49 (0,536)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,40 (0,557)	1,34 (0,544)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,05 [-0,090; 0,182] 0,5034 Hedges' g 0,11 [-0,203; 0,416]
MW (SD)	0,05 (0,504)	0,02 (0,465)	
LS MW (SE)	0,05 (0,039)	0,01 (0,055)	
95 %-KI	[-0,023; 0,133]	[-0,101; 0,118]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,01 [-0,138; 0,152] 0,9228 Hedges' g 0,02 [-0,294; 0,325]
MW (SD)	0,04 (0,545)	0,05 (0,498)	
LS MW (SE)	0,05 (0,042)	0,04 (0,059)	
95 %-KI	[-0,036; 0,130]	[-0,076; 0,156]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,03 [-0,114; 0,174]
MW (SD)	-0,03 (0,577)	-0,07 (0,544)	

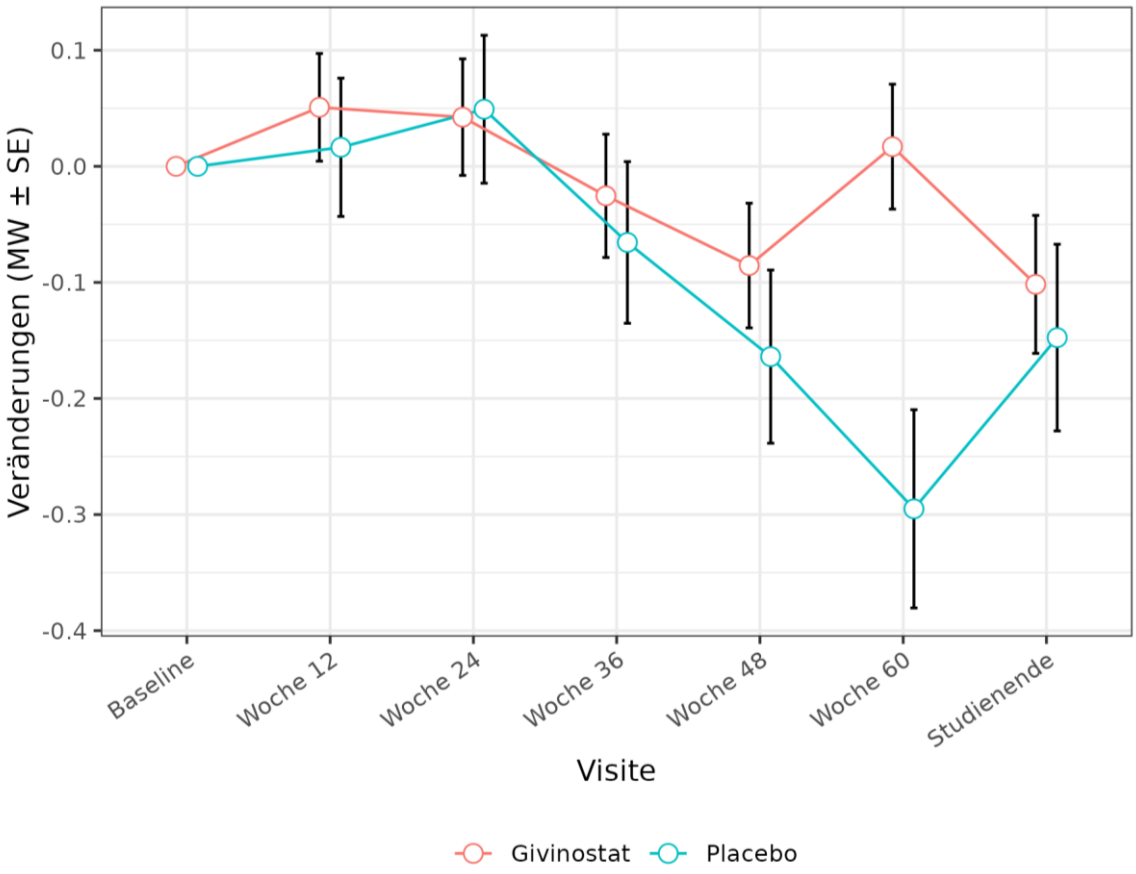
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,03 (0,042)	-0,06 (0,059)	0,6786
95 %-KI	[-0,111; 0,054]	[-0,175; 0,057]	Hedges' g 0,07 [-0,243; 0,375]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,10 [-0,042; 0,252] 0,1609
MW (SD)	-0,09 (0,581)	-0,16 (0,583)	
LS MW (SE)	-0,08 (0,043)	-0,18 (0,060)	
95 %-KI	[-0,161; 0,008]	[-0,300; -0,063]	Hedges' g 0,22 [-0,086; 0,535]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,32 [0,172; 0,466] < 0,0001
MW (SD)	0,02 (0,584)	-0,30 (0,667)	
LS MW (SE)	0,02 (0,043)	-0,30 (0,060)	
95 %-KI	[-0,065; 0,104]	[-0,418; -0,182]	Hedges' g 0,68 [0,366; 1,001]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,04 [-0,113; 0,194] 0,6048
MW (SD)	-0,10 (0,646)	-0,15 (0,628)	
LS MW (SE)	-0,10 (0,045)	-0,14 (0,063)	
95 %-KI	[-0,192; -0,015]	[-0,268; -0,020]	Hedges' g 0,08 [-0,227; 0,392]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.6.2. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.6.3. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,50 (0,502)	1,49 (0,536)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	-
MW (SD)	1,41 (0,548)	1,36 (0,552)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,06 [-0,080; 0,203] 0,3947
MW (SD)	0,05 (0,475)	-0,02 (0,439)	
LS MW (SE)	0,04 (0,042)	-0,02 (0,058)	
95 %-KI	[-0,042; 0,123]	[-0,135; 0,094]	Hedges' g 0,14 [-0,180; 0,456]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,04 [-0,102; 0,185] 0,5686
MW (SD)	0,05 (0,521)	0,02 (0,481)	
LS MW (SE)	0,06 (0,043)	0,02 (0,059)	
95 %-KI	[-0,023; 0,145]	[-0,096; 0,135]	Hedges' g 0,09 [-0,228; 0,415]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,04 [-0,107; 0,182] 0,6118
MW (SD)	-0,02 (0,549)	-0,05 (0,524)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,043)	-0,05 (0,060)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,099; 0,068]	[-0,170; 0,064]	Hedges' g 0,08 [-0,241; 0,410]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,05 [-0,102; 0,195] 0,5373
MW (SD)	-0,10 (0,533)	-0,13 (0,556)	
LS MW (SE)	-0,09 (0,044)	-0,14 (0,060)	
95 %-KI	[-0,177; -0,003]	[-0,255; -0,018]	Hedges' g 0,11 [-0,230; 0,442]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,20 [0,054; 0,353] 0,0079
MW (SD)	0,01 (0,565)	-0,16 (0,584)	
LS MW (SE)	0,01 (0,044)	-0,20 (0,062)	
95 %-KI	[-0,081; 0,092]	[-0,319; -0,077]	Hedges' g 0,46 [0,119; 0,808]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	LS MD 0,04 [-0,107; 0,180] 0,6156
MW (SD)	-0,11 (0,637)	-0,16 (0,644)	
LS MW (SE)	-0,11 (0,043)	-0,14 (0,058)	
95 %-KI	[-0,191; -0,023]	[-0,259; -0,029]	Hedges' g 0,08 [-0,238; 0,403]

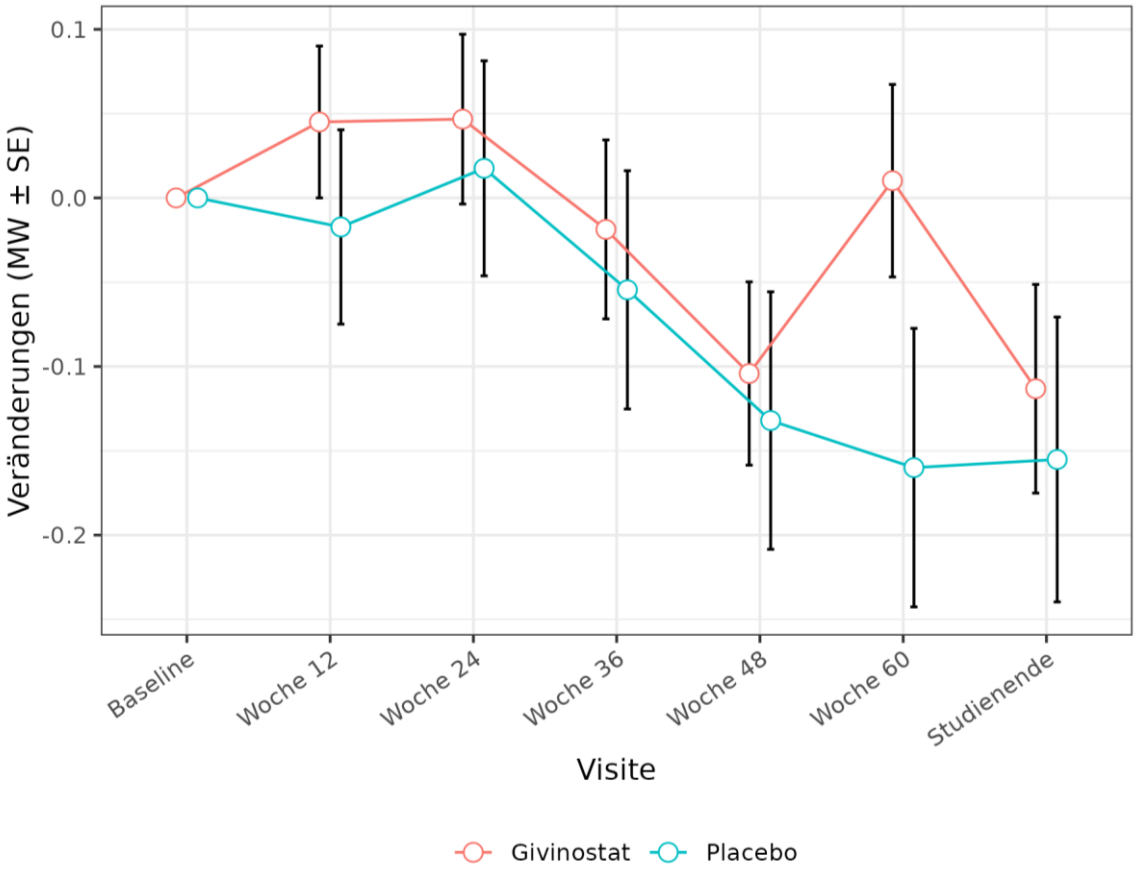
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

1.6.4. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



1.7. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

1.7.1. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,53 (0,518)	1,59 (0,528)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,51 (0,535)	1,30 (0,558)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,02 [-0,150; 0,110] 0,7614 Hedges' g -0,05 [-0,358; 0,261]
MW (SD)	0,02 (0,506)	0,02 (0,387)	
LS MW (SE)	0,01 (0,038)	0,03 (0,053)	
95 %-KI	[-0,064; 0,084]	[-0,074; 0,134]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,05 [-0,186; 0,079] 0,4237 Hedges' g -0,13 [-0,437; 0,182]
MW (SD)	-0,03 (0,514)	0,02 (0,465)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,038)	0,02 (0,054)	
95 %-KI	[-0,105; 0,046]	[-0,082; 0,131]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,03 [-0,111; 0,176]
MW (SD)	-0,10 (0,561)	-0,18 (0,500)	

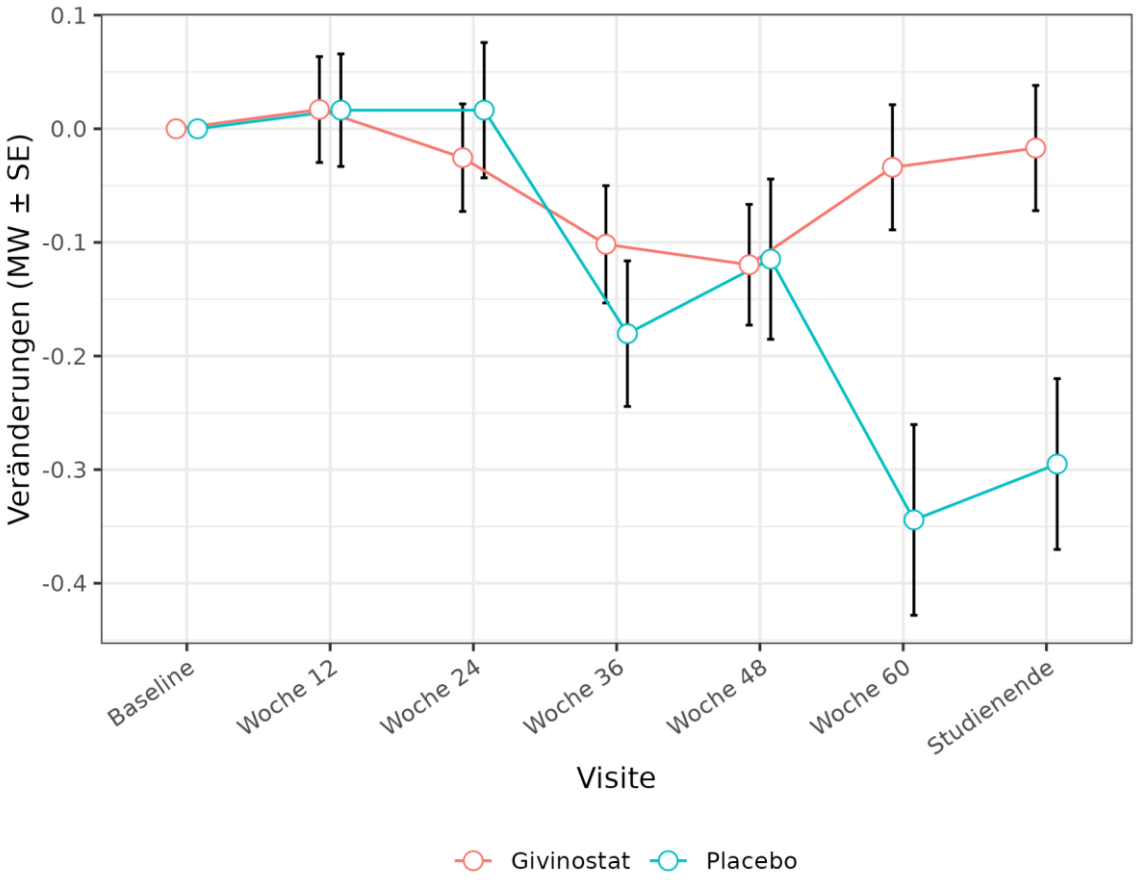
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,12 (0,042)	-0,15 (0,058)	0,6544
95 %-KI	[-0,200; -0,035]	[-0,265; -0,035]	Hedges' g 0,07 [-0,238; 0,381]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD -0,04 [-0,182; 0,106] 0,6026
MW (SD)	-0,12 (0,575)	-0,11 (0,551)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,042)	-0,09 (0,059)	
95 %-KI	[-0,214; -0,048]	[-0,209; 0,023]	Hedges' g -0,08 [-0,393; 0,226]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,26 [0,103; 0,417] 0,0013
MW (SD)	-0,03 (0,598)	-0,34 (0,655)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,046)	-0,31 (0,064)	
95 %-KI	[-0,141; 0,039]	[-0,437; -0,185]	Hedges' g 0,52 [0,207; 0,835]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,24 [0,092; 0,384] 0,0016
MW (SD)	-0,02 (0,599)	-0,30 (0,587)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,042)	-0,27 (0,059)	
95 %-KI	[-0,114; 0,053]	[-0,386; -0,151]	Hedges' g 0,51 [0,199; 0,826]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.7.2. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.7.3. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,53 (0,518)	1,59 (0,528)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	-
MW (SD)	1,51 (0,539)	1,30 (0,566)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD -0,00 [-0,141; 0,134] 0,9576
MW (SD)	0,01 (0,477)	-0,02 (0,350)	
LS MW (SE)	0,00 (0,041)	0,01 (0,057)	
95 %-KI	[-0,076; 0,083]	[-0,104; 0,118]	Hedges' g -0,01 [-0,326; 0,309]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD -0,02 [-0,159; 0,119] 0,7739
MW (SD)	-0,02 (0,475)	-0,04 (0,421)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,041)	-0,01 (0,057)	
95 %-KI	[-0,113; 0,050]	[-0,123; 0,101]	Hedges' g -0,05 [-0,369; 0,274]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,04 [-0,097; 0,184] 0,5432
MW (SD)	-0,06 (0,547)	-0,15 (0,405)	
LS MW (SE)	-0,08 (0,041)	-0,12 (0,058)	

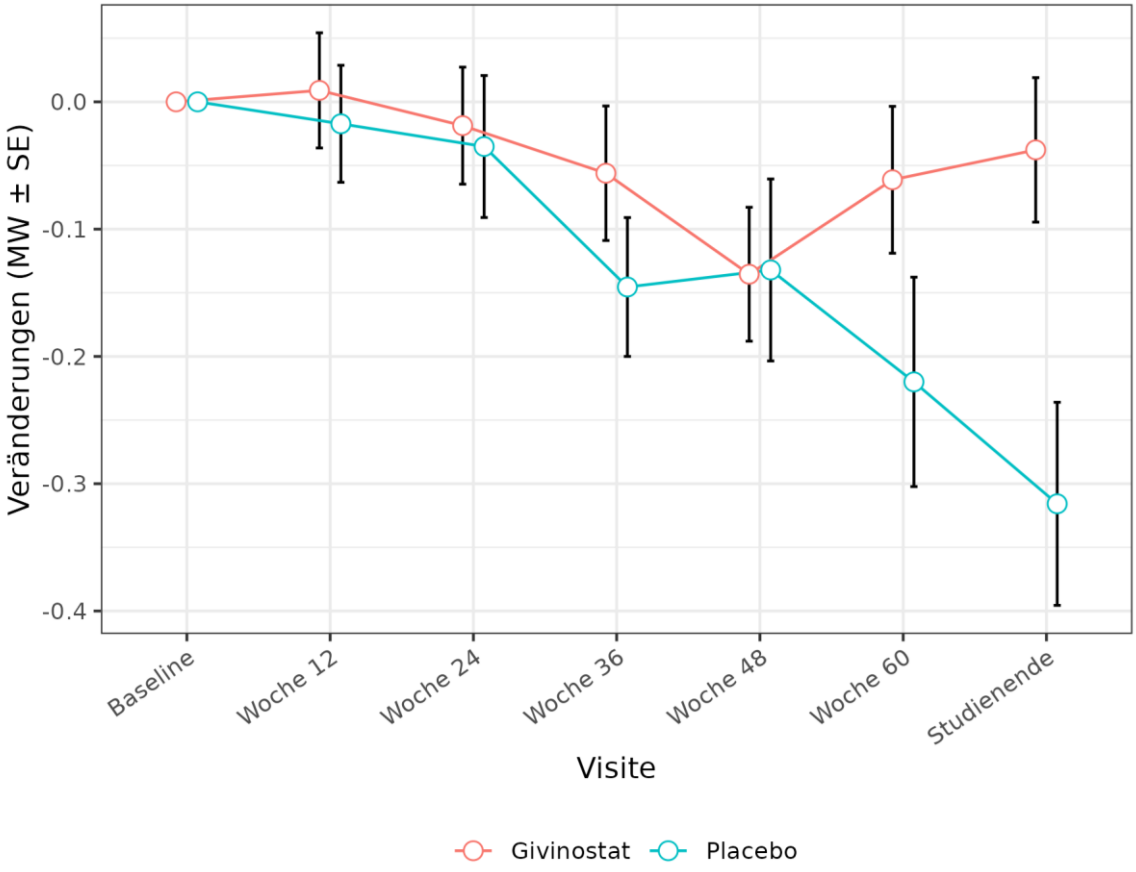
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,157; 0,005]	[-0,233; -0,006]	Hedges' g 0,10 [-0,224; 0,426]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD -0,03 [-0,176; 0,112] 0,6618
MW (SD)	-0,14 (0,515)	-0,13 (0,520)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,043)	-0,11 (0,059)	
95 %-KI	[-0,230; -0,060]	[-0,228; 0,003]	Hedges' g -0,08 [-0,411; 0,260]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,13 [-0,011; 0,280] 0,0705
MW (SD)	-0,06 (0,571)	-0,22 (0,582)	
LS MW (SE)	-0,08 (0,043)	-0,22 (0,060)	
95 %-KI	[-0,166; 0,003]	[-0,334; -0,098]	Hedges' g 0,31 [-0,028; 0,657]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD 0,24 [0,100; 0,379] 0,0008
MW (SD)	-0,04 (0,584)	-0,32 (0,602)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,042)	-0,28 (0,057)	
95 %-KI	[-0,126; 0,038]	[-0,395; -0,171]	Hedges' g 0,56 [0,228; 0,883]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.7.4. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



1.8. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

1.8.1. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,36 (0,734)	1,34 (0,629)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,05 (0,825)	0,98 (0,671)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,06 [-0,083; 0,205] 0,4026 Hedges' g 0,13 [-0,176; 0,443]
MW (SD)	0,05 (0,597)	-0,02 (0,465)	
LS MW (SE)	0,05 (0,042)	-0,01 (0,059)	
95 %-KI	[-0,034; 0,131]	[-0,128; 0,103]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,17 [0,014; 0,318] 0,0326 Hedges' g 0,34 [0,032; 0,654]
MW (SD)	-0,03 (0,612)	-0,18 (0,563)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,044)	-0,19 (0,062)	
95 %-KI	[-0,115; 0,060]	[-0,315; -0,071]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	-0,05 (0,690)	-0,21 (0,581)	LS MD 0,20 [0,041; 0,366] 0,0142 Hedges' g 0,39 [0,082; 0,706]
LS MW (SE)	-0,04 (0,047)	-0,24 (0,066)	
95 %-KI	[-0,130; 0,057]	[-0,371; -0,110]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,06 [-0,126; 0,249] 0,5179 Hedges' g 0,10 [-0,206; 0,413]
MW (SD)	-0,19 (0,765)	-0,25 (0,537)	
LS MW (SE)	-0,19 (0,055)	-0,25 (0,076)	
95 %-KI	[-0,295; -0,079]	[-0,399; -0,098]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,14 [-0,030; 0,318] 0,1050 Hedges' g 0,26 [-0,051; 0,570]
MW (SD)	-0,29 (0,693)	-0,44 (0,646)	
LS MW (SE)	-0,29 (0,051)	-0,44 (0,071)	
95 %-KI	[-0,392; -0,192]	[-0,576; -0,295]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,05 [-0,121; 0,229] 0,5429 Hedges' g 0,10 [-0,212; 0,406]
MW (SD)	-0,31 (0,745)	-0,36 (0,549)	
LS MW (SE)	-0,31 (0,051)	-0,36 (0,071)	
95 %-KI	[-0,406; -0,205]	[-0,500; -0,219]	

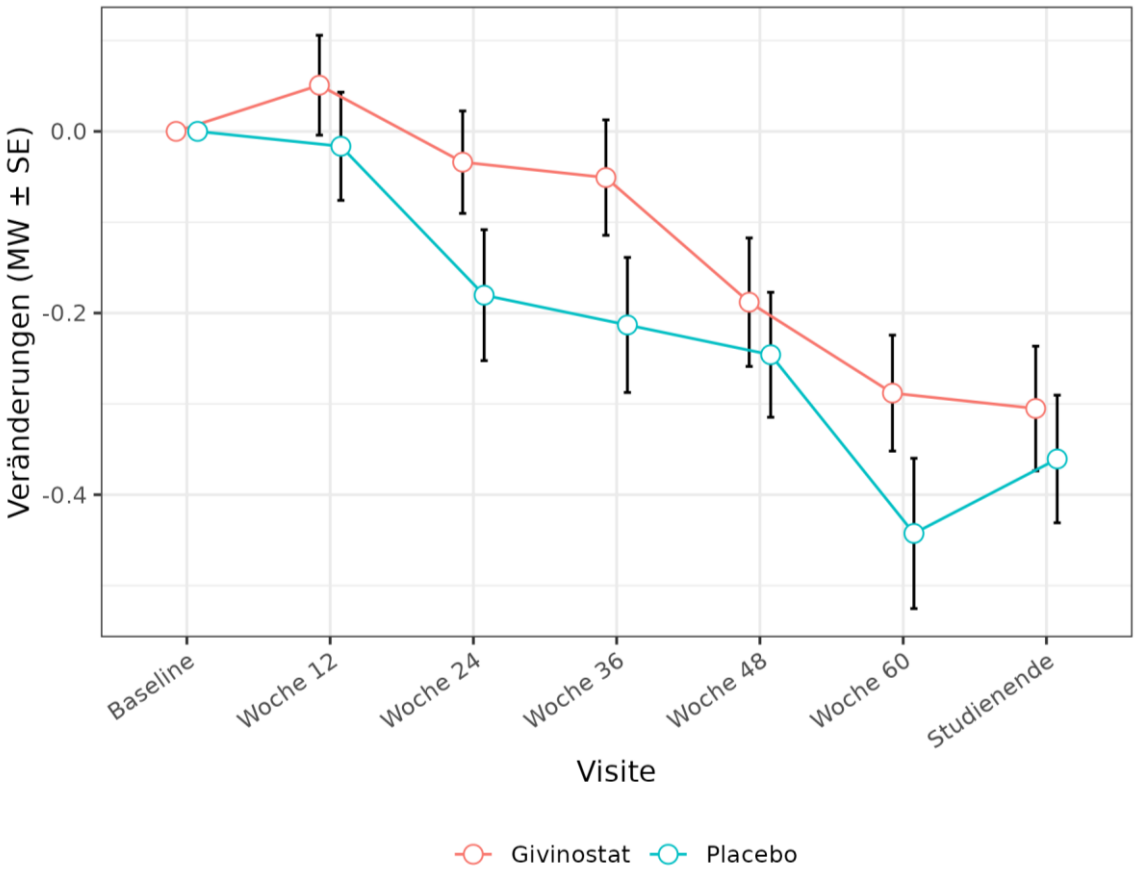
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

1.8.2. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.8.3. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,37 (0,726)	1,34 (0,629)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	-
MW (SD)	1,05 (0,821)	0,96 (0,680)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,06 [-0,097; 0,213] 0,4601
MW (SD)	0,05 (0,511)	0,00 (0,459)	
LS MW (SE)	0,04 (0,046)	-0,02 (0,064)	
95 %-KI	[-0,049; 0,131]	[-0,142; 0,108]	Hedges' g 0,12 [-0,198; 0,438]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,12 [-0,038; 0,275] 0,1374
MW (SD)	-0,05 (0,521)	-0,18 (0,571)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,046)	-0,16 (0,064)	
95 %-KI	[-0,128; 0,054]	[-0,281; -0,029]	Hedges' g 0,24 [-0,078; 0,567]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,13 [-0,024; 0,291] 0,0962
MW (SD)	-0,06 (0,627)	-0,20 (0,590)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,046)	-0,19 (0,065)	

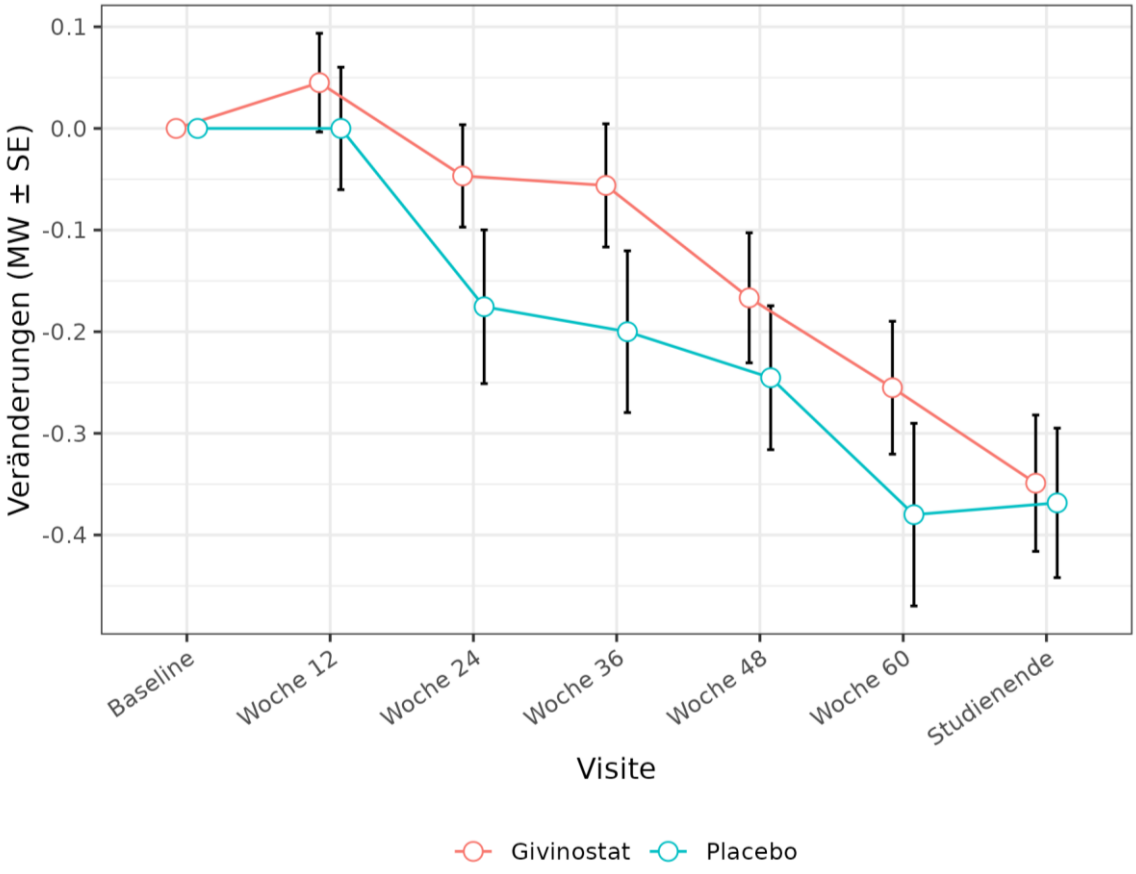
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,144; 0,039]	[-0,313; -0,059]	Hedges' g 0,28 [-0,050; 0,604]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,04 [-0,118; 0,204] 0,6006
MW (SD)	-0,17 (0,627)	-0,25 (0,515)	
LS MW (SE)	-0,17 (0,048)	-0,21 (0,066)	
95 %-KI	[-0,261; -0,071]	[-0,338; -0,080]	Hedges' g 0,09 [-0,245; 0,426]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,13 [-0,035; 0,290] 0,1248
MW (SD)	-0,26 (0,647)	-0,38 (0,635)	
LS MW (SE)	-0,24 (0,048)	-0,36 (0,067)	
95 %-KI	[-0,330; -0,142]	[-0,495; -0,232]	Hedges' g 0,27 [-0,075; 0,609]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD 0,03 [-0,129; 0,184] 0,7325
MW (SD)	-0,35 (0,691)	-0,37 (0,555)	
LS MW (SE)	-0,34 (0,047)	-0,37 (0,064)	
95 %-KI	[-0,435; -0,252]	[-0,497; -0,245]	Hedges' g 0,06 [-0,266; 0,378]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.8.4. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



1.9. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

1.9.1. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,34 (0,543)	1,38 (0,582)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,10 (0,619)	0,98 (0,591)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,04 [-0,173; 0,086] 0,5065 Hedges' g -0,11 [-0,415; 0,203]
MW (SD)	-0,11 (0,485)	-0,10 (0,507)	
LS MW (SE)	-0,12 (0,038)	-0,08 (0,053)	
95 %-KI	[-0,195; -0,047]	[-0,182; 0,027]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,13 [-0,279; 0,010] 0,0685 Hedges' g -0,29 [-0,603; 0,019]
MW (SD)	-0,14 (0,569)	0,02 (0,532)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,042)	0,00 (0,059)	
95 %-KI	[-0,213; -0,047]	[-0,112; 0,121]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,02 [-0,159; 0,112]
MW (SD)	-0,16 (0,554)	-0,16 (0,583)	

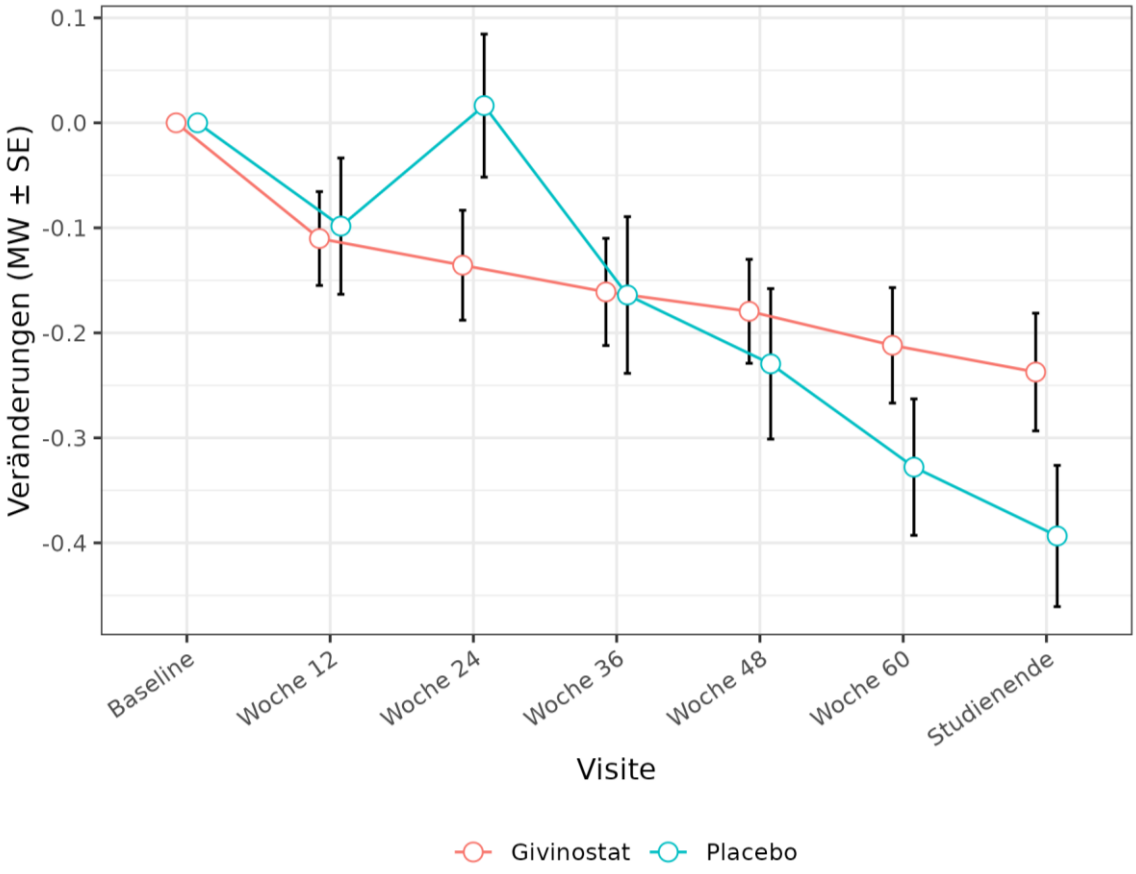
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,17 (0,039)	-0,15 (0,055)	0,7322
95 %-KI	[-0,248; -0,092]	[-0,256; -0,038]	Hedges' g -0,05 [-0,364; 0,255]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,00 [-0,127; 0,131] 0,9775
MW (SD)	-0,18 (0,535)	-0,23 (0,560)	
LS MW (SE)	-0,20 (0,038)	-0,20 (0,053)	
95 %-KI	[-0,270; -0,122]	[-0,302; -0,094]	Hedges' g 0,00 [-0,305; 0,314]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,07 [-0,077; 0,224] 0,3349
MW (SD)	-0,21 (0,597)	-0,33 (0,507)	
LS MW (SE)	-0,23 (0,044)	-0,30 (0,061)	
95 %-KI	[-0,313; -0,140]	[-0,421; -0,179]	Hedges' g 0,15 [-0,156; 0,463]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,14 [-0,012; 0,291] 0,0701
MW (SD)	-0,24 (0,609)	-0,39 (0,525)	
LS MW (SE)	-0,24 (0,044)	-0,38 (0,062)	
95 %-KI	[-0,330; -0,156]	[-0,505; -0,261]	Hedges' g 0,29 [-0,020; 0,601]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.9.2. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.9.3. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,34 (0,544)	1,38 (0,582)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	-
MW (SD)	1,13 (0,634)	0,96 (0,597)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD -0,03 [-0,170; 0,113] 0,6899
MW (SD)	-0,08 (0,470)	-0,09 (0,506)	
LS MW (SE)	-0,09 (0,042)	-0,06 (0,058)	
95 %-KI	[-0,176; -0,011]	[-0,179; 0,050]	Hedges' g -0,06 [-0,382; 0,253]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD -0,13 [-0,275; 0,011] 0,0710
MW (SD)	-0,11 (0,538)	0,00 (0,500)	
LS MW (SE)	-0,11 (0,043)	0,03 (0,059)	
95 %-KI	[-0,189; -0,022]	[-0,089; 0,142]	Hedges' g -0,30 [-0,620; 0,026]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD -0,03 [-0,176; 0,113] 0,6694
MW (SD)	-0,13 (0,551)	-0,15 (0,591)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,043)	-0,11 (0,059)	

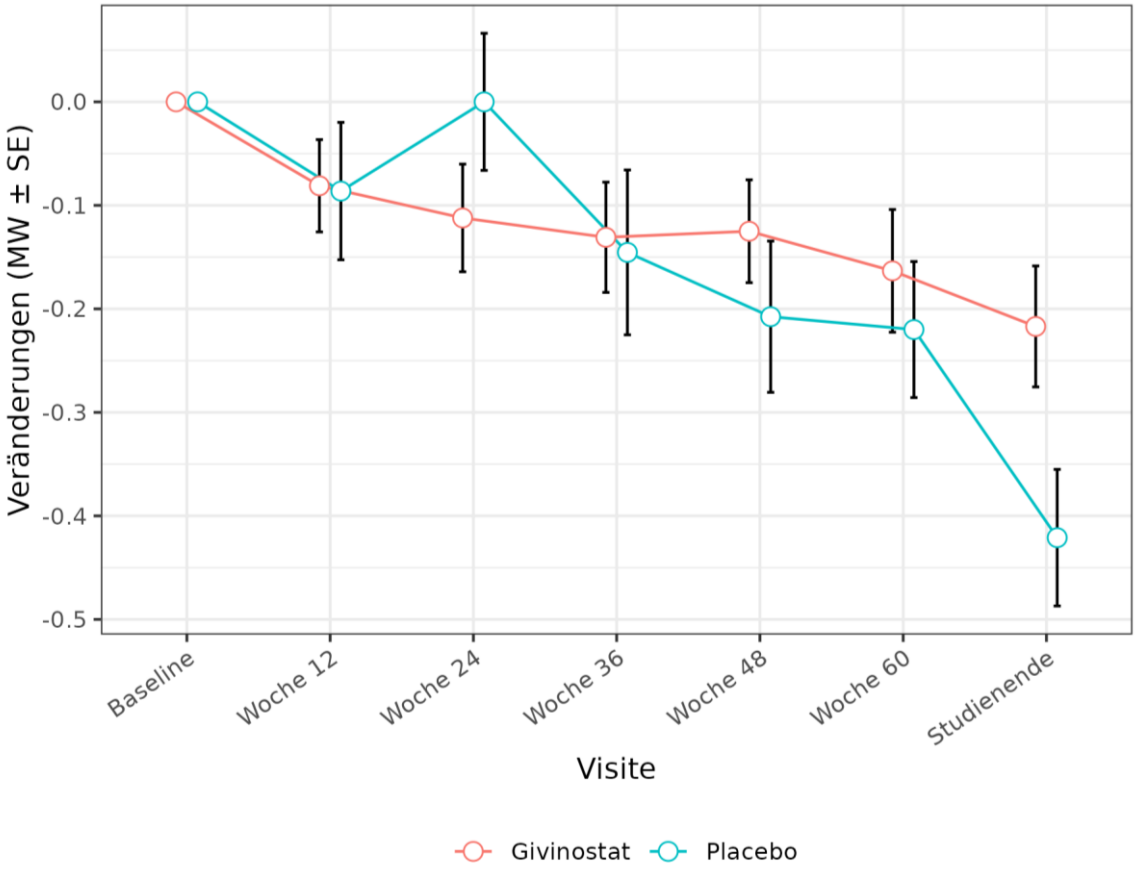
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,225; -0,058]	[-0,227; 0,007]	Hedges' g -0,07 [-0,396; 0,254]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,04 [-0,105; 0,191] 0,5715
MW (SD)	-0,12 (0,487)	-0,21 (0,532)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,044)	-0,18 (0,060)	
95 %-KI	[-0,228; -0,054]	[-0,302; -0,065]	Hedges' g 0,10 [-0,238; 0,433]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,04 [-0,111; 0,188] 0,6164
MW (SD)	-0,16 (0,587)	-0,22 (0,465)	
LS MW (SE)	-0,20 (0,044)	-0,24 (0,062)	
95 %-KI	[-0,288; -0,115]	[-0,361; -0,119]	Hedges' g 0,09 [-0,254; 0,428]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD 0,14 [0,000; 0,287] 0,0496
MW (SD)	-0,22 (0,602)	-0,42 (0,498)	
LS MW (SE)	-0,24 (0,043)	-0,39 (0,059)	
95 %-KI	[-0,327; -0,159]	[-0,502; -0,272]	Hedges' g 0,32 [0,000; 0,648]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.9.4. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



1.10. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

1.10.1. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,47 (0,636)	1,36 (0,633)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,08 (0,730)	0,92 (0,666)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,04 [-0,104; 0,194] 0,5515 Hedges' g 0,10 [-0,214; 0,404]
MW (SD)	-0,04 (0,529)	-0,03 (0,515)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,043)	-0,07 (0,061)	
95 %-KI	[-0,109; 0,061]	[-0,188; 0,051]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,14 [-0,016; 0,296] 0,0782 Hedges' g 0,28 [-0,028; 0,593]
MW (SD)	-0,08 (0,564)	-0,11 (0,580)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,045)	-0,19 (0,064)	
95 %-KI	[-0,137; 0,042]	[-0,313; -0,062]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,21 [0,036; 0,384]
MW (SD)	-0,16 (0,640)	-0,28 (0,609)	

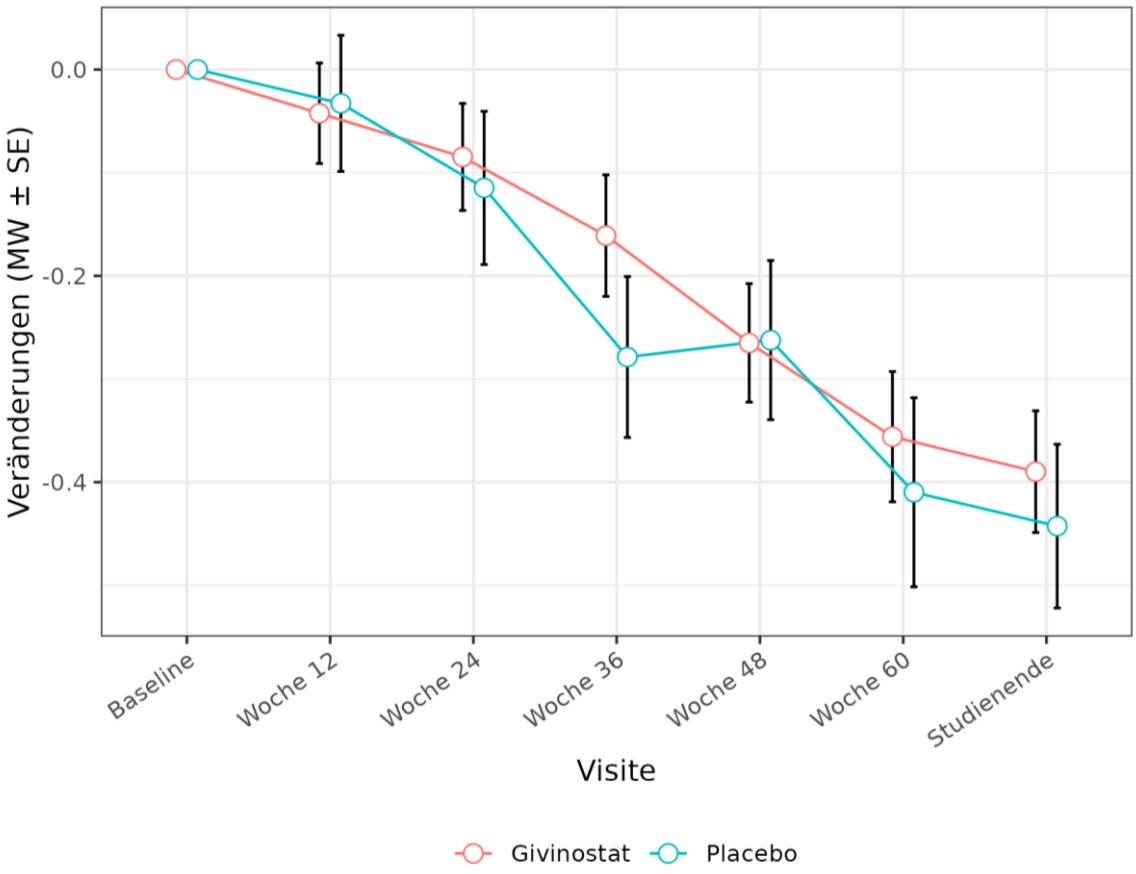
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,13 (0,050)	-0,34 (0,071)	0,0180
95 %-KI	[-0,229; -0,030]	[-0,479; -0,200]	Hedges' g 0,38 [0,070; 0,693]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,08 [-0,082; 0,235] 0,3427
MW (SD)	-0,26 (0,621)	-0,26 (0,603)	
LS MW (SE)	-0,24 (0,046)	-0,31 (0,064)	
95 %-KI	[-0,329; -0,147]	[-0,441; -0,187]	Hedges' g 0,15 [-0,158; 0,462]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,12 [-0,064; 0,313] 0,1939
MW (SD)	-0,36 (0,686)	-0,41 (0,716)	
LS MW (SE)	-0,33 (0,055)	-0,46 (0,077)	
95 %-KI	[-0,440; -0,224]	[-0,608; -0,305]	Hedges' g 0,21 [-0,102; 0,518]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,13 [-0,041; 0,297] 0,1372
MW (SD)	-0,39 (0,641)	-0,44 (0,620)	
LS MW (SE)	-0,36 (0,049)	-0,49 (0,069)	
95 %-KI	[-0,461; -0,268]	[-0,628; -0,356]	Hedges' g 0,24 [-0,072; 0,548]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.10.2. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.10.3. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,47 (0,638)	1,36 (0,633)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	-
MW (SD)	1,10 (0,755)	0,89 (0,673)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,04 [-0,116; 0,205] 0,5876
MW (SD)	-0,06 (0,510)	-0,03 (0,529)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,047)	-0,09 (0,066)	
95 %-KI	[-0,136; 0,051]	[-0,217; 0,043]	Hedges' g 0,09 [-0,229; 0,406]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,07 [-0,095; 0,229] 0,4160
MW (SD)	-0,11 (0,501)	-0,14 (0,549)	
LS MW (SE)	-0,09 (0,048)	-0,16 (0,066)	
95 %-KI	[-0,184; 0,005]	[-0,287; -0,027]	Hedges' g 0,13 [-0,188; 0,456]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,15 [-0,009; 0,318] 0,0633
MW (SD)	-0,16 (0,601)	-0,27 (0,622)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,048)	-0,29 (0,067)	

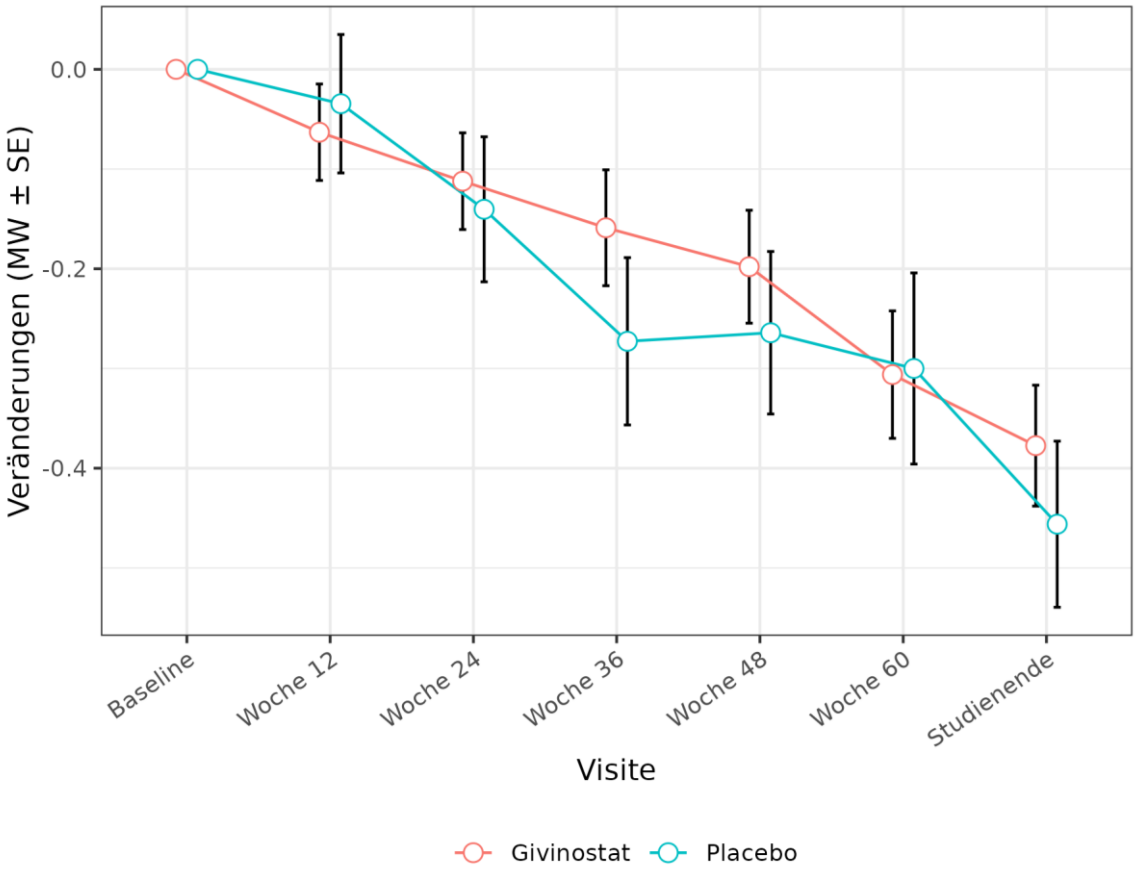
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,231; -0,041]	[-0,423; -0,159]	Hedges' g 0,31 [-0,017; 0,636]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,08 [-0,091; 0,243] 0,3693 Hedges' g 0,15 [-0,181; 0,491]
MW (SD)	-0,20 (0,555)	-0,26 (0,593)	
LS MW (SE)	-0,19 (0,050)	-0,27 (0,068)	
95 %-KI	[-0,287; -0,091]	[-0,399; -0,131]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,10 [-0,073; 0,265] 0,2644 Hedges' g 0,19 [-0,147; 0,536]
MW (SD)	-0,31 (0,633)	-0,30 (0,678)	
LS MW (SE)	-0,27 (0,050)	-0,36 (0,069)	
95 %-KI	[-0,366; -0,172]	[-0,501; -0,229]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD 0,15 [-0,009; 0,316] 0,0638 Hedges' g 0,31 [-0,017; 0,630]
MW (SD)	-0,38 (0,624)	-0,46 (0,629)	
LS MW (SE)	-0,34 (0,048)	-0,50 (0,066)	
95 %-KI	[-0,439; -0,249]	[-0,628; -0,367]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.10.4. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



1.11. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

1.11.1. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,27 (0,517)	1,33 (0,569)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,05 (0,611)	1,05 (0,644)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,04 [-0,178; 0,090] 0,5134 Hedges' g -0,10 [-0,414; 0,205]
MW (SD)	-0,07 (0,484)	-0,05 (0,463)	
LS MW (SE)	-0,08 (0,039)	-0,03 (0,055)	
95 %-KI	[-0,153; 0,000]	[-0,140; 0,076]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,03 [-0,163; 0,097] 0,6175 Hedges' g -0,08 [-0,389; 0,229]
MW (SD)	-0,09 (0,523)	-0,07 (0,403)	
LS MW (SE)	-0,10 (0,038)	-0,06 (0,053)	
95 %-KI	[-0,170; -0,020]	[-0,167; 0,043]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,06 [-0,077; 0,190]
MW (SD)	-0,08 (0,526)	-0,16 (0,489)	

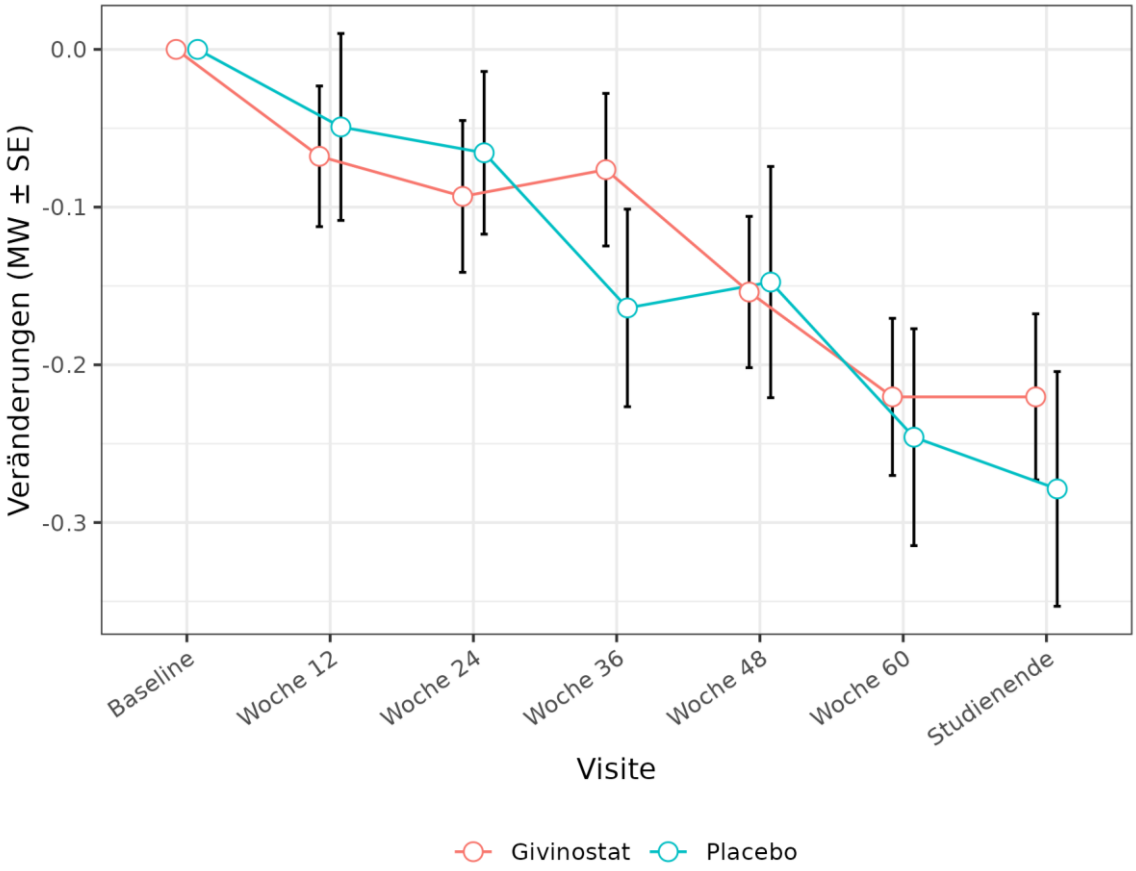
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,09 (0,039)	-0,14 (0,054)	0,4046
95 %-KI	[-0,163; -0,010]	[-0,251; -0,036]	Hedges' g 0,13 [-0,176; 0,443]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD -0,04 [-0,177; 0,101] 0,5907
MW (SD)	-0,15 (0,519)	-0,15 (0,573)	
LS MW (SE)	-0,16 (0,040)	-0,13 (0,056)	
95 %-KI	[-0,244; -0,085]	[-0,238; -0,015]	Hedges' g -0,09 [-0,396; 0,224]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,02 [-0,156; 0,124] 0,8234
MW (SD)	-0,22 (0,541)	-0,25 (0,537)	
LS MW (SE)	-0,23 (0,041)	-0,22 (0,057)	
95 %-KI	[-0,315; -0,154]	[-0,331; -0,106]	Hedges' g -0,04 [-0,345; 0,273]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,01 [-0,144; 0,167] 0,8859
MW (SD)	-0,22 (0,572)	-0,28 (0,581)	
LS MW (SE)	-0,24 (0,045)	-0,25 (0,063)	
95 %-KI	[-0,326; -0,147]	[-0,373; -0,122]	Hedges' g 0,02 [-0,286; 0,332]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.11.2. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.11.3. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,27 (0,519)	1,33 (0,569)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	-
MW (SD)	1,09 (0,610)	1,04 (0,654)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD -0,03 [-0,173; 0,106] 0,6407
MW (SD)	-0,04 (0,466)	-0,03 (0,458)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,041)	-0,01 (0,057)	
95 %-KI	[-0,126; 0,036]	[-0,124; 0,101]	Hedges' g -0,08 [-0,394; 0,242]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD -0,04 [-0,178; 0,104] 0,6051
MW (SD)	-0,06 (0,511)	-0,07 (0,417)	
LS MW (SE)	-0,07 (0,042)	-0,03 (0,058)	
95 %-KI	[-0,148; 0,016]	[-0,143; 0,084]	Hedges' g -0,09 [-0,407; 0,236]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,05 [-0,096; 0,188] 0,5269
MW (SD)	-0,04 (0,513)	-0,13 (0,474)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,042)	-0,10 (0,058)	

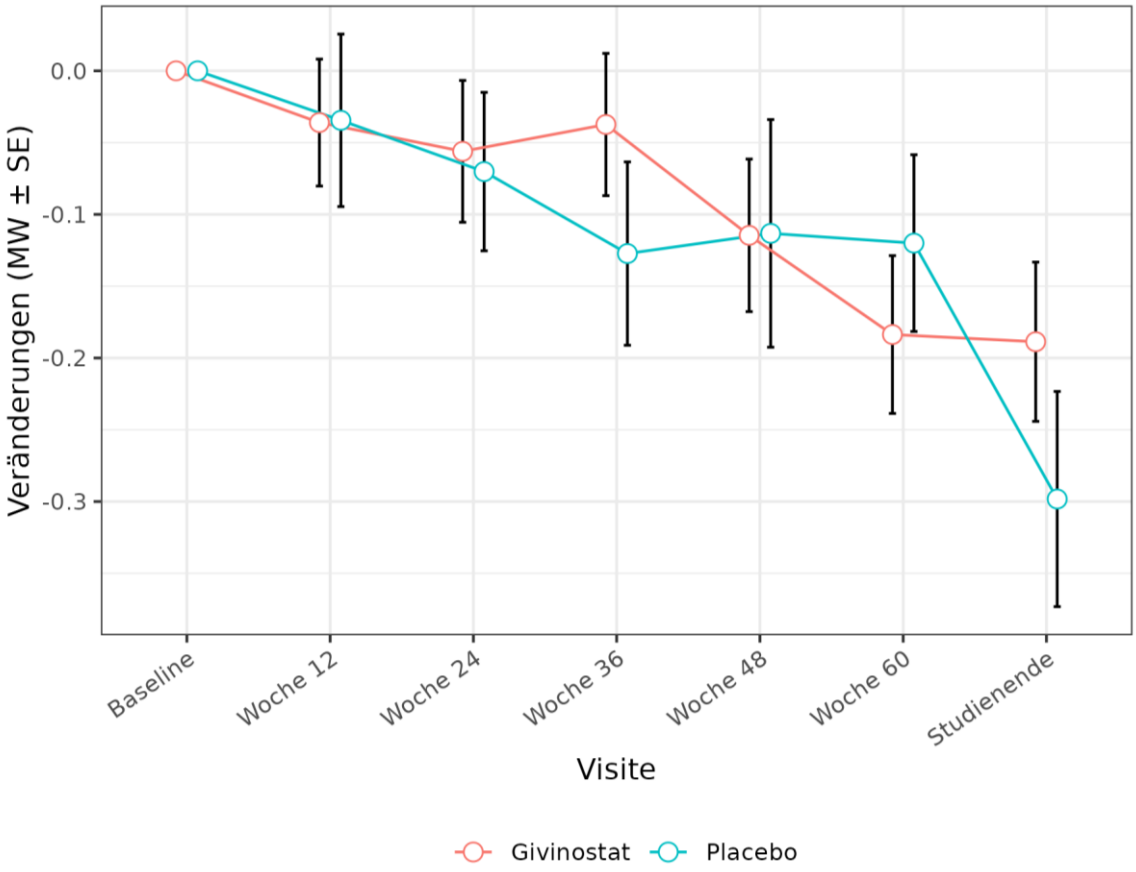
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,137; 0,028]	[-0,215; 0,015]	Hedges' g 0,11 [-0,220; 0,431]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD -0,02 [-0,165; 0,126] 0,7953
MW (SD)	-0,11 (0,521)	-0,11 (0,577)	
LS MW (SE)	-0,11 (0,044)	-0,09 (0,059)	
95 %-KI	[-0,199; -0,027]	[-0,210; 0,023]	Hedges' g -0,04 [-0,380; 0,291]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD -0,05 [-0,192; 0,102] 0,5472
MW (SD)	-0,18 (0,544)	-0,12 (0,435)	
LS MW (SE)	-0,20 (0,043)	-0,16 (0,061)	
95 %-KI	[-0,289; -0,119]	[-0,277; -0,040]	Hedges' g -0,10 [-0,446; 0,236]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD 0,07 [-0,071; 0,211] 0,3287
MW (SD)	-0,19 (0,571)	-0,30 (0,566)	
LS MW (SE)	-0,21 (0,042)	-0,28 (0,058)	
95 %-KI	[-0,288; -0,123]	[-0,389; -0,162]	Hedges' g 0,16 [-0,161; 0,484]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.11.4. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



1.12. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

1.12.1. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,49 (0,596)	1,61 (0,585)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,49 (0,566)	1,48 (0,622)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,21 [0,062; 0,348] 0,0051 Hedges' g 0,45 [0,140; 0,766]
MW (SD)	0,07 (0,502)	-0,18 (0,533)	
LS MW (SE)	0,05 (0,041)	-0,15 (0,058)	
95 %-KI	[-0,029; 0,135]	[-0,267; -0,037]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,07 [-0,216; 0,076] 0,3432 Hedges' g -0,15 [-0,461; 0,158]
MW (SD)	-0,03 (0,514)	-0,02 (0,562)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,042)	0,02 (0,059)	
95 %-KI	[-0,130; 0,037]	[-0,093; 0,141]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,08 [-0,236; 0,076]
MW (SD)	-0,03 (0,584)	-0,02 (0,562)	

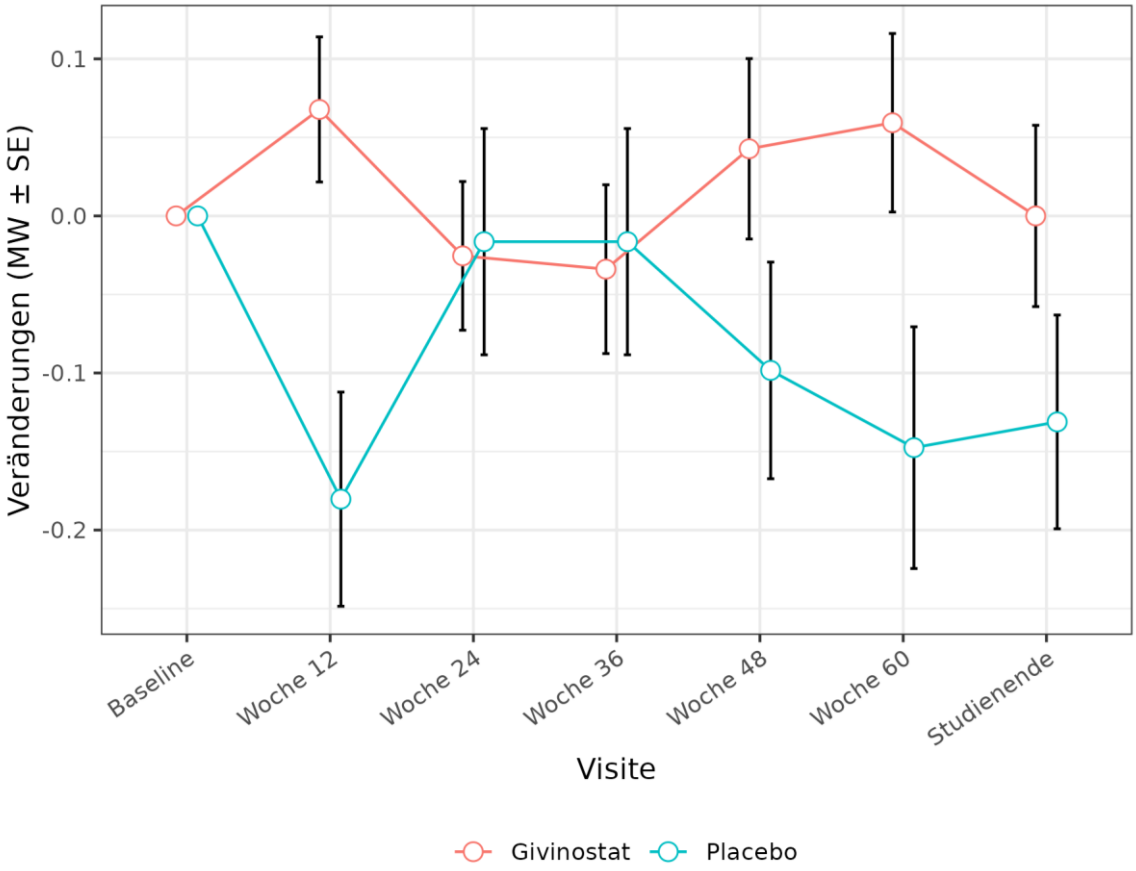
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,06 (0,045)	0,02 (0,063)	0,3119
95 %-KI	[-0,144; 0,034]	[-0,100; 0,150]	Hedges' g -0,16 [-0,471; 0,148]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,05 [-0,114; 0,209] 0,5634
MW (SD)	0,04 (0,621)	-0,10 (0,539)	
LS MW (SE)	0,01 (0,047)	-0,04 (0,066)	
95 %-KI	[-0,082; 0,103]	[-0,166; 0,093]	Hedges' g 0,09 [-0,217; 0,402]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,12 [-0,035; 0,272] 0,1307
MW (SD)	0,06 (0,617)	-0,15 (0,601)	
LS MW (SE)	0,03 (0,045)	-0,09 (0,063)	
95 %-KI	[-0,059; 0,117]	[-0,213; 0,034]	Hedges' g 0,24 [-0,068; 0,552]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,03 [-0,122; 0,192] 0,6617
MW (SD)	0,00 (0,627)	-0,13 (0,532)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,046)	-0,07 (0,064)	
95 %-KI	[-0,123; 0,057]	[-0,194; 0,059]	Hedges' g 0,07 [-0,239; 0,379]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.12.2. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.12.3. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,50 (0,596)	1,61 (0,585)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	-
MW (SD)	1,47 (0,573)	1,45 (0,626)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,16 [0,009; 0,306] 0,0382
MW (SD)	0,05 (0,483)	-0,21 (0,450)	
LS MW (SE)	0,02 (0,044)	-0,14 (0,061)	
95 %-KI	[-0,070; 0,103]	[-0,261; -0,021]	Hedges' g 0,34 [0,018; 0,657]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD -0,03 [-0,184; 0,117] 0,6612
MW (SD)	-0,05 (0,463)	-0,07 (0,530)	
LS MW (SE)	-0,06 (0,045)	-0,02 (0,061)	
95 %-KI	[-0,145; 0,030]	[-0,145; 0,097]	Hedges' g -0,07 [-0,394; 0,249]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD -0,04 [-0,192; 0,110] 0,5952
MW (SD)	-0,02 (0,566)	-0,04 (0,543)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,045)	0,00 (0,062)	

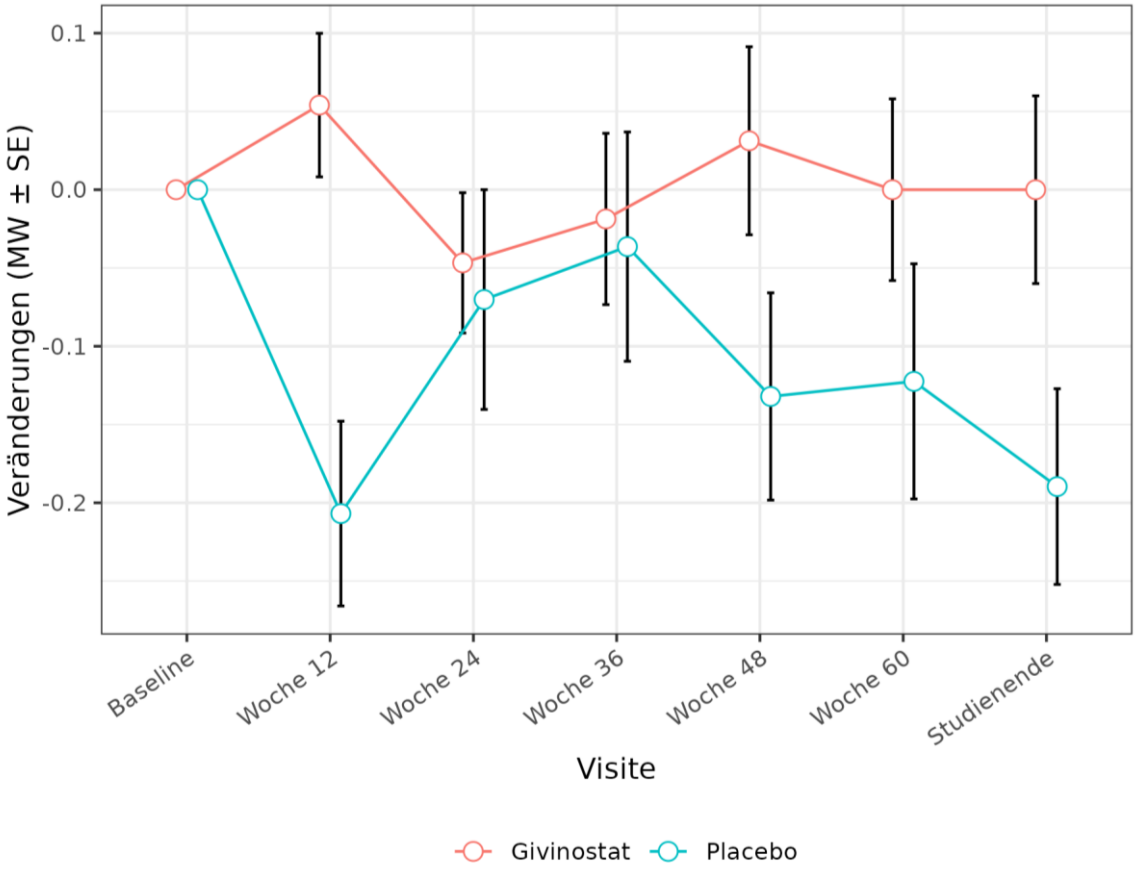
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,125; 0,050]	[-0,119; 0,125]	Hedges' g -0,09 [-0,414; 0,237]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,11 [-0,042; 0,268] 0,1535
MW (SD)	0,03 (0,589)	-0,13 (0,482)	
LS MW (SE)	0,02 (0,046)	-0,10 (0,063)	
95 %-KI	[-0,075; 0,107]	[-0,221; 0,027]	Hedges' g 0,25 [-0,091; 0,582]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	49/61 (80)	LS MD 0,09 [-0,066; 0,249] 0,2565
MW (SD)	0,00 (0,574)	-0,12 (0,526)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,046)	-0,10 (0,065)	
95 %-KI	[-0,096; 0,085]	[-0,224; 0,031]	Hedges' g 0,20 [-0,145; 0,543]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	LS MD 0,12 [-0,035; 0,265] 0,1322
MW (SD)	0,00 (0,617)	-0,19 (0,476)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,045)	-0,15 (0,061)	
95 %-KI	[-0,122; 0,054]	[-0,269; -0,029]	Hedges' g 0,25 [-0,074; 0,569]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.12.4. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



1.13. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

1.13.1. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,61 (0,507)	1,61 (0,493)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,67 (0,472)	1,56 (0,533)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,11 [-0,013; 0,229] 0,0796 Hedges' g 0,28 [-0,030; 0,591]
MW (SD)	0,11 (0,449)	0,02 (0,500)	
LS MW (SE)	0,12 (0,035)	0,01 (0,049)	
95 %-KI	[0,046; 0,185]	[-0,090; 0,104]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,09 [-0,049; 0,226] 0,2057 Hedges' g 0,20 [-0,108; 0,512]
MW (SD)	0,08 (0,516)	0,03 (0,605)	
LS MW (SE)	0,10 (0,040)	0,01 (0,056)	
95 %-KI	[0,018; 0,176]	[-0,102; 0,120]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,02 [-0,111; 0,152]
MW (SD)	0,11 (0,519)	0,10 (0,569)	

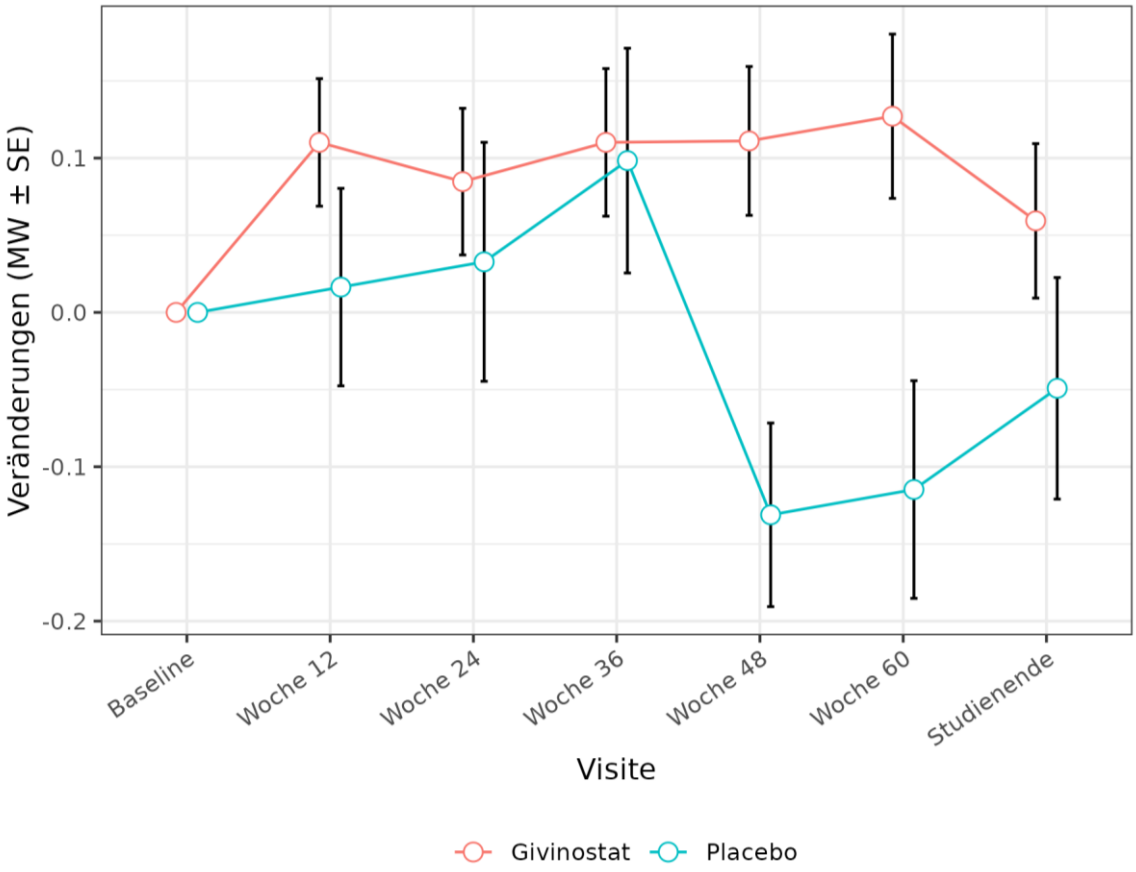
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	0,11 (0,038)	0,09 (0,054)	0,7604
95 %-KI	[0,037; 0,189]	[-0,013; 0,199]	Hedges' g 0,05 [-0,261; 0,358]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,25 [0,120; 0,379] 0,0002
MW (SD)	0,11 (0,522)	-0,13 (0,465)	
LS MW (SE)	0,11 (0,038)	-0,14 (0,053)	
95 %-KI	[0,039; 0,188]	[-0,240; -0,032]	Hedges' g 0,61 [0,289; 0,921]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,25 [0,103; 0,389] 0,0009
MW (SD)	0,13 (0,578)	-0,11 (0,551)	
LS MW (SE)	0,13 (0,042)	-0,12 (0,058)	
95 %-KI	[0,046; 0,211]	[-0,233; -0,002]	Hedges' g 0,54 [0,226; 0,855]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,11 [-0,036; 0,247] 0,1428
MW (SD)	0,06 (0,544)	-0,05 (0,561)	
LS MW (SE)	0,06 (0,041)	-0,05 (0,058)	
95 %-KI	[-0,023; 0,140]	[-0,161; 0,067]	Hedges' g 0,23 [-0,076; 0,544]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.13.2. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.13.3. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,61 (0,508)	1,61 (0,493)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	-
MW (SD)	1,64 (0,482)	1,55 (0,535)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,08 [-0,049; 0,217] 0,2138 Hedges' g 0,20 [-0,117; 0,520]
MW (SD)	0,09 (0,438)	0,02 (0,477)	
LS MW (SE)	0,08 (0,039)	-0,00 (0,055)	
95 %-KI	[0,006; 0,161]	[-0,108; 0,107]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,07 [-0,069; 0,200] 0,3375 Hedges' g 0,16 [-0,164; 0,479]
MW (SD)	0,04 (0,474)	0,00 (0,598)	
LS MW (SE)	0,05 (0,040)	-0,01 (0,055)	
95 %-KI	[-0,026; 0,131]	[-0,121; 0,095]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,01 [-0,129; 0,143] 0,9199
MW (SD)	0,07 (0,508)	0,09 (0,554)	
LS MW (SE)	0,09 (0,040)	0,08 (0,056)	

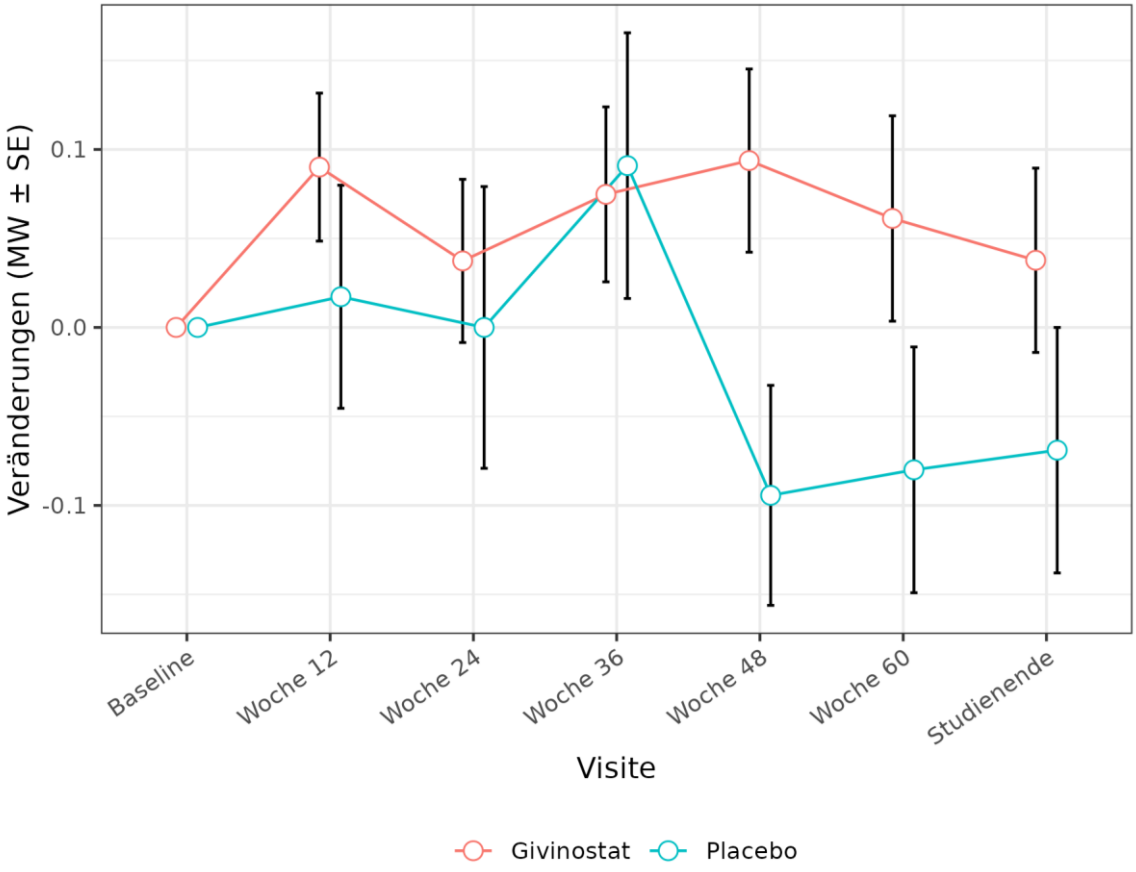
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[0,007; 0,164]	[-0,031; 0,189]	Hedges' g 0,02 [-0,309; 0,342]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,17 [0,029; 0,308] 0,0183
MW (SD)	0,09 (0,504)	-0,09 (0,450)	
LS MW (SE)	0,08 (0,042)	-0,08 (0,057)	
95 %-KI	[0,001; 0,166]	[-0,197; 0,027]	Hedges' g 0,41 [0,067; 0,744]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,17 [0,033; 0,316] 0,0158
MW (SD)	0,06 (0,571)	-0,08 (0,488)	
LS MW (SE)	0,07 (0,042)	-0,11 (0,058)	
95 %-KI	[-0,013; 0,151]	[-0,220; 0,009]	Hedges' g 0,42 [0,076; 0,764]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	LS MD 0,11 [-0,025; 0,244] 0,1103
MW (SD)	0,04 (0,533)	-0,07 (0,525)	
LS MW (SE)	0,03 (0,040)	-0,07 (0,055)	
95 %-KI	[-0,045; 0,114]	[-0,182; 0,033]	Hedges' g 0,26 [-0,060; 0,583]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.13.4. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



1.14. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

1.14.1. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,02 (0,226)	1,02 (0,223)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	0,84 (0,392)	0,77 (0,424)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,02 [-0,042; 0,082] 0,5327 Hedges' g 0,10 [-0,210; 0,409]
MW (SD)	-0,03 (0,224)	-0,05 (0,218)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,018)	-0,05 (0,025)	
95 %-KI	[-0,068; 0,003]	[-0,102; -0,002]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,00 [-0,071; 0,081] 0,9045 Hedges' g 0,02 [-0,290; 0,328]
MW (SD)	-0,04 (0,304)	-0,05 (0,284)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,022)	-0,05 (0,031)	
95 %-KI	[-0,087; 0,001]	[-0,109; 0,014]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,04 [-0,047; 0,122]
MW (SD)	-0,05 (0,288)	-0,08 (0,378)	

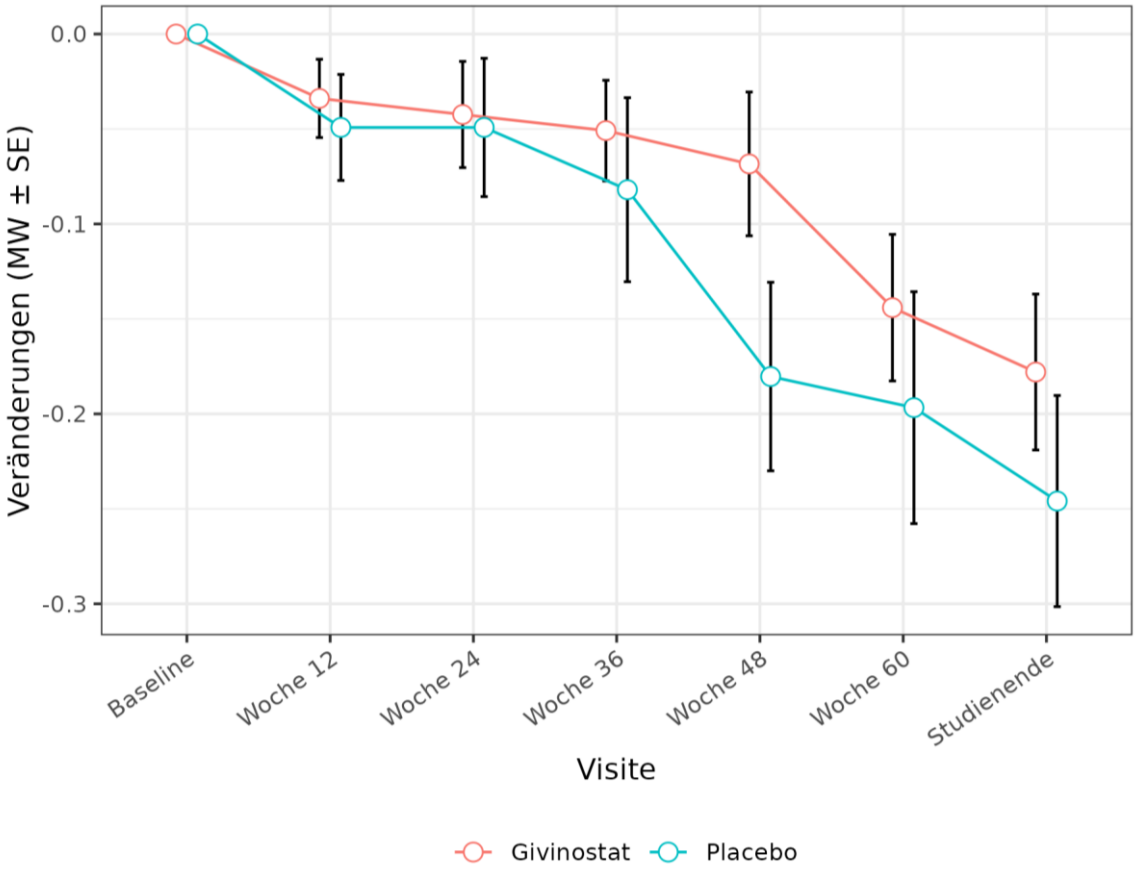
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,05 (0,025)	-0,09 (0,034)	0,3852
95 %-KI	[-0,097; -0,000]	[-0,154; -0,018]	Hedges' g 0,14 [-0,171; 0,448]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,09 [-0,024; 0,205] 0,1221
MW (SD)	-0,07 (0,410)	-0,18 (0,388)	
LS MW (SE)	-0,08 (0,034)	-0,17 (0,047)	
95 %-KI	[-0,142; -0,010]	[-0,259; -0,074]	Hedges' g 0,25 [-0,063; 0,558]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,05 [-0,067; 0,167] 0,3998
MW (SD)	-0,14 (0,419)	-0,20 (0,477)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,034)	-0,19 (0,048)	
95 %-KI	[-0,212; -0,078]	[-0,289; -0,101]	Hedges' g 0,13 [-0,175; 0,444]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,06 [-0,056; 0,178] 0,3041
MW (SD)	-0,18 (0,446)	-0,25 (0,434)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,034)	-0,24 (0,048)	
95 %-KI	[-0,248; -0,113]	[-0,336; -0,147]	Hedges' g 0,16 [-0,146; 0,474]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.14.2. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.14.3. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,02 (0,227)	1,02 (0,223)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	105/118 (89)	58/61 (95)	-
MW (SD)	0,82 (0,411)	0,76 (0,432)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,01 [-0,089; 0,116] 0,8015
MW (SD)	-0,03 (0,211)	-0,05 (0,223)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,030)	-0,05 (0,042)	
95 %-KI	[-0,096; 0,023]	[-0,133; 0,033]	Hedges' g 0,04 [-0,277; 0,358]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,00 [-0,102; 0,105] 0,9707
MW (SD)	-0,04 (0,305)	-0,05 (0,294)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,031)	-0,04 (0,042)	
95 %-KI	[-0,103; 0,018]	[-0,128; 0,039]	Hedges' g 0,01 [-0,315; 0,327]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,02 [-0,079; 0,129] 0,6390
MW (SD)	-0,04 (0,272)	-0,09 (0,398)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,031)	-0,08 (0,043)	

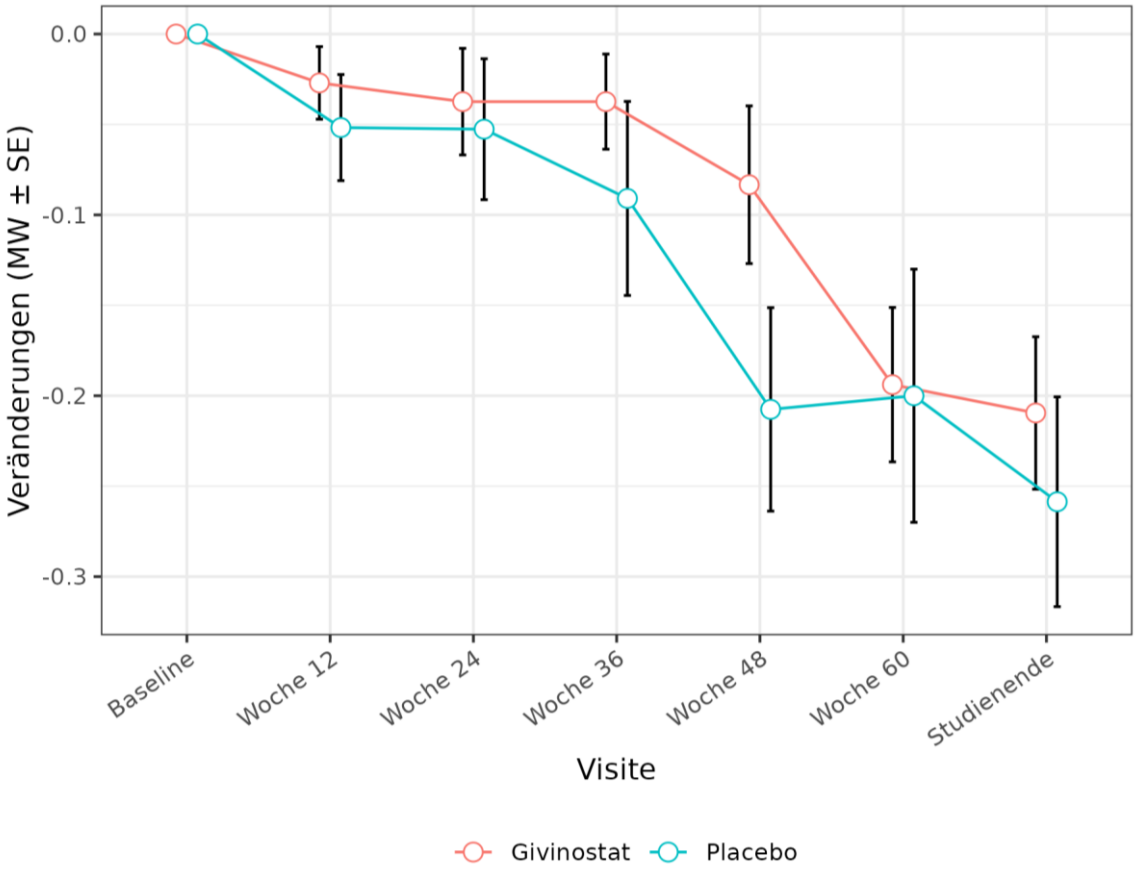
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,113; 0,008]	[-0,161; 0,007]	Hedges' g 0,08 [-0,247; 0,403]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,10 [-0,004; 0,210] 0,0601
MW (SD)	-0,08 (0,427)	-0,21 (0,409)	
LS MW (SE)	-0,09 (0,032)	-0,19 (0,044)	
95 %-KI	[-0,151; -0,025]	[-0,276; -0,105]	Hedges' g 0,32 [-0,014; 0,661]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,01 [-0,101; 0,115] 0,9042
MW (SD)	-0,19 (0,423)	-0,20 (0,495)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,032)	-0,18 (0,045)	
95 %-KI	[-0,240; -0,115]	[-0,272; -0,097]	Hedges' g 0,02 [-0,320; 0,362]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	105/118 (89)	58/61 (95)	LS MD 0,04 [-0,060; 0,147] 0,4105
MW (SD)	-0,21 (0,432)	-0,26 (0,442)	
LS MW (SE)	-0,21 (0,031)	-0,25 (0,042)	
95 %-KI	[-0,269; -0,147]	[-0,334; -0,168]	Hedges' g 0,14 [-0,186; 0,456]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.14.4. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



1.15. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

1.15.1. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	0,88 (0,629)	0,87 (0,618)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	0,55 (0,648)	0,59 (0,692)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,09 [-0,059; 0,242] 0,2330 Hedges' g 0,19 [-0,119; 0,500]
MW (SD)	-0,06 (0,559)	-0,13 (0,532)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,044)	-0,14 (0,061)	
95 %-KI	[-0,139; 0,034]	[-0,265; -0,023]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,05 [-0,117; 0,225] 0,5370 Hedges' g 0,10 [-0,211; 0,408]
MW (SD)	-0,14 (0,631)	-0,20 (0,511)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,050)	-0,20 (0,070)	
95 %-KI	[-0,242; -0,046]	[-0,335; -0,060]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,04 [-0,124; 0,208]
MW (SD)	-0,09 (0,627)	-0,13 (0,618)	

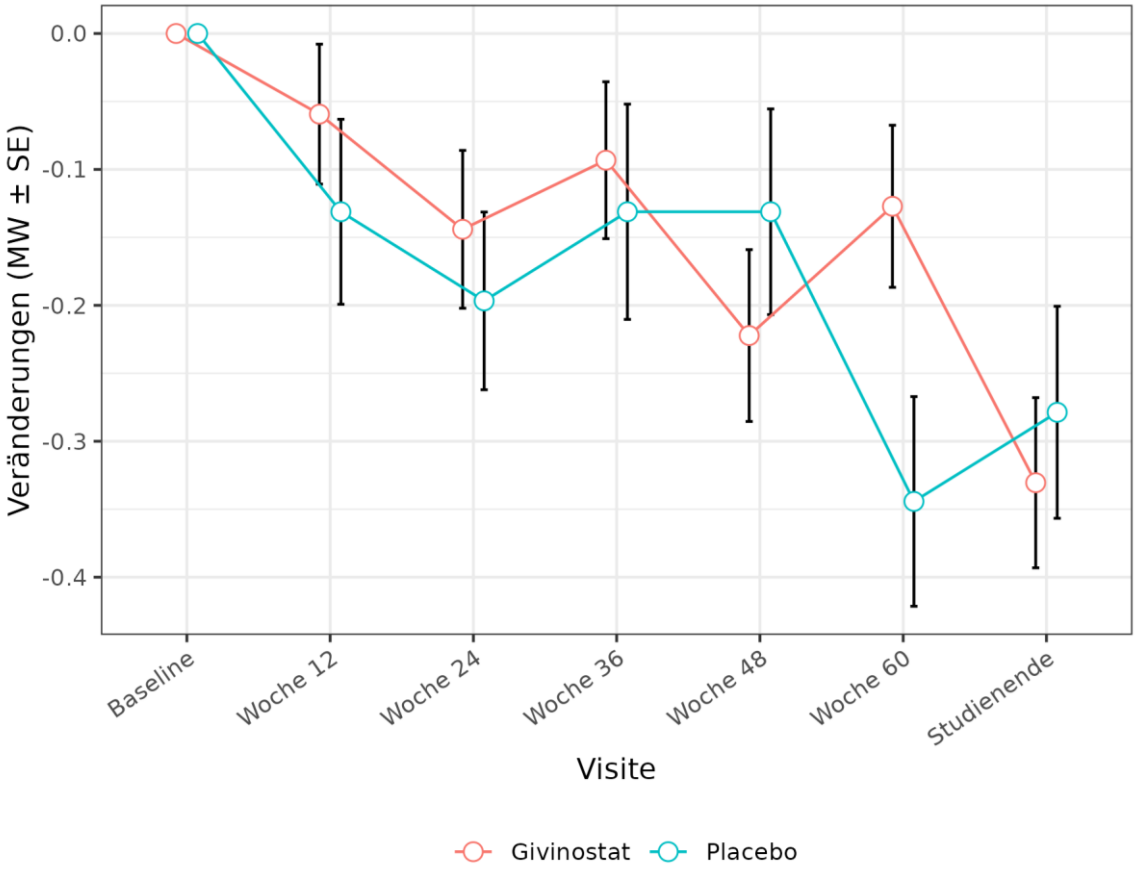
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,09 (0,048)	-0,13 (0,068)	0,6185
95 %-KI	[-0,187; 0,003]	[-0,267; -0,000]	Hedges' g 0,08 [-0,230; 0,389]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD -0,08 [-0,259; 0,092] 0,3464
MW (SD)	-0,22 (0,684)	-0,13 (0,591)	
LS MW (SE)	-0,22 (0,051)	-0,14 (0,071)	
95 %-KI	[-0,321; -0,119]	[-0,277; 0,005]	Hedges' g -0,15 [-0,461; 0,159]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,22 [0,058; 0,381] 0,0081
MW (SD)	-0,13 (0,648)	-0,34 (0,602)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,047)	-0,35 (0,066)	
95 %-KI	[-0,219; -0,034]	[-0,476; -0,216]	Hedges' g 0,43 [0,114; 0,739]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,04 [-0,220; 0,143] 0,6788
MW (SD)	-0,33 (0,680)	-0,28 (0,609)	
LS MW (SE)	-0,33 (0,053)	-0,29 (0,074)	
95 %-KI	[-0,430; -0,221]	[-0,434; -0,141]	Hedges' g -0,07 [-0,375; 0,243]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.15.2. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.15.3. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	0,88 (0,632)	0,87 (0,618)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	-
MW (SD)	0,57 (0,662)	0,60 (0,699)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,07 [-0,095; 0,238] 0,4008
MW (SD)	-0,05 (0,537)	-0,14 (0,544)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,049)	-0,12 (0,069)	
95 %-KI	[-0,147; 0,047]	[-0,256; 0,013]	Hedges' g 0,14 [-0,181; 0,454]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,05 [-0,123; 0,214] 0,5927
MW (SD)	-0,11 (0,588)	-0,16 (0,455)	
LS MW (SE)	-0,11 (0,050)	-0,16 (0,069)	
95 %-KI	[-0,210; -0,013]	[-0,293; -0,022]	Hedges' g 0,09 [-0,234; 0,410]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,05 [-0,118; 0,222] 0,5508
MW (SD)	-0,06 (0,564)	-0,09 (0,586)	
LS MW (SE)	-0,07 (0,050)	-0,12 (0,070)	

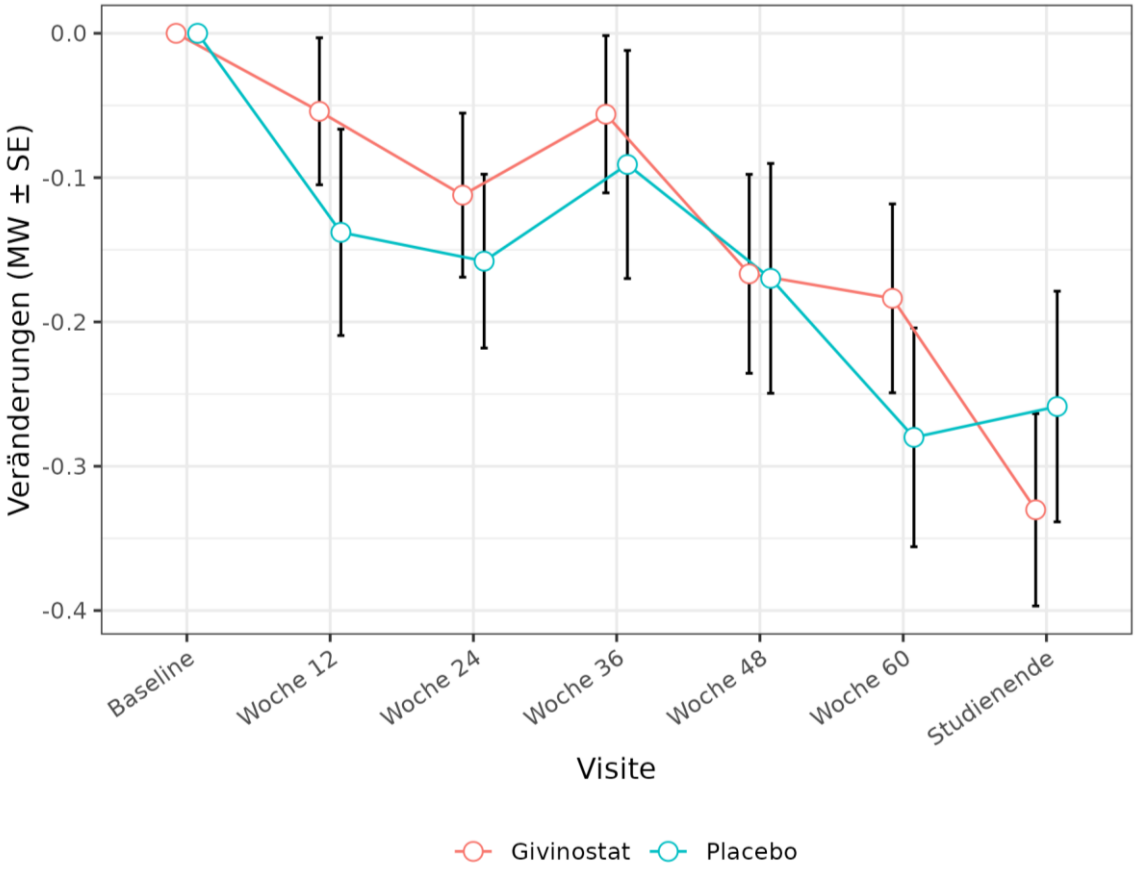
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,164; 0,033]	[-0,255; 0,020]	Hedges' g 0,10 [-0,226; 0,424]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD -0,02 [-0,191; 0,157] 0,8493
MW (SD)	-0,17 (0,675)	-0,17 (0,580)	
LS MW (SE)	-0,19 (0,052)	-0,17 (0,071)	
95 %-KI	[-0,291; -0,087]	[-0,312; -0,033]	Hedges' g -0,03 [-0,368; 0,303]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,11 [-0,065; 0,286] 0,2170
MW (SD)	-0,18 (0,648)	-0,28 (0,536)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,052)	-0,29 (0,072)	
95 %-KI	[-0,283; -0,080]	[-0,434; -0,150]	Hedges' g 0,21 [-0,127; 0,556]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	LS MD -0,07 [-0,241; 0,096] 0,3965
MW (SD)	-0,33 (0,686)	-0,26 (0,609)	
LS MW (SE)	-0,34 (0,050)	-0,27 (0,069)	
95 %-KI	[-0,443; -0,245]	[-0,406; -0,136]	Hedges' g -0,14 [-0,460; 0,181]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.15.4. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



1.16. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

1.16.1. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,68 (0,612)	1,82 (0,466)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,57 (0,722)	1,39 (0,842)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,01 [-0,122; 0,145] 0,8690 Hedges' g 0,03 [-0,283; 0,335]
MW (SD)	0,00 (0,506)	-0,08 (0,378)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,039)	-0,04 (0,054)	
95 %-KI	[-0,101; 0,052]	[-0,143; 0,072]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,11 [-0,047; 0,261] 0,1722 Hedges' g 0,22 [-0,091; 0,529]
MW (SD)	0,01 (0,462)	-0,15 (0,628)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,045)	-0,12 (0,063)	
95 %-KI	[-0,096; 0,080]	[-0,239; 0,009]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,16 [0,014; 0,313]
MW (SD)	-0,01 (0,531)	-0,21 (0,609)	

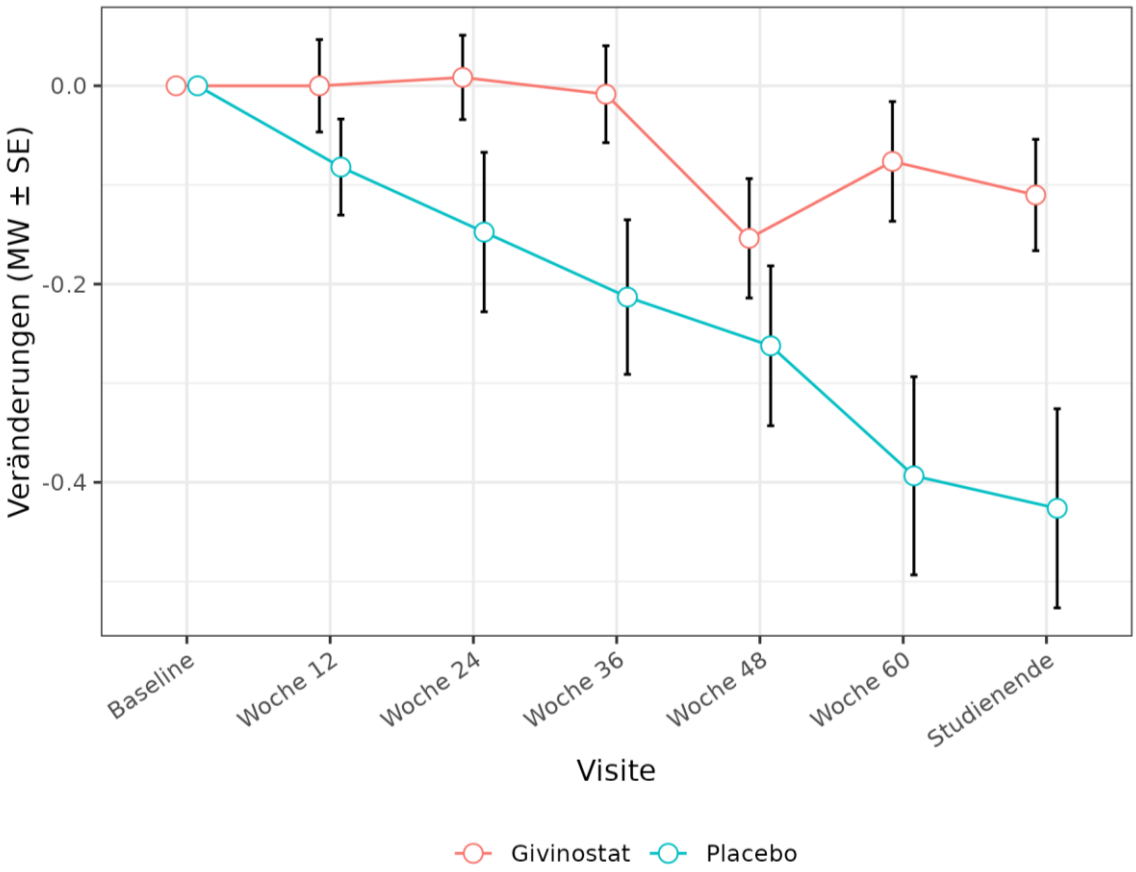
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,02 (0,043)	-0,19 (0,061)	0,0324
95 %-KI	[-0,108; 0,063]	[-0,306; -0,066]	Hedges' g 0,34 [0,033; 0,656]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,05 [-0,134; 0,236] 0,5870
MW (SD)	-0,15 (0,651)	-0,26 (0,630)	
LS MW (SE)	-0,17 (0,054)	-0,22 (0,075)	
95 %-KI	[-0,279; -0,068]	[-0,373; -0,076]	Hedges' g 0,09 [-0,223; 0,397]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,22 [0,022; 0,413] 0,0298
MW (SD)	-0,08 (0,656)	-0,39 (0,781)	
LS MW (SE)	-0,11 (0,057)	-0,33 (0,080)	
95 %-KI	[-0,222; 0,002]	[-0,485; -0,170]	Hedges' g 0,35 [0,039; 0,661]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,23 [0,041; 0,414] 0,0171
MW (SD)	-0,11 (0,610)	-0,43 (0,784)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,054)	-0,37 (0,076)	
95 %-KI	[-0,247; -0,034]	[-0,518; -0,218]	Hedges' g 0,38 [0,073; 0,696]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.16.2. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.16.3. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,68 (0,613)	1,82 (0,466)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	-
MW (SD)	1,54 (0,733)	1,36 (0,852)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,04 [-0,128; 0,200] 0,6681
MW (SD)	-0,01 (0,495)	-0,10 (0,360)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,048)	-0,07 (0,067)	
95 %-KI	[-0,125; 0,065]	[-0,198; 0,067]	Hedges' g 0,07 [-0,248; 0,387]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,11 [-0,056; 0,275] 0,1948
MW (SD)	-0,03 (0,375)	-0,16 (0,649)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,049)	-0,14 (0,068)	
95 %-KI	[-0,131; 0,062]	[-0,277; -0,010]	Hedges' g 0,21 [-0,109; 0,536]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,13 [-0,033; 0,302] 0,1142
MW (SD)	0,00 (0,514)	-0,20 (0,590)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,049)	-0,16 (0,069)	

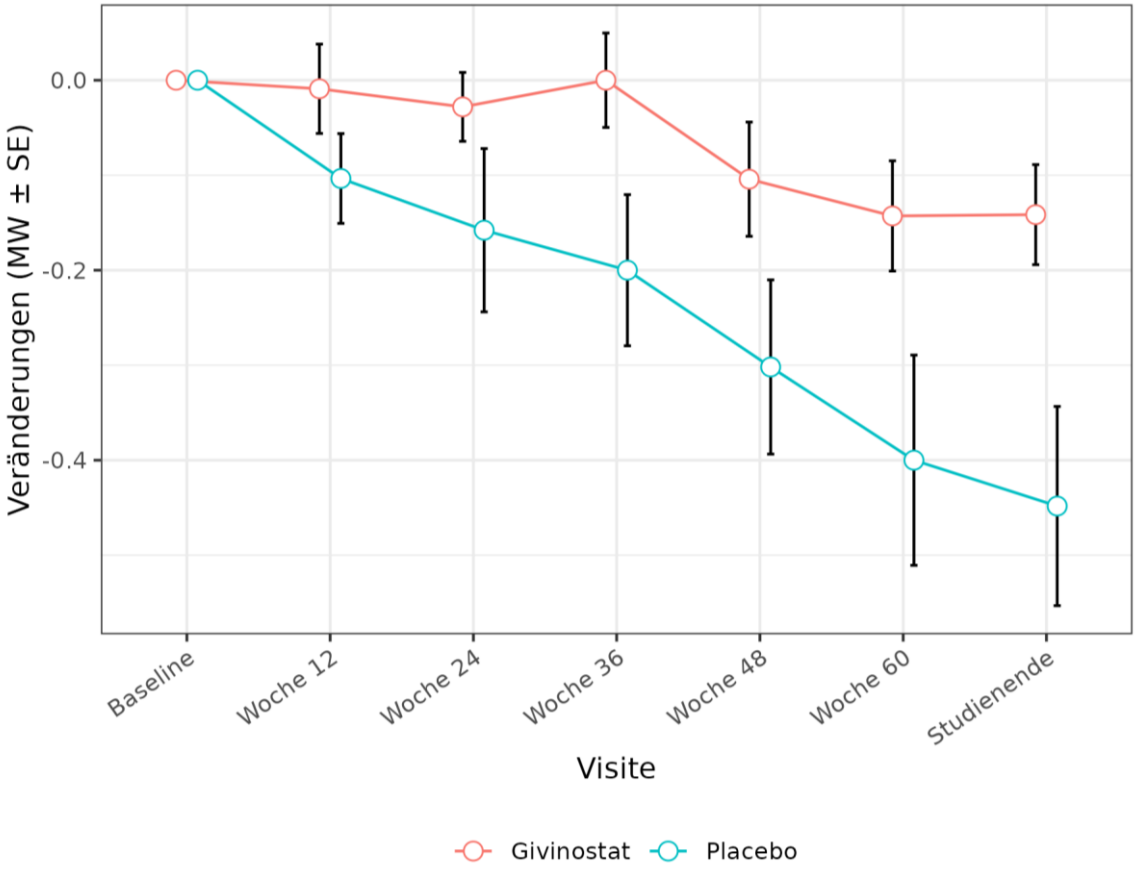
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,123; 0,071]	[-0,296; -0,026]	Hedges' g 0,26 [-0,064; 0,589]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,12 [-0,047; 0,296] 0,1552
MW (SD)	-0,10 (0,589)	-0,30 (0,668)	
LS MW (SE)	-0,12 (0,051)	-0,25 (0,070)	
95 %-KI	[-0,225; -0,023]	[-0,385; -0,111]	Hedges' g 0,24 [-0,092; 0,581]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,21 [0,041; 0,387] 0,0157
MW (SD)	-0,14 (0,574)	-0,40 (0,782)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,051)	-0,36 (0,071)	
95 %-KI	[-0,250; -0,050]	[-0,504; -0,224]	Hedges' g 0,42 [0,078; 0,766]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	LS MD 0,25 [0,081; 0,412] 0,0035
MW (SD)	-0,14 (0,542)	-0,45 (0,799)	
LS MW (SE)	-0,16 (0,049)	-0,40 (0,067)	
95 %-KI	[-0,254; -0,060]	[-0,537; -0,272]	Hedges' g 0,48 [0,157; 0,806]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.16.4. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



1.17. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

1.17.1. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,24 (0,813)	1,30 (0,782)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,03 (0,910)	0,85 (0,910)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,10 [-0,267; 0,075] 0,2687 Hedges' g -0,18 [-0,486; 0,133]
MW (SD)	-0,06 (0,589)	0,00 (0,632)	
LS MW (SE)	-0,07 (0,050)	0,02 (0,070)	
95 %-KI	[-0,170; 0,026]	[-0,114; 0,162]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,07 [-0,266; 0,121] 0,4624 Hedges' g -0,12 [-0,427; 0,192]
MW (SD)	-0,06 (0,695)	0,00 (0,730)	
LS MW (SE)	-0,06 (0,056)	0,01 (0,079)	
95 %-KI	[-0,175; 0,047]	[-0,147; 0,164]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,08 [-0,105; 0,271]
MW (SD)	-0,01 (0,686)	-0,11 (0,686)	

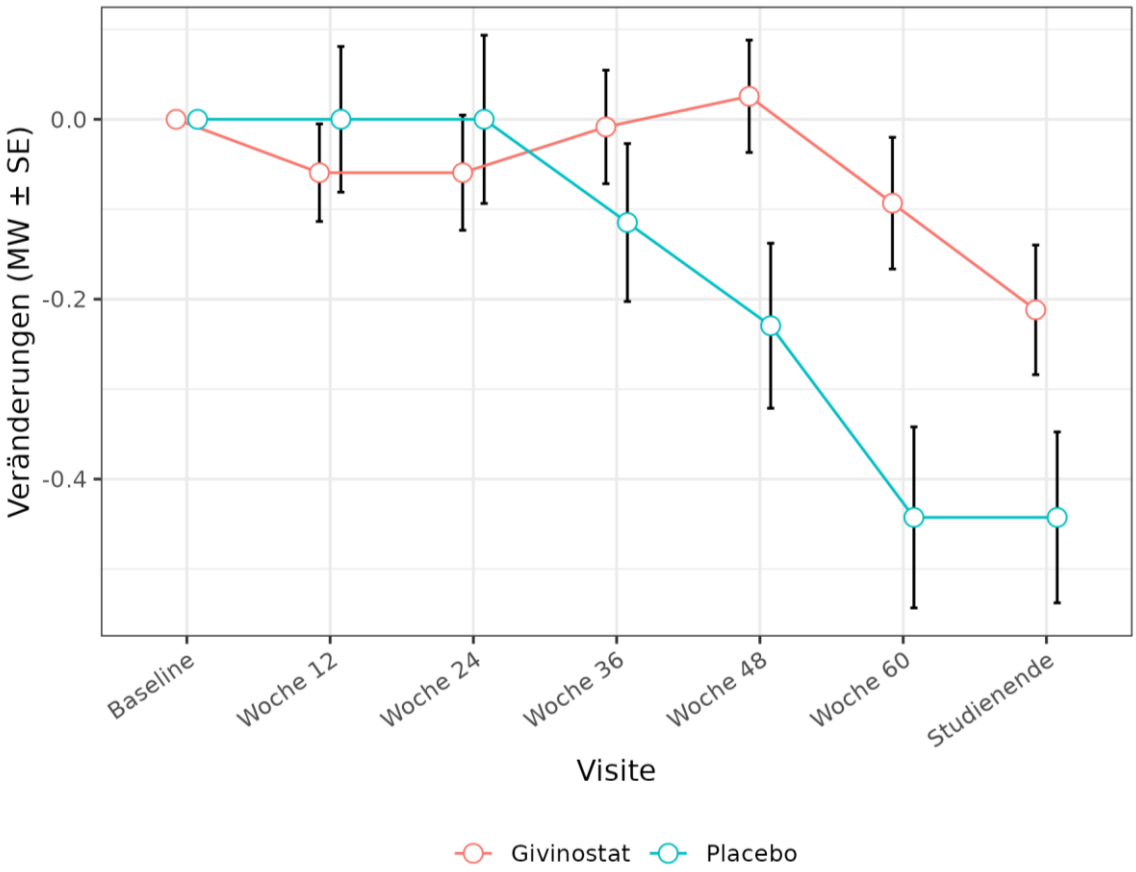
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,02 (0,055)	-0,10 (0,077)	0,3830
95 %-KI	[-0,124; 0,092]	[-0,251; 0,052]	Hedges' g 0,14 [-0,170; 0,449]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,20 [0,011; 0,386] 0,0385
MW (SD)	0,03 (0,675)	-0,23 (0,716)	
LS MW (SE)	0,01 (0,055)	-0,19 (0,076)	
95 %-KI	[-0,102; 0,114]	[-0,343; -0,041]	Hedges' g 0,33 [0,021; 0,644]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,26 [0,059; 0,468] 0,0117
MW (SD)	-0,09 (0,795)	-0,44 (0,786)	
LS MW (SE)	-0,12 (0,059)	-0,39 (0,083)	
95 %-KI	[-0,240; -0,005]	[-0,551; -0,222]	Hedges' g 0,41 [0,094; 0,717]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,17 [-0,044; 0,377] 0,1210
MW (SD)	-0,21 (0,783)	-0,44 (0,742)	
LS MW (SE)	-0,23 (0,061)	-0,40 (0,086)	
95 %-KI	[-0,355; -0,113]	[-0,569; -0,231]	Hedges' g 0,25 [-0,062; 0,558]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.17.2. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.17.3. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,25 (0,808)	1,30 (0,782)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	-
MW (SD)	1,05 (0,898)	0,86 (0,907)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD -0,06 [-0,233; 0,116] 0,5105
MW (SD)	-0,03 (0,495)	-0,02 (0,635)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,052)	0,02 (0,072)	
95 %-KI	[-0,138; 0,066]	[-0,119; 0,164]	Hedges' g -0,11 [-0,425; 0,211]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,00 [-0,175; 0,178] 0,9899
MW (SD)	-0,04 (0,565)	-0,11 (0,618)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,052)	-0,05 (0,072)	
95 %-KI	[-0,152; 0,054]	[-0,192; 0,092]	Hedges' g 0,00 [-0,319; 0,323]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,16 [-0,017; 0,339] 0,0768
MW (SD)	0,04 (0,565)	-0,15 (0,678)	
LS MW (SE)	0,02 (0,053)	-0,14 (0,073)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,079; 0,127]	[-0,281; 0,007]	Hedges' g 0,29 [-0,033; 0,621]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,26 [0,080; 0,445] 0,0049 Hedges' g 0,49 [0,145; 0,825]
MW (SD)	0,06 (0,539)	-0,25 (0,731)	
LS MW (SE)	0,03 (0,055)	-0,23 (0,074)	
95 %-KI	[-0,076; 0,139]	[-0,377; -0,085]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,28 [0,092; 0,461] 0,0033 Hedges' g 0,51 [0,167; 0,858]
MW (SD)	-0,10 (0,711)	-0,44 (0,787)	
LS MW (SE)	-0,12 (0,054)	-0,40 (0,076)	
95 %-KI	[-0,227; -0,014]	[-0,547; -0,248]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	LS MD 0,16 [-0,014; 0,338] 0,0713 Hedges' g 0,30 [-0,025; 0,618]
MW (SD)	-0,22 (0,717)	-0,41 (0,726)	
LS MW (SE)	-0,23 (0,053)	-0,39 (0,072)	
95 %-KI	[-0,332; -0,125]	[-0,532; -0,249]	

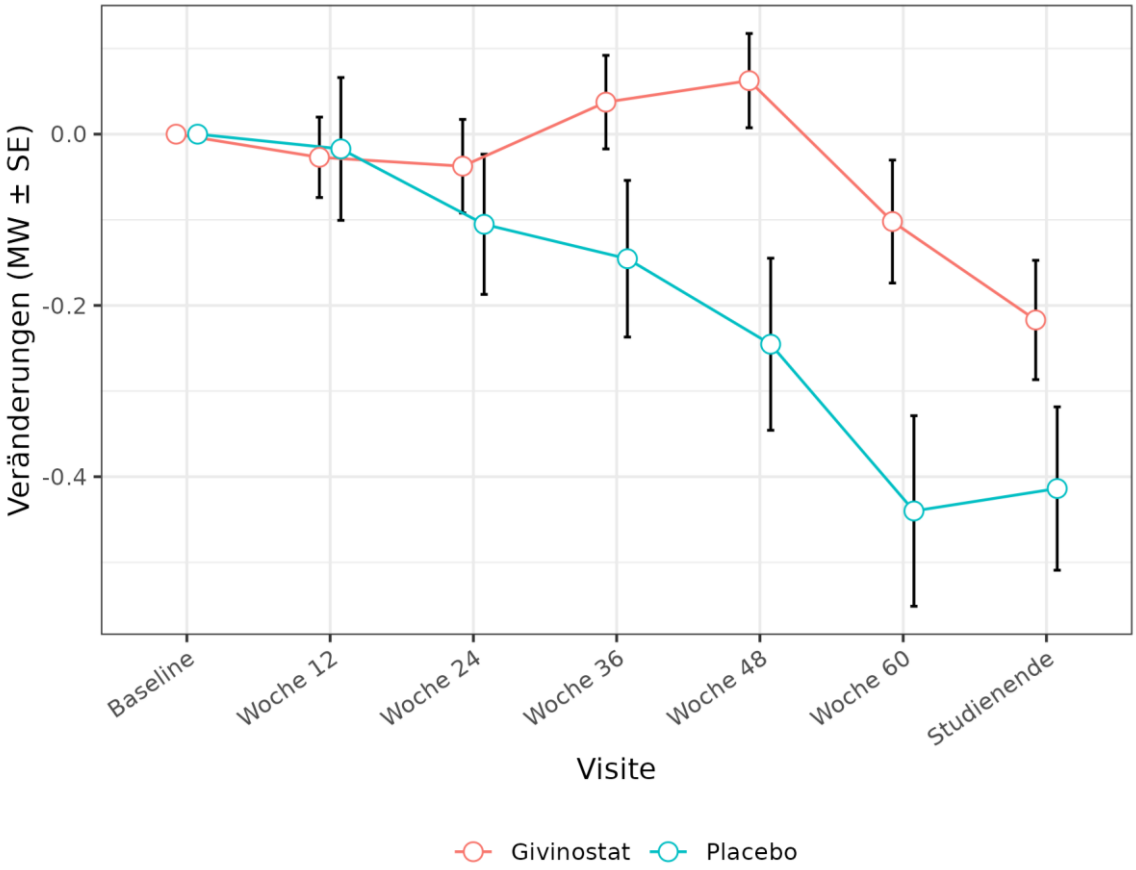
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

1.17.4. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



1.18. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

1.18.1. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,25 (0,826)	1,28 (0,733)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,06 (0,899)	0,93 (0,892)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,08 [-0,254; 0,094] 0,3631 Hedges' g -0,15 [-0,455; 0,164]
MW (SD)	-0,05 (0,568)	0,02 (0,645)	
LS MW (SE)	-0,06 (0,051)	0,03 (0,071)	
95 %-KI	[-0,155; 0,045]	[-0,115; 0,165]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,12 [-0,078; 0,310] 0,2384 Hedges' g 0,19 [-0,121; 0,498]
MW (SD)	0,00 (0,667)	-0,11 (0,777)	
LS MW (SE)	0,00 (0,056)	-0,12 (0,079)	
95 %-KI	[-0,111; 0,112]	[-0,272; 0,040]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,18 [-0,012; 0,371]
MW (SD)	-0,01 (0,722)	-0,20 (0,703)	

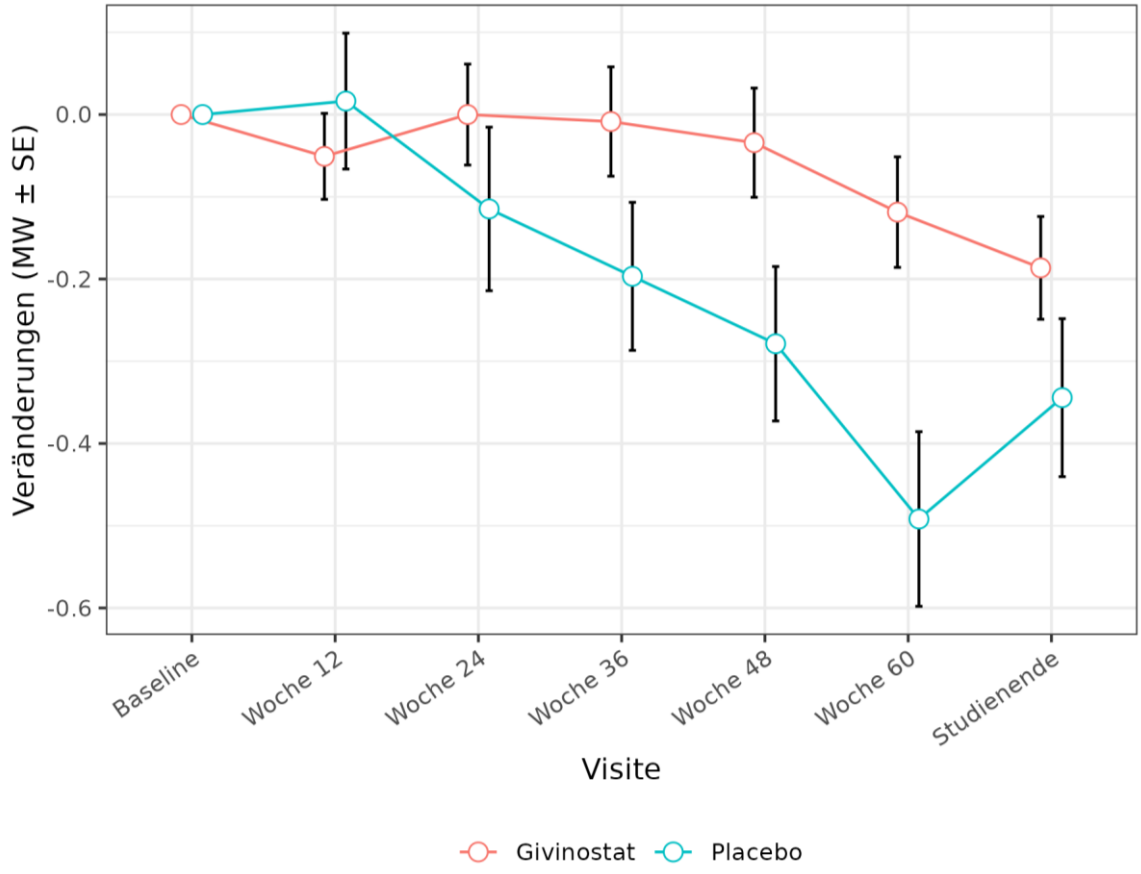
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,01 (0,056)	-0,19 (0,078)	0,0661
95 %-KI	[-0,121; 0,098]	[-0,345; -0,037]	Hedges' g 0,29 [-0,016; 0,605]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,22 [0,016; 0,418] 0,0342
MW (SD)	-0,03 (0,718)	-0,28 (0,733)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,059)	-0,26 (0,082)	
95 %-KI	[-0,159; 0,072]	[-0,422; -0,099]	Hedges' g 0,34 [0,029; 0,652]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,33 [0,112; 0,542] 0,0031
MW (SD)	-0,12 (0,730)	-0,49 (0,829)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,063)	-0,46 (0,088)	
95 %-KI	[-0,258; -0,011]	[-0,634; -0,288]	Hedges' g 0,48 [0,165; 0,791]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,12 [-0,084; 0,317] 0,2514
MW (SD)	-0,19 (0,679)	-0,34 (0,750)	
LS MW (SE)	-0,20 (0,058)	-0,32 (0,082)	
95 %-KI	[-0,316; -0,085]	[-0,479; -0,156]	Hedges' g 0,18 [-0,126; 0,493]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.18.2. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.18.3. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,26 (0,822)	1,28 (0,733)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	-
MW (SD)	1,08 (0,885)	0,93 (0,884)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD -0,03 [-0,208; 0,142] 0,7134
MW (SD)	-0,03 (0,476)	-0,03 (0,591)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,052)	0,01 (0,072)	
95 %-KI	[-0,125; 0,078]	[-0,132; 0,150]	Hedges' g -0,06 [-0,377; 0,258]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,18 [0,003; 0,356] 0,0464
MW (SD)	0,04 (0,513)	-0,19 (0,667)	
LS MW (SE)	0,02 (0,052)	-0,16 (0,072)	
95 %-KI	[-0,082; 0,124]	[-0,300; -0,016]	Hedges' g 0,33 [0,005; 0,652]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,23 [0,050; 0,406] 0,0121
MW (SD)	0,05 (0,573)	-0,18 (0,722)	
LS MW (SE)	0,04 (0,052)	-0,19 (0,073)	

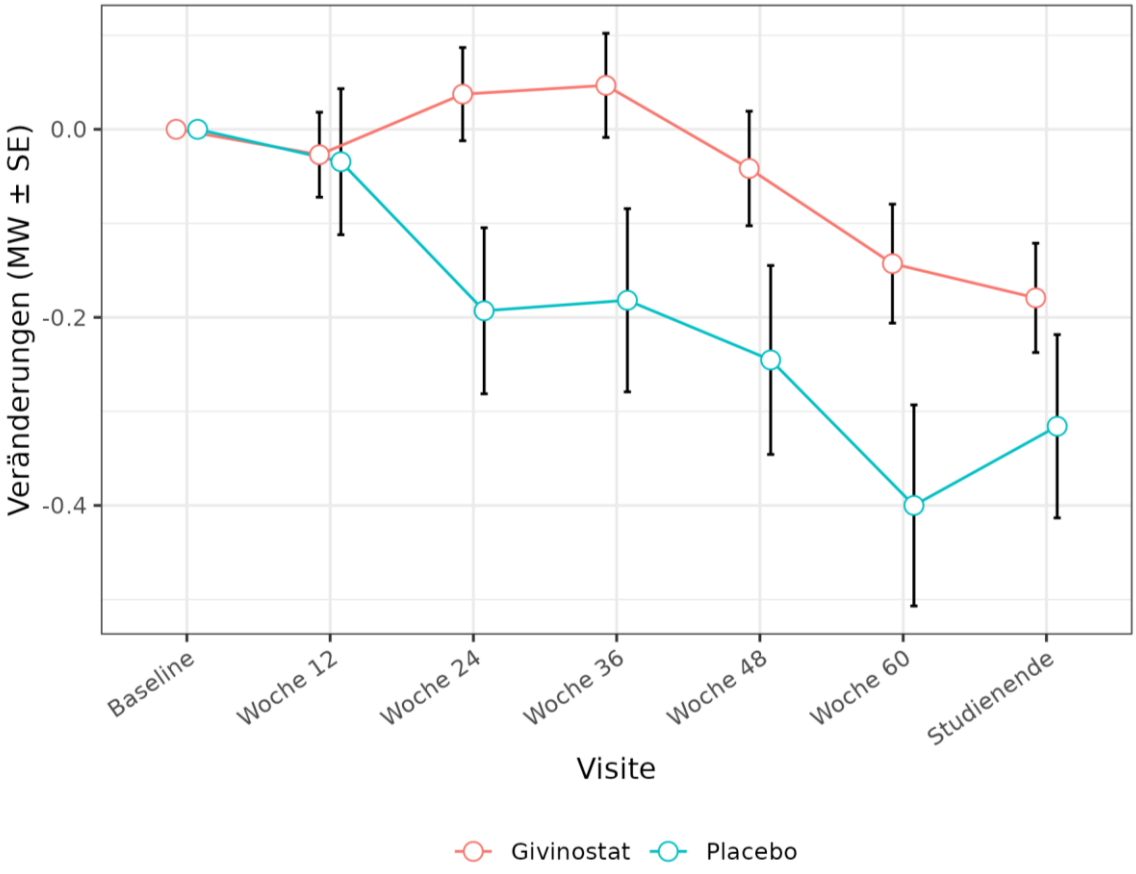
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,067; 0,139]	[-0,336; -0,048]	Hedges' g 0,42 [0,090; 0,747]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,19 [0,006; 0,370] 0,0430 Hedges' g 0,35 [0,011; 0,686]
MW (SD)	-0,04 (0,597)	-0,25 (0,731)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,055)	-0,23 (0,074)	
95 %-KI	[-0,151; 0,064]	[-0,377; -0,086]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,22 [0,040; 0,408] 0,0170 Hedges' g 0,42 [0,072; 0,760]
MW (SD)	-0,14 (0,626)	-0,40 (0,756)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,054)	-0,37 (0,076)	
95 %-KI	[-0,251; -0,038]	[-0,517; -0,220]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD 0,13 [-0,046; 0,308] 0,1471 Hedges' g 0,24 [-0,084; 0,562]
MW (SD)	-0,18 (0,598)	-0,32 (0,736)	
LS MW (SE)	-0,19 (0,053)	-0,32 (0,072)	
95 %-KI	[-0,297; -0,090]	[-0,467; -0,182]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.18.4. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



1.19. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

1.19.1. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,24 (0,484)	1,34 (0,479)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,04 (0,460)	1,02 (0,500)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,01 [-0,129; 0,100] 0,8010 Hedges' g -0,04 [-0,349; 0,269]
MW (SD)	0,00 (0,413)	-0,03 (0,407)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,033)	-0,00 (0,047)	
95 %-KI	[-0,082; 0,050]	[-0,094; 0,091]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,06 [-0,060; 0,186] 0,3141 Hedges' g 0,16 [-0,149; 0,470]
MW (SD)	-0,05 (0,487)	-0,16 (0,454)	
LS MW (SE)	-0,07 (0,036)	-0,13 (0,050)	
95 %-KI	[-0,138; 0,002]	[-0,230; -0,032]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,03 [-0,093; 0,156]
MW (SD)	-0,14 (0,494)	-0,23 (0,560)	

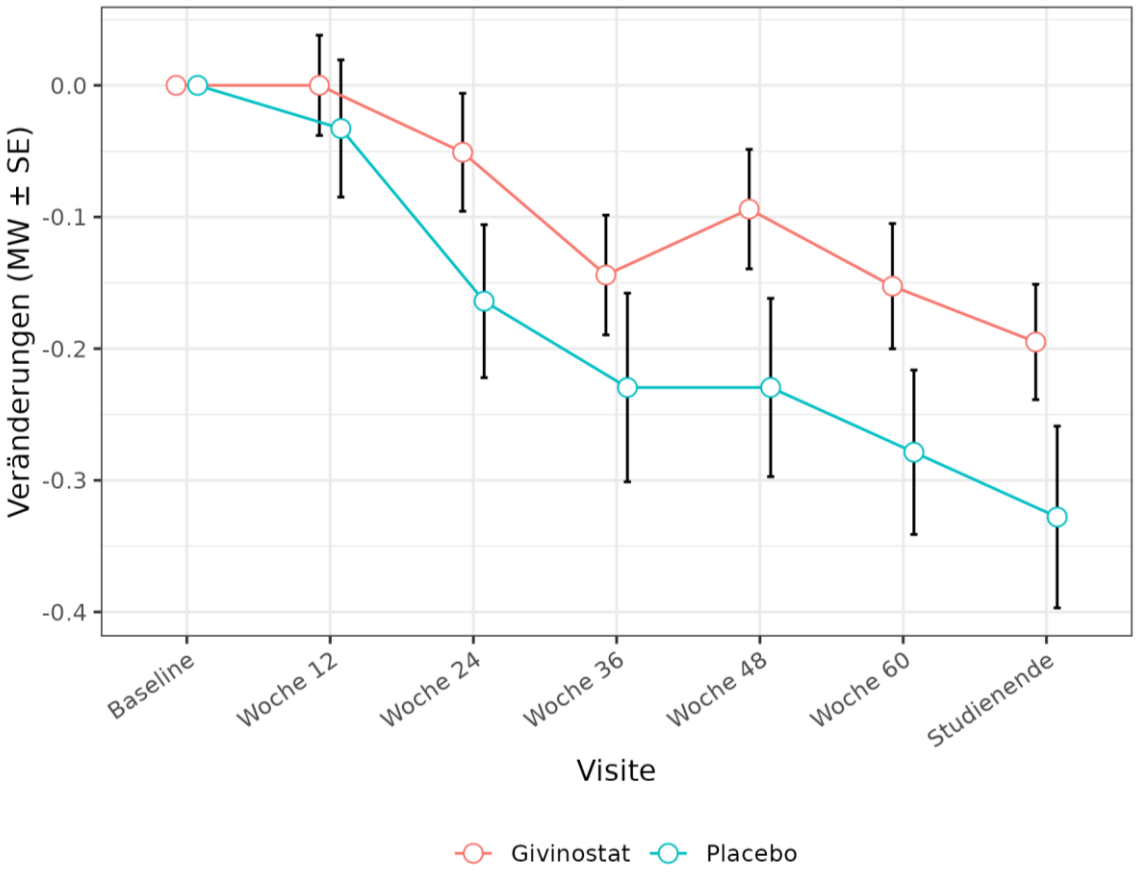
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,16 (0,036)	-0,19 (0,051)	0,6205
95 %-KI	[-0,234; -0,091]	[-0,294; -0,094]	Hedges' g 0,08 [-0,230; 0,388]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,06 [-0,063; 0,185] 0,3311
MW (SD)	-0,09 (0,491)	-0,23 (0,529)	
LS MW (SE)	-0,12 (0,036)	-0,18 (0,050)	
95 %-KI	[-0,191; -0,048]	[-0,280; -0,081]	Hedges' g 0,16 [-0,154; 0,466]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,05 [-0,084; 0,181] 0,4701
MW (SD)	-0,15 (0,517)	-0,28 (0,488)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,038)	-0,23 (0,054)	
95 %-KI	[-0,255; -0,103]	[-0,334; -0,121]	Hedges' g 0,12 [-0,194; 0,425]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,07 [-0,056; 0,202] 0,2666
MW (SD)	-0,19 (0,476)	-0,33 (0,539)	
LS MW (SE)	-0,22 (0,037)	-0,29 (0,052)	
95 %-KI	[-0,289; -0,142]	[-0,392; -0,185]	Hedges' g 0,18 [-0,132; 0,487]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.19.2. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.19.3. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,24 (0,485)	1,34 (0,479)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	56/61 (92)	-
MW (SD)	1,05 (0,486)	1,02 (0,486)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	110/118 (93)	58/61 (95)	LS MD -0,03 [-0,153; 0,098] 0,6626 Hedges' g -0,07 [-0,389; 0,247]
MW (SD)	0,00 (0,406)	-0,03 (0,417)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,037)	0,02 (0,052)	
95 %-KI	[-0,081; 0,065]	[-0,082; 0,121]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,06 [-0,067; 0,186] 0,3589 Hedges' g 0,15 [-0,171; 0,473]
MW (SD)	-0,04 (0,474)	-0,16 (0,455)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,038)	-0,11 (0,052)	
95 %-KI	[-0,123; 0,025]	[-0,210; -0,006]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,01 [-0,122; 0,133] 0,9330
MW (SD)	-0,11 (0,462)	-0,18 (0,547)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,038)	-0,14 (0,053)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,210; -0,061]	[-0,244; -0,038]	Hedges' g 0,01 [-0,311; 0,339]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,05 [-0,078; 0,185] 0,4223 Hedges' g 0,14 [-0,198; 0,474]
MW (SD)	-0,08 (0,474)	-0,21 (0,532)	
LS MW (SE)	-0,11 (0,039)	-0,16 (0,053)	
95 %-KI	[-0,187; -0,033]	[-0,269; -0,059]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,02 [-0,114; 0,152] 0,7774 Hedges' g 0,05 [-0,291; 0,390]
MW (SD)	-0,13 (0,530)	-0,22 (0,465)	
LS MW (SE)	-0,16 (0,039)	-0,18 (0,055)	
95 %-KI	[-0,237; -0,084]	[-0,287; -0,073]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	56/61 (92)	LS MD 0,07 [-0,057; 0,198] 0,2783 Hedges' g 0,18 [-0,145; 0,504]
MW (SD)	-0,18 (0,474)	-0,34 (0,514)	
LS MW (SE)	-0,23 (0,038)	-0,30 (0,052)	
95 %-KI	[-0,300; -0,152]	[-0,399; -0,194]	

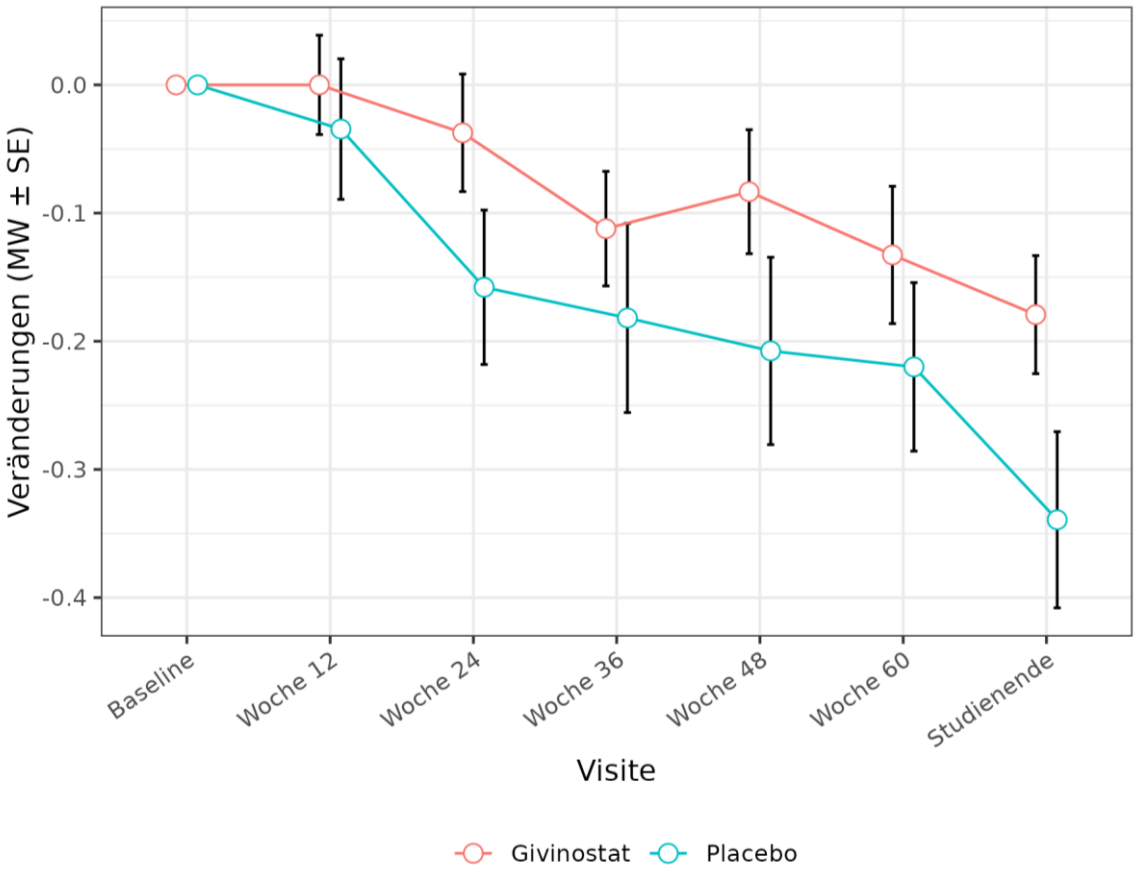
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

1.19.4. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



1.20. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

1.20.1. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,82 (0,384)	1,75 (0,434)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,55 (0,516)	1,48 (0,566)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,03 [-0,079; 0,131] 0,6262 Hedges' g 0,08 [-0,231; 0,387]
MW (SD)	-0,02 (0,345)	-0,03 (0,364)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,030)	-0,04 (0,043)	
95 %-KI	[-0,074; 0,046]	[-0,124; 0,045]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,01 [-0,129; 0,114] 0,8997 Hedges' g -0,02 [-0,329; 0,289]
MW (SD)	-0,14 (0,390)	-0,11 (0,412)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,035)	-0,12 (0,049)	
95 %-KI	[-0,201; -0,062]	[-0,221; -0,026]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,06 [-0,190; 0,075]
MW (SD)	-0,12 (0,456)	-0,03 (0,446)	

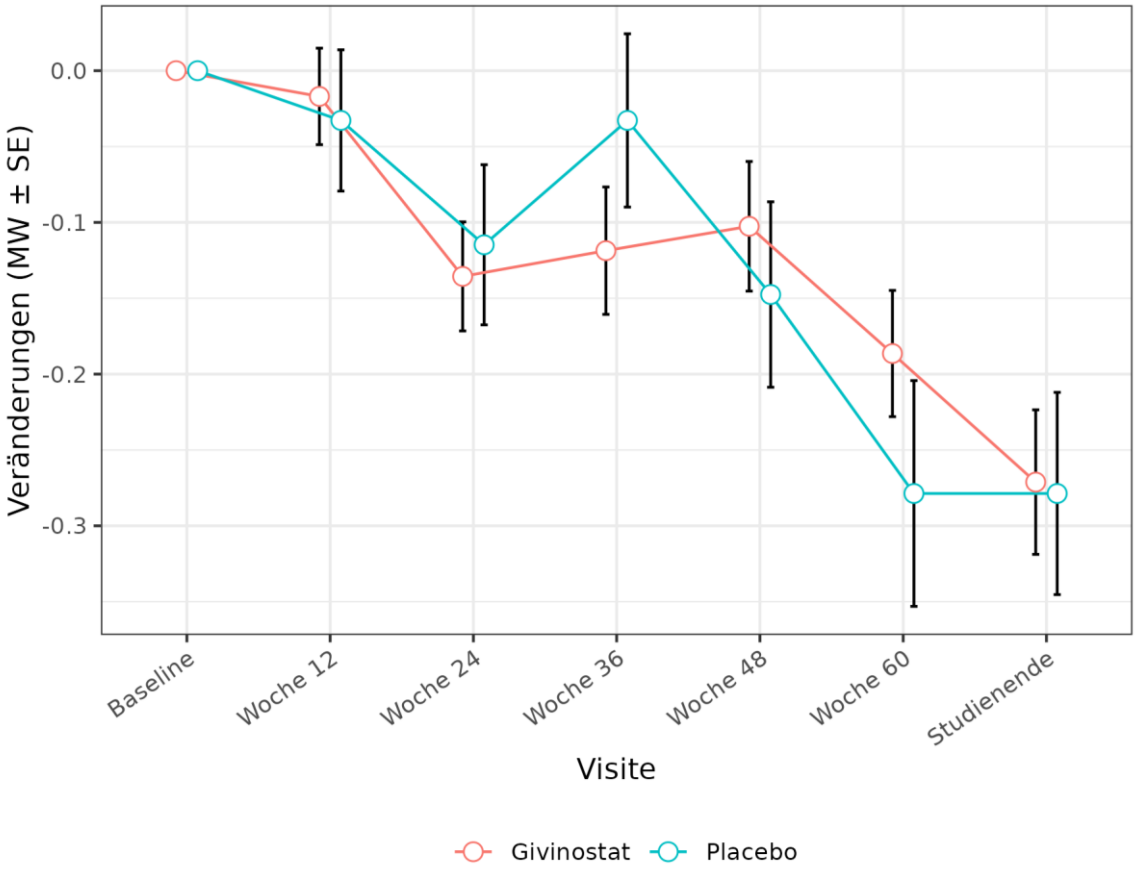
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,11 (0,038)	-0,05 (0,054)	0,3943
95 %-KI	[-0,185; -0,033]	[-0,158; 0,055]	Hedges' g -0,14 [-0,446; 0,173]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,08 [-0,054; 0,210] 0,2423
MW (SD)	-0,10 (0,462)	-0,15 (0,477)	
LS MW (SE)	-0,09 (0,038)	-0,17 (0,054)	
95 %-KI	[-0,167; -0,015]	[-0,275; -0,064]	Hedges' g 0,19 [-0,122; 0,498]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,10 [-0,048; 0,246] 0,1846
MW (SD)	-0,19 (0,452)	-0,28 (0,581)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,043)	-0,28 (0,060)	
95 %-KI	[-0,268; -0,100]	[-0,401; -0,165]	Hedges' g 0,21 [-0,097; 0,523]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,01 [-0,137; 0,152] 0,9152
MW (SD)	-0,27 (0,517)	-0,28 (0,521)	
LS MW (SE)	-0,27 (0,042)	-0,28 (0,059)	
95 %-KI	[-0,354; -0,188]	[-0,395; -0,163]	Hedges' g 0,02 [-0,292; 0,326]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.20.2. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



1.20.3. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,83 (0,378)	1,75 (0,434)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	-
MW (SD)	1,57 (0,517)	1,47 (0,569)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,01 [-0,114; 0,140] 0,8382
MW (SD)	-0,05 (0,297)	-0,03 (0,373)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,037)	-0,06 (0,052)	
95 %-KI	[-0,116; 0,032]	[-0,158; 0,047]	Hedges' g 0,03 [-0,284; 0,351]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD -0,01 [-0,141; 0,115] 0,8381
MW (SD)	-0,14 (0,375)	-0,12 (0,381)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,038)	-0,12 (0,052)	
95 %-KI	[-0,205; -0,056]	[-0,220; -0,014]	Hedges' g -0,03 [-0,355; 0,288]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD -0,08 [-0,211; 0,048] 0,2155
MW (SD)	-0,17 (0,400)	-0,07 (0,424)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,038)	-0,07 (0,053)	

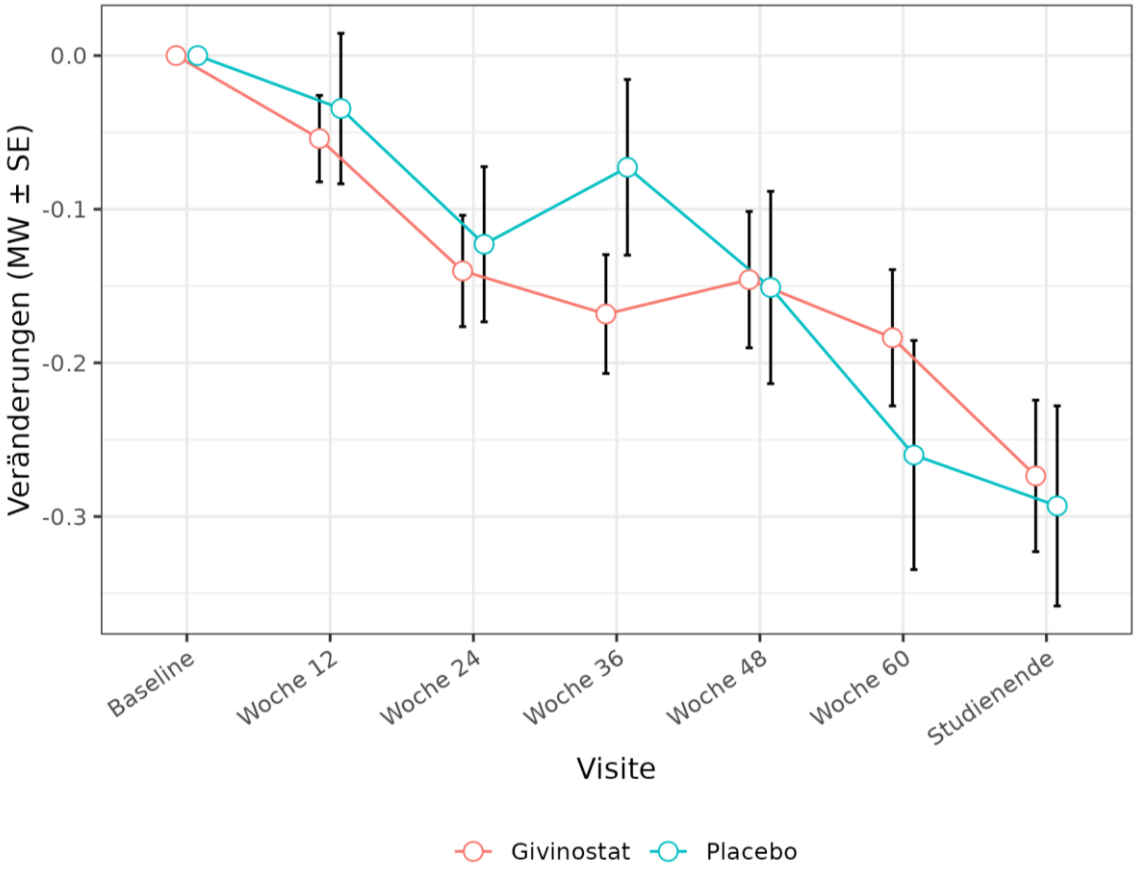
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,227; -0,077]	[-0,175; 0,034]	Hedges' g -0,21 [-0,532; 0,120]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD -0,01 [-0,140; 0,123] 0,9010
MW (SD)	-0,15 (0,435)	-0,15 (0,456)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,039)	-0,14 (0,054)	
95 %-KI	[-0,229; -0,074]	[-0,249; -0,038]	Hedges' g -0,02 [-0,357; 0,314]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,07 [-0,064; 0,202] 0,3075
MW (SD)	-0,18 (0,439)	-0,26 (0,527)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,039)	-0,24 (0,055)	
95 %-KI	[-0,252; -0,099]	[-0,352; -0,137]	Hedges' g 0,18 [-0,163; 0,519]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	LS MD 0,04 [-0,092; 0,164] 0,5826
MW (SD)	-0,27 (0,508)	-0,29 (0,496)	
LS MW (SE)	-0,27 (0,038)	-0,30 (0,052)	
95 %-KI	[-0,342; -0,192]	[-0,406; -0,200]	Hedges' g 0,09 [-0,230; 0,411]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

1.20.4. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



2. Treppensteigen (4SC)

2.1. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72

2.1.1. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	3,58 (1,252)	3,60 (1,270)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	5,29 (5,162)	7,59 (10,116)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,11 [-0,330; 0,111] 0,3267 Hedges' g -0,16 [-0,466; 0,153]
MW (SD)	-0,01 (0,734)	0,05 (0,666)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,064)	0,08 (0,090)	
95 %-KI	[-0,155; 0,098]	[-0,096; 0,259]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,39 [-0,670; -0,120] 0,0051 Hedges' g -0,45 [-0,764; -0,138]
MW (SD)	0,12 (0,818)	0,43 (1,018)	
LS MW (SE)	0,10 (0,080)	0,49 (0,112)	
95 %-KI	[-0,062; 0,254]	[0,269; 0,712]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,36 [-0,693; -0,025]
MW (SD)	0,28 (0,998)	0,57 (1,251)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	0,26 (0,097)	0,61 (0,136)	0,0352
95 %-KI	[0,064; 0,447]	[0,346; 0,883]	Hedges' g -0,34 [-0,649; -0,027]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD -0,75 [-1,371; -0,128] 0,0184
MW (SD)	0,79 (1,587)	1,40 (2,792)	
LS MW (SE)	0,74 (0,181)	1,49 (0,253)	
95 %-KI	[0,383; 1,099]	[0,991; 1,990]	Hedges' g -0,38 [-0,692; -0,068]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -2,66 [-4,184; -1,130] 0,0007
MW (SD)	0,78 (1,780)	3,25 (8,077)	
LS MW (SE)	0,72 (0,444)	3,37 (0,623)	
95 %-KI	[-0,159; 1,595]	[2,145; 4,605]	Hedges' g -0,55 [-0,861; -0,232]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -2,20 [-4,257; -0,147] 0,0359
MW (SD)	1,71 (4,759)	3,99 (9,476)	
LS MW (SE)	1,74 (0,598)	3,94 (0,838)	
95 %-KI	[0,557; 2,919]	[2,285; 5,594]	Hedges' g -0,34 [-0,648; -0,025]

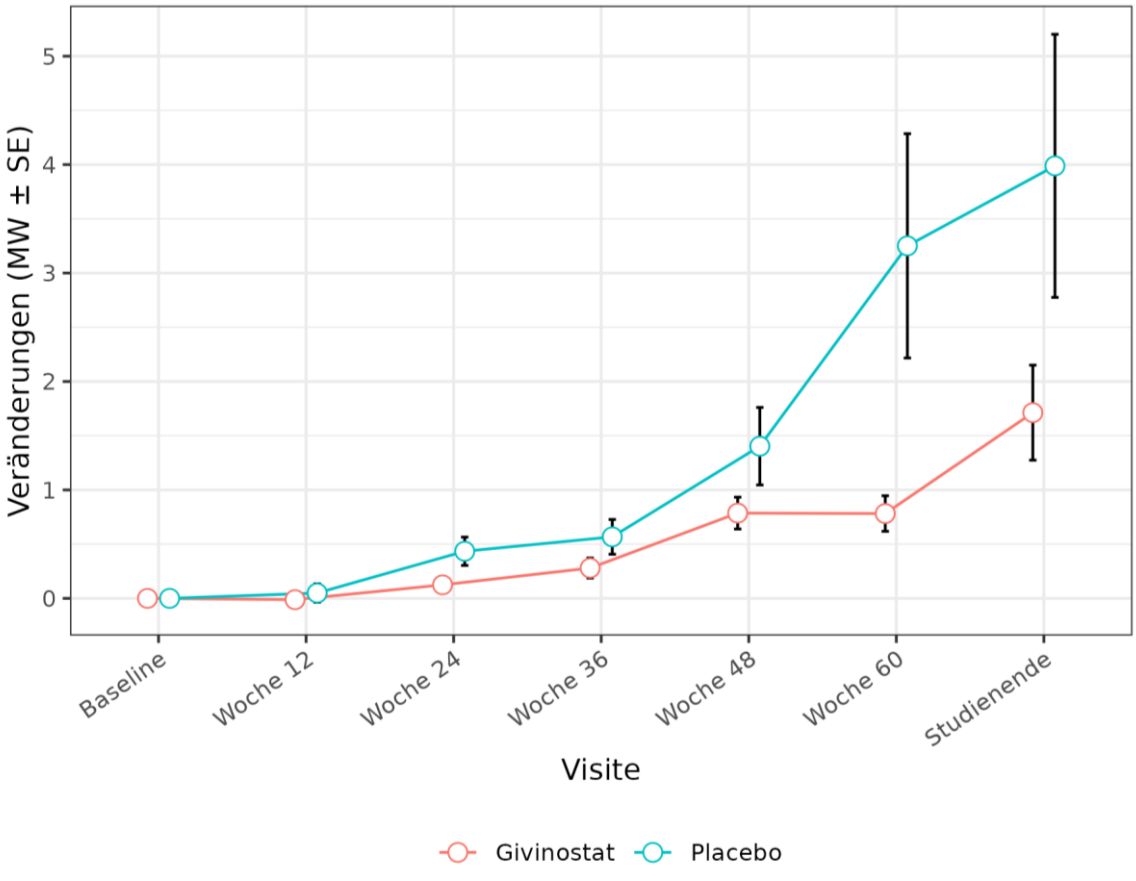
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

2.1.2. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72

Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline– ITT Population



2.1.3. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	3,58 (1,258)	3,60 (1,270)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	104/118 (88)	53/61 (87)	-
MW (SD)	4,86 (3,367)	5,43 (3,707)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD -0,09 [-0,642; 0,470] 0,7607 Hedges' g -0,05 [-0,367; 0,268]
MW (SD)	-0,00 (0,713)	0,04 (0,636)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,165)	0,07 (0,229)	
95 %-KI	[-0,338; 0,309]	[-0,377; 0,521]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD -0,35 [-0,915; 0,210] 0,2186 Hedges' g -0,20 [-0,525; 0,120]
MW (SD)	0,08 (0,723)	0,42 (1,041)	
LS MW (SE)	0,05 (0,168)	0,41 (0,230)	
95 %-KI	[-0,276; 0,383]	[-0,046; 0,859]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD -0,35 [-0,914; 0,220] 0,2293
MW (SD)	0,24 (0,930)	0,54 (1,298)	
LS MW (SE)	0,20 (0,167)	0,54 (0,234)	

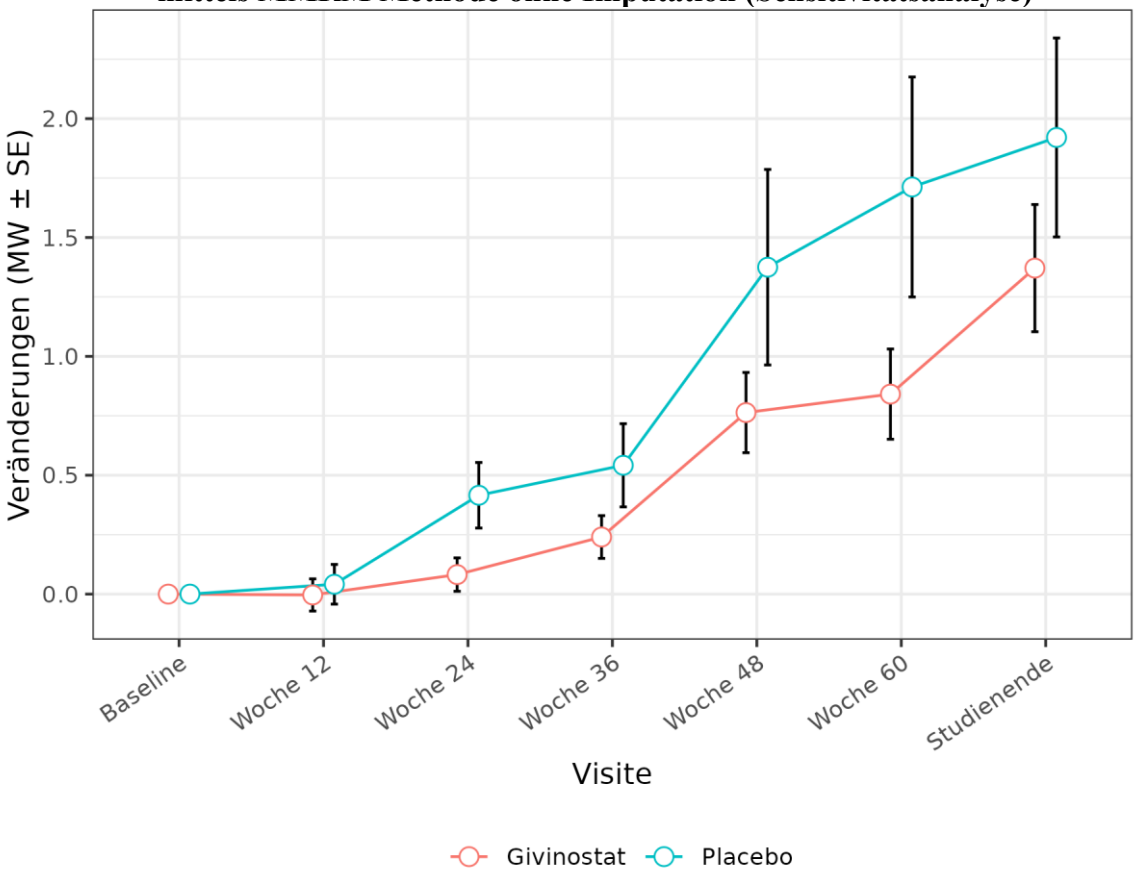
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,132; 0,526]	[0,086; 1,003]	Hedges' g -0,20 [-0,526; 0,126]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	52/61 (85)	LS MD -0,65 [-1,231; -0,061] 0,0306
MW (SD)	0,76 (1,654)	1,38 (2,965)	
LS MW (SE)	0,70 (0,175)	1,35 (0,239)	
95 %-KI	[0,358; 1,045]	[0,878; 1,816]	Hedges' g -0,37 [-0,714; -0,034]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	97/118 (82)	48/61 (79)	LS MD -0,91 [-1,503; -0,311] 0,0029
MW (SD)	0,84 (1,869)	1,71 (3,205)	
LS MW (SE)	0,85 (0,174)	1,75 (0,247)	
95 %-KI	[0,503; 1,187]	[1,267; 2,237]	Hedges' g -0,53 [-0,878; -0,175]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	104/118 (88)	53/61 (87)	LS MD -0,73 [-1,303; -0,153] 0,0132
MW (SD)	1,37 (2,728)	1,92 (3,046)	
LS MW (SE)	1,40 (0,169)	2,13 (0,237)	
95 %-KI	[1,066; 1,731]	[1,661; 2,592]	Hedges' g -0,42 [-0,754; -0,085]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

2.1.4. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



2.2. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)

2.2.1. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)			
Baseline			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	-
MW (SD)	3,66 (1,268)	3,62 (1,343)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	-
MW (SD)	5,65 (5,696)	7,18 (9,958)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -0,08 [-0,369; 0,205] 0,5727 Hedges' g -0,11 [-0,481; 0,265]
MW (SD)	0,00 (0,806)	0,04 (0,731)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,080)	0,07 (0,120)	
95 %-KI	[-0,169; 0,147]	[-0,166; 0,308]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -0,41 [-0,752; -0,066] 0,0200 Hedges' g -0,45 [-0,827; -0,073]
MW (SD)	0,18 (0,805)	0,52 (1,157)	
LS MW (SE)	0,15 (0,096)	0,56 (0,143)	
95 %-KI	[-0,035; 0,344]	[0,280; 0,847]	
Veränderung zu Woche 36			

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -0,35 [-0,773; 0,081] 0,1109
MW (SD)	0,29 (0,993)	0,58 (1,387)	
LS MW (SE)	0,27 (0,119)	0,62 (0,178)	
95 %-KI	[0,040; 0,510]	[0,268; 0,974]	Hedges' g -0,31 [-0,682; 0,068]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	88/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -0,72 [-1,530; 0,088] 0,0803
MW (SD)	0,85 (1,677)	1,37 (3,137)	
LS MW (SE)	0,79 (0,226)	1,51 (0,337)	
95 %-KI	[0,342; 1,237]	[0,843; 2,178]	Hedges' g -0,34 [-0,713; 0,039]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -2,46 [-4,047; -0,868] 0,0027
MW (SD)	0,79 (1,791)	3,01 (7,232)	
LS MW (SE)	0,72 (0,442)	3,18 (0,664)	
95 %-KI	[-0,157; 1,595]	[1,863; 4,491]	Hedges' g -0,58 [-0,964; -0,204]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -1,62 [-4,093; 0,862] 0,1992
MW (SD)	1,99 (5,294)	3,55 (9,229)	
LS MW (SE)	1,97 (0,690)	3,59 (1,035)	
95 %-KI	[0,607; 3,337]	[1,539; 5,636]	Hedges' g -0,25 [-0,621; 0,128]

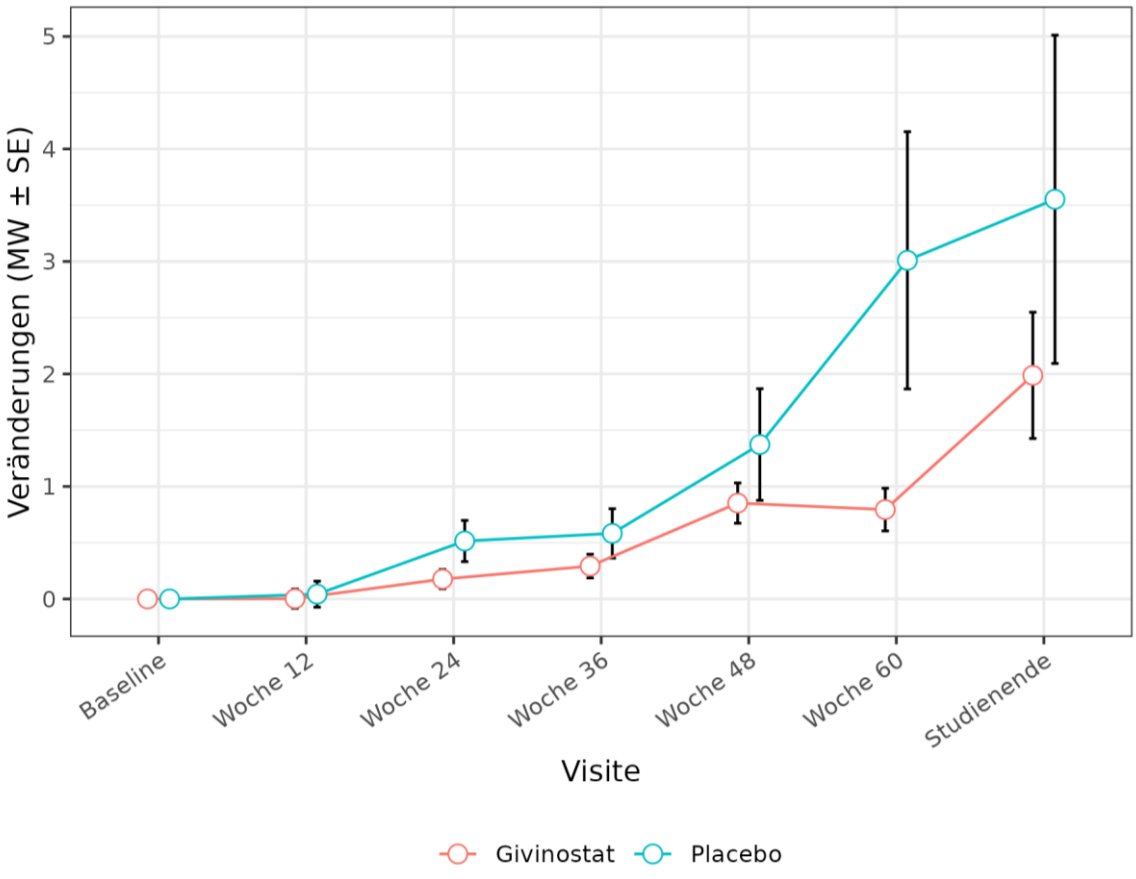
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

2.2.2. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



2.3. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)

2.3.1. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)			
Baseline			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	-
MW (SD)	3,60 (1,266)	3,66 (1,292)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	-
MW (SD)	5,37 (5,288)	7,88 (10,403)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -0,13 [-0,359; 0,104] 0,2789 Hedges' g -0,18 [-0,498; 0,141]
MW (SD)	-0,01 (0,747)	0,07 (0,676)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,067)	0,10 (0,095)	
95 %-KI	[-0,157; 0,108]	[-0,084; 0,290]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -0,40 [-0,687; -0,111] 0,0069 Hedges' g -0,45 [-0,772; -0,127]
MW (SD)	0,14 (0,831)	0,45 (1,025)	
LS MW (SE)	0,11 (0,083)	0,51 (0,118)	
95 %-KI	[-0,053; 0,276]	[0,278; 0,743]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	0,30 (1,014)	0,60 (1,279)	LS MD -0,38 [-0,731; -0,030] 0,0334 Hedges' g -0,35 [-0,673; -0,031]
LS MW (SE)	0,27 (0,101)	0,65 (0,143)	
95 %-KI	[0,072; 0,472]	[0,370; 0,936]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	111/118 (94)	57/61 (93)	LS MD -0,73 [-1,387; -0,074] 0,0293 Hedges' g -0,36 [-0,684; -0,040]
MW (SD)	0,83 (1,607)	1,43 (2,881)	
LS MW (SE)	0,78 (0,190)	1,51 (0,268)	
95 %-KI	[0,408; 1,160]	[0,985; 2,043]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -2,82 [-4,439; -1,206] 0,0007 Hedges' g -0,57 [-0,891; -0,241]
MW (SD)	0,79 (1,814)	3,39 (8,334)	
LS MW (SE)	0,72 (0,468)	3,54 (0,661)	
95 %-KI	[-0,206; 1,642]	[2,235; 4,846]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -2,35 [-4,532; -0,176] 0,0343 Hedges' g -0,35 [-0,672; -0,029]
MW (SD)	1,76 (4,878)	4,22 (9,761)	
LS MW (SE)	1,80 (0,630)	4,15 (0,891)	
95 %-KI	[0,553; 3,043]	[2,394; 5,911]	

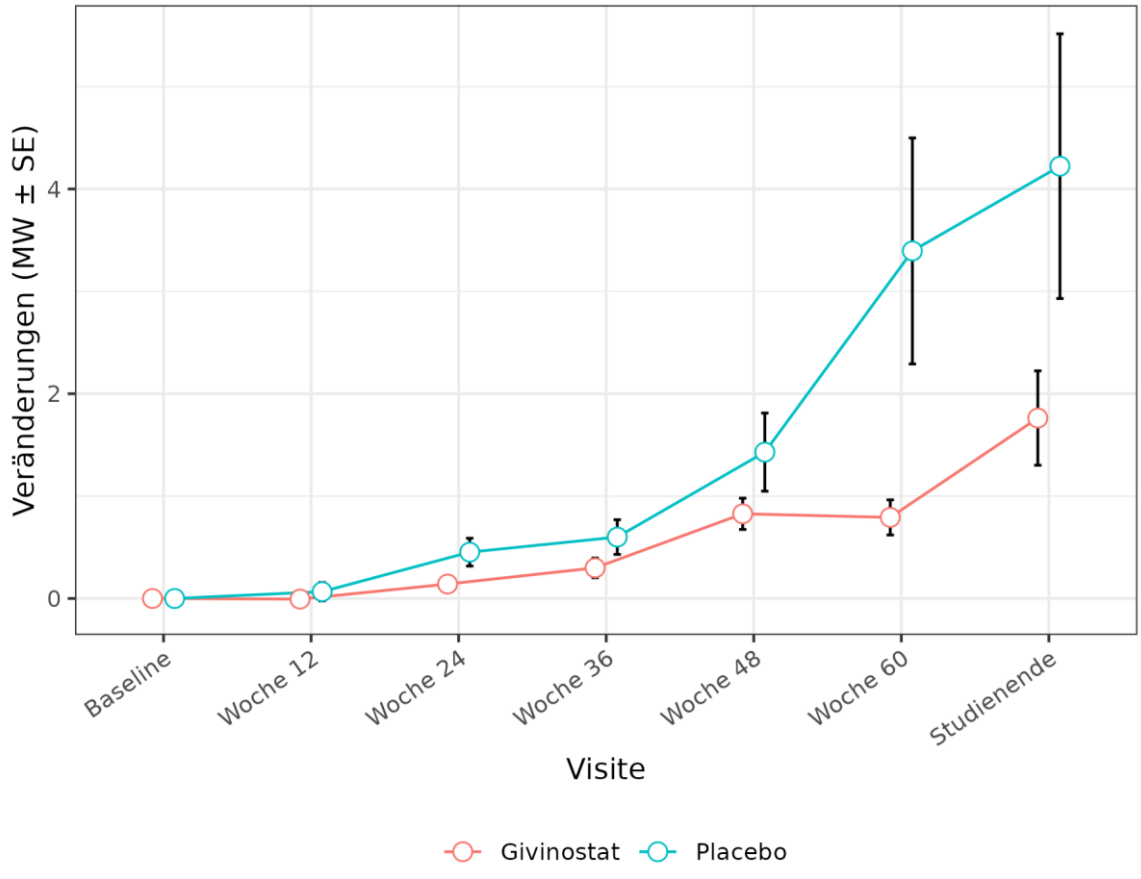
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

2.3.2. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



2.4. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72

2.4.1. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,25 (0,409)	1,24 (0,408)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,05 (0,494)	0,93 (0,498)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,04 [-0,038; 0,113] 0,3276 Hedges' g 0,16 [-0,153; 0,466]
MW (SD)	0,02 (0,237)	-0,00 (0,257)	
LS MW (SE)	0,03 (0,022)	-0,01 (0,031)	
95 %-KI	[-0,017; 0,071]	[-0,072; 0,050]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,08 [0,000; 0,162] 0,0494 Hedges' g 0,31 [0,004; 0,626]
MW (SD)	-0,02 (0,273)	-0,07 (0,257)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,024)	-0,09 (0,033)	
95 %-KI	[-0,056; 0,038]	[-0,156; -0,025]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,10 [0,022; 0,187]
MW (SD)	-0,04 (0,283)	-0,12 (0,258)	

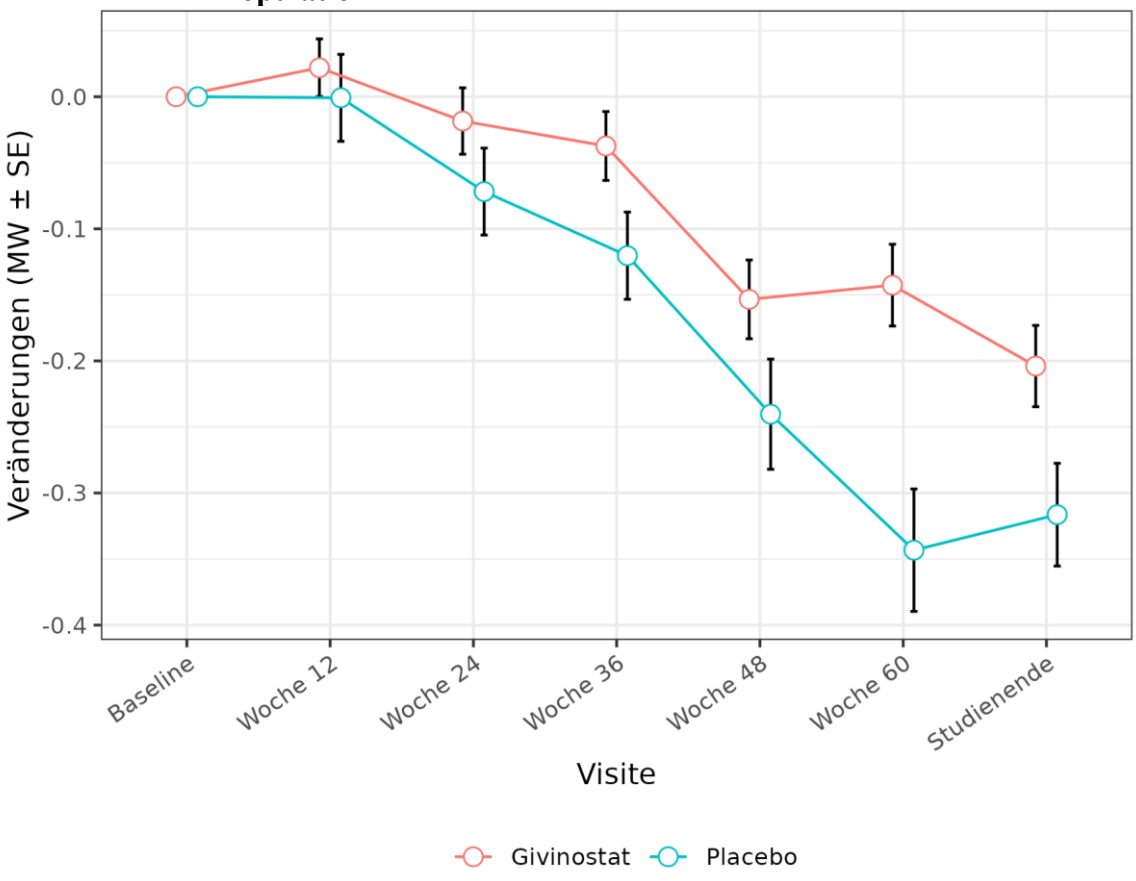
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,03 (0,024)	-0,13 (0,034)	0,0129
95 %-KI	[-0,077; 0,017]	[-0,201; -0,068]	Hedges' g 0,40 [0,088; 0,712]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,10 [0,005; 0,185] 0,0390
MW (SD)	-0,15 (0,322)	-0,24 (0,326)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,026)	-0,25 (0,037)	
95 %-KI	[-0,203; -0,099]	[-0,318; -0,173]	Hedges' g 0,33 [0,020; 0,643]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,22 [0,127; 0,319] < 0,0001
MW (SD)	-0,14 (0,336)	-0,34 (0,362)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,028)	-0,36 (0,039)	
95 %-KI	[-0,190; -0,080]	[-0,435; -0,281]	Hedges' g 0,73 [0,413; 1,050]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,11 [0,010; 0,206] 0,0310
MW (SD)	-0,20 (0,334)	-0,32 (0,304)	
LS MW (SE)	-0,21 (0,029)	-0,31 (0,040)	
95 %-KI	[-0,262; -0,149]	[-0,393; -0,234]	Hedges' g 0,35 [0,035; 0,657]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

2.4.2. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



2.4.3. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,25 (0,411)	1,24 (0,408)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	104/118 (88)	53/61 (87)	-
MW (SD)	1,09 (0,504)	0,99 (0,485)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,02 [-0,059; 0,104] 0,5925
MW (SD)	0,03 (0,230)	0,01 (0,226)	
LS MW (SE)	0,03 (0,024)	0,01 (0,034)	
95 %-KI	[-0,018; 0,077]	[-0,059; 0,073]	Hedges' g 0,09 [-0,231; 0,405]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD 0,07 [-0,017; 0,148] 0,1217
MW (SD)	0,00 (0,234)	-0,06 (0,251)	
LS MW (SE)	0,01 (0,025)	-0,06 (0,034)	
95 %-KI	[-0,043; 0,054]	[-0,126; 0,007]	Hedges' g 0,26 [-0,067; 0,579]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,10 [0,020; 0,186] 0,0148
MW (SD)	-0,01 (0,246)	-0,10 (0,246)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,024)	-0,11 (0,034)	
95 %-KI	[-0,058; 0,038]	[-0,180; -0,046]	Hedges' g 0,41 [0,078; 0,734]

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	52/61 (85)	LS MD 0,08 [-0,004; 0,166] 0,0618 Hedges' g 0,32 [-0,016; 0,663]
MW (SD)	-0,12 (0,278)	-0,19 (0,263)	
LS MW (SE)	-0,11 (0,025)	-0,19 (0,035)	
95 %-KI	[-0,156; -0,056]	[-0,255; -0,119]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	97/118 (82)	48/61 (79)	LS MD 0,12 [0,031; 0,203] 0,0079 Hedges' g 0,47 [0,120; 0,820]
MW (SD)	-0,13 (0,321)	-0,23 (0,275)	
LS MW (SE)	-0,12 (0,025)	-0,24 (0,036)	
95 %-KI	[-0,173; -0,073]	[-0,310; -0,170]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	104/118 (88)	53/61 (87)	LS MD 0,11 [0,022; 0,190] 0,0138 Hedges' g 0,42 [0,083; 0,752]
MW (SD)	-0,19 (0,328)	-0,28 (0,294)	
LS MW (SE)	-0,19 (0,025)	-0,29 (0,035)	
95 %-KI	[-0,237; -0,140]	[-0,362; -0,226]	

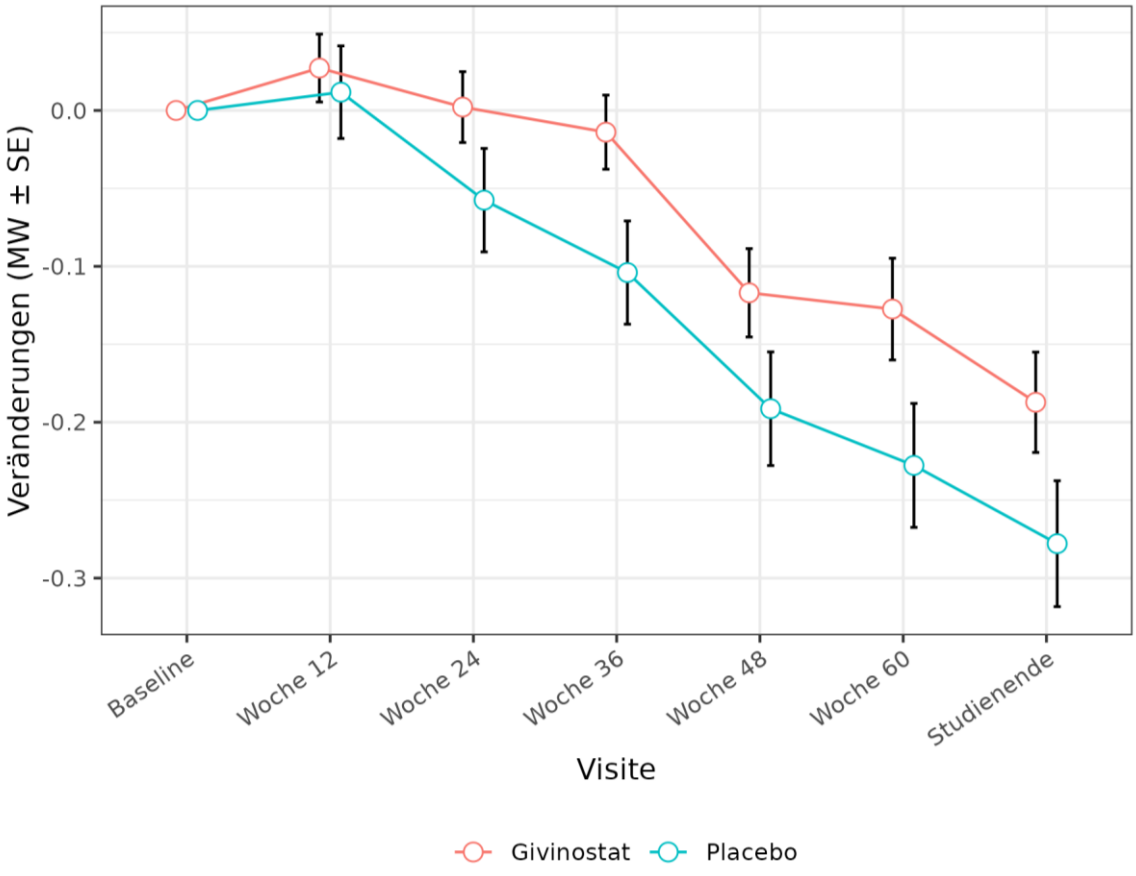
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

2.4.4. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



3. Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF)

3.1. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72

3.1.1. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	6,89 (7,429)	6,76 (7,310)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	15,78 (19,903)	20,09 (22,376)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,99 [-3,794; 1,809] 0,4853 Hedges' g -0,11 [-0,421; 0,198]
MW (SD)	1,05 (9,415)	1,86 (8,765)	
LS MW (SE)	0,99 (0,815)	1,98 (1,143)	
95 %-KI	[-0,621; 2,597]	[-0,275; 4,236]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,55 [-3,671; 2,581] 0,7311 Hedges' g -0,05 [-0,364; 0,254]
MW (SD)	1,66 (10,471)	2,27 (11,338)	
LS MW (SE)	1,68 (0,910)	2,23 (1,275)	
95 %-KI	[-0,116; 3,476]	[-0,292; 4,743]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -1,45 [-5,341; 2,444]
MW (SD)	2,82 (11,638)	4,39 (15,667)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	2,86 (1,133)	4,31 (1,588)	0,4635
95 %-KI	[0,627; 5,100]	[1,178; 7,447]	Hedges' g -0,12 [-0,426; 0,192]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD -3,05 [-8,294; 2,199] 0,2532
MW (SD)	5,91 (16,372)	9,04 (18,198)	
LS MW (SE)	5,94 (1,530)	8,98 (2,136)	
95 %-KI	[2,918; 8,957]	[4,769; 13,201]	Hedges' g -0,18 [-0,493; 0,127]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -1,90 [-7,417; 3,610] 0,4964
MW (SD)	7,58 (18,164)	9,63 (20,011)	
LS MW (SE)	7,63 (1,605)	9,53 (2,249)	
95 %-KI	[4,464; 10,799]	[5,095; 13,975]	Hedges' g -0,11 [-0,418; 0,201]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -3,64 [-9,495; 2,219] 0,2219
MW (SD)	8,89 (19,225)	13,33 (20,523)	
LS MW (SE)	9,16 (1,705)	12,80 (2,389)	
95 %-KI	[5,799; 12,529]	[8,085; 17,519]	Hedges' g -0,20 [-0,505; 0,115]

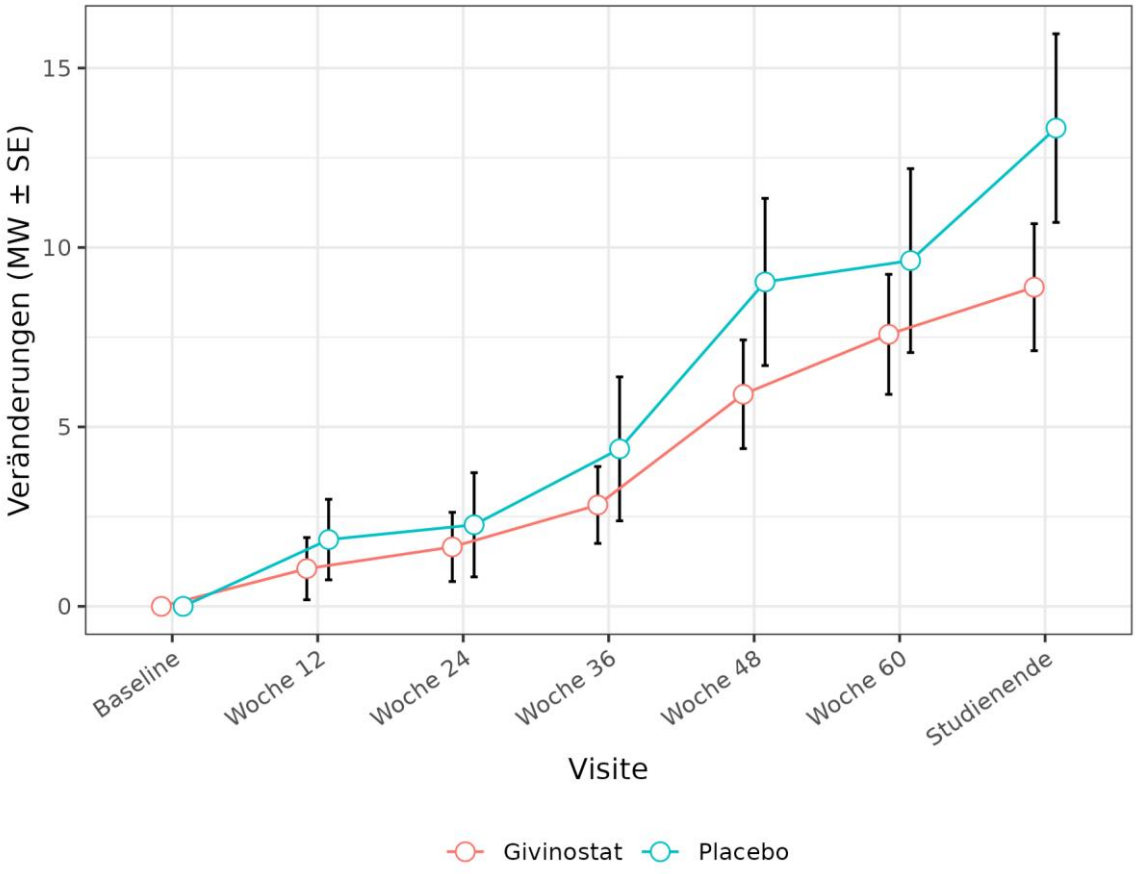
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

3.1.2. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72

Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



3.1.3. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	5,98 (2,419)	5,88 (2,248)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	85/118 (72)	44/61 (72)	-
MW (SD)	7,24 (4,406)	8,15 (4,317)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,03 [-0,895; 0,960] 0,9451 Hedges' g 0,01 [-0,314; 0,337]
MW (SD)	0,37 (2,985)	0,22 (1,192)	
LS MW (SE)	0,33 (0,273)	0,29 (0,382)	
95 %-KI	[-0,211; 0,863]	[-0,458; 1,045]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	101/118 (86)	55/61 (90)	LS MD -1,04 [-1,980; -0,107] 0,0290 Hedges' g -0,37 [-0,699; -0,037]
MW (SD)	0,46 (1,777)	1,55 (3,061)	
LS MW (SE)	0,39 (0,279)	1,43 (0,383)	
95 %-KI	[-0,158; 0,940]	[0,682; 2,186]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	101/118 (86)	50/61 (82)	LS MD -0,27 [-1,234; 0,684] 0,5734
MW (SD)	1,13 (2,988)	1,34 (2,341)	
LS MW (SE)	1,07 (0,280)	1,35 (0,396)	

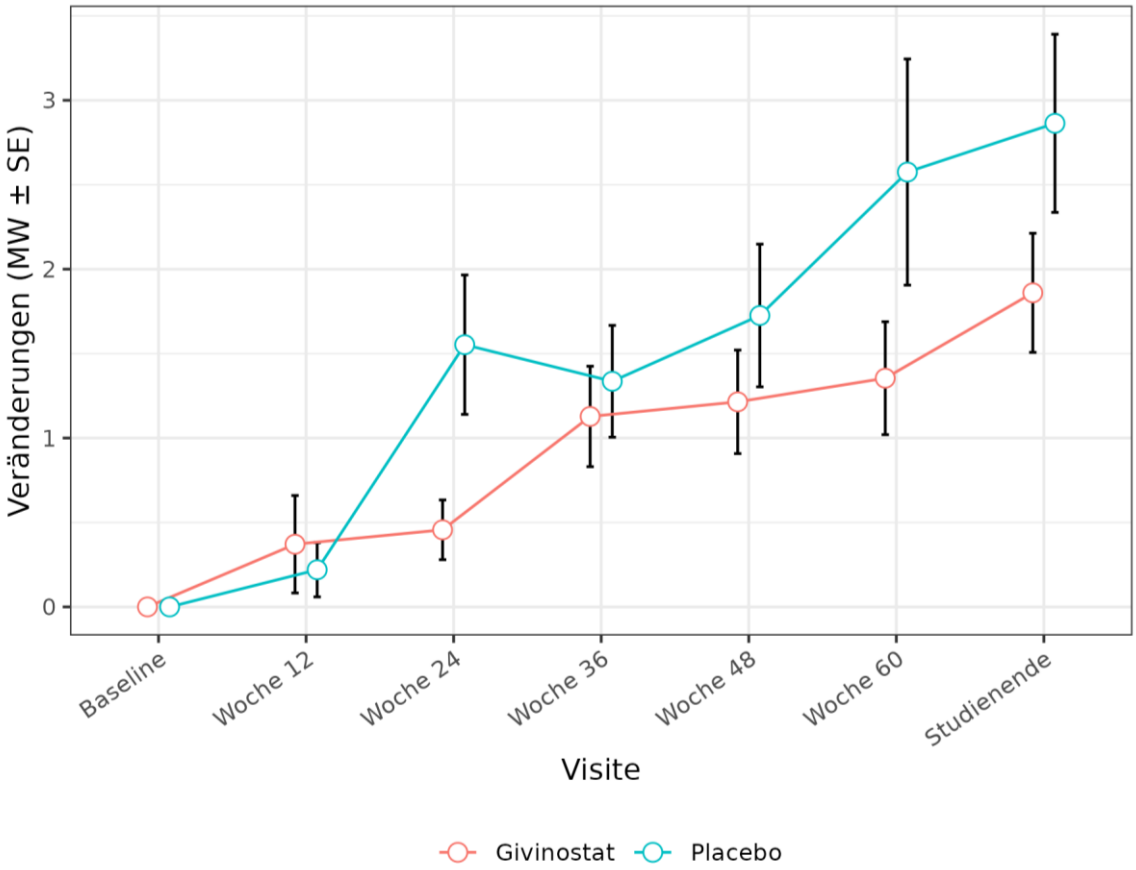
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[0,523; 1,623]	[0,569; 2,127]	Hedges' g -0,10 [-0,436; 0,242]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	84/118 (71)	43/61 (70)	LS MD -0,57 [-1,589; 0,441] 0,2674
MW (SD)	1,21 (2,809)	1,73 (2,770)	
LS MW (SE)	1,36 (0,299)	1,94 (0,418)	
95 %-KI	[0,776; 1,950]	[1,116; 2,758]	Hedges' g -0,21 [-0,577; 0,160]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	81/118 (69)	40/61 (66)	LS MD -1,22 [-2,252; -0,179] 0,0216
MW (SD)	1,35 (3,009)	2,58 (4,234)	
LS MW (SE)	1,57 (0,302)	2,79 (0,429)	
95 %-KI	[0,978; 2,165]	[1,944; 3,630]	Hedges' g -0,44 [-0,827; -0,061]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	85/118 (72)	44/61 (72)	LS MD -1,17 [-2,176; -0,162] 0,0230
MW (SD)	1,86 (3,251)	2,86 (3,499)	
LS MW (SE)	2,28 (0,297)	3,45 (0,414)	
95 %-KI	[1,699; 2,866]	[2,638; 4,265]	Hedges' g -0,42 [-0,792; -0,056]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

3.1.4. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



3.2. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)

3.2.1. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)			
Baseline			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	-
MW (SD)	7,33 (8,440)	5,67 (2,153)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	-
MW (SD)	17,22 (20,638)	18,62 (21,327)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -0,10 [-3,383; 3,193] 0,9543
MW (SD)	0,91 (9,619)	1,58 (7,623)	
LS MW (SE)	1,09 (0,915)	1,18 (1,373)	
95 %-KI	[-0,723; 2,901]	[-1,534; 3,903]	Hedges' g -0,01 [-0,384; 0,362]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -0,62 [-4,599; 3,354] 0,7572
MW (SD)	2,10 (12,008)	3,11 (8,044)	
LS MW (SE)	2,22 (1,107)	2,84 (1,660)	
95 %-KI	[0,025; 4,408]	[-0,449; 6,126]	Hedges' g -0,06 [-0,432; 0,314]

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -2,03 [-7,228; 3,166] 0,4406 Hedges' g -0,15 [-0,521; 0,226]
MW (SD)	3,50 (13,285)	6,27 (15,378)	
LS MW (SE)	3,73 (1,446)	5,76 (2,170)	
95 %-KI	[0,865; 6,592]	[1,463; 10,056]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	88/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -2,50 [-9,146; 4,142] 0,4574 Hedges' g -0,14 [-0,517; 0,232]
MW (SD)	6,54 (17,472)	9,35 (18,316)	
LS MW (SE)	6,63 (1,856)	9,14 (2,769)	
95 %-KI	[2,960; 10,309]	[3,654; 14,619]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -0,50 [-6,958; 5,967] 0,8796 Hedges' g -0,03 [-0,402; 0,344]
MW (SD)	8,09 (18,934)	8,91 (16,479)	
LS MW (SE)	8,19 (1,799)	8,69 (2,698)	
95 %-KI	[4,632; 11,755]	[3,346; 14,032]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -2,22 [-9,629; 5,186] 0,5538 Hedges' g -0,11 [-0,487; 0,260]
MW (SD)	9,89 (20,141)	12,94 (20,085)	
LS MW (SE)	10,14 (2,062)	12,37 (3,093)	
95 %-KI	[6,062; 14,227]	[6,241; 18,490]	

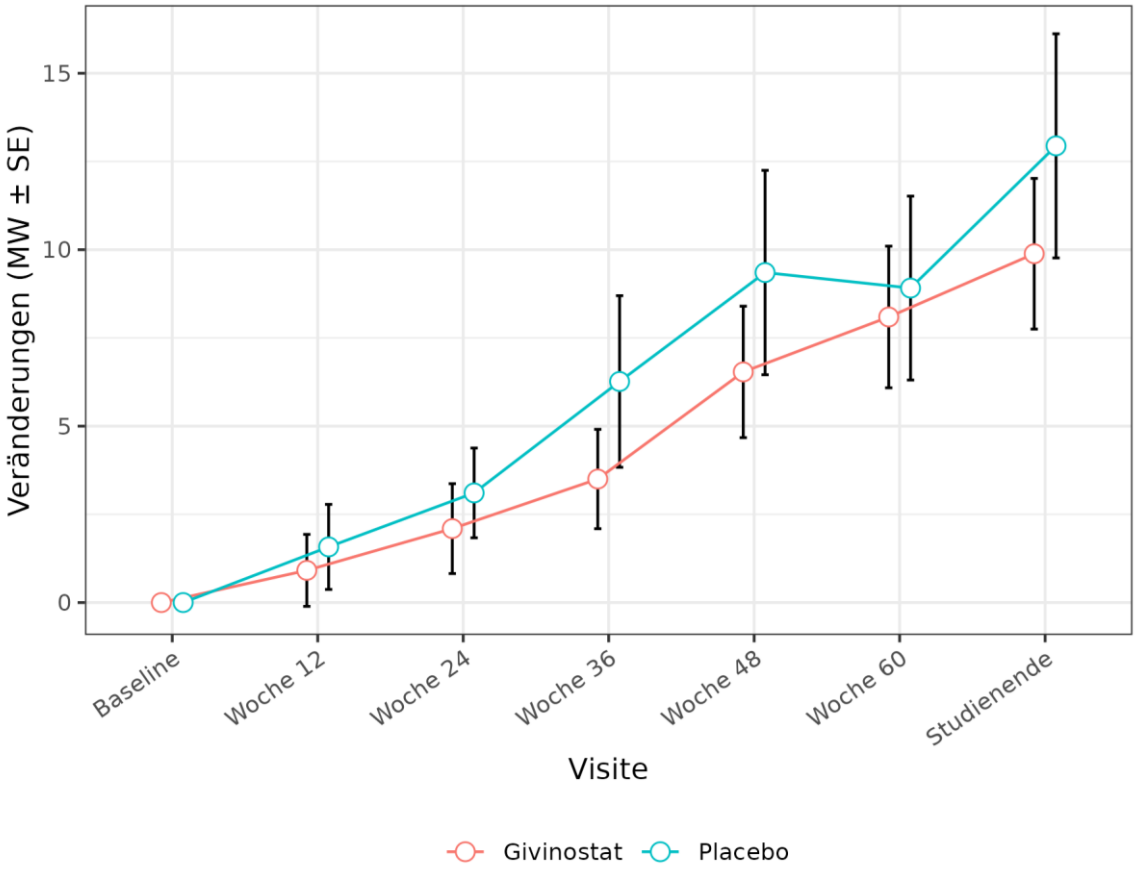
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

3.2.2. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



3.3. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)

3.3.1. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)			
Baseline			

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	-
MW (SD)	6,97 (7,616)	6,88 (7,536)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	-
MW (SD)	16,26 (20,316)	20,88 (22,879)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -0,94 [-3,909; 2,032] 0,5335 Hedges' g -0,10 [-0,422; 0,217]
MW (SD)	1,15 (9,656)	1,96 (9,061)	
LS MW (SE)	1,10 (0,860)	2,04 (1,215)	
95 %-KI	[-0,593; 2,803]	[-0,356; 4,442]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -0,47 [-3,785; 2,843] 0,7794 Hedges' g -0,05 [-0,365; 0,273]
MW (SD)	1,74 (10,735)	2,36 (11,725)	
LS MW (SE)	1,79 (0,959)	2,26 (1,355)	
95 %-KI	[-0,105; 3,683]	[-0,416; 4,936]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -1,62 [-5,751; 2,504] 0,4385 Hedges' g -0,13 [-0,447; 0,192]
MW (SD)	2,98 (11,927)	4,72 (16,161)	
LS MW (SE)	3,02 (1,194)	4,64 (1,688)	
95 %-KI	[0,658; 5,376]	[1,307; 7,973]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	111/118 (94)	57/61 (93)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	6,21 (16,757)	9,62 (18,697)	LS MD -3,27 [-8,824; 2,290] 0,2473 Hedges' g -0,19 [-0,511; 0,129]
LS MW (SE)	6,26 (1,611)	9,53 (2,267)	
95 %-KI	[3,075; 9,441]	[5,047; 14,004]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -2,06 [-7,896; 3,778] 0,4870 Hedges' g -0,11 [-0,433; 0,205]
MW (SD)	7,93 (18,578)	10,24 (20,575)	
LS MW (SE)	8,01 (1,689)	10,07 (2,387)	
95 %-KI	[4,677; 11,349]	[5,359; 14,786]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -3,66 [-9,846; 2,536] 0,2453 Hedges' g -0,19 [-0,511; 0,128]
MW (SD)	9,30 (19,653)	14,00 (21,034)	
LS MW (SE)	9,65 (1,791)	13,31 (2,531)	
95 %-KI	[6,114; 13,190]	[8,308; 18,306]	

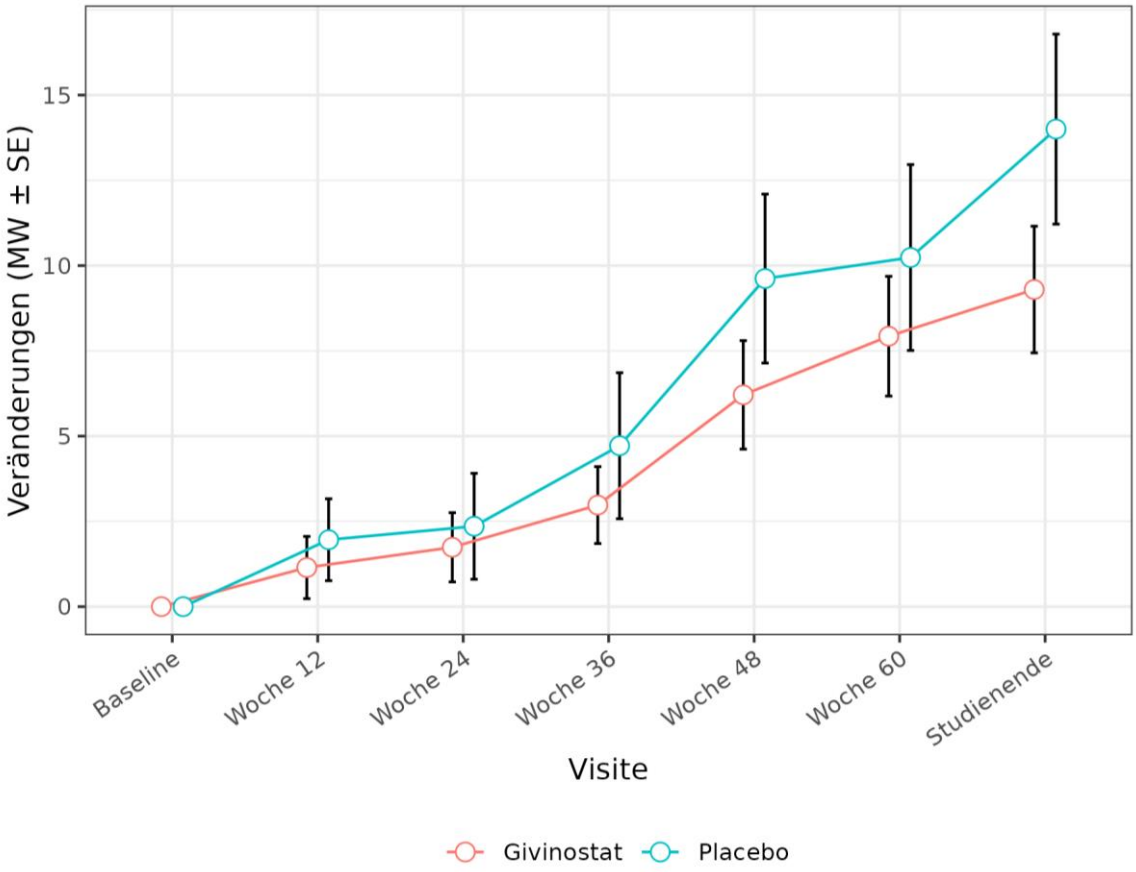
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

3.3.2. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



3.4. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72

3.4.1. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	0,19 (0,071)	0,19 (0,067)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	0,15 (0,088)	0,12 (0,079)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,00 [-0,011; 0,017] 0,6566 Hedges' g 0,07 [-0,238; 0,380]
MW (SD)	-0,00 (0,045)	-0,00 (0,043)	
LS MW (SE)	-0,00 (0,004)	-0,00 (0,006)	
95 %-KI	[-0,009; 0,007]	[-0,015; 0,007]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,02 [0,002; 0,037] 0,0260 Hedges' g 0,36 [0,046; 0,669]
MW (SD)	-0,01 (0,055)	-0,03 (0,058)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,005)	-0,03 (0,007)	
95 %-KI	[-0,017; 0,003]	[-0,040; -0,013]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,01 [-0,010; 0,023]
MW (SD)	-0,02 (0,058)	-0,03 (0,055)	

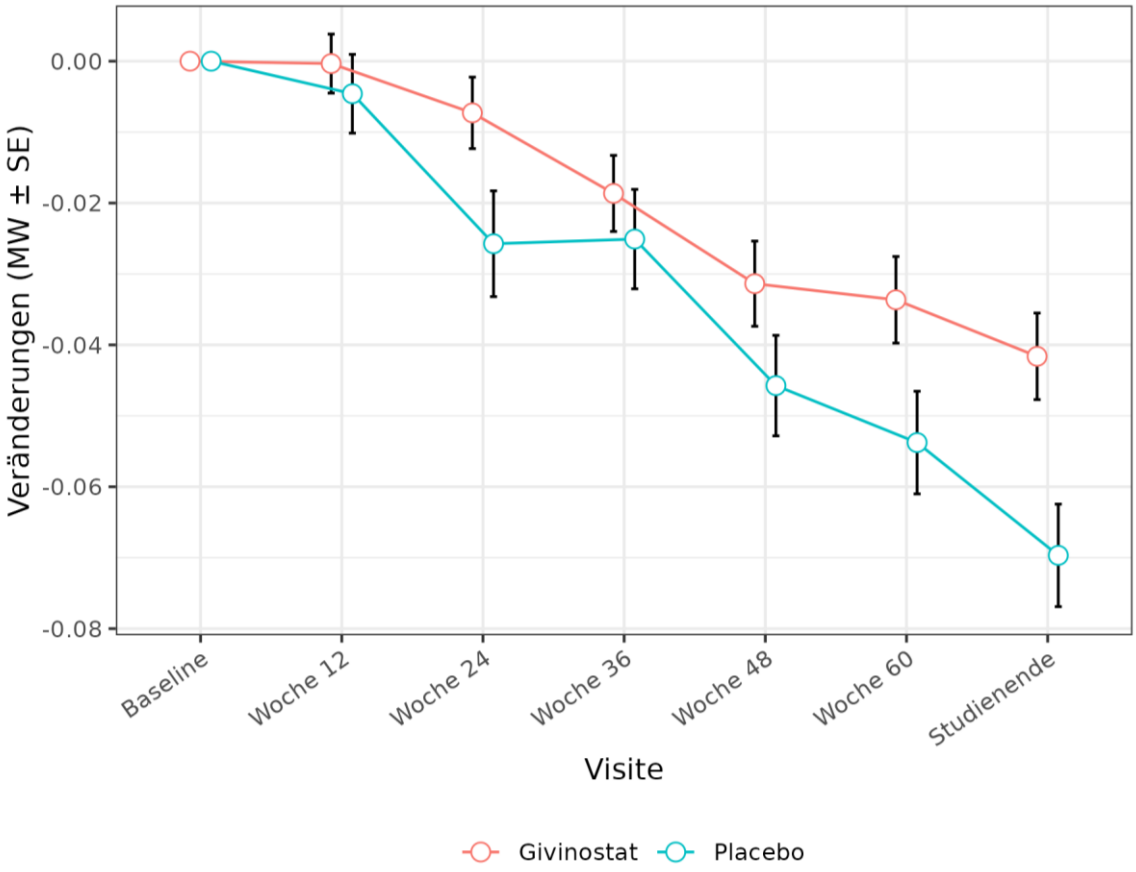
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,02 (0,005)	-0,03 (0,007)	0,4228
95 %-KI	[-0,028; -0,009]	[-0,039; -0,012]	Hedges' g 0,13 [-0,181; 0,437]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,01 [-0,009; 0,029] 0,2892
MW (SD)	-0,03 (0,065)	-0,05 (0,055)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,005)	-0,04 (0,008)	
95 %-KI	[-0,044; -0,022]	[-0,058; -0,028]	Hedges' g 0,17 [-0,140; 0,480]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,02 [-0,001; 0,037] 0,0599
MW (SD)	-0,03 (0,066)	-0,05 (0,057)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,006)	-0,05 (0,008)	
95 %-KI	[-0,045; -0,023]	[-0,068; -0,037]	Hedges' g 0,30 [-0,009; 0,612]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,03 [0,006; 0,045] 0,0114
MW (SD)	-0,04 (0,066)	-0,07 (0,056)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,006)	-0,07 (0,008)	
95 %-KI	[-0,054; -0,031]	[-0,083; -0,052]	Hedges' g 0,41 [0,095; 0,719]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

3.4.2. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



3.4.3. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	0,19 (0,068)	0,19 (0,063)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	85/118 (72)	44/61 (72)	-
MW (SD)	0,18 (0,077)	0,15 (0,066)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,00 [-0,014; 0,017] 0,8510
MW (SD)	-0,00 (0,042)	-0,00 (0,042)	
LS MW (SE)	0,00 (0,005)	-0,00 (0,006)	
95 %-KI	[-0,008; 0,010]	[-0,013; 0,012]	Hedges' g 0,03 [-0,294; 0,356]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	101/118 (86)	55/61 (90)	LS MD 0,02 [0,002; 0,033] 0,0248
MW (SD)	-0,00 (0,045)	-0,02 (0,054)	
LS MW (SE)	-0,00 (0,005)	-0,02 (0,006)	
95 %-KI	[-0,012; 0,006]	[-0,034; -0,008]	Hedges' g 0,38 [0,049; 0,711]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	101/118 (86)	50/61 (82)	LS MD 0,01 [-0,006; 0,026] 0,2266
MW (SD)	-0,01 (0,049)	-0,02 (0,045)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,005)	-0,02 (0,007)	

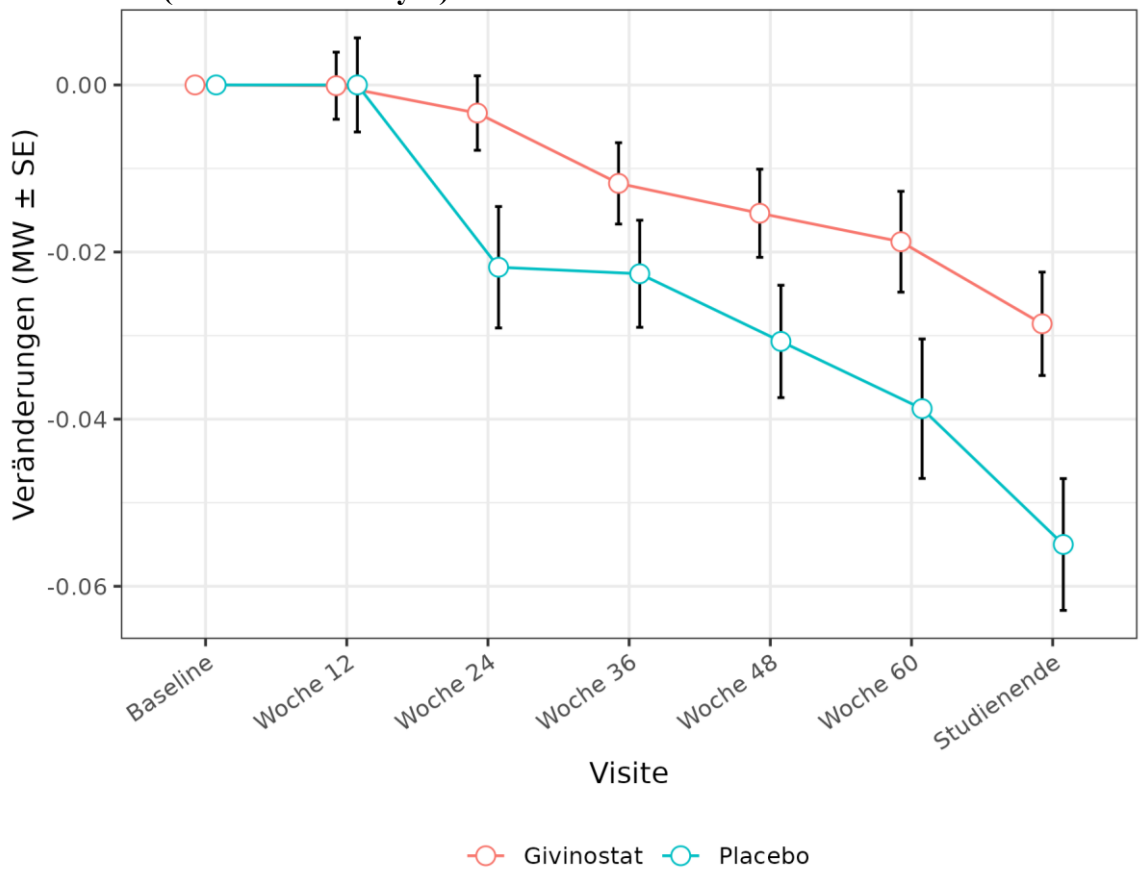
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,020; -0,002]	[-0,034; -0,008]	Hedges' g 0,21 [-0,130; 0,549]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	84/118 (71)	43/61 (70)	LS MD 0,01 [-0,002; 0,031] 0,0954 Hedges' g 0,31 [-0,056; 0,683]
MW (SD)	-0,02 (0,048)	-0,03 (0,044)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,005)	-0,03 (0,007)	
95 %-KI	[-0,029; -0,010]	[-0,047; -0,020]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	81/118 (69)	40/61 (66)	LS MD 0,02 [0,001; 0,035] 0,0358 Hedges' g 0,41 [0,024; 0,788]
MW (SD)	-0,02 (0,054)	-0,04 (0,053)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,005)	-0,04 (0,007)	
95 %-KI	[-0,033; -0,014]	[-0,055; -0,028]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	85/118 (72)	44/61 (72)	LS MD 0,03 [0,010; 0,043] 0,0018 Hedges' g 0,59 [0,214; 0,957]
MW (SD)	-0,03 (0,057)	-0,06 (0,052)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,005)	-0,06 (0,007)	
95 %-KI	[-0,044; -0,025]	[-0,074; -0,047]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

3.4.4. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



4. 10 Meter Walk Test (10 MWT)

4.1. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72

4.1.1. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	5,56 (1,337)	5,30 (1,031)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	6,96 (5,784)	8,66 (9,895)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,19 [-0,416; 0,043] 0,1100 Hedges' g -0,26 [-0,566; 0,055]
MW (SD)	-0,19 (0,950)	0,16 (0,644)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,067)	0,05 (0,094)	
95 %-KI	[-0,269; -0,005]	[-0,135; 0,235]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,18 [-0,478; 0,119] 0,2369 Hedges' g -0,19 [-0,499; 0,121]
MW (SD)	0,09 (1,081)	0,41 (0,744)	
LS MW (SE)	0,14 (0,087)	0,32 (0,122)	
95 %-KI	[-0,032; 0,311]	[0,079; 0,560]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,33 [-0,631; -0,035]
MW (SD)	0,16 (0,980)	0,67 (1,074)	

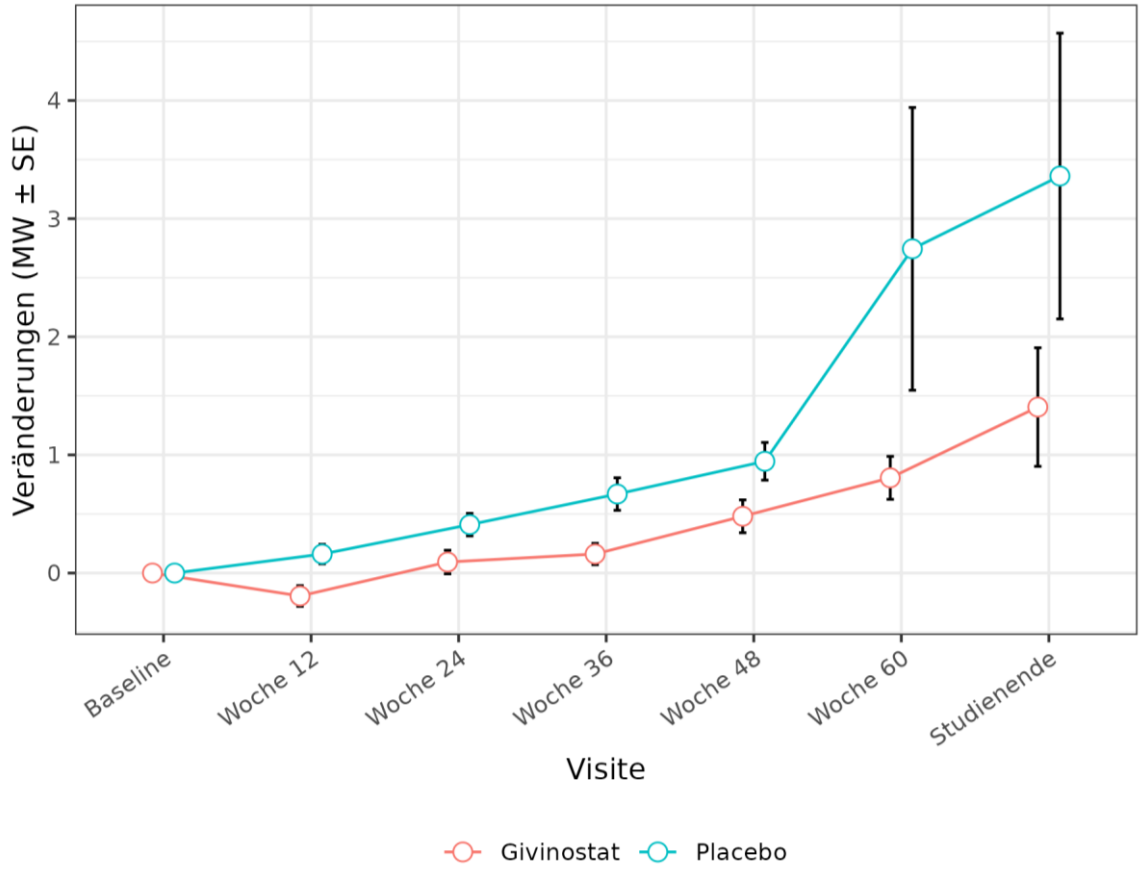
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	0,22 (0,087)	0,55 (0,122)	0,0288
95 %-KI	[0,049; 0,392]	[0,314; 0,794]	Hedges' g -0,35 [-0,662; -0,040]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD -0,20 [-0,609; 0,204] 0,3276
MW (SD)	0,48 (1,503)	0,95 (1,245)	
LS MW (SE)	0,57 (0,119)	0,77 (0,166)	
95 %-KI	[0,337; 0,805]	[0,446; 1,100]	Hedges' g -0,16 [-0,467; 0,153]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -1,82 [-3,624; -0,026] 0,0469
MW (SD)	0,81 (1,974)	2,74 (9,346)	
LS MW (SE)	0,84 (0,524)	2,67 (0,734)	
95 %-KI	[-0,189; 1,878]	[1,221; 4,119]	Hedges' g -0,32 [-0,629; -0,008]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -1,77 [-3,956; 0,420] 0,1125
MW (SD)	1,41 (5,453)	3,36 (9,448)	
LS MW (SE)	1,47 (0,637)	3,24 (0,892)	
95 %-KI	[0,212; 2,726]	[1,475; 4,999]	Hedges' g -0,25 [-0,564; 0,056]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

4.1.2. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



4.1.3. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	5,54 (1,330)	5,30 (1,031)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	104/118 (88)	55/61 (90)	-
MW (SD)	6,45 (3,207)	6,95 (2,931)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	110/118 (93)	58/61 (95)	LS MD -0,14 [-0,585; 0,312] 0,5500
MW (SD)	-0,15 (0,904)	0,15 (0,644)	
LS MW (SE)	-0,10 (0,133)	0,04 (0,184)	
95 %-KI	[-0,363; 0,160]	[-0,327; 0,397]	Hedges' g -0,10 [-0,416; 0,221]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD -0,13 [-0,579; 0,326] 0,5839
MW (SD)	0,14 (1,037)	0,40 (0,756)	
LS MW (SE)	0,15 (0,135)	0,28 (0,185)	
95 %-KI	[-0,110; 0,420]	[-0,083; 0,645]	Hedges' g -0,09 [-0,412; 0,232]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD -0,34 [-0,795; 0,117] 0,1450
MW (SD)	0,19 (0,933)	0,67 (1,127)	
LS MW (SE)	0,21 (0,135)	0,55 (0,188)	

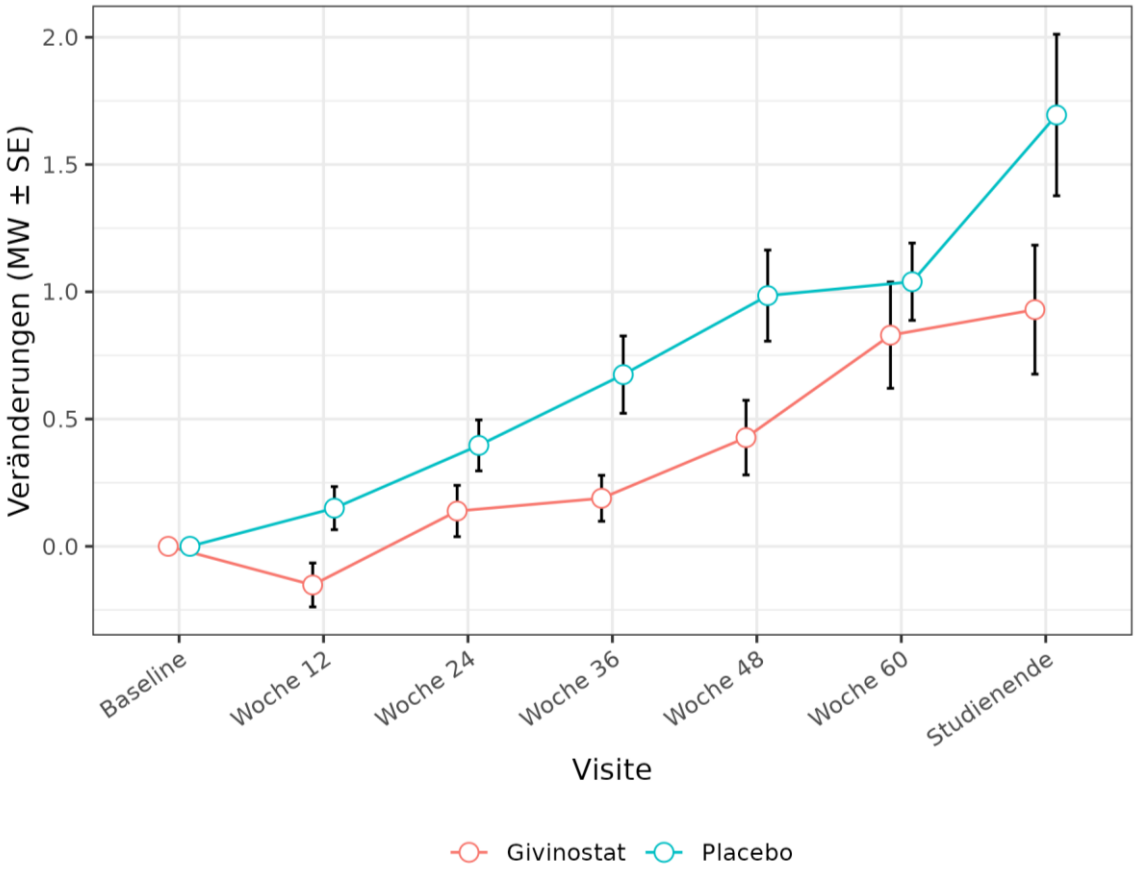
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,058; 0,471]	[0,177; 0,914]	Hedges' g -0,24 [-0,569; 0,084]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD -0,28 [-0,746; 0,188] 0,2408
MW (SD)	0,43 (1,437)	0,98 (1,303)	
LS MW (SE)	0,54 (0,140)	0,82 (0,190)	
95 %-KI	[0,266; 0,816]	[0,446; 1,194]	Hedges' g -0,20 [-0,538; 0,134]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	48/61 (79)	LS MD 0,04 [-0,433; 0,520] 0,8572
MW (SD)	0,83 (2,067)	1,04 (1,052)	
LS MW (SE)	0,93 (0,139)	0,89 (0,197)	
95 %-KI	[0,659; 1,205]	[0,501; 1,276]	Hedges' g 0,03 [-0,314; 0,377]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	104/118 (88)	55/61 (90)	LS MD -0,55 [-1,011; -0,095] 0,0181
MW (SD)	0,93 (2,583)	1,69 (2,353)	
LS MW (SE)	1,08 (0,136)	1,63 (0,188)	
95 %-KI	[0,812; 1,346]	[1,263; 2,000]	Hedges' g -0,40 [-0,726; -0,066]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

4.1.4. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



4.2. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

4.2.1. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,90 (0,424)	1,96 (0,368)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,72 (0,550)	1,56 (0,528)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,06 [-0,019; 0,133] 0,1385 Hedges' g 0,24 [-0,074; 0,546]
MW (SD)	0,06 (0,288)	-0,03 (0,238)	
LS MW (SE)	0,05 (0,022)	-0,01 (0,031)	
95 %-KI	[0,004; 0,091]	[-0,071; 0,051]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,06 [-0,029; 0,142] 0,1913 Hedges' g 0,21 [-0,102; 0,518]
MW (SD)	-0,01 (0,303)	-0,11 (0,257)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,025)	-0,08 (0,035)	
95 %-KI	[-0,076; 0,023]	[-0,152; -0,014]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,13 [0,044; 0,208]
MW (SD)	-0,03 (0,285)	-0,19 (0,273)	

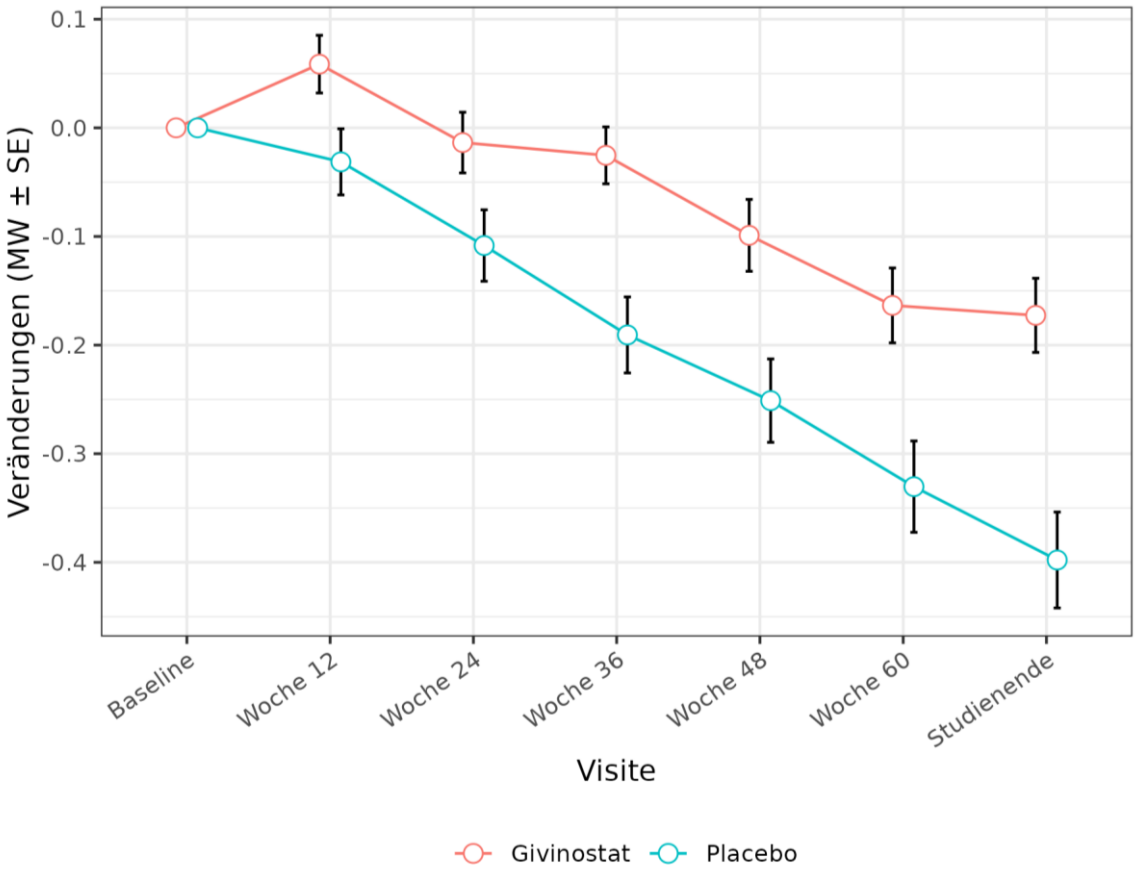
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,04 (0,024)	-0,16 (0,034)	0,0028
95 %-KI	[-0,086; 0,009]	[-0,231; -0,099]	Hedges' g 0,48 [0,168; 0,794]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,09 [-0,004; 0,188] 0,0598
MW (SD)	-0,10 (0,358)	-0,25 (0,300)	
LS MW (SE)	-0,12 (0,028)	-0,21 (0,039)	
95 %-KI	[-0,175; -0,064]	[-0,289; -0,134]	Hedges' g 0,30 [-0,010; 0,612]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,12 [0,016; 0,226] 0,0246
MW (SD)	-0,16 (0,374)	-0,33 (0,328)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,031)	-0,30 (0,043)	
95 %-KI	[-0,240; -0,119]	[-0,385; -0,215]	Hedges' g 0,36 [0,048; 0,671]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,18 [0,074; 0,284] 0,0009
MW (SD)	-0,17 (0,371)	-0,40 (0,345)	
LS MW (SE)	-0,19 (0,031)	-0,37 (0,043)	
95 %-KI	[-0,249; -0,128]	[-0,452; -0,283]	Hedges' g 0,53 [0,221; 0,849]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

4.2.2. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



4.2.3. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,90 (0,422)	1,96 (0,368)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	104/118 (88)	55/61 (90)	-
MW (SD)	1,77 (0,550)	1,61 (0,484)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	110/118 (93)	58/61 (95)	LS MD 0,04 [-0,048; 0,129] 0,3661
MW (SD)	0,05 (0,275)	-0,02 (0,235)	
LS MW (SE)	0,04 (0,026)	0,00 (0,036)	
95 %-KI	[-0,010; 0,093]	[-0,070; 0,072]	Hedges' g 0,15 [-0,171; 0,466]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD 0,06 [-0,028; 0,150] 0,1815
MW (SD)	-0,01 (0,285)	-0,10 (0,255)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,027)	-0,08 (0,037)	
95 %-KI	[-0,073; 0,031]	[-0,154; -0,010]	Hedges' g 0,22 [-0,102; 0,543]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,13 [0,045; 0,224] 0,0034
MW (SD)	-0,02 (0,264)	-0,19 (0,283)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,026)	-0,16 (0,037)	

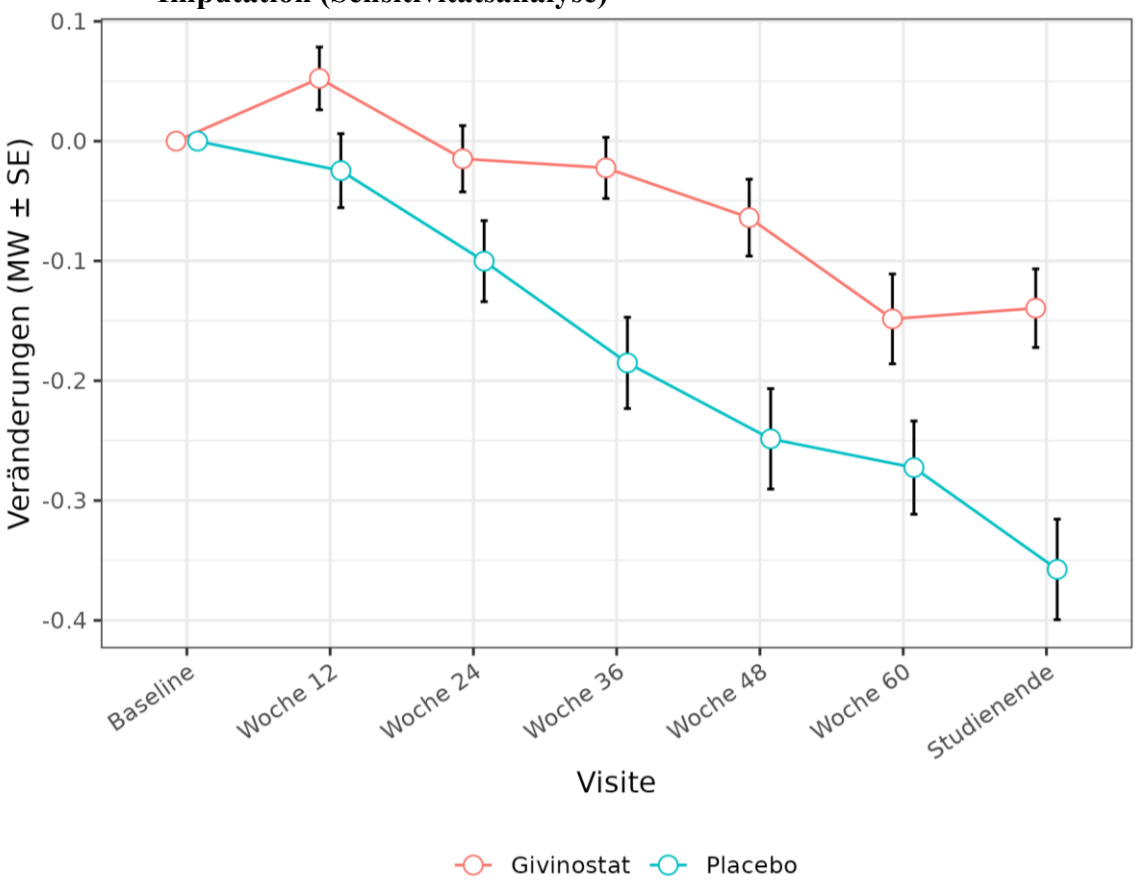
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,080; 0,024]	[-0,235; -0,090]	Hedges' g 0,49 [0,160; 0,819]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,12 [0,026; 0,209] 0,0118
MW (SD)	-0,06 (0,314)	-0,25 (0,305)	
LS MW (SE)	-0,09 (0,027)	-0,21 (0,037)	
95 %-KI	[-0,145; -0,038]	[-0,283; -0,136]	Hedges' g 0,44 [0,096; 0,774]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	48/61 (79)	LS MD 0,07 [-0,027; 0,158] 0,1655
MW (SD)	-0,15 (0,371)	-0,27 (0,269)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,027)	-0,24 (0,038)	
95 %-KI	[-0,229; -0,122]	[-0,316; -0,166]	Hedges' g 0,24 [-0,103; 0,590]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	104/118 (88)	55/61 (90)	LS MD 0,17 [0,081; 0,260] 0,0002
MW (SD)	-0,14 (0,334)	-0,36 (0,311)	
LS MW (SE)	-0,17 (0,027)	-0,35 (0,037)	
95 %-KI	[-0,227; -0,122]	[-0,418; -0,273]	Hedges' g 0,62 [0,289; 0,957]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

4.2.4. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



5. 6 Minutes Walk Test (6MWT)

5.1. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72

5.1.1. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	398,27 (70,934)	393,72 (61,435)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	349,45 (97,003)	330,96 (107,103)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 4,29 [-6,670; 15,260] 0,4405 Hedges' g 0,12 [-0,186; 0,432]
MW (SD)	-3,72 (40,005)	-6,58 (32,113)	
LS MW (SE)	-3,23 (3,191)	-7,52 (4,473)	
95 %-KI	[-9,529; 3,070]	[-16,354; 1,305]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 5,20 [-8,757; 19,159] 0,4630 Hedges' g 0,12 [-0,192; 0,426]
MW (SD)	-12,42 (55,302)	-11,56 (37,735)	
LS MW (SE)	-10,36 (4,062)	-15,56 (5,694)	
95 %-KI	[-18,374; -2,336]	[-26,796; -4,315]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	-17,75 (51,828)	-17,24 (41,058)	LS MD 2,38 [-11,679; 16,436] 0,7388
LS MW (SE)	-16,77 (4,091)	-19,15 (5,734)	
95 %-KI	[-24,844; -8,692]	[-30,466; -7,826]	Hedges' g 0,05 [-0,256; 0,362]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 10,39 [-4,007; 24,790] 0,1561
MW (SD)	-20,03 (50,869)	-29,85 (46,749)	
LS MW (SE)	-19,83 (4,198)	-30,23 (5,861)	
95 %-KI	[-28,121; -11,547]	[-41,797; -18,654]	Hedges' g 0,23 [-0,083; 0,538]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 24,91 [3,123; 46,707] 0,0253
MW (SD)	-37,25 (66,439)	-59,12 (83,895)	
LS MW (SE)	-36,21 (6,342)	-61,13 (8,890)	
95 %-KI	[-48,730; -23,691]	[-78,674; -43,577]	Hedges' g 0,36 [0,048; 0,671]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 13,86 [-7,352; 35,081] 0,1988
MW (SD)	-48,82 (65,864)	-62,76 (83,225)	
LS MW (SE)	-48,84 (6,174)	-62,71 (8,655)	
95 %-KI	[-61,032; -36,655]	[-79,793; -45,623]	Hedges' g 0,21 [-0,105; 0,515]

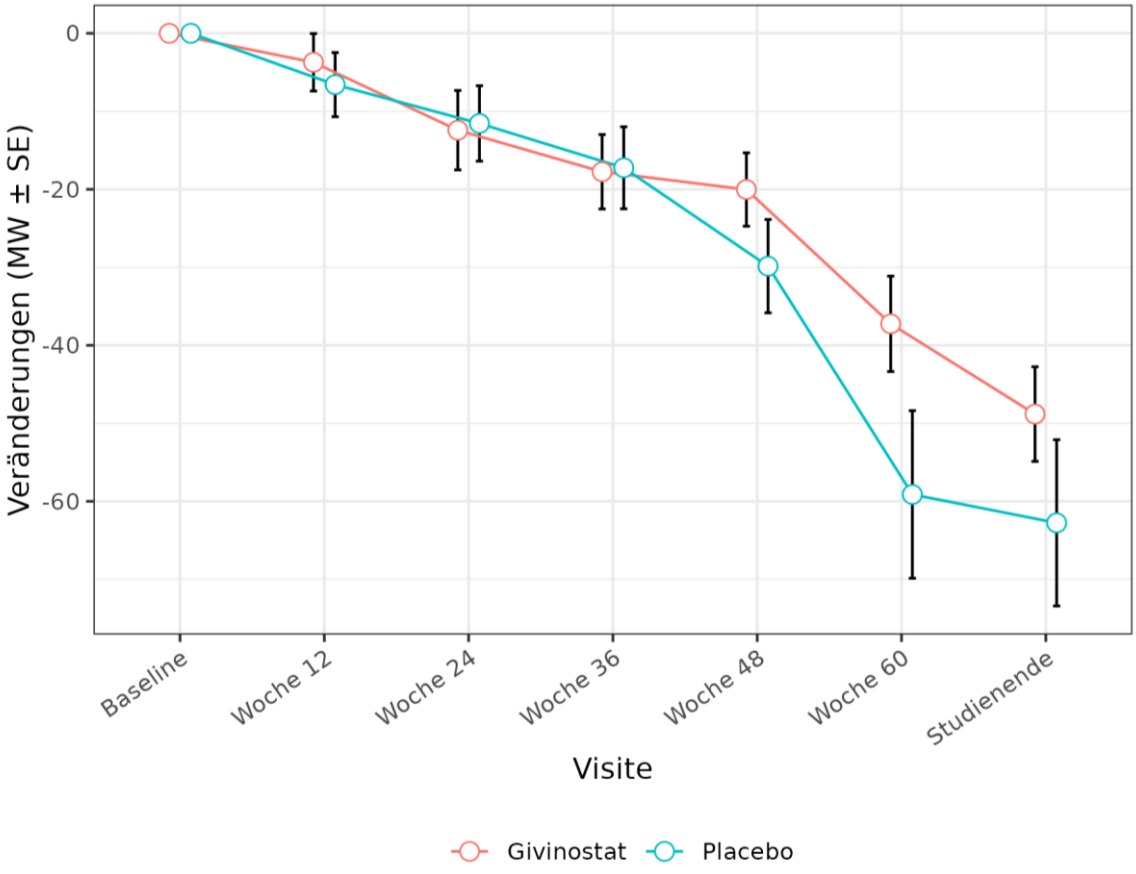
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

5.1.2. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



5.2. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72

5.2.1. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	398,87 (70,928)	393,72 (61,435)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	101/118 (86)	54/61 (89)	-
MW (SD)	355,76 (96,220)	340,43 (93,093)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	57/61 (93)	LS MD 2,16 [-12,840; 17,153] 0,7776
MW (SD)	-3,14 (36,944)	-4,11 (30,893)	
LS MW (SE)	-2,74 (4,417)	-4,89 (6,170)	
95 %-KI	[-11,418; 5,942]	[-17,019; 7,229]	Hedges' g 0,05 [-0,273; 0,366]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	105/118 (89)	57/61 (93)	LS MD 3,75 [-11,351; 18,846] 0,6259
MW (SD)	-11,66 (48,714)	-12,26 (37,156)	
LS MW (SE)	-12,08 (4,501)	-15,82 (6,175)	
95 %-KI	[-20,920; -3,230]	[-27,957; -3,689]	Hedges' g 0,08 [-0,242; 0,403]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	105/118 (89)	55/61 (90)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	-15,99 (44,361)	-17,96 (38,596)	LS MD 1,89 [-13,332; 17,105] 0,8077 Hedges' g 0,04 [-0,286; 0,367]
LS MW (SE)	-16,34 (4,504)	-18,22 (6,249)	
95 %-KI	[-25,187; -7,486]	[-30,501; -5,945]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	93/118 (79)	52/61 (85)	LS MD 12,06 [-3,583; 27,698] 0,1305 Hedges' g 0,26 [-0,077; 0,604]
MW (SD)	-20,75 (42,008)	-36,35 (44,988)	
LS MW (SE)	-22,68 (4,696)	-34,74 (6,366)	
95 %-KI	[-31,906; -13,456]	[-47,245; -22,232]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	97/118 (82)	48/61 (79)	LS MD 4,39 [-11,453; 20,226] 0,5866 Hedges' g 0,10 [-0,250; 0,442]
MW (SD)	-41,25 (64,501)	-45,90 (63,136)	
LS MW (SE)	-42,61 (4,628)	-46,99 (6,541)	
95 %-KI	[-51,699; -33,516]	[-59,843; -34,146]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	101/118 (86)	54/61 (89)	LS MD 14,54 [-0,820; 29,906] 0,0635 Hedges' g 0,31 [-0,018; 0,647]
MW (SD)	-46,49 (59,644)	-58,59 (58,357)	
LS MW (SE)	-47,83 (4,566)	-62,37 (6,286)	
95 %-KI	[-56,802; -38,859]	[-74,724; -50,023]	

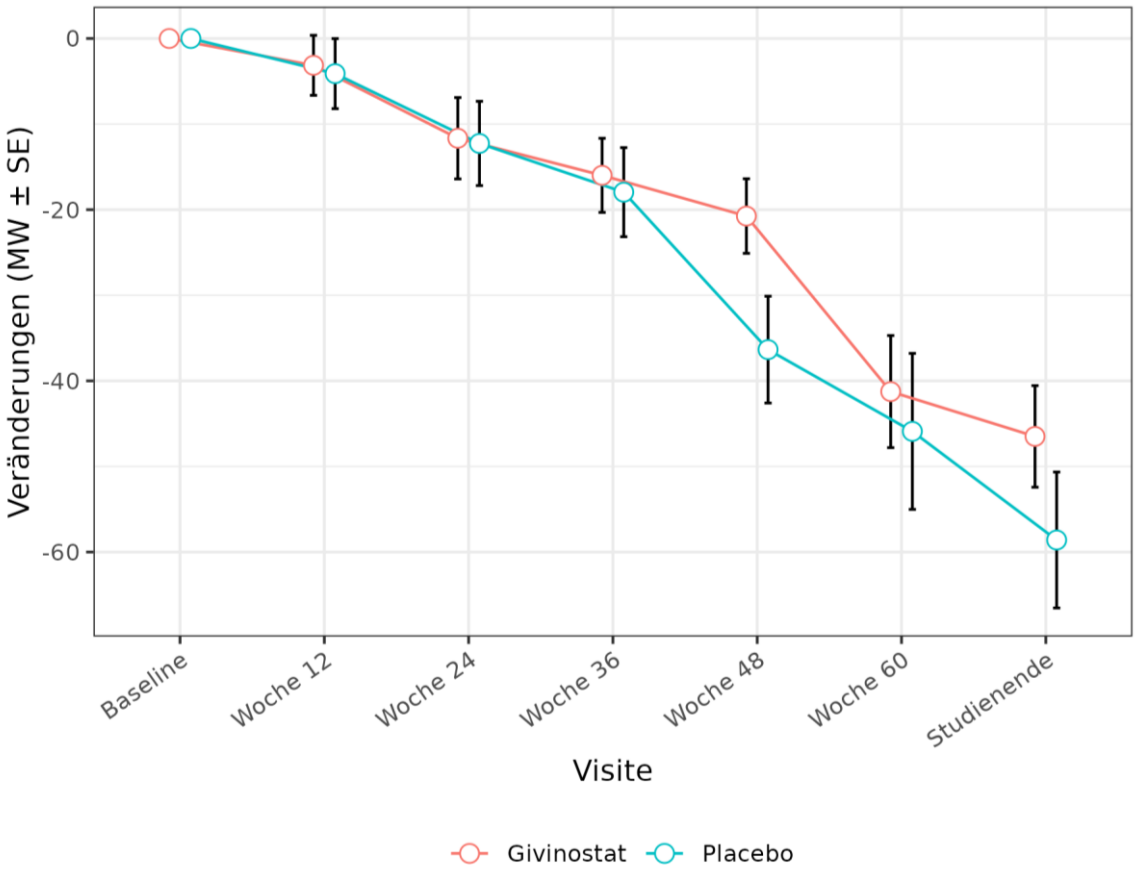
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

5.2.2. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



5.3. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)

5.3.1. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)			
Baseline			
n/N (%)	90/118 (76)	42/61 (69)	-

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	394,08 (71,431)	395,74 (63,618)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	90/118 (76)	42/61 (69)	-
MW (SD)	347,34 (97,530)	332,25 (102,355)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	90/118 (76)	42/61 (69)	LS MD 8,22 [-5,010; 21,450] 0,2211 Hedges' g 0,23 [-0,137; 0,598]
MW (SD)	-2,09 (41,862)	-11,07 (29,885)	
LS MW (SE)	-2,33 (3,733)	-10,55 (5,493)	
95 %-KI	[-9,720; 5,060]	[-21,424; 0,324]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	90/118 (76)	42/61 (69)	LS MD 6,82 [-10,207; 23,840] 0,4295 Hedges' g 0,15 [-0,218; 0,515]
MW (SD)	-10,47 (55,320)	-15,94 (35,992)	
LS MW (SE)	-10,05 (4,803)	-16,86 (7,068)	
95 %-KI	[-19,554; -0,537]	[-30,855; -2,869]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	90/118 (76)	42/61 (69)	LS MD 2,86 [-14,008; 19,734] 0,7375 Hedges' g 0,06 [-0,303; 0,429]
MW (SD)	-16,19 (50,837)	-18,71 (38,742)	
LS MW (SE)	-16,08 (4,760)	-18,94 (7,005)	
95 %-KI	[-25,504; -6,658]	[-32,811; -5,076]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	89/118 (75)	42/61 (69)	LS MD 8,42 [-9,446; 26,291]
MW (SD)	-20,16 (53,434)	-27,61 (46,754)	

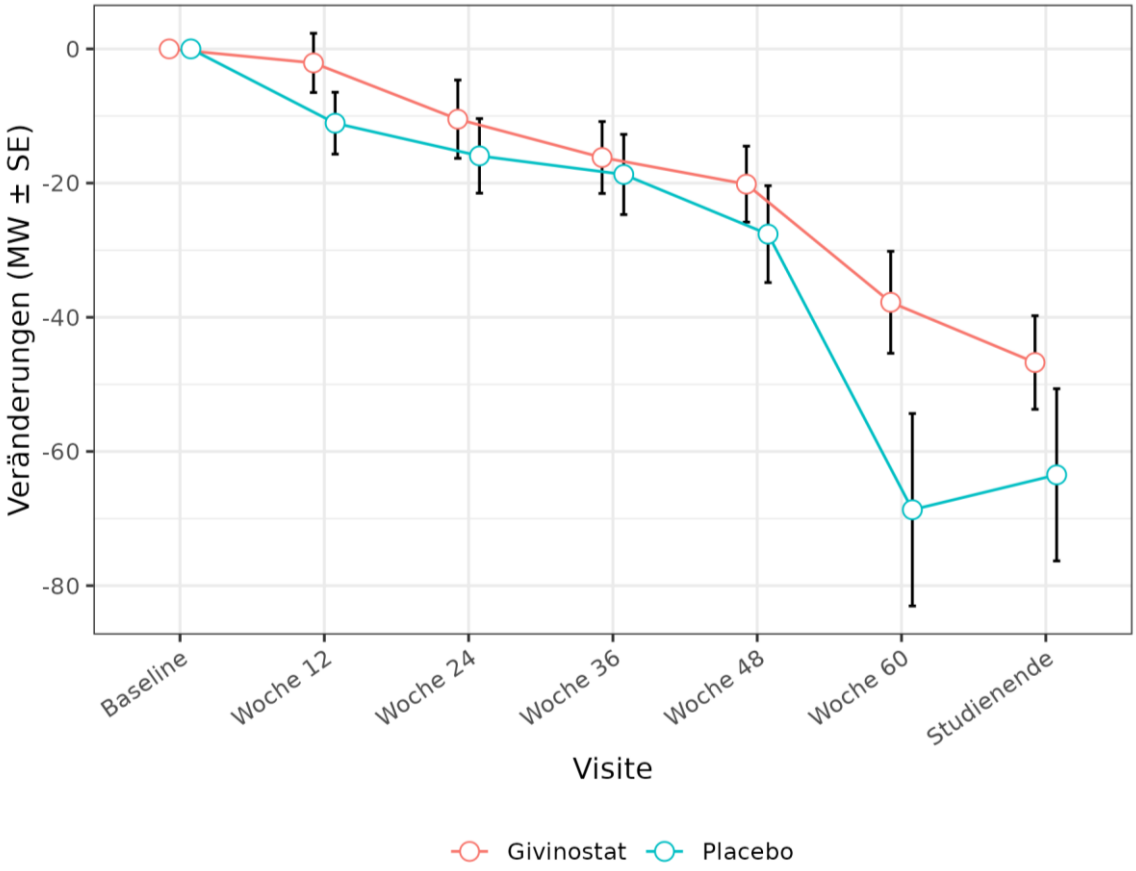
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-19,85 (5,056)	-28,27 (7,402)	0,3526
95 %-KI	[-29,854; -9,836]	[-42,922; -13,614]	Hedges' g 0,18 [-0,192; 0,543]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	90/118 (76)	42/61 (69)	LS MD 31,58 [3,011; 60,142] 0,0306
MW (SD)	-37,77 (72,089)	-68,69 (92,949)	
LS MW (SE)	-37,56 (8,060)	-69,13 (11,861)	
95 %-KI	[-53,514; -21,603]	[-92,615; -45,655]	Hedges' g 0,41 [0,040; 0,780]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	90/118 (76)	42/61 (69)	LS MD 16,60 [-9,698; 42,899] 0,2138
MW (SD)	-46,74 (66,134)	-63,48 (83,180)	
LS MW (SE)	-46,79 (7,420)	-63,39 (10,920)	
95 %-KI	[-61,475; -32,097]	[-85,003; -41,770]	Hedges' g 0,23 [-0,133; 0,601]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

5.3.2. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



5.4. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)

5.4.1. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)			
Baseline			

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	-
MW (SD)	397,13 (71,877)	390,36 (61,494)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	-
MW (SD)	348,89 (99,256)	325,79 (108,514)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 5,79 [-5,575; 17,146] 0,3160 Hedges' g 0,17 [-0,154; 0,484]
MW (SD)	-3,21 (40,310)	-7,36 (32,489)	
LS MW (SE)	-2,66 (3,287)	-8,44 (4,645)	
95 %-KI	[-9,150; 3,836]	[-17,616; 0,731]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 6,38 [-8,101; 20,852] 0,3857 Hedges' g 0,14 [-0,176; 0,462]
MW (SD)	-12,29 (56,170)	-12,41 (37,701)	
LS MW (SE)	-10,18 (4,189)	-16,55 (5,919)	
95 %-KI	[-18,452; -1,905]	[-28,244; -4,864]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 2,04 [-12,795; 16,865] 0,7867 Hedges' g 0,04 [-0,274; 0,363]
MW (SD)	-17,79 (53,018)	-16,96 (40,748)	
LS MW (SE)	-16,82 (4,292)	-18,86 (6,064)	
95 %-KI	[-25,301; -8,349]	[-30,835; -6,884]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	111/118 (94)	57/61 (93)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	-19,88 (51,088)	-28,97 (48,137)	LS MD 9,93 [-5,024; 24,882] 0,1916
LS MW (SE)	-19,59 (4,336)	-29,52 (6,101)	
95 %-KI	[-28,158; -11,029]	[-41,573; -17,472]	Hedges' g 0,22 [-0,104; 0,536]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 26,92 [3,975; 49,865] 0,0218
MW (SD)	-37,43 (67,395)	-60,84 (86,331)	
LS MW (SE)	-36,24 (6,640)	-63,16 (9,382)	
95 %-KI	[-49,356; -23,129]	[-81,691; -44,634]	Hedges' g 0,38 [0,059; 0,702]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 15,77 [-6,567; 38,114] 0,1651
MW (SD)	-48,23 (67,010)	-64,57 (85,476)	
LS MW (SE)	-48,42 (6,465)	-64,20 (9,134)	
95 %-KI	[-61,192; -35,656]	[-82,238; -46,157]	Hedges' g 0,23 [-0,091; 0,549]

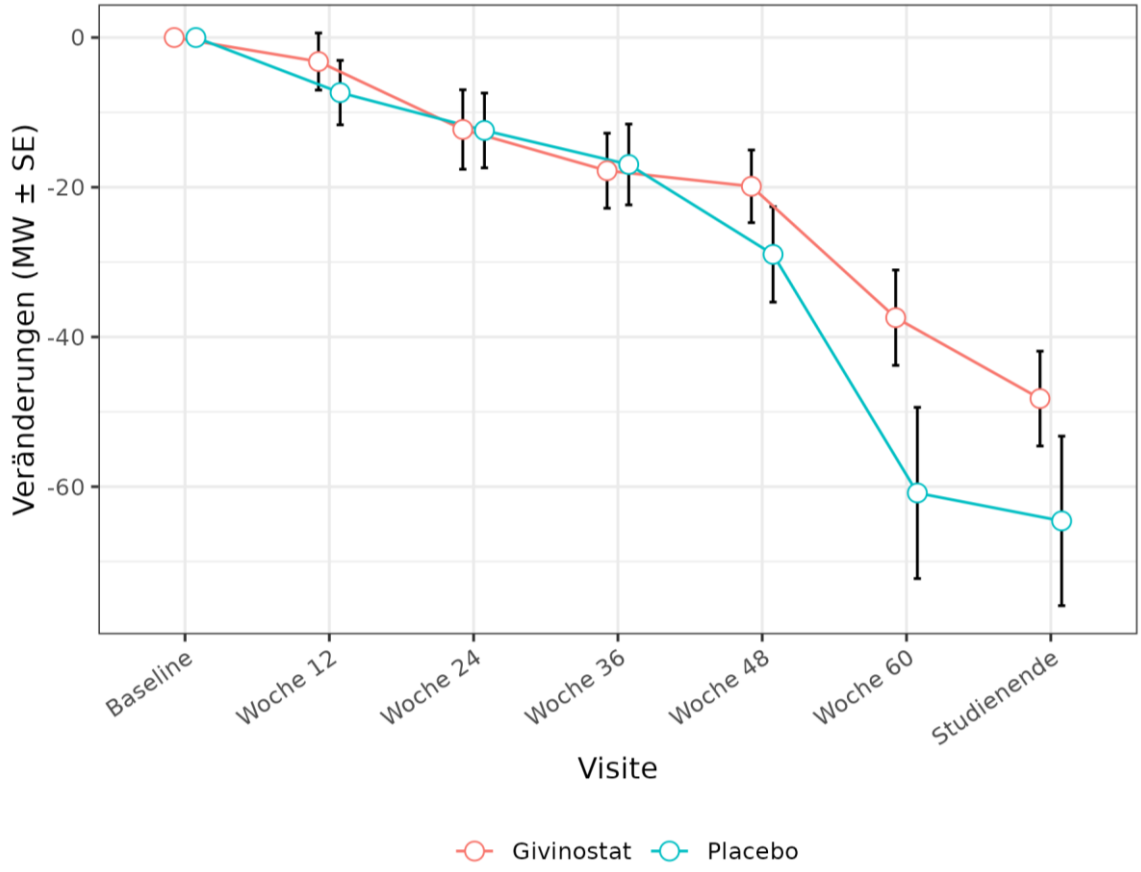
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

5.4.2. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



6. PODCI

6.1. Standardisierte Werte für die Gesamtfunktionsskala des PODCI als Veränderung von Baseline zu Woche 72

6.1.1. Standardisierte Werte für die Gesamtfunktionsskala des PODCI als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Standardisierte Werte für die Gesamtfunktionsskala des PODCI als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	77,08 (12,278)	76,26 (12,998)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	72,26 (14,681)	68,89 (14,814)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,02 [-3,038; 3,086] 0,9876 Hedges' g 0,00 [-0,307; 0,312]
MW (SD)	-3,23 (10,450)	-3,13 (10,558)	
LS MW (SE)	-3,19 (0,904)	-3,21 (1,254)	
95 %-KI	[-4,969; -1,402]	[-5,686; -0,734]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 2,73 [-0,690; 6,152] 0,1169 Hedges' g 0,25 [-0,062; 0,559]
MW (SD)	-4,82 (11,880)	-7,36 (12,059)	
LS MW (SE)	-4,76 (1,007)	-7,49 (1,404)	
95 %-KI	[-6,747; -2,770]	[-10,261; -4,718]	

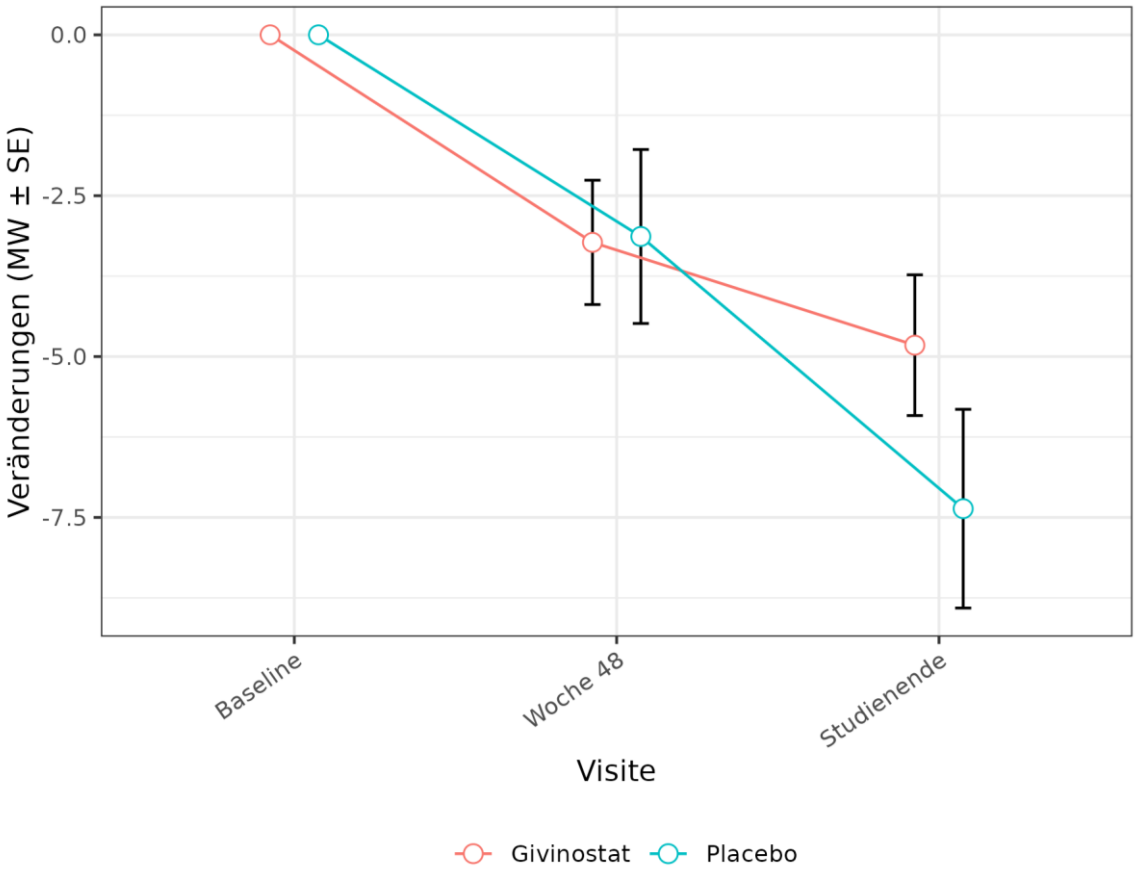
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

6.1.2. Standardisierte Werte für die Gesamtfunktionsskala des PODCI als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



6.1.3. Standardisierte Werte für die Gesamtfunktionsskala des PODCI als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

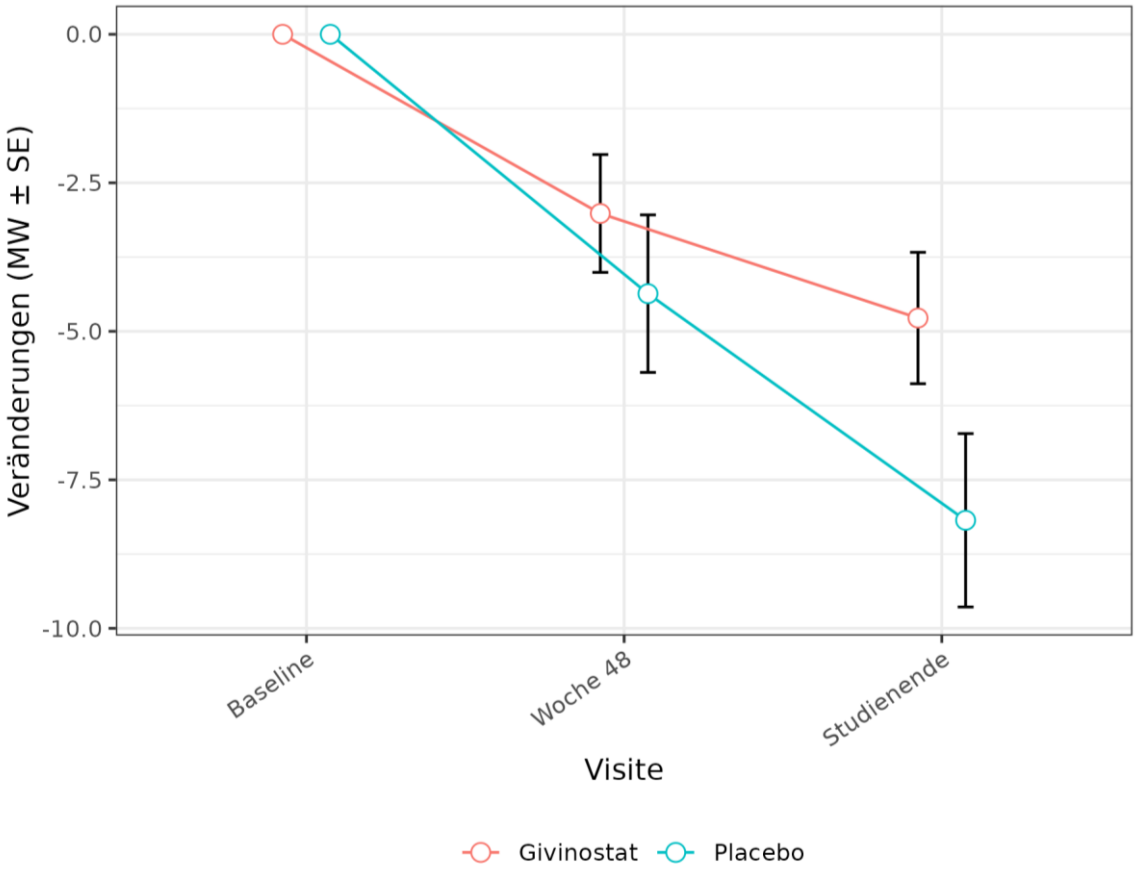
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Standardisierte Werte für die Gesamtfunktionsskala des PODCI als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	108/118 (92)	59/61 (97)	-
MW (SD)	77,18 (12,034)	76,67 (12,988)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	108/118 (92)	57/61 (93)	-
MW (SD)	72,22 (15,261)	68,70 (15,312)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	52/61 (85)	LS MD 0,68 [-2,712; 4,074] 0,6930
MW (SD)	-3,02 (9,720)	-4,37 (9,562)	
LS MW (SE)	-3,24 (1,017)	-3,92 (1,382)	
95 %-KI	[-5,242; -1,234]	[-6,641; -1,196]	Hedges' g 0,07 [-0,270; 0,406]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	105/118 (89)	57/61 (93)	LS MD 3,17 [-0,116; 6,460] 0,0586
MW (SD)	-4,78 (11,331)	-8,18 (11,018)	
LS MW (SE)	-4,93 (0,986)	-8,10 (1,340)	
95 %-KI	[-6,876; -2,990]	[-10,745; -5,465]	Hedges' g 0,31 [-0,012; 0,637]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

6.1.4. Standardisierte Werte für die Gesamtfunktionsskala des PODCI als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



6.2. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Funktion der oberen Extremitäten / körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72

6.2.1. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Funktion der oberen Extremitäten / körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Funktion der oberen Extremitäten / körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	83,28 (12,276)	81,94 (13,430)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	81,49 (13,648)	79,21 (14,836)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,78 [-2,347; 3,917] 0,6215 Hedges' g 0,08 [-0,232; 0,388]
MW (SD)	-0,58 (10,754)	-0,80 (10,811)	
LS MW (SE)	-0,39 (0,924)	-1,17 (1,283)	
95 %-KI	[-2,211; 1,436]	[-3,705; 1,360]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 1,72 [-1,768; 5,216] 0,3313 Hedges' g 0,15 [-0,156; 0,463]
MW (SD)	-1,79 (11,797)	-2,73 (13,053)	
LS MW (SE)	-1,52 (1,028)	-3,25 (1,433)	
95 %-KI	[-3,551; 0,507]	[-6,074; -0,417]	

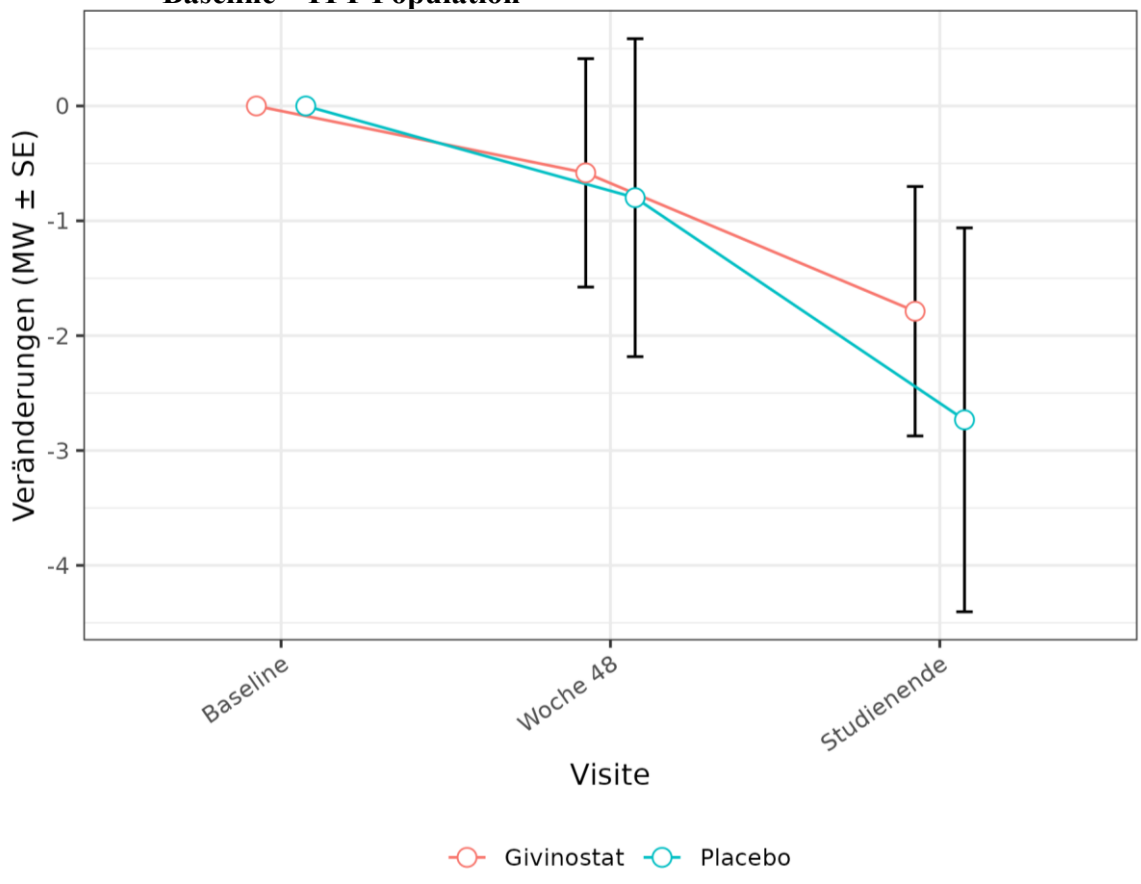
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

6.2.2. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Funktion der oberen Extremitäten / körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



6.2.3. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Funktion der oberen Extremitäten / körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Funktion der oberen Extremitäten / körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	108/118 (92)	59/61 (97)	-
MW (SD)	83,35 (12,275)	82,60 (13,134)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	108/118 (92)	58/61 (95)	-
MW (SD)	81,42 (14,199)	79,19 (15,198)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 1,16 [-2,406; 4,729] 0,5222 Hedges' g 0,11 [-0,226; 0,445]
MW (SD)	-0,51 (10,301)	-1,18 (9,943)	
LS MW (SE)	-0,35 (1,076)	-1,51 (1,450)	
95 %-KI	[-2,469; 1,766]	[-4,368; 1,343]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	105/118 (89)	58/61 (95)	LS MD 2,33 [-1,104; 5,763] 0,1828 Hedges' g 0,22 [-0,103; 0,540]
MW (SD)	-1,67 (11,711)	-3,83 (12,419)	
LS MW (SE)	-1,65 (1,035)	-3,98 (1,397)	
95 %-KI	[-3,691; 0,386]	[-6,733; -1,231]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

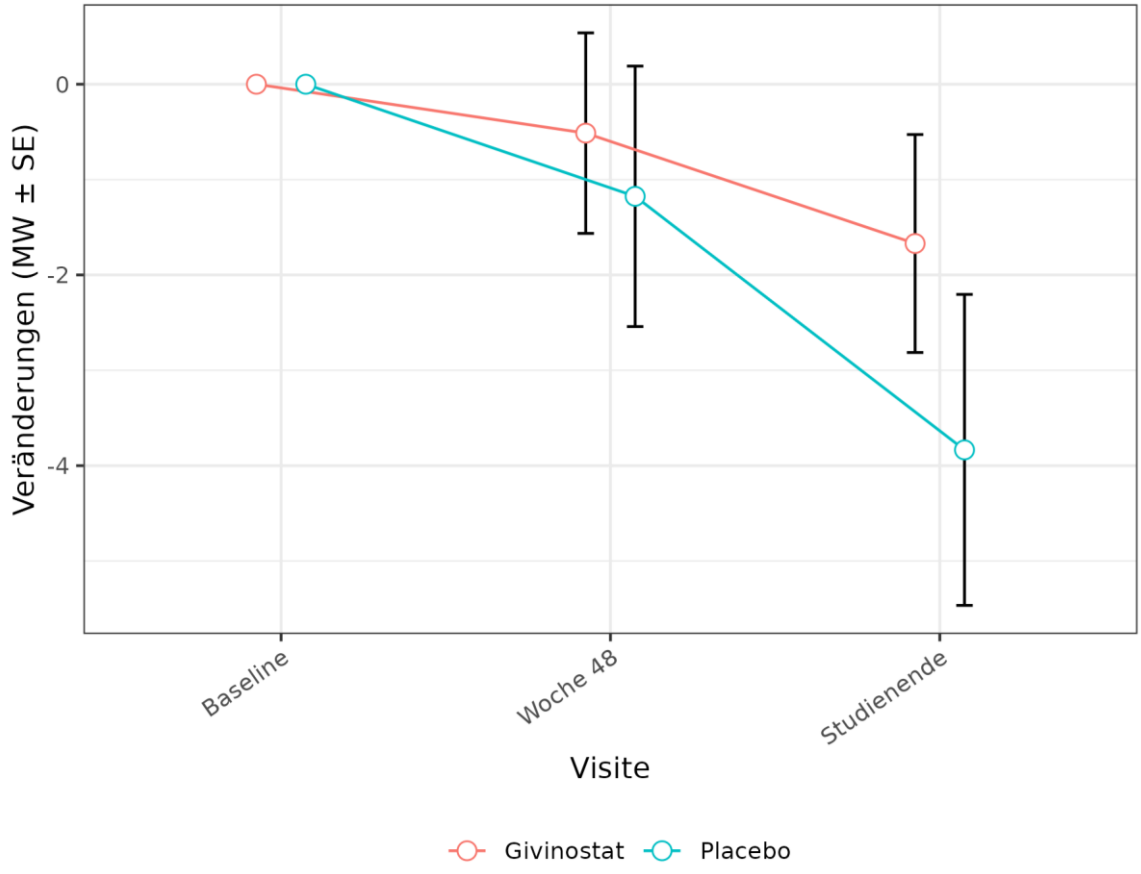
"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

6.2.4. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Funktion der oberen Extremitäten / körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



6.3. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Transfer/Basismobilität" als Veränderung von Baseline zu Woche 72

6.3.1. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Transfer/Basismobilität" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

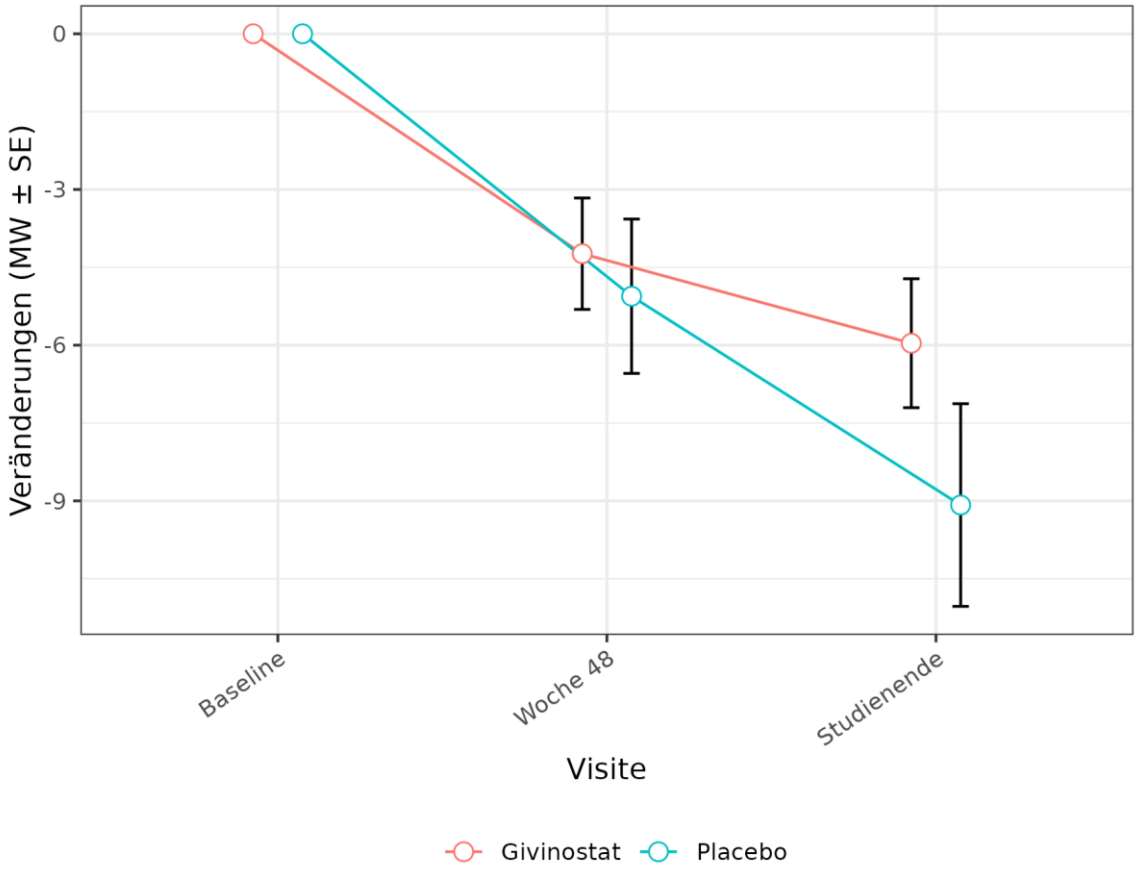
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Transfer/Basismobilität" als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	85,82 (11,962)	85,28 (12,084)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	79,85 (16,292)	76,20 (16,285)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,77 [-2,525; 4,056] 0,6466
MW (SD)	-4,24 (11,614)	-5,06 (11,614)	
LS MW (SE)	-4,26 (0,971)	-5,02 (1,348)	
95 %-KI	[-6,172; -2,339]	[-7,682; -2,361]	Hedges' g 0,07 [-0,237; 0,382]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 3,12 [-1,031; 7,261] 0,1399
MW (SD)	-5,96 (13,493)	-9,08 (15,248)	
LS MW (SE)	-5,96 (1,221)	-9,08 (1,702)	
95 %-KI	[-8,374; -3,553]	[-12,438; -5,720]	Hedges' g 0,23 [-0,076; 0,544]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.			
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

6.3.2. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Transfer/Basismobilität" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



6.3.3. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Transfer/Basismobilität" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Transfer/Basismobilität" als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	108/118 (92)	59/61 (97)	-
MW (SD)	86,00 (11,605)	85,46 (12,190)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	108/118 (92)	58/61 (95)	-
MW (SD)	79,83 (16,953)	76,05 (16,691)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,42 [-3,525; 4,373] 0,8325
MW (SD)	-4,25 (10,886)	-5,38 (11,979)	
LS MW (SE)	-4,56 (1,188)	-4,99 (1,605)	
95 %-KI	[-6,906; -2,222]	[-8,150; -1,826]	Hedges' g 0,04 [-0,299; 0,372]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	105/118 (89)	58/61 (95)	LS MD 3,77 [-0,083; 7,616] 0,0551
MW (SD)	-5,96 (12,908)	-10,16 (14,312)	
LS MW (SE)	-6,10 (1,158)	-9,86 (1,565)	
95 %-KI	[-8,380; -3,815]	[-12,949; -6,779]	Hedges' g 0,32 [-0,007; 0,638]

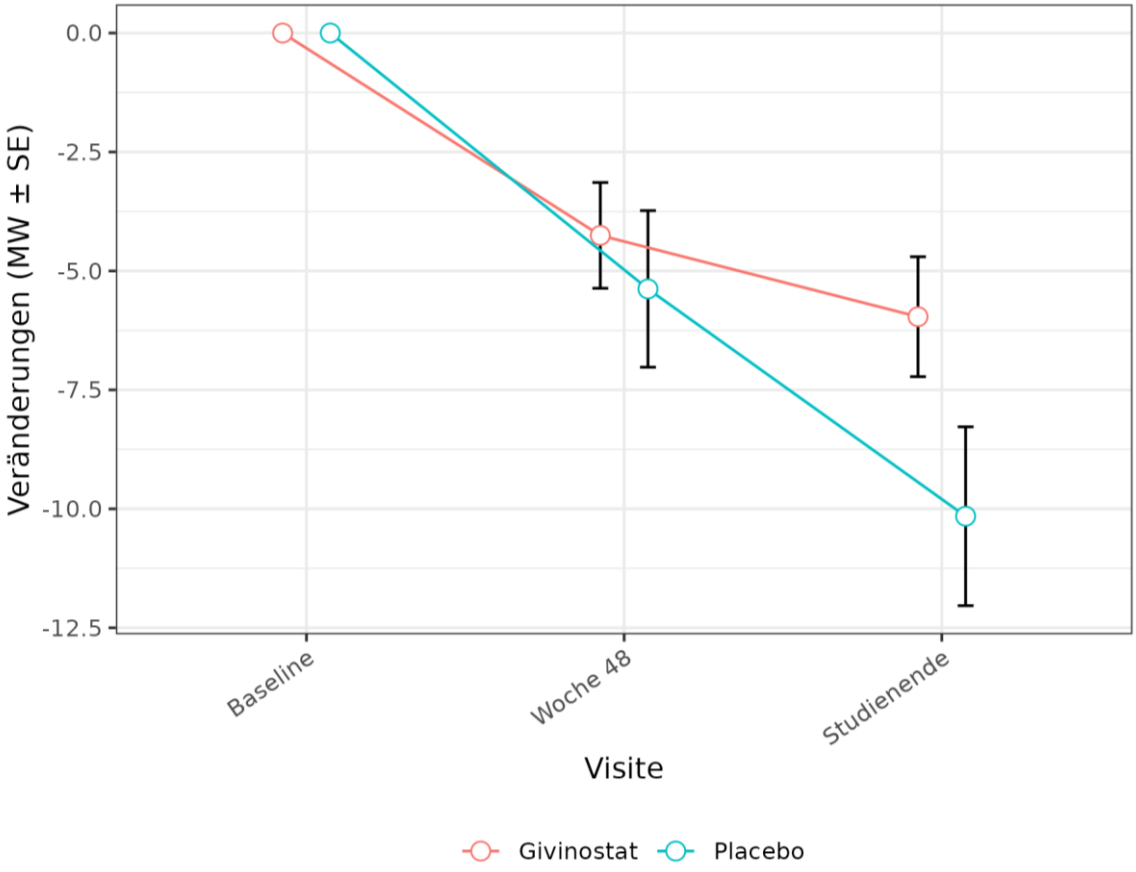
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

6.3.4. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Transfer/Basismobilität" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



6.4. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Sport/körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72

6.4.1. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Sport/körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Sport/körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	58,79 (18,136)	57,91 (20,874)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	49,63 (21,488)	47,21 (19,675)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 1,21 [-3,297; 5,722] 0,5963 Hedges' g 0,08 [-0,226; 0,393]
MW (SD)	-5,71 (15,065)	-6,85 (15,618)	
LS MW (SE)	-5,69 (1,331)	-6,90 (1,847)	
95 %-KI	[-8,314; -3,060]	[-10,546; -3,253]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 1,52 [-3,339; 6,378] 0,5379 Hedges' g 0,10 [-0,212; 0,407]
MW (SD)	-9,16 (17,052)	-10,70 (16,478)	
LS MW (SE)	-9,17 (1,431)	-10,69 (1,994)	
95 %-KI	[-11,992; -6,343]	[-14,624; -6,751]	

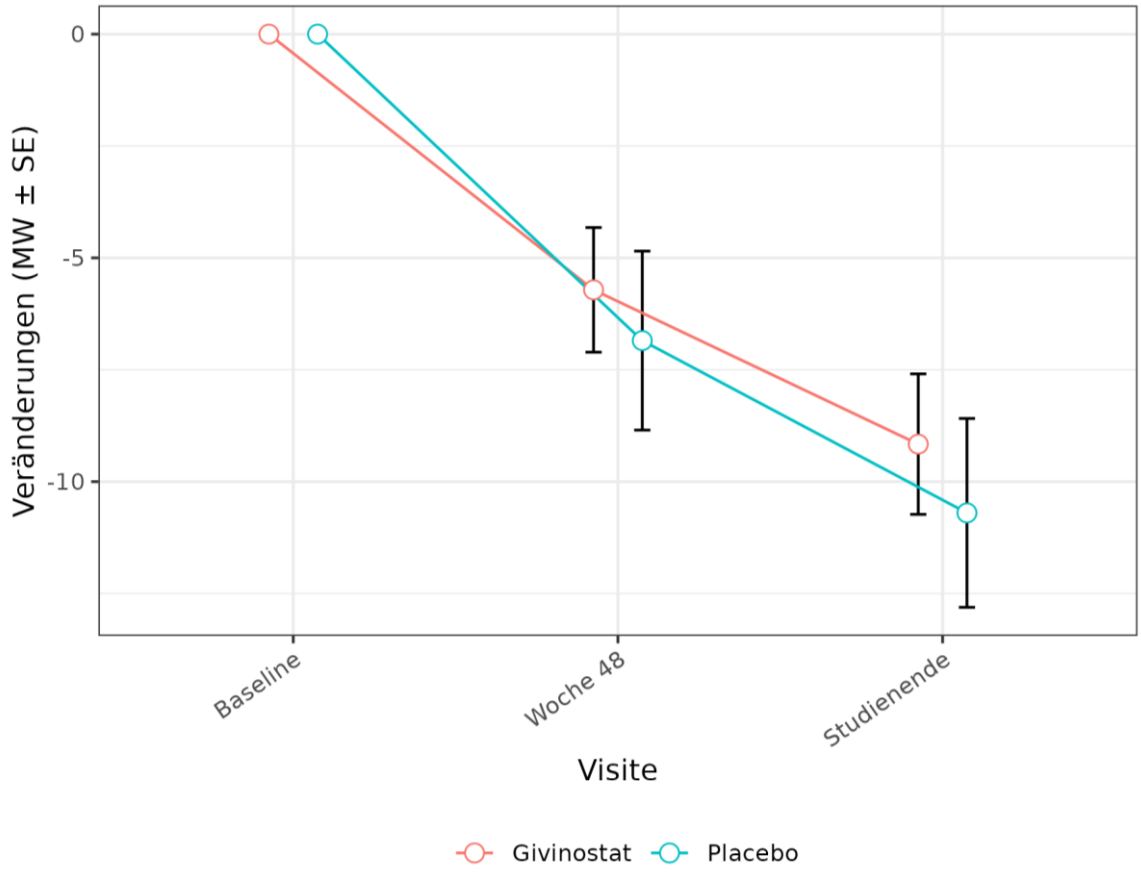
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

6.4.2. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Sport/körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



6.4.3. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Sport/körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Sport/körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	108/118 (92)	59/61 (97)	-
MW (SD)	59,02 (18,140)	58,50 (20,843)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	108/118 (92)	57/61 (93)	-
MW (SD)	49,61 (22,381)	46,87 (20,308)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	52/61 (85)	LS MD 1,64 [-3,170; 6,457] 0,5020 Hedges' g 0,12 [-0,222; 0,453]
MW (SD)	-5,50 (13,499)	-8,48 (14,634)	
LS MW (SE)	-6,21 (1,443)	-7,86 (1,961)	
95 %-KI	[-9,057; -3,372]	[-11,720; -3,996]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	105/118 (89)	57/61 (93)	LS MD 2,38 [-2,275; 7,045] 0,3144 Hedges' g 0,17 [-0,157; 0,489]
MW (SD)	-8,95 (15,990)	-11,78 (15,132)	
LS MW (SE)	-9,22 (1,398)	-11,61 (1,899)	
95 %-KI	[-11,978; -6,469]	[-15,351; -7,866]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

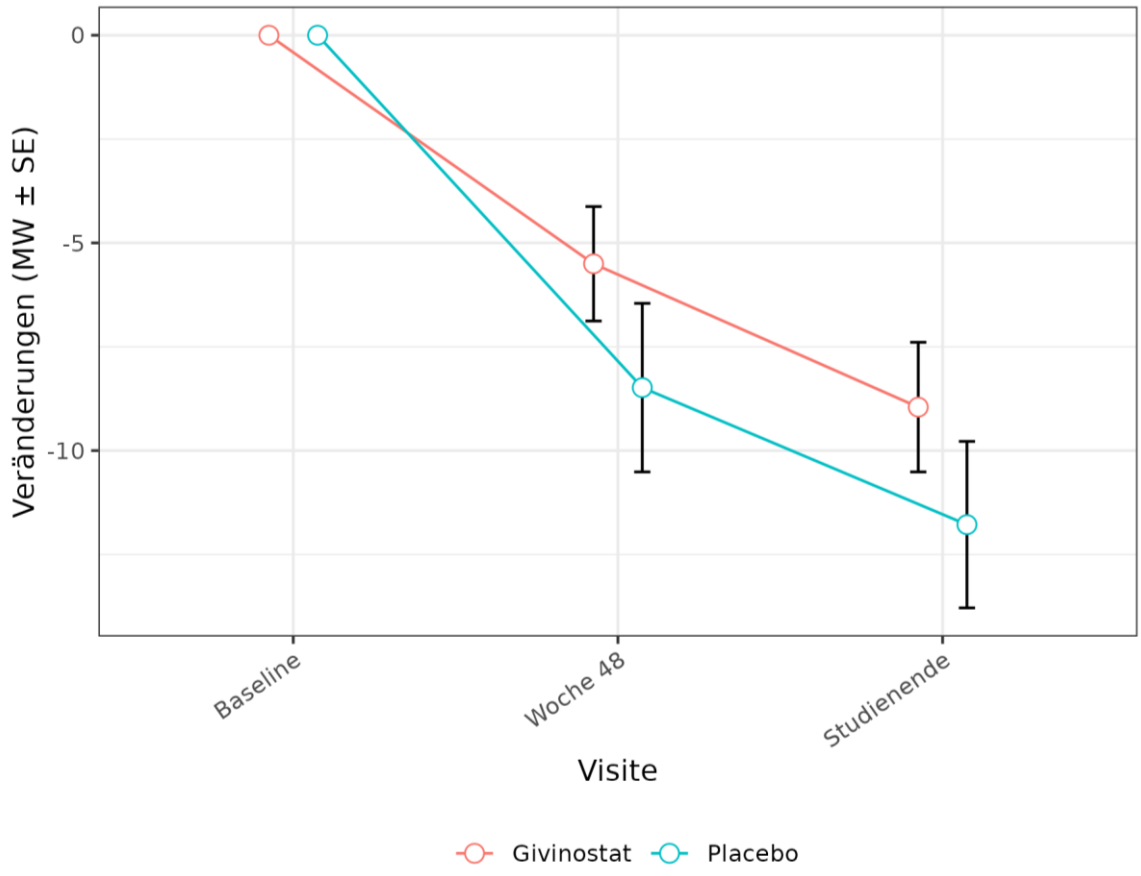
"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

6.4.4. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Sport/körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



6.5. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Schmerz/Wohlbefinden" als Veränderung von Baseline zu Woche 72

6.5.1. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Schmerz/Wohlbefinden" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Schmerz/Wohlbefinden" als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	80,44 (17,791)	79,88 (18,367)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	78,06 (19,888)	73,93 (21,835)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD -1,03 [-6,241; 4,174] 0,6958
MW (SD)	-2,36 (19,187)	-1,44 (17,407)	
LS MW (SE)	-2,40 (1,537)	-1,37 (2,133)	
95 %-KI	[-5,435; 0,632]	[-5,579; 2,843]	Hedges' g -0,06 [-0,371; 0,248]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 3,67 [-2,043; 9,385] 0,2064
MW (SD)	-2,38 (21,286)	-5,95 (20,519)	
LS MW (SE)	-2,35 (1,683)	-6,02 (2,345)	
95 %-KI	[-5,667; 0,977]	[-10,646; -1,387]	Hedges' g 0,20 [-0,110; 0,510]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

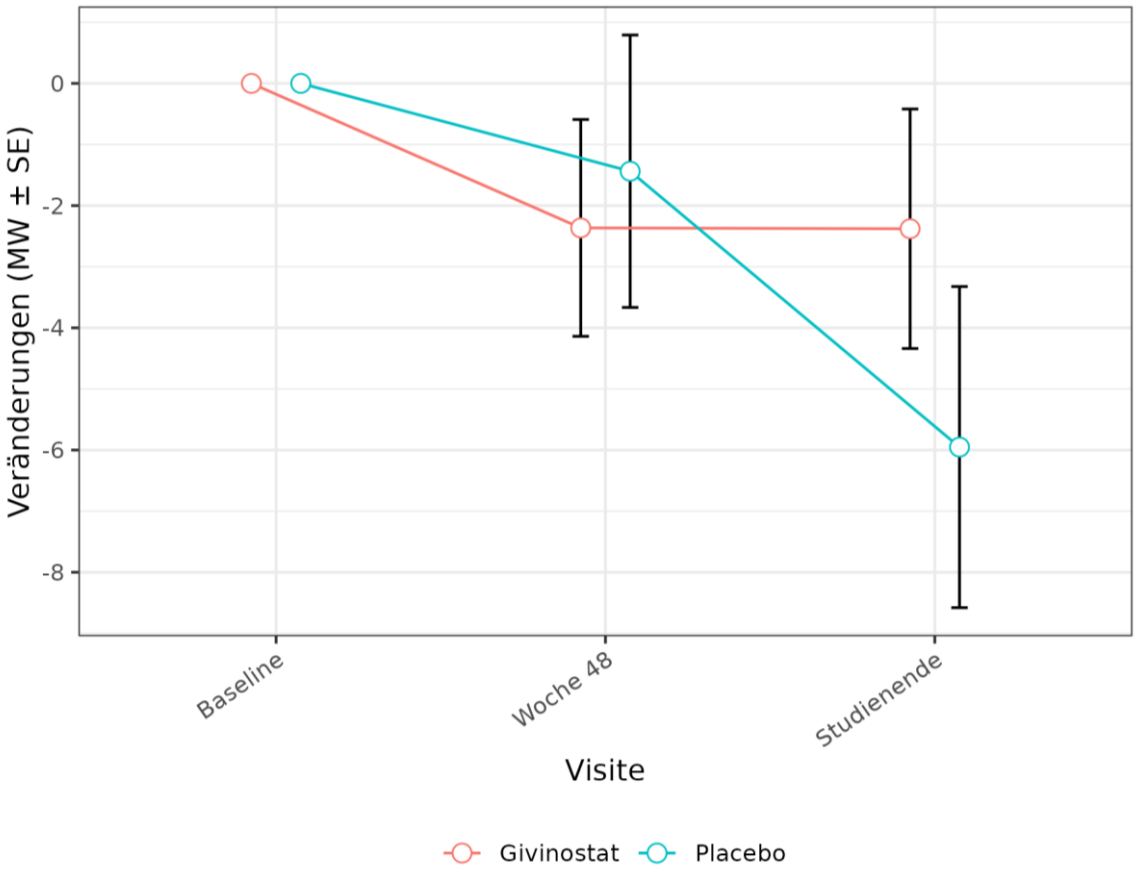
"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

6.5.2. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Schmerz/Wohlbefinden" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



6.5.3. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Schmerz/Wohlbefinden" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Schmerz/Wohlbefinden" als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	108/118 (92)	59/61 (97)	-
MW (SD)	80,35 (17,759)	80,12 (18,605)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	108/118 (92)	58/61 (95)	-
MW (SD)	78,02 (20,710)	73,82 (22,396)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD -0,42 [-6,533; 5,688] 0,8919
MW (SD)	-1,79 (19,397)	-2,64 (16,993)	
LS MW (SE)	-1,94 (1,842)	-1,51 (2,484)	
95 %-KI	[-5,563; 1,690]	[-6,404; 3,376]	Hedges' g -0,02 [-0,359; 0,312]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	105/118 (89)	58/61 (95)	LS MD 3,72 [-2,162; 9,597] 0,2142
MW (SD)	-2,52 (21,316)	-6,71 (20,659)	
LS MW (SE)	-2,72 (1,772)	-6,44 (2,392)	
95 %-KI	[-6,213; 0,766]	[-11,152; -1,730]	Hedges' g 0,20 [-0,118; 0,525]

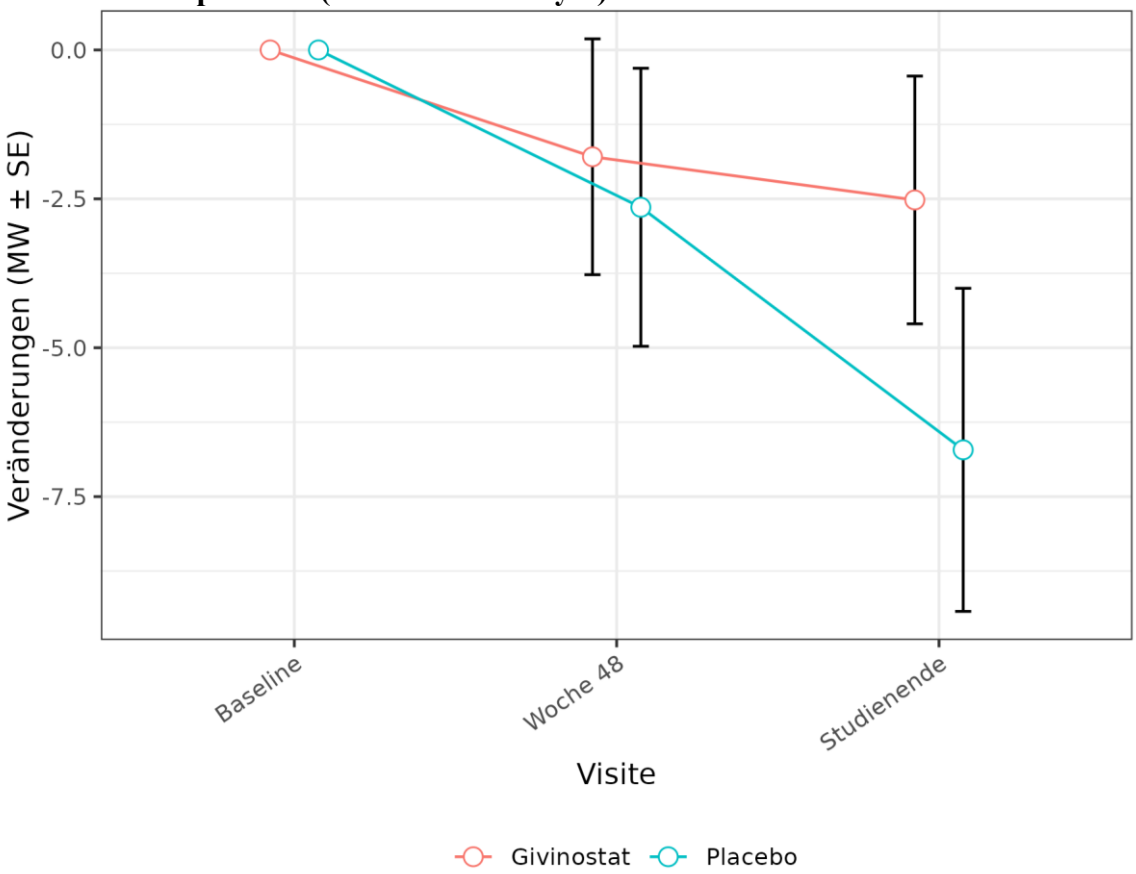
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

6.5.4. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Schmerz/Wohlbefinden" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



6.6. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Zufriedenheit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72

6.6.1. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Zufriedenheit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Zufriedenheit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	78,32 (17,686)	77,11 (19,153)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	74,77 (18,370)	71,15 (22,771)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD -0,22 [-5,452; 5,010] 0,9337 Hedges' g -0,01 [-0,323; 0,296]
MW (SD)	-2,19 (18,106)	-0,92 (21,625)	
LS MW (SE)	-1,83 (1,544)	-1,61 (2,143)	
95 %-KI	[-4,874; 1,219]	[-5,837; 2,623]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 3,38 [-2,272; 9,035] 0,2394 Hedges' g 0,19 [-0,124; 0,496]
MW (SD)	-3,55 (20,066)	-5,96 (20,775)	
LS MW (SE)	-3,22 (1,665)	-6,60 (2,320)	
95 %-KI	[-6,506; 0,067]	[-11,182; -2,021]	

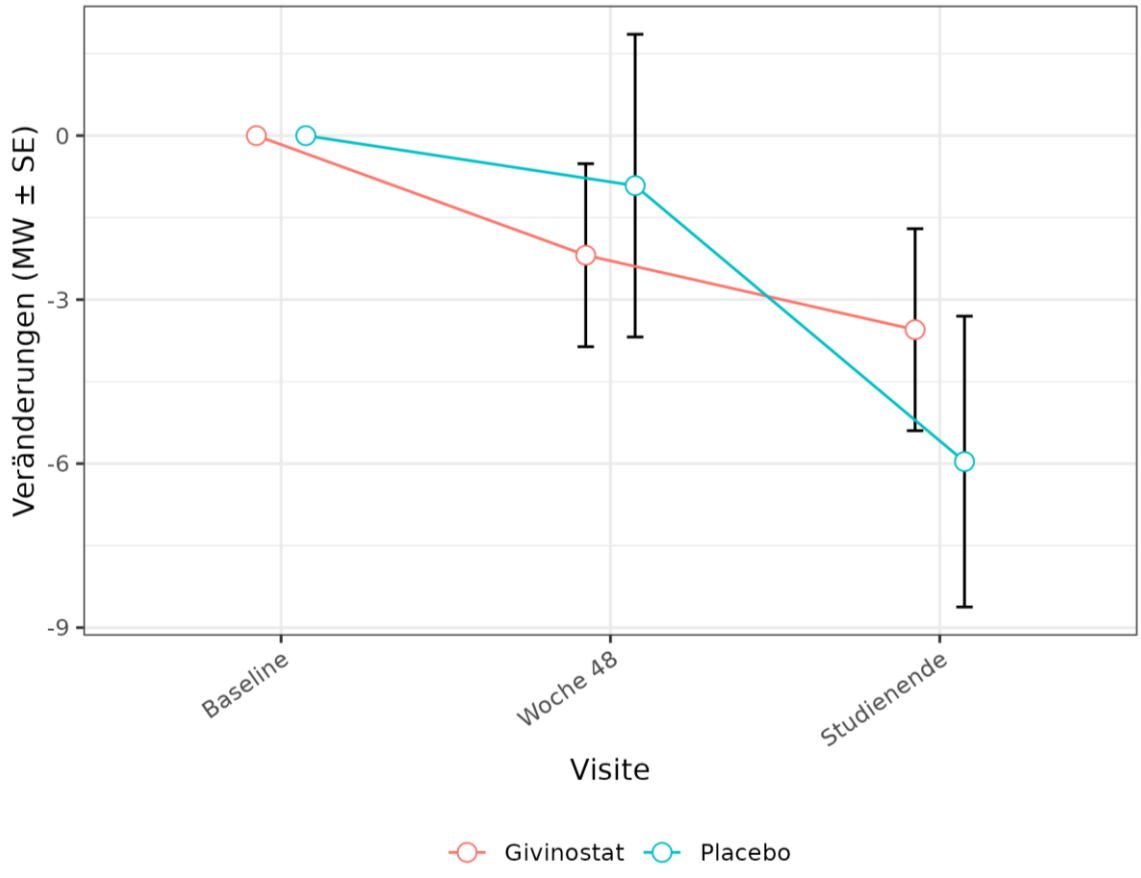
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

6.6.2. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Zufriedenheit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population



6.6.3. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Zufriedenheit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

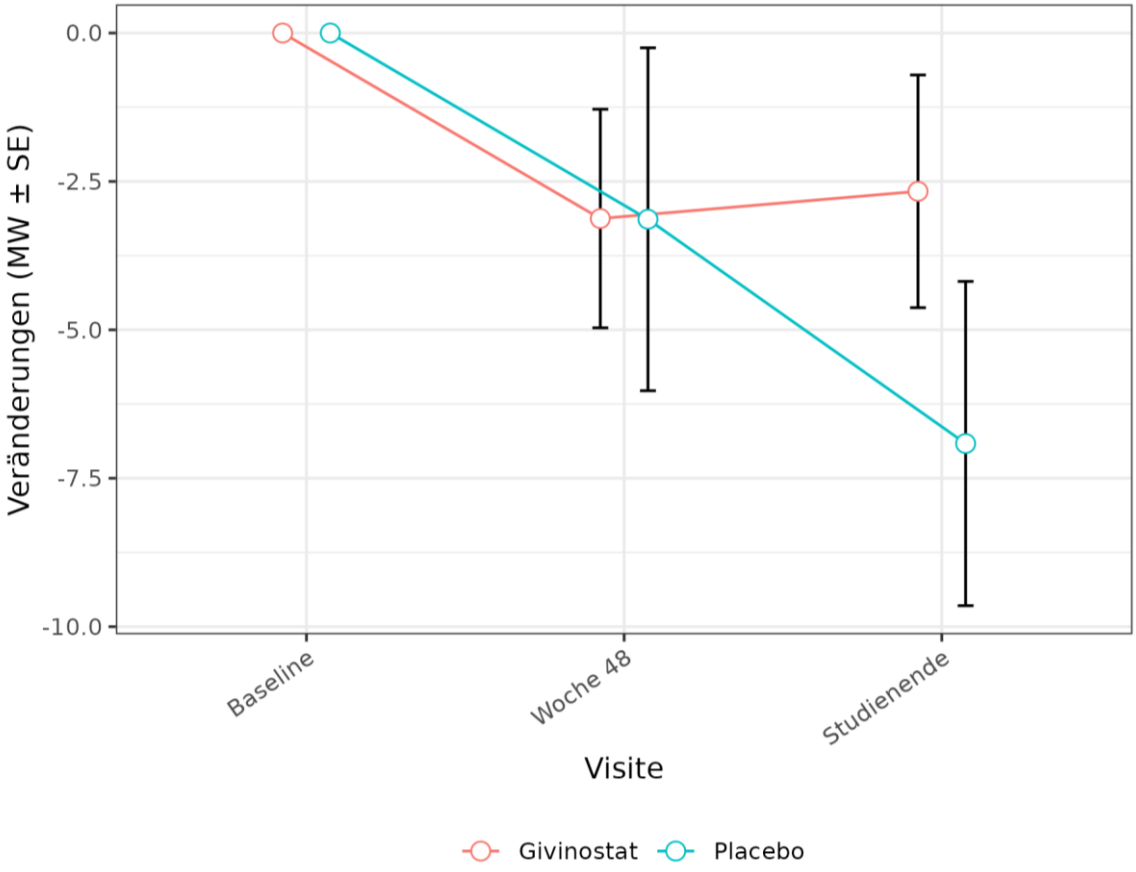
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Zufriedenheit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	104/118 (88)	58/61 (95)	-
MW (SD)	78,29 (17,675)	77,96 (18,799)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	107/118 (91)	58/61 (95)	-
MW (SD)	74,59 (19,259)	71,25 (23,307)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	92/118 (78)	51/61 (84)	LS MD 0,42 [-5,693; 6,529] 0,8930
MW (SD)	-3,12 (17,661)	-3,14 (20,625)	
LS MW (SE)	-2,75 (1,843)	-3,17 (2,479)	
95 %-KI	[-6,381; 0,877]	[-8,050; 1,711]	Hedges' g 0,02 [-0,319; 0,366]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	100/118 (85)	57/61 (93)	LS MD 4,46 [-1,387; 10,301] 0,1343
MW (SD)	-2,67 (19,599)	-6,92 (20,620)	
LS MW (SE)	-2,97 (1,777)	-7,42 (2,363)	
95 %-KI	[-6,467; 0,534]	[-12,077; -2,770]	Hedges' g 0,25 [-0,077; 0,576]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

6.6.4. Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Zufriedenheit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



7. Subgruppen – ITT Population

7.1. NSAA-Score

7.1.1. Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	7 (25 %)	4 (40 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,38 [0,098; 1,468] 0,1618	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	39 (43 %)	31 (61 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,71 [0,496; 1,032] 0,0731	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	25 (38 %)	15 (62 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,65 [0,382; 1,121] 0,1172	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	21 (40 %)	20 (54 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,72 [0,427; 1,209] 0,2151	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	19 (35 %)	14 (52 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,61 [0,340; 1,111] 0,1062	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	27 (43 %)	21 (62 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,70 [0,447; 1,112] 0,1317	

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72)			
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	9 (53 %)	5 (42 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,05 [0,322; 3,594] 0,9350	
VTTT	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	8 (32 %)	8 (73 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,143; 1,287] 0,1380	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	22 (39 %)	15 (54 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,83 [0,462; 1,508] 0,5293	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	7 (37 %)	7 (70 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,53 [0,257; 1,076] 0,0781	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.2. Treppensteigen (4SC)

7.2.1. Anteil der Patienten die sich im 4SC mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	18 (64 %)	5 (50 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,46 [0,677; 3,479] 0,3646	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	19 (68 %)	9 (90 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,60 [0,371; 0,988] 0,0492	
> 7 Jahre			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	41 (46 %)	14 (27 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,58 [0,959; 2,713] 0,0851	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	69 (77 %)	45 (88 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,84 [0,704; 1,006] 0,0593	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	35 (54 %)	5 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,29 [1,144; 5,175] 0,0322	
	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	49 (75 %)	22 (92 %)

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	RR [95 %-KI] p-Wert	0,80 [0,620; 1,029] 0,0811	
≥ Median			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	24 (45 %)	14 (38 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,34 [0,765; 2,399] 0,3174	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	39 (74 %)	32 (86 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,81 [0,633; 1,028] 0,0856	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	30 (55 %)	10 (37 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,49 [0,883; 2,630] 0,1534	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	36 (65 %)	22 (81 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,73 [0,536; 1,005] 0,0550	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	29 (46 %)	9 (26 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,00 [1,077; 3,931] 0,0381	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	52 (83 %)	32 (94 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,85 [0,708; 1,012] 0,0689	
***LTBP4*-Genotyp**			

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
IAAM			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	11 (65 %)	6 (50 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,20 [0,459; 3,295] 0,7217	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	13 (76 %)	10 (83 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,80 [0,441; 1,440] 0,4660	
VTTT			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	14 (56 %)	3 (27 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,65 [0,799; 11,939] 0,1579	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	18 (72 %)	11 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,74 [0,566; 0,974] 0,0314	
Andere			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden*	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	24 (42 %)	6 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,96 [0,908; 4,252] 0,0860	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	43 (75 %)	24 (86 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,81 [0,622; 1,054] 0,1156	
Fehlend			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	10 (53 %)	4 (40 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,84 [0,241; 3,145] 0,7943	

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	14 (74 %)	9 (90 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,93 [0,512; 1,682] 0,7993	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.2.2. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	21 (75 %)	3 (30 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,65 [1,206; 6,871] 0,0339	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	41 (46 %)	20 (39 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,07 [0,703; 1,675] 0,7438	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	38 (58 %)	10 (42 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,17 [0,708; 2,039] 0,5501	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	24 (45 %)	13 (35 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,24 [0,713; 2,224] 0,4503	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	29 (53 %)	10 (37 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,53 [0,898; 2,707] 0,1355	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	33 (52 %)	13 (38 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,17 [0,715; 1,987] 0,5395	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	9 (53 %)	7 (58 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,73 [0,267; 1,918] 0,5308	
VTTT	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	15 (60 %)	5 (45 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,11 [0,455; 2,978] 0,8247	
Andere*	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	27 (47 %)	8 (29 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,66 [0,869; 3,164] 0,1254	
Fehlend	N	19	10

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)			
	Ereignisse, n (%)	11 (58 %)	3 (30 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,68 [0,150; 3,191] 0,6167	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. **: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.* *"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.* *Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."*			

7.2.3. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	20 (71 %)	8 (80 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,74 [0,452; 1,241] 0,2489	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	72 (80 %)	43 (84 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,91 [0,765; 1,089] 0,3043	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)			
	Ereignisse, n (%)	51 (78 %)	21 (88 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,88 [0,693; 1,134] 0,3261	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	41 (77 %)	30 (81 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,93 [0,730; 1,191] 0,5700	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	38 (69 %)	22 (81 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,78 [0,580; 1,051] 0,1024	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	54 (86 %)	29 (85 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,96 [0,796; 1,160] 0,6686	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	14 (82 %)	10 (83 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,02 [0,611; 1,719] 0,9313	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	18 (72 %)	11 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,74 [0,566; 0,974] 0,0314	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	45 (79 %)	21 (75 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,94 [0,715; 1,242] 0,6550	
Fehlend	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	15 (79 %)	9 (90 %)

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)			
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,98 [0,587; 1,637] 0,9391	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.3. Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF)

7.3.1. Anteil der Patienten die sich im RFTF mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	3 (11 %)	1 (10 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,07 [0,125; 9,151] 0,9542	
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	16 (57 %)	9 (90 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,63 [0,434; 0,930] 0,0195	
> 7 Jahre			

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	11 (12 %)	4 (8 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,52 [0,516; 5,143] 0,4707	
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	48 (53 %)	32 (63 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,83 [0,606; 1,144] 0,2516	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	11 (17 %)	3 (12 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,35 [0,413; 4,440] 0,6297	
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	34 (52 %)	15 (62 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,80 [0,514; 1,285] 0,3509	
≥ Median			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	3 (6 %)	2 (5 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,05 [0,184; 5,961] 0,9624	
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	30 (57 %)	26 (70 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,76 [0,526; 1,088] 0,1351	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)			
	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	5 (9 %)	2 (7 %)

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden	RR [95 %-KI] p-Wert	0,77 [0,098; 7,313] 0,7999	
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	31 (56 %)	18 (67 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,76 [0,508; 1,142] 0,1834	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	9 (14 %)	3 (9 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,79 [0,568; 6,726] 0,3513	
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	33 (52 %)	23 (68 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,77 [0,528; 1,142] 0,1941	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	4 (24 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,50 [0,382; 110,511] 0,1967	
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	11 (65 %)	7 (58 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,13 [0,439; 2,954] 0,8069	
VTTT			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	2 (8 %)	1 (9 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,88 [0,089; 8,719] 0,9201	
	N	25	11

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden*	Ereignisse, n (%)	11 (44 %)	10 (91 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,48 [0,299; 0,782] 0,0031	
Andere			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	8 (14 %)	3 (11 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,31 [0,376; 4,560] 0,6845	
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	32 (56 %)	18 (64 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,94 [0,622; 1,455] 0,7916	
Fehlend			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	1 (10 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,18 [0,008; 4,131] 0,2896	
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	10 (53 %)	6 (60 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,88 [0,453; 1,700] 0,7112	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.3.2. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	12 (43 %)	4 (40 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,05 [0,389; 3,382] 0,9221	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	48 (53 %)	15 (29 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,83 [1,174; 2,956] 0,0110	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	37 (57 %)	9 (38 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,34 [0,787; 2,411] 0,3042	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	23 (43 %)	10 (27 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,43 [0,757; 2,840] 0,2856	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	27 (49 %)	7 (26 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,93 [1,004; 4,072] 0,0667	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	33 (52 %)	12 (35 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,36 [0,819; 2,359] 0,2501	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM*	N	17	12

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)			
	Ereignisse, n (%)	7 (41 %)	4 (33 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,24 [0,463; 3,296] 0,6861	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	14 (56 %)	2 (18 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,08 [0,839; 11,311] 0,0898	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	31 (54 %)	7 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,07 [1,097; 4,201] 0,0360	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	8 (42 %)	6 (60 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,70 [0,338; 1,457] 0,3477	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.3.3. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	21 (75 %)	10 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,78 [0,604; 0,998] 0,0478	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	72 (80 %)	42 (82 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,97 [0,812; 1,168] 0,7646	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	53 (82 %)	20 (83 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,97 [0,765; 1,249] 0,8306	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	40 (75 %)	32 (86 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,86 [0,680; 1,088] 0,2098	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	42 (76 %)	23 (85 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,89 [0,691; 1,147] 0,3606	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	51 (81 %)	29 (85 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,92 [0,746; 1,142] 0,4557	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	15 (88 %)	9 (75 %)

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)			
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,32 [0,795; 2,230] 0,2977	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	20 (80 %)	11 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,82 [0,653; 1,037] 0,0982	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	42 (74 %)	25 (89 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,78 [0,604; 1,009] 0,0594	
Fehlend	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	16 (84 %)	7 (70 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,99 [0,516; 1,903] 0,9696	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.4. 10 Meter Walk Test (10 MWT)

7.4.1. Anteil der Patienten die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	18 (64 %)	5 (50 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,18 [0,586; 2,597] 0,6606	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	20 (71 %)	10 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,71 [0,463; 1,112] 0,1387	
> 7 Jahre			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	41 (46 %)	11 (22 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,75 [1,031; 3,138] 0,0489	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	62 (69 %)	47 (92 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,80 [0,660; 0,977] 0,0296	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	31 (48 %)	6 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,38 [0,694; 3,056] 0,3871	
	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	47 (72 %)	22 (92 %)

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	RR [95 %-KI] p-Wert	0,83 [0,636; 1,094] 0,1845	
≥ Median			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	28 (53 %)	10 (27 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,43 [0,806; 2,637] 0,2366	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	35 (66 %)	35 (95 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,78 [0,611; 0,984] 0,0398	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	28 (51 %)	7 (26 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,54 [0,800; 3,161] 0,2207	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	36 (65 %)	25 (93 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,73 [0,558; 0,962] 0,0270	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	31 (49 %)	9 (26 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,50 [0,833; 2,883] 0,1976	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	46 (73 %)	32 (94 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,82 [0,660; 1,028] 0,0874	
***LTBP4*-Genotyp**			

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
IAAM			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	9 (53 %)	4 (33 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,19 [0,403; 3,660] 0,7584	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	15 (88 %)	10 (83 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,98 [0,614; 1,555] 0,9178	
VTTT			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	10 (40 %)	4 (36 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,10 [0,440; 2,753] 0,8494	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	17 (68 %)	11 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,70 [0,524; 0,941] 0,0179	
Andere			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden*	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	27 (47 %)	4 (14 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,32 [1,285; 8,554] 0,0131	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	40 (70 %)	27 (96 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,78 [0,602; 1,010] 0,0610	
Fehlend			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	13 (68 %)	4 (40 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,13 [0,391; 3,372] 0,8249	

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	10 (53 %)	9 (90 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,59 [0,265; 1,297] 0,2098	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.4.2. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	14 (50 %)	5 (50 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,96 [0,387; 2,660] 0,9388	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	33 (37 %)	9 (18 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,84 [1,010; 3,595] 0,0599	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	23 (35 %)	5 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,60 [0,724; 4,051] 0,2829	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	24 (45 %)	9 (24 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,38 [0,729; 2,714] 0,3405	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	21 (38 %)	7 (26 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,31 [0,646; 2,851] 0,4748	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	26 (41 %)	7 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,79 [0,900; 3,914] 0,1197	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	7 (41 %)	3 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,05 [0,425; 12,571] 0,3983	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	9 (36 %)	4 (36 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,99 [0,387; 2,535] 0,9849	
Andere*	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	21 (37 %)	4 (14 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,58 [0,979; 6,795] 0,0549	
Fehlend	N	19	10

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72)			
	Ereignisse, n (%)	10 (53 %)	3 (30 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,83 [0,189; 3,993] 0,8039	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. **: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.* *"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.* *Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."*			

7.4.3. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	17 (61 %)	8 (80 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,76 [0,406; 1,453] 0,3937	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	56 (62 %)	43 (84 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,82 [0,655; 1,041] 0,1045	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	45 (69 %)	20 (83 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,91 [0,677; 1,247] 0,5654	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	28 (53 %)	31 (84 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,72 [0,519; 0,997] 0,0519	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	29 (53 %)	22 (81 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,67 [0,469; 0,961] 0,0314	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	44 (70 %)	29 (85 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,90 [0,695; 1,159] 0,4024	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	12 (71 %)	8 (67 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,02 [0,519; 2,034] 0,9465	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	17 (68 %)	11 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,70 [0,524; 0,941] 0,0179	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	33 (58 %)	25 (89 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,68 [0,485; 0,950] 0,0256	
Fehlend	N	19	10

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72)			
	Ereignisse, n (%)	11 (58 %)	7 (70 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,91 [0,417; 2,030] 0,8206	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. **: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.* *"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.* *Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."*			

7.5. 6 Minutes Walk Test (6MWT)

7.5.1. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	12 (43 %)	3 (30 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,00 [0,349; 3,416] 0,9992	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	27 (30 %)	11 (22 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,70 [0,949; 3,167] 0,0847	

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72)			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	20 (31 %)	5 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,78 [0,814; 4,268] 0,1735	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	19 (36 %)	9 (24 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,12 [0,563; 2,312] 0,7495	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	20 (36 %)	6 (22 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,56 [0,733; 3,629] 0,2716	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	19 (30 %)	8 (24 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,68 [0,849; 3,468] 0,1507	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	6 (35 %)	3 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,72 [0,424; 27,336] 0,3373	
VTTT	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	12 (48 %)	3 (27 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,46 [0,422; 6,878] 0,5846	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	17 (30 %)	4 (14 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,14 [0,827; 6,369] 0,1433	

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72)			
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	4 (21 %)	4 (40 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,53 [0,166; 1,671] 0,2797	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. **: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.* *"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.* *Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."*			

7.5.2. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	22 (79 %)	9 (90 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,87 [0,580; 1,329] 0,5121	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	67 (74 %)	42 (82 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,91 [0,745; 1,109] 0,3415	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	48 (74 %)	21 (88 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,84 [0,644; 1,106] 0,2112	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	41 (77 %)	30 (81 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,03 [0,805; 1,317] 0,8228	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	40 (73 %)	22 (81 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,89 [0,674; 1,183] 0,4185	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	49 (78 %)	29 (85 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,89 [0,717; 1,119] 0,3266	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	14 (82 %)	10 (83 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,87 [0,524; 1,452] 0,6060	
VTTT	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	17 (68 %)	9 (82 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,89 [0,472; 1,717] 0,7169	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	44 (77 %)	24 (86 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,95 [0,735; 1,228] 0,6826	
Fehlend	N	19	10

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72)			
	Ereignisse, n (%)	14 (74 %)	8 (80 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,88 [0,445; 1,742] 0,7214	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. *"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.* *Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."*			

7.6. Muskelfettanteil (MFF) über MRT/MRS

7.6.1. Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median			
Baseline			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	-
MW (SD)	16,45 (6,888)	15,43 (6,991)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	-
MW (SD)	25,36 (11,065)	24,25 (13,102)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
MW (SD)	4,62 (6,279)	8,07 (5,309)	LS MD -3,20 [-7,427; 1,020] 0,1334 Hedges' g -0,52 [-1,175; 0,140]
LS MW (SE)	4,68 (0,980)	7,88 (1,801)	
95 %-KI	[2,702; 6,656]	[4,252; 11,514]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	LS MD 0,27 [-5,028; 5,561] 0,9196 Hedges' g 0,03 [-0,615; 0,683]
MW (SD)	8,91 (7,810)	8,82 (9,750)	
LS MW (SE)	8,95 (1,229)	8,69 (2,257)	
95 %-KI	[6,475; 11,433]	[4,135; 13,239]	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median			
Baseline			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	-
MW (SD)	14,49 (5,749)	16,20 (6,621)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	-
MW (SD)	20,56 (9,162)	28,08 (11,558)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	LS MD -5,41 [-8,048; -2,778] 0,0001 Hedges' g -1,06 [-1,592; -0,520]
MW (SD)	2,98 (4,883)	8,27 (6,231)	
LS MW (SE)	2,93 (0,809)	8,35 (1,016)	
95 %-KI	[1,313; 4,552]	[6,310; 10,381]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
MW (SD)	6,08 (6,110)	11,88 (8,131)	LS MD -5,39 [-8,498; -2,279] 0,0010 Hedges' g -0,89 [-1,418; -0,364]
LS MW (SE)	6,24 (0,954)	11,63 (1,199)	
95 %-KI	[4,328; 8,150]	[9,226; 14,029]	
Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	-
MW (SD)	15,28 (5,386)	16,00 (6,119)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	-
MW (SD)	22,44 (10,199)	27,42 (11,866)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	LS MD -5,30 [-8,311; -2,295] 0,0009 Hedges' g -1,00 [-1,584; -0,408]
MW (SD)	3,08 (4,982)	8,50 (6,265)	
LS MW (SE)	3,12 (0,874)	8,43 (1,206)	
95 %-KI	[1,366; 4,880]	[6,000; 10,851]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	LS MD -4,25 [-8,034; -0,467] 0,0285 Hedges' g -0,63 [-1,204; -0,066]
MW (SD)	7,17 (7,327)	11,42 (8,329)	
LS MW (SE)	7,17 (1,099)	11,42 (1,517)	
95 %-KI	[4,958; 9,378]	[8,368; 14,469]	
Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	-
MW (SD)	15,61 (7,190)	15,90 (7,358)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	-
MW (SD)	23,36 (10,613)	26,22 (12,521)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	LS MD -2,94 [-6,245; 0,360] 0,0796
MW (SD)	4,41 (6,151)	7,89 (5,595)	
LS MW (SE)	4,58 (0,877)	7,52 (1,351)	
95 %-KI	[2,816; 6,335]	[4,807; 10,228]	Hedges' g -0,51 [-1,076; 0,048]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	LS MD -1,64 [-5,820; 2,534] 0,4336
MW (SD)	7,75 (6,973)	10,32 (9,231)	
LS MW (SE)	8,03 (1,109)	9,68 (1,709)	
95 %-KI	[5,807; 10,258]	[6,247; 13,104]	Hedges' g -0,23 [-0,783; 0,329]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

7.6.2. Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median			
Baseline			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	-
MW (SD)	20,95 (7,124)	18,87 (7,208)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	-
MW (SD)	27,64 (9,724)	28,29 (12,761)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	LS MD -4,44 [-8,759; -0,124] 0,0440
MW (SD)	2,85 (5,955)	7,90 (6,319)	
LS MW (SE)	3,00 (0,989)	7,44 (1,833)	
95 %-KI	[1,004; 4,992]	[3,742; 11,137]	Hedges' g -0,71 [-1,375; -0,045]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	LS MD -2,10 [-7,410; 3,212] 0,4298
MW (SD)	6,70 (6,822)	9,43 (9,568)	
LS MW (SE)	6,85 (1,217)	8,95 (2,255)	
95 %-KI	[4,395; 9,302]	[4,399; 13,496]	Hedges' g -0,27 [-0,924; 0,379]

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median			
Baseline			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	-
MW (SD)	18,18 (4,936)	20,28 (7,591)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	-
MW (SD)	23,46 (9,058)	31,08 (11,273)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	LS MD -4,11 [-6,457; -1,765] 0,0009 Hedges' g -0,90 [-1,430; -0,376]
MW (SD)	1,95 (4,839)	6,24 (5,150)	
LS MW (SE)	2,02 (0,718)	6,13 (0,903)	
95 %-KI	[0,581; 3,457]	[4,321; 7,939]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	LS MD -5,04 [-8,107; -1,973] 0,0017 Hedges' g -0,85 [-1,372; -0,323]
MW (SD)	5,28 (7,163)	10,80 (6,526)	
LS MW (SE)	5,47 (0,938)	10,51 (1,181)	
95 %-KI	[3,589; 7,348]	[8,145; 12,873]	
Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	-
MW (SD)	19,36 (4,818)	19,89 (7,622)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	-
MW (SD)	25,14 (9,526)	30,95 (11,018)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	LS MD -3,82 [-6,447; -1,193] 0,0053 Hedges' g -0,82 [-1,399; -0,243]
MW (SD)	1,83 (4,925)	5,58 (5,059)	
LS MW (SE)	1,81 (0,764)	5,63 (1,054)	
95 %-KI	[0,272; 3,343]	[3,508; 7,747]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	LS MD -5,37 [-8,681; -2,060] 0,0020 Hedges' g -0,92 [-1,499; -0,332]
MW (SD)	5,78 (7,438)	11,05 (6,570)	
LS MW (SE)	5,74 (0,963)	11,12 (1,328)	
95 %-KI	[3,809; 7,680]	[8,444; 13,786]	
Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	-
MW (SD)	19,71 (7,308)	19,74 (7,376)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	-
MW (SD)	25,87 (9,704)	29,36 (12,593)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	LS MD -4,59 [-7,965; -1,217] 0,0086 Hedges' g -0,79 [-1,361; -0,214]
MW (SD)	2,89 (5,804)	8,04 (5,848)	
LS MW (SE)	3,06 (0,892)	7,65 (1,377)	
95 %-KI	[1,271; 4,850]	[4,887; 10,415]	
Veränderung zu Studienende			

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	LS MD -2,18 [-6,483; 2,129] 0,3150
MW (SD)	6,16 (6,655)	9,62 (8,569)	
LS MW (SE)	6,55 (1,138)	8,73 (1,758)	
95 %-KI	[4,266; 8,833]	[5,199; 12,254]	Hedges' g -0,29 [-0,850; 0,264]
SMD basiert auf LS MW *Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.* *"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.* *Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."*			

7.6.3. Mittlere Veränderung des *M. biceps femoris long head* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
Mittlere Veränderung des *M. biceps femoris long head* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median			
Baseline			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	-
MW (SD)	31,26 (14,817)	36,73 (16,940)	
Absolute Werte zum Studienende			

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	-
MW (SD)	42,65 (18,680)	50,45 (20,633)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	LS MD -3,76 [-11,400; 3,882] 0,3267 Hedges' g -0,33 [-0,986; 0,319]
MW (SD)	5,96 (11,293)	8,67 (12,671)	
LS MW (SE)	5,71 (1,791)	9,47 (3,267)	
95 %-KI	[2,098; 9,322]	[2,880; 16,057]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	LS MD -1,45 [-8,891; 6,000] 0,6974 Hedges' g -0,13 [-0,781; 0,518]
MW (SD)	11,39 (10,812)	13,72 (11,846)	
LS MW (SE)	11,60 (1,745)	13,04 (3,183)	
95 %-KI	[8,080; 15,118]	[6,625; 19,464]	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median			
Baseline			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	-
MW (SD)	27,62 (13,068)	30,44 (15,966)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	-
MW (SD)	36,77 (16,974)	46,48 (20,292)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	LS MD -5,65 [-8,799; -2,493] 0,0007 Hedges' g
MW (SD)	4,05 (5,731)	9,83 (7,496)	
LS MW (SE)	4,10 (0,972)	9,75 (1,219)	
95 %-KI	[2,159; 6,049]	[7,309; 12,191]	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,92 [-1,446; -0,389]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	LS MD -6,57 [-11,166; -1,964] 0,0060 Hedges' g -0,73 [-1,250; -0,212]
MW (SD)	9,15 (9,596)	16,04 (9,685)	
LS MW (SE)	9,28 (1,418)	15,84 (1,779)	
95 %-KI	[6,440; 12,118]	[12,282; 19,407]	
Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	-
MW (SD)	28,67 (13,904)	28,05 (14,187)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	-
MW (SD)	38,19 (18,786)	44,47 (19,366)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	LS MD -5,90 [-9,386; -2,418] 0,0013 Hedges' g -0,96 [-1,541; -0,369]
MW (SD)	4,11 (6,056)	9,79 (7,927)	
LS MW (SE)	4,03 (1,015)	9,94 (1,399)	
95 %-KI	[1,993; 6,074]	[7,123; 12,749]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	LS MD -7,16 [-12,247; -2,080] 0,0067 Hedges' g
MW (SD)	9,53 (10,250)	16,42 (10,362)	
LS MW (SE)	9,43 (1,481)	16,60 (2,042)	
95 %-KI	[6,457; 12,412]	[12,493; 20,703]	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,79 [-1,371; -0,218]
Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	-
MW (SD)	30,07 (14,199)	37,16 (17,501)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	-
MW (SD)	40,97 (17,339)	51,24 (21,030)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	LS MD -4,62 [-10,662; 1,425] 0,1312 Hedges' g -0,44 [-1,001; 0,119]
MW (SD)	5,77 (10,841)	9,10 (10,819)	
LS MW (SE)	5,38 (1,603)	10,00 (2,471)	
95 %-KI	[2,161; 8,593]	[5,038; 14,954]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	LS MD -2,16 [-8,223; 3,901] 0,4776 Hedges' g -0,21 [-0,761; 0,350]
MW (SD)	10,90 (10,256)	14,09 (10,447)	
LS MW (SE)	11,21 (1,607)	13,37 (2,478)	
95 %-KI	[7,985; 14,436]	[8,398; 18,344]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

7.6.4. Mittlere Veränderung des *M. semitendinosus* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
Mittlere Veränderung des *M. semitendinosus* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median			
Baseline			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	-
MW (SD)	21,08 (7,582)	19,70 (4,823)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	-
MW (SD)	22,66 (10,080)	26,49 (8,588)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	LS MD -6,82 [-10,790; -2,854] 0,0012 Hedges' g -1,17 [-1,865; -0,482]
MW (SD)	-0,02 (5,467)	5,95 (8,400)	
LS MW (SE)	-0,23 (0,921)	6,60 (1,692)	
95 %-KI	[-2,084; 1,633]	[3,185; 10,009]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	LS MD -6,21 [-10,238; -2,180]
MW (SD)	1,58 (5,634)	6,79 (7,512)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
LS MW (SE)	1,34 (0,936)	7,55 (1,718)	0,0033
95 %-KI	[-0,543; 3,231]	[4,089; 11,017]	Hedges' g -1,05 [-1,735; -0,368]
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median			
Baseline			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	-
MW (SD)	18,18 (4,833)	18,40 (7,071)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	-
MW (SD)	21,00 (9,023)	24,48 (11,854)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	LS MD -4,77 [-7,673; -1,861] 0,0017
MW (SD)	-0,36 (4,325)	4,66 (7,502)	
LS MW (SE)	-0,26 (0,898)	4,50 (1,125)	
95 %-KI	[-2,059; 1,535]	[2,252; 6,758]	Hedges' g -0,84 [-1,363; -0,315]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	LS MD -3,51 [-7,176; 0,155] 0,0601
MW (SD)	2,82 (7,108)	6,08 (7,308)	
LS MW (SE)	2,72 (1,132)	6,23 (1,419)	
95 %-KI	[0,455; 4,989]	[3,391; 9,075]	Hedges' g -0,49 [-0,999; 0,020]
Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	-
MW (SD)	18,81 (5,176)	18,47 (6,802)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	-
MW (SD)	20,22 (8,476)	23,37 (10,367)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	LS MD -3,86 [-6,102; -1,614] 0,0012 Hedges' g -0,97 [-1,556; -0,383]
MW (SD)	-1,22 (3,618)	2,68 (4,831)	
LS MW (SE)	-1,21 (0,653)	2,65 (0,901)	
95 %-KI	[-2,519; 0,108]	[0,841; 4,464]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	LS MD -3,42 [-6,145; -0,693] 0,0150 Hedges' g -0,71 [-1,280; -0,135]
MW (SD)	1,42 (5,256)	4,89 (5,496)	
LS MW (SE)	1,44 (0,794)	4,86 (1,095)	
95 %-KI	[-0,159; 3,033]	[2,655; 7,057]	
Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	-
MW (SD)	20,32 (7,408)	19,19 (6,098)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	-
MW (SD)	23,22 (10,271)	26,99 (11,273)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	LS MD -6,88 [-10,639; -3,116] 0,0006
MW (SD)	0,71 (5,677)	7,60 (9,384)	
LS MW (SE)	0,72 (0,992)	7,59 (1,534)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
95 %-KI	[-1,274; 2,705]	[4,515; 10,671]	Hedges' g -1,06 [-1,649; -0,472]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	LS MD -5,91 [-10,512; -1,314] 0,0127
MW (SD)	2,91 (7,271)	7,81 (8,692)	
LS MW (SE)	2,60 (1,212)	8,51 (1,875)	
95 %-KI	[0,165; 5,030]	[4,747; 12,274]	Hedges' g -0,75 [-1,317; -0,175]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

7.6.5. Mittlere Veränderung des *MM. quadriceps femoris femoris* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
Mittlere Veränderung des *MM. quadriceps femoris femoris* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median			

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
Baseline			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	-
MW (SD)	21,74 (7,165)	20,17 (6,058)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	-
MW (SD)	27,77 (9,457)	29,27 (11,442)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	LS MD -5,44 [-9,431; -1,450] 0,0087 Hedges' g -0,93 [-1,610; -0,258]
MW (SD)	2,32 (5,602)	7,95 (6,149)	
LS MW (SE)	2,37 (0,923)	7,81 (1,699)	
95 %-KI	[0,506; 4,227]	[4,380; 11,233]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	LS MD -2,74 [-7,495; 2,014] 0,2515 Hedges' g -0,39 [-1,049; 0,259]
MW (SD)	6,03 (6,121)	9,11 (8,790)	
LS MW (SE)	6,11 (1,099)	8,85 (2,025)	
95 %-KI	[3,895; 8,329]	[4,770; 12,935]	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median			
Baseline			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	-
MW (SD)	19,38 (5,250)	21,56 (7,473)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	-
MW (SD)	24,08 (9,001)	31,88 (10,768)	
Veränderung zu Woche 48			

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	LS MD -4,67 [-6,868; -2,472] 0,0001 Hedges' g -1,10 [-1,634; -0,556]
MW (SD)	1,51 (4,605)	6,26 (4,743)	
LS MW (SE)	1,54 (0,673)	6,21 (0,846)	
95 %-KI	[0,198; 2,892]	[4,520; 7,909]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	LS MD -5,22 [-8,189; -2,251] 0,0009 Hedges' g -0,91 [-1,434; -0,379]
MW (SD)	4,69 (7,109)	10,32 (5,610)	
LS MW (SE)	4,85 (0,908)	10,07 (1,143)	
95 %-KI	[3,032; 6,671]	[7,783; 12,360]	
Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	-
MW (SD)	20,86 (5,420)	21,11 (7,195)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	-
MW (SD)	26,31 (9,570)	31,47 (10,314)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	LS MD -4,17 [-6,725; -1,607] 0,0020 Hedges' g -0,92 [-1,502; -0,335]
MW (SD)	1,36 (4,894)	5,42 (4,337)	
LS MW (SE)	1,32 (0,745)	5,49 (1,027)	
95 %-KI	[-0,173; 2,822]	[3,425; 7,556]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
MW (SD)	5,44 (7,221)	10,37 (5,500)	LS MD -5,02 [-8,217; -1,816] 0,0028 Hedges' g -0,88 [-1,466; -0,303]
LS MW (SE)	5,41 (0,932)	10,43 (1,285)	
95 %-KI	[3,539; 7,286]	[7,845; 13,013]	
Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	-
MW (SD)	20,27 (7,103)	21,11 (6,978)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	-
MW (SD)	25,54 (9,265)	30,57 (11,771)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	LS MD -5,74 [-8,815; -2,662] 0,0005 Hedges' g -1,07 [-1,664; -0,485]
MW (SD)	2,40 (5,293)	8,28 (5,763)	
LS MW (SE)	2,44 (0,818)	8,18 (1,259)	
95 %-KI	[0,797; 4,081]	[5,650; 10,705]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	LS MD -3,19 [-7,080; 0,709] 0,1068 Hedges' g -0,47 [-1,032; 0,090]
MW (SD)	5,27 (6,156)	9,46 (7,916)	
LS MW (SE)	5,58 (1,036)	8,76 (1,594)	
95 %-KI	[3,500; 7,658]	[5,565; 11,963]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben. *Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."*			

7.6.6. Mittlere Veränderung des *MM. hamstrings* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
Mittlere Veränderung des *MM. hamstrings* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median			
Baseline			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	-
MW (SD)	26,21 (10,046)	28,12 (8,080)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	-
MW (SD)	32,41 (12,960)	38,53 (10,670)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	LS MD -6,39 [-10,923; -1,858] 0,0068 Hedges' g
MW (SD)	2,23 (6,634)	7,78 (6,947)	
LS MW (SE)	2,03 (1,063)	8,42 (1,938)	
95 %-KI	[-0,118; 4,171]	[4,507; 12,326]	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,95 [-1,632; -0,277]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	LS MD -3,91 [-8,802; 0,982] 0,1143
MW (SD)	6,20 (7,052)	10,42 (7,858)	
LS MW (SE)	6,27 (1,148)	10,18 (2,092)	
95 %-KI	[3,959; 8,588]	[5,965; 14,403]	Hedges' g -0,54 [-1,199; 0,117]
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median			
Baseline			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	-
MW (SD)	22,85 (7,614)	24,72 (10,624)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	-
MW (SD)	28,36 (11,873)	35,28 (15,347)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	LS MD -5,42 [-8,036; -2,794] 0,0001
MW (SD)	1,41 (4,357)	7,37 (7,090)	
LS MW (SE)	1,62 (0,807)	7,04 (1,013)	
95 %-KI	[0,006; 3,238]	[5,009; 9,066]	Hedges' g -1,06 [-1,596; -0,523]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	LS MD -4,68 [-8,445; -0,914] 0,0158
MW (SD)	5,51 (7,877)	10,56 (7,600)	
LS MW (SE)	5,66 (1,159)	10,34 (1,455)	
95 %-KI	[3,335; 7,978]	[7,422; 13,250]	Hedges' g

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,64 [-1,152; -0,122]
Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	-
MW (SD)	23,53 (8,210)	23,74 (9,538)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	-
MW (SD)	28,67 (12,586)	33,63 (13,797)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	LS MD -4,69 [-7,138; -2,242] 0,0003 Hedges' g -1,08 [-1,674; -0,486]
MW (SD)	1,03 (4,246)	5,79 (5,740)	
LS MW (SE)	1,05 (0,713)	5,74 (0,983)	
95 %-KI	[-0,381; 2,486]	[3,766; 7,719]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	36/55 (65)	19/27 (70)	LS MD -4,62 [-8,268; -0,975] 0,0141 Hedges' g -0,71 [-1,287; -0,142]
MW (SD)	5,14 (7,465)	9,89 (7,164)	
LS MW (SE)	5,19 (1,062)	9,81 (1,464)	
95 %-KI	[3,050; 7,320]	[6,863; 12,751]	
Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	-
MW (SD)	25,37 (9,659)	28,02 (10,039)	
Absolute Werte zum Studienende			

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	-
MW (SD)	31,84 (12,400)	39,19 (13,889)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	LS MD -7,29 [-11,123; -3,454] 0,0004 Hedges' g -1,09 [-1,684; -0,503]
MW (SD)	2,50 (6,500)	9,31 (7,788)	
LS MW (SE)	2,36 (1,021)	9,64 (1,570)	
95 %-KI	[0,307; 4,405]	[6,493; 12,796]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	41/63 (65)	18/34 (53)	LS MD -4,52 [-9,042; -0,002] 0,0499 Hedges' g -0,58 [-1,140; -0,011]
MW (SD)	6,48 (7,453)	11,17 (8,141)	
LS MW (SE)	6,53 (1,204)	11,05 (1,851)	
95 %-KI	[4,113; 8,944]	[7,336; 14,765]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

7.7. PODCI

7.7.1. Anteil der Patienten, die sich im PODCI um die MCID von 15 % verschlechtern (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im PODCI um die MCID von 15 % verschlechtern (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	11 (39 %)	3 (30 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,49 [0,475; 5,811] 0,5250	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	18 (20 %)	15 (29 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,73 [0,389; 1,374] 0,3197	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	13 (20 %)	9 (38 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,56 [0,256; 1,288] 0,1621	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	16 (30 %)	9 (24 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,24 [0,616; 2,500] 0,5569	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	17 (31 %)	6 (22 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,27 [0,576; 3,126] 0,5764	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	12 (19 %)	12 (35 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,57 [0,268; 1,198] 0,1352	
***LTBP4*-Genotyp**			

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im PODCI um die MCID von 15 % verschlechtern (zu Woche 72)			
IAAM*	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	3 (18 %)	3 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,71 [0,171; 2,919] 0,6434	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	9 (36 %)	3 (27 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,32 [0,441; 3,955] 0,6327	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	12 (21 %)	10 (36 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,65 [0,292; 1,462] 0,2871	
Fehlend	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	5 (26 %)	2 (20 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,65 [0,329; 7,120] 0,5171	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.8. Sicherheit (inkl. Überleben)

7.8.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	26 (93 %)	9 (90 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,10 [0,848; 1,437] 0,4876	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	86 (96 %)	48 (94 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,00 [0,922; 1,094] 0,9238	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.8.2. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	60 (92 %)	22 (92 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,01 [0,864; 1,176] 0,9363	
≥ Median	N	53	37

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE			
	Ereignisse, n (%)	52 (98 %)	35 (95 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,02 [0,935; 1,117] 0,6350	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.8.3. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Subgruppenanalyse Startdosis

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE			
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	54 (98 %)	26 (96 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,02 [0,937; 1,100] 0,7119	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	58 (92 %)	31 (91 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,01 [0,882; 1,165] 0,8579	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF,

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**	
	Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE		
10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."		

7.8.4. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE			
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM*	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	17 (100 %)	12 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,01 [0,884; 1,156] 0,8808	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	23 (92 %)	11 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,94 [0,794; 1,120] 0,5155	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	54 (95 %)	25 (89 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,04 [0,901; 1,204] 0,5909	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	18 (95 %)	9 (90 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,05 [0,835; 1,328] 0,6781	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**	
	Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE		
begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."		

7.8.5. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	26 (93 %)	9 (90 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,10 [0,848; 1,437] 0,4876	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	84 (93 %)	47 (92 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,02 [0,918; 1,130] 0,7355	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.8.6. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	59 (91 %)	22 (92 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,01 [0,856; 1,192] 0,9192	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	51 (96 %)	34 (92 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,03 [0,913; 1,151] 0,6740	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.8.7. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Subgruppenanalyse Startdosis

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE			
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	54 (98 %)	25 (93 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,06 [0,963; 1,174] 0,2344	
	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	56 (89 %)	31 (91 %)

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE			
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	RR [95 %-KI] p-Wert	0,98 [0,840; 1,148] 0,8122	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. *"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.* *Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."*			

7.8.8. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE			
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM*	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	16 (94 %)	12 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,95 [0,799; 1,138] 0,6084	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	23 (92 %)	11 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,94 [0,794; 1,120] 0,5155	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	53 (93 %)	24 (86 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,08 [0,911; 1,280] 0,3871	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	18 (95 %)	9 (90 %)

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE			
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,05 [0,835; 1,328] 0,6781	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.8.9. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	9 (32 %)	3 (30 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,20 [0,324; 5,547] 0,7981	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	31 (34 %)	14 (27 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,32 [0,763; 2,385] 0,3322	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**	
	Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE		
begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."		

7.8.10. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	24 (37 %)	9 (38 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,14 [0,589; 2,363] 0,7017	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	16 (30 %)	8 (22 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,34 [0,559; 3,394] 0,5256	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.8.11. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Subgruppenanalyse Startdosis

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE			
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	22 (40 %)	6 (22 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,56 [0,719; 3,758] 0,2900	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	18 (29 %)	11 (32 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,00 [0,497; 2,093] 0,9946	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.8.12. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE			
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	4 (24 %)	6 (50 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,23 [0,024; 1,294] 0,1427	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	9 (36 %)	4 (36 %)

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE			
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,99 [0,387; 2,535] 0,9849	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	19 (33 %)	6 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,71 [0,698; 4,723] 0,2688	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	8 (42 %)	1 (10 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,21 [0,610; 29,087] 0,1452	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.8.13. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
Altersgruppe 1			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	3 (11 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,66 [0,149; 47,336] 0,5169	

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	17 (19 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	20,00 [1,228; 325,751] 0,0351	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	3 (11 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,66 [0,149; 47,336] 0,5169	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	16 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	18,86 [1,155; 307,870] 0,0390	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	4 (14 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,41 [0,200; 58,320] 0,4037	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	17 (19 %)	3 (6 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,21 [0,988; 10,433] 0,0519	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypertriglyzeridämie (PT)			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	2 (7 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,90 [0,099; 36,453] 0,6844	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	12 (13 %)	1 (2 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,80 [0,910; 50,794] 0,0613	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	19 (68 %)	5 (50 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,51 [0,766; 3,243] 0,2649	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	60 (67 %)	24 (47 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,44 [1,049; 2,010] 0,0288	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	10 (36 %)	1 (10 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,73 [0,447; 242,114] 0,3430	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	33 (37 %)	10 (20 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,87 [1,007; 3,471] 0,0469	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen (PT)			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	10 (36 %)	2 (20 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,38 [0,619; 13,564] 0,2619	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	24 (27 %)	6 (12 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,70 [1,228; 6,728] 0,0220	
Untersuchungen (SOC)			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	11 (39 %)	1 (10 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,06 [0,979; 66,632] 0,1168	
> 7 Jahre	N	90	51

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	40 (44 %)	8 (16 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,06 [1,660; 6,134] 0,0010	
Untersuchungen: Thrombozytenzahl vermindert (PT)			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	5 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,17 [0,251; 69,348] 0,3240	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	16 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	18,86 [1,155; 307,870] 0,0390	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.8.14. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**	
	Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT		
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)		

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	14 (22 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	10,98 [0,681; 177,307] 0,0910	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	6 (11 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	9,15 [0,531; 157,574] 0,1275	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	13 (20 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	10,23 [0,631; 165,662] 0,1016	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	6 (11 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	9,15 [0,531; 157,574] 0,1275	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	14 (22 %)	3 (12 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,72 [0,542; 5,473] 0,3621	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	7 (13 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	10,56 [0,621; 179,311] 0,1027	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypertriglyzeridämie (PT)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	10 (15 %)	1 (4 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,69 [0,499; 27,327] 0,2024	
≥ Median*	N	53	37

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	4 (8 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,33 [0,351; 114,199] 0,2127	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	45 (69 %)	13 (54 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,31 [0,884; 1,994] 0,1937	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	34 (64 %)	16 (43 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,70 [1,101; 2,687] 0,0215	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	22 (34 %)	5 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,68 [0,719; 4,546] 0,2663	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	21 (40 %)	6 (16 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,77 [1,285; 6,657] 0,0160	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen (PT)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	16 (25 %)	3 (12 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,26 [0,724; 9,343] 0,2043	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	18 (34 %)	5 (14 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,33 [1,444; 8,771] 0,0096	
Untersuchungen (SOC)			
< Median	N	65	24

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	25 (38 %)	7 (29 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,28 [0,627; 2,839] 0,5237	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	26 (49 %)	2 (5 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	9,23 [3,263; 38,618] 0,0005	
Untersuchungen: Thrombozytenzahl vermindert (PT)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	7 (11 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,68 [0,337; 95,845] 0,2303	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	14 (26 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	20,41 [1,255; 331,749] 0,0337	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.8.15. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Startdosis

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
Startdosis			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	12 (22 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	12,50 [0,768; 203,525] 0,0756	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	8 (13 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	9,30 [0,553; 156,323] 0,1215	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	12 (22 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	12,50 [0,768; 203,525] 0,0756	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	7 (11 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	8,20 [0,483; 139,410] 0,1457	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	12 (22 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	12,50 [0,768; 203,525] 0,0756	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	9 (14 %)	3 (9 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,62 [0,469; 5,585] 0,4544	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	41 (75 %)	14 (52 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,44 [0,990; 2,126] 0,0671	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	38 (60 %)	15 (44 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,46 [0,947; 2,310] 0,0979	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	29 (53 %)	5 (19 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,89 [1,408; 6,786] 0,0091	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	14 (22 %)	6 (18 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,32 [0,520; 3,686] 0,5757	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen (PT)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	20 (36 %)	5 (19 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,03 [0,925; 5,099] 0,1028	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	14 (22 %)	3 (9 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,00 [0,992; 11,849] 0,0779	
Untersuchungen (SOC)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	30 (55 %)	1 (4 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	13,61 [3,706; 114,348] 0,0021	
	N	63	34

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	Ereignisse, n (%)	21 (33 %)	8 (24 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,44 [0,688; 3,220] 0,3556	
Untersuchungen: Thrombozytenzahl vermindert (PT)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	16 (29 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	16,50 [1,027; 265,082] 0,0475	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	5 (8 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,02 [0,343; 105,630] 0,2217	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.8.16. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**	
	Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT		
***LTBP4*-Genotyp**		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)		

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
IAAM*	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	4 (24 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,50 [0,382; 110,511] 0,1967	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	4 (16 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,15 [0,243; 71,135] 0,3308	
Andere*	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	11 (19 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	11,50 [0,702; 188,380] 0,0866	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	1 (5 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,65 [0,073; 37,176] 0,7655	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
IAAM*	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	3 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,06 [0,285; 89,704] 0,2728	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	4 (16 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,15 [0,243; 71,135] 0,3308	
Andere*	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	11 (19 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	11,50 [0,702; 188,380] 0,0866	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	1 (5 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,65 [0,073; 37,176] 0,7655	

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	11 (65 %)	7 (58 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,37 [0,560; 3,444] 0,5037	
VTTT	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	15 (60 %)	7 (64 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,94 [0,420; 2,210] 0,8802	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	39 (68 %)	12 (43 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,73 [1,095; 2,825] 0,0255	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	14 (74 %)	3 (30 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,46 [0,918; 6,571] 0,0731	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	6 (35 %)	3 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,59 [0,187; 17,247] 0,6785	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	7 (28 %)	2 (18 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,54 [0,379; 6,260] 0,5576	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	24 (42 %)	6 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,93 [0,907; 4,575] 0,1109	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	6 (32 %)	0 (0 %)

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
	RR [95 %-KI] p-Wert	7,15 [0,443; 115,338] 0,1663	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen (PT)			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	6 (35 %)	3 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,48 [0,376; 23,309] 0,3780	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	6 (24 %)	3 (27 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,88 [0,268; 2,895] 0,8443	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	16 (28 %)	2 (7 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,85 [1,716; 29,865] 0,0144	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	6 (32 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	7,15 [0,443; 115,338] 0,1663	
Untersuchungen (SOC)			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	7 (41 %)	3 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,30 [0,449; 15,436] 0,3501	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	11 (44 %)	2 (18 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,42 [0,640; 9,144] 0,1939	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	25 (44 %)	2 (7 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,51 [2,176; 29,570] 0,0047	
Fehlend*	N	19	10

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	8 (42 %)	2 (20 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,11 [0,547; 8,097] 0,2823	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. **: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.* *"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.* *Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."*			

7.8.17. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
Altersgruppe 1			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	2 (7 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,90 [0,099; 36,453] 0,6844	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	15 (17 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	17,71 [1,082; 289,989] 0,0435	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	2 (7 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,90 [0,099; 36,453] 0,6844	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	14 (16 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	16,57 [1,009; 272,110] 0,0489	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	4 (14 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,41 [0,200; 58,320] 0,4037	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	13 (14 %)	3 (6 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,46 [0,734; 8,214] 0,1451	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	16 (57 %)	5 (50 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,38 [0,633; 3,284] 0,4471	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	60 (67 %)	23 (45 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,50 [1,081; 2,100] 0,0187	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	8 (29 %)	1 (10 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,58 [0,549; 88,043] 0,2793	
> 7 Jahre*	N	90	51

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	31 (34 %)	10 (20 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,76 [0,941; 3,280] 0,0767	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen (PT)			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	9 (32 %)	2 (20 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,98 [0,501; 11,442] 0,3791	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	22 (24 %)	6 (12 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,62 [1,169; 6,624] 0,0296	
Untersuchungen (SOC)			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	11 (39 %)	1 (10 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,06 [0,979; 66,632] 0,1168	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	34 (38 %)	6 (12 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,40 [1,666; 7,854] 0,0022	
Untersuchungen: Thrombozytenzahl vermindert (PT)			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	5 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,17 [0,251; 69,348] 0,3240	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	15 (17 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	17,71 [1,082; 289,989] 0,0435	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**	
	Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT		

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.8.18. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	12 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	9,47 [0,582; 154,018] 0,1141	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	5 (9 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	7,74 [0,441; 135,864] 0,1622	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	11 (17 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	8,71 [0,533; 142,377] 0,1290	

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	5 (9 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	7,74 [0,441; 135,864] 0,1622	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	10 (15 %)	3 (12 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,23 [0,370; 4,096] 0,7480	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	7 (13 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	10,56 [0,621; 179,311] 0,1027	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	44 (68 %)	13 (54 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,25 [0,838; 1,911] 0,2913	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	32 (60 %)	15 (41 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,79 [1,119; 2,932] 0,0199	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	18 (28 %)	5 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,33 [0,555; 3,183] 0,5338	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	21 (40 %)	6 (16 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,77 [1,285; 6,657] 0,0160	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen (PT)			

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	15 (23 %)	3 (12 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,14 [0,668; 9,057] 0,2461	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	16 (30 %)	5 (14 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,86 [1,192; 7,784] 0,0288	
Untersuchungen (SOC)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	21 (32 %)	5 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,56 [0,665; 4,200] 0,3428	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	24 (45 %)	2 (5 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	8,31 [2,769; 38,543] 0,0016	
Untersuchungen: Thrombozytenzahl vermindert (PT)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	7 (11 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,68 [0,337; 95,845] 0,2303	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	13 (25 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	19,00 [1,165; 309,957] 0,0384	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**	
	Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT		
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."		

7.8.19. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Startdosis

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
Startdosis			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	10 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	10,50 [0,638; 172,761] 0,0996	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	7 (11 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	8,20 [0,483; 139,410] 0,1457	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	10 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	10,50 [0,638; 172,761] 0,0996	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	6 (10 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	7,11 [0,413; 122,510] 0,1778	

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	11 (20 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	11,50 [0,703; 188,141] 0,0864	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	6 (10 %)	3 (9 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,08 [0,288; 4,047] 0,9171	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	39 (71 %)	14 (52 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,37 [0,933; 2,068] 0,1211	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	37 (59 %)	14 (41 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,51 [0,957; 2,435] 0,0882	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	27 (49 %)	5 (19 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,59 [1,243; 6,149] 0,0207	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	12 (19 %)	6 (18 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,08 [0,445; 2,620] 0,8756	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen (PT)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	17 (31 %)	5 (19 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,76 [0,771; 4,567] 0,2111	

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	14 (22 %)	3 (9 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,00 [0,992; 11,849] 0,0779	
Untersuchungen (SOC)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	26 (47 %)	1 (4 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	12,38 [3,265; 111,541] 0,0037	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	19 (30 %)	6 (18 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,63 [0,707; 4,188] 0,2801	
Untersuchungen: Thrombozytenzahl vermindert (PT)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	15 (27 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	15,50 [0,962; 249,690] 0,0529	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	5 (8 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,02 [0,343; 105,630] 0,2217	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.8.20. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
***LTBP4*-Genotyp**			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
IAAM*	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	4 (24 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,50 [0,382; 110,511] 0,1967	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	2 (8 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,31 [0,120; 44,459] 0,5916	
Andere*	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	11 (19 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	11,50 [0,702; 188,380] 0,0866	
Fehlend	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] NA	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
IAAM*	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	3 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,06 [0,285; 89,704] 0,2728	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	2 (8 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,31 [0,120; 44,459] 0,5916	
Andere*	N	57	28

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	11 (19 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	11,50 [0,702; 188,380] 0,0866	
Fehlend	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] NA	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	10 (59 %)	6 (50 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,49 [0,526; 4,432] 0,4635	
VTTT	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	14 (56 %)	7 (64 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,10 [0,468; 2,758] 0,8407	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	39 (68 %)	12 (43 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,73 [1,095; 2,825] 0,0255	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	13 (68 %)	3 (30 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,28 [0,843; 6,168] 0,1041	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	5 (29 %)	3 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,52 [0,164; 17,690] 0,7105	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	7 (28 %)	2 (18 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,54 [0,379; 6,260] 0,5576	

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
Andere*	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	23 (40 %)	6 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,88 [0,866; 4,093] 0,1099	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	4 (21 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,95 [0,293; 83,678] 0,2709	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen (PT)			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	6 (35 %)	3 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,48 [0,376; 23,309] 0,3780	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	5 (20 %)	3 (27 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,73 [0,212; 2,543] 0,6376	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	14 (25 %)	2 (7 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,78 [1,574; 31,998] 0,0211	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	6 (32 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	7,15 [0,443; 115,338] 0,1663	
Untersuchungen (SOC)			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	6 (35 %)	2 (17 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,57 [0,435; 23,558] 0,3389	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	11 (44 %)	2 (18 %)

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,42 [0,640; 9,144] 0,1939	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	21 (37 %)	2 (7 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,94 [1,596; 23,682] 0,0182	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	7 (37 %)	1 (10 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,68 [0,524; 25,905] 0,1913	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.8.21. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Startdosis

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT			
Startdosis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	11 (20 %)	0 (0 %)

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	RR [95 %-KI] p-Wert	11,50 [0,703; 188,141] 0,0864	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	3 (9 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,18 [0,019; 1,664] 0,1308	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

7.8.22. Change from Baseline: Gewicht: Subgruppenanalyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
Change from Baseline: Gewicht			
Altersgruppe: 6 bis 7 Jahre			
Baseline			
n/N (%)	28/28 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	24,06 (4,562)	24,98 (5,063)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	27/28 (96)	10/10 (100)	-
MW (SD)	27,91 (7,260)	29,86 (7,427)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	27/28 (96)	10/10 (100)	LS MD 0,18 [-1,094; 1,451] 0,7818 Hedges' g 0,10 [-0,623; 0,829]
MW (SD)	-0,03 (0,729)	0,23 (0,455)	
LS MW (SE)	0,11 (0,325)	-0,07 (0,545)	
95 %-KI	[-0,531; 0,756]	[-1,144; 1,012]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	26/28 (93)	10/10 (100)	LS MD -0,13 [-1,409; 1,147] 0,8392 Hedges' g -0,08 [-0,805; 0,654]
MW (SD)	0,07 (0,560)	0,50 (0,680)	
LS MW (SE)	0,07 (0,330)	0,20 (0,545)	
95 %-KI	[-0,580; 0,726]	[-0,874; 1,282]	
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	27/28 (96)	10/10 (100)	LS MD -0,54 [-1,811; 0,734] 0,4038 Hedges' g -0,31 [-1,040; 0,419]
MW (SD)	0,17 (0,729)	1,04 (0,873)	
LS MW (SE)	0,21 (0,325)	0,74 (0,545)	
95 %-KI	[-0,438; 0,849]	[-0,334; 1,822]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	28/28 (100)	10/10 (100)	LS MD -0,68 [-1,951; 0,586] 0,2888 Hedges' g -0,39 [-1,120; 0,336]
MW (SD)	0,31 (0,871)	1,39 (0,955)	
LS MW (SE)	0,41 (0,321)	1,09 (0,545)	
95 %-KI	[-0,224; 1,046]	[0,016; 2,172]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	27/28 (96)	9/10 (90)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
MW (SD)	0,90 (1,461)	1,86 (1,726)	LS MD -0,46 [-1,767; 0,847] 0,4874 Hedges' g -0,27 [-1,023; 0,491]
LS MW (SE)	0,98 (0,325)	1,44 (0,566)	
95 %-KI	[0,340; 1,625]	[0,323; 2,562]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	27/28 (96)	10/10 (100)	LS MD -0,30 [-1,571; 0,974] 0,6434 Hedges' g -0,17 [-0,899; 0,555]
MW (SD)	1,45 (1,476)	2,16 (1,732)	
LS MW (SE)	1,57 (0,325)	1,86 (0,545)	
95 %-KI	[0,922; 2,209]	[0,786; 2,942]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	25/28 (89)	10/10 (100)	LS MD -0,54 [-1,821; 0,743] 0,4070 Hedges' g -0,31 [-1,049; 0,425]
MW (SD)	2,28 (2,054)	3,22 (2,084)	
LS MW (SE)	2,39 (0,335)	2,92 (0,545)	
95 %-KI	[1,723; 3,047]	[1,846; 4,002]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	25/28 (89)	9/10 (90)	LS MD -0,18 [-1,491; 1,140] 0,7920 Hedges' g -0,10 [-0,864; 0,660]
MW (SD)	2,76 (2,972)	3,21 (2,491)	
LS MW (SE)	2,86 (0,335)	3,04 (0,565)	
95 %-KI	[2,199; 3,523]	[1,919; 4,155]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	27/28 (96)	10/10 (100)	LS MD -0,64 [-1,909; 0,636]
MW (SD)	3,83 (3,625)	4,88 (3,414)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
LS MW (SE)	3,95 (0,325)	4,58 (0,545)	0,3238 Hedges' g -0,37 [-1,098; 0,364]
95 %-KI	[3,304; 4,591]	[3,506; 5,662]	
Altersgruppe: > 7 Jahre			
Baseline			
n/N (%)	90/90 (100)	51/51 (100)	-
MW (SD)	33,44 (8,737)	34,07 (10,968)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	84/90 (93)	48/51 (94)	-
MW (SD)	35,91 (9,667)	39,08 (12,212)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	87/90 (97)	50/51 (98)	LS MD 0,02 [-0,737; 0,777] 0,9589 Hedges' g 0,01 [-0,339; 0,357]
MW (SD)	0,03 (0,628)	0,25 (0,557)	
LS MW (SE)	0,15 (0,229)	0,13 (0,304)	
95 %-KI	[-0,298; 0,602]	[-0,465; 0,731]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	86/90 (96)	49/51 (96)	LS MD -0,31 [-1,073; 0,449] 0,4210 Hedges' g -0,15 [-0,496; 0,206]
MW (SD)	0,00 (0,759)	0,49 (0,857)	
LS MW (SE)	0,08 (0,230)	0,39 (0,306)	
95 %-KI	[-0,370; 0,533]	[-0,208; 0,995]	
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	85/90 (94)	46/51 (90)	LS MD -0,65 [-1,424; 0,118] 0,0967
MW (SD)	-0,08 (0,988)	0,79 (1,073)	
LS MW (SE)	0,03 (0,231)	0,69 (0,312)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
95 %-KI	[-0,419; 0,488]	[0,074; 1,301]	Hedges' g -0,31 [-0,667; 0,055]
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	84/90 (93)	48/51 (94)	LS MD -0,83 [-1,594; -0,063] 0,0341
MW (SD)	0,09 (1,094)	1,09 (1,352)	
LS MW (SE)	0,19 (0,231)	1,02 (0,308)	
95 %-KI	[-0,266; 0,644]	[0,411; 1,622]	Hedges' g -0,39 [-0,745; -0,030]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	82/90 (91)	49/51 (96)	LS MD -1,36 [-2,123; -0,593] 0,0005
MW (SD)	0,33 (1,544)	1,86 (2,056)	
LS MW (SE)	0,41 (0,233)	1,76 (0,306)	
95 %-KI	[-0,052; 0,864]	[1,161; 2,366]	Hedges' g -0,64 [-0,998; -0,273]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	82/90 (91)	45/51 (88)	LS MD -1,63 [-2,406; -0,852] < 0,0001
MW (SD)	0,70 (1,982)	2,49 (2,367)	
LS MW (SE)	0,73 (0,233)	2,36 (0,314)	
95 %-KI	[0,272; 1,188]	[1,741; 2,977]	Hedges' g -0,77 [-1,143; -0,391]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	76/90 (84)	44/51 (86)	LS MD -1,78 [-2,564; -0,988] < 0,0001
MW (SD)	1,30 (2,551)	3,26 (2,807)	
LS MW (SE)	1,37 (0,239)	3,15 (0,317)	
95 %-KI	[0,900; 1,839]	[2,523; 3,768]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,84 [-1,231; -0,458]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	77/90 (86)	45/51 (88)	LS MD -1,70 [-2,479; -0,912] < 0,0001 Hedges' g -0,80 [-1,186; -0,422]
MW (SD)	1,95 (3,141)	3,72 (3,582)	
LS MW (SE)	1,97 (0,238)	3,66 (0,315)	
95 %-KI	[1,501; 2,436]	[3,046; 4,282]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	84/90 (93)	48/51 (94)	LS MD -1,87 [-2,641; -1,109] < 0,0001 Hedges' g -0,88 [-1,247; -0,506]
MW (SD)	2,69 (3,626)	4,64 (3,976)	
LS MW (SE)	2,70 (0,231)	4,57 (0,308)	
95 %-KI	[2,243; 3,153]	[3,967; 5,179]	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median			
Baseline			
n/N (%)	65/65 (100)	24/24 (100)	-
MW (SD)	34,98 (8,950)	39,06 (11,860)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	58/65 (89)	22/24 (92)	-
MW (SD)	38,44 (9,402)	44,57 (13,021)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	61/65 (94)	23/24 (96)	LS MD -0,23 [-1,288; 0,834] 0,6735 Hedges' g
MW (SD)	-0,06 (0,676)	0,39 (0,667)	
LS MW (SE)	0,07 (0,275)	0,30 (0,455)	
95 %-KI	[-0,467; 0,615]	[-0,594; 1,197]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,10 [-0,584; 0,375]
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	59/65 (91)	23/24 (96)	LS MD -0,74 [-1,808; 0,318] 0,1688 Hedges' g -0,34 [-0,828; 0,141]
MW (SD)	-0,06 (0,802)	0,80 (0,797)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,278)	0,71 (0,455)	
95 %-KI	[-0,586; 0,508]	[-0,190; 1,601]	
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	60/65 (92)	21/24 (88)	LS MD -0,97 [-2,054; 0,113] 0,0791 Hedges' g -0,45 [-0,950; 0,053]
MW (SD)	-0,04 (1,056)	1,12 (1,067)	
LS MW (SE)	0,04 (0,277)	1,01 (0,468)	
95 %-KI	[-0,505; 0,584]	[0,088; 1,931]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	59/65 (91)	22/24 (92)	LS MD -1,05 [-2,124; 0,022] 0,0549 Hedges' g -0,49 [-0,981; 0,010]
MW (SD)	0,19 (1,171)	1,31 (1,304)	
LS MW (SE)	0,27 (0,278)	1,32 (0,461)	
95 %-KI	[-0,276; 0,818]	[0,413; 2,229]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	58/65 (89)	22/24 (92)	LS MD -1,04 [-2,115; 0,040] 0,0589 Hedges' g -0,48 [-0,977; 0,017]
MW (SD)	0,59 (1,547)	1,71 (1,602)	
LS MW (SE)	0,63 (0,280)	1,67 (0,462)	
95 %-KI	[0,082; 1,184]	[0,762; 2,581]	
Veränderung zu Woche 36			

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
n/N (%)	58/65 (89)	20/24 (83)	LS MD -1,51 [-2,605; -0,405] 0,0075 Hedges' g -0,70 [-1,220; -0,179]
MW (SD)	1,08 (2,018)	2,65 (2,230)	
LS MW (SE)	1,10 (0,280)	2,61 (0,476)	
95 %-KI	[0,550; 1,652]	[1,670; 3,543]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	49/65 (75)	20/24 (83)	LS MD -1,30 [-2,420; -0,186] 0,0224 Hedges' g -0,62 [-1,147; -0,085]
MW (SD)	1,86 (2,575)	3,21 (3,055)	
LS MW (SE)	1,91 (0,296)	3,22 (0,476)	
95 %-KI	[1,331; 2,497]	[2,280; 4,155]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	50/65 (77)	20/24 (83)	LS MD -1,02 [-2,138; 0,091] 0,0718 Hedges' g -0,48 [-1,008; 0,042]
MW (SD)	2,67 (3,199)	3,65 (4,098)	
LS MW (SE)	2,63 (0,294)	3,65 (0,476)	
95 %-KI	[2,050; 3,207]	[2,715; 4,590]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	58/65 (89)	22/24 (92)	LS MD -1,46 [-2,535; -0,382] 0,0081 Hedges' g -0,68 [-1,177; -0,173]
MW (SD)	3,43 (3,626)	4,80 (4,319)	
LS MW (SE)	3,39 (0,280)	4,85 (0,462)	
95 %-KI	[2,838; 3,938]	[3,937; 5,755]	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median			
Baseline			
n/N (%)	53/53 (100)	37/37 (100)	-

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
MW (SD)	26,60 (6,292)	28,38 (7,531)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	53/53 (100)	36/37 (97)	-
MW (SD)	29,06 (7,544)	33,16 (9,056)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	53/53 (100)	37/37 (100)	LS MD 0,14 [-0,691; 0,978] 0,7357 Hedges' g 0,07 [-0,347; 0,493]
MW (SD)	0,10 (0,614)	0,16 (0,426)	
LS MW (SE)	0,19 (0,267)	0,05 (0,320)	
95 %-KI	[-0,331; 0,719]	[-0,580; 0,682]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	53/53 (100)	36/37 (97)	LS MD -0,03 [-0,865; 0,812] 0,9511 Hedges' g -0,01 [-0,437; 0,410]
MW (SD)	0,10 (0,604)	0,29 (0,791)	
LS MW (SE)	0,19 (0,267)	0,22 (0,323)	
95 %-KI	[-0,331; 0,719]	[-0,416; 0,856]	
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	52/53 (98)	35/37 (95)	LS MD -0,49 [-1,338; 0,350] 0,2503 Hedges' g -0,25 [-0,684; 0,177]
MW (SD)	0,01 (0,781)	0,66 (0,994)	
LS MW (SE)	0,09 (0,268)	0,58 (0,326)	
95 %-KI	[-0,438; 0,618]	[-0,057; 1,226]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	53/53 (100)	36/37 (97)	LS MD -0,74 [-1,583; 0,093] 0,0812
MW (SD)	0,09 (0,888)	1,04 (1,290)	
LS MW (SE)	0,18 (0,267)	0,93 (0,323)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
95 %-KI	[-0,342; 0,708]	[0,292; 1,564]	Hedges' g -0,38 [-0,808; 0,046]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	51/53 (96)	36/37 (97)	LS MD -1,37 [-2,214; -0,532] 0,0015
MW (SD)	0,35 (1,531)	1,94 (2,218)	
LS MW (SE)	0,43 (0,269)	1,81 (0,323)	
95 %-KI	[-0,098; 0,963]	[1,170; 2,442]	Hedges' g -0,71 [-1,145; -0,265]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	51/53 (96)	35/37 (95)	LS MD -1,41 [-2,259; -0,565] 0,0012
MW (SD)	0,67 (1,731)	2,30 (2,291)	
LS MW (SE)	0,73 (0,270)	2,14 (0,326)	
95 %-KI	[0,198; 1,260]	[1,499; 2,784]	Hedges' g -0,73 [-1,170; -0,282]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	52/53 (98)	34/37 (92)	LS MD -1,79 [-2,642; -0,941] < 0,0001
MW (SD)	1,25 (2,343)	3,28 (2,465)	
LS MW (SE)	1,31 (0,268)	3,10 (0,330)	
95 %-KI	[0,781; 1,837]	[2,452; 3,749]	Hedges' g -0,92 [-1,375; -0,466]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	52/53 (98)	34/37 (92)	LS MD -1,84 [-2,688; -0,988] < 0,0001
MW (SD)	1,64 (2,957)	3,63 (3,001)	
LS MW (SE)	1,73 (0,268)	3,57 (0,329)	
95 %-KI	[1,200; 2,256]	[2,918; 4,214]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,94 [-1,400; -0,489]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	53/53 (100)	36/37 (97)	LS MD -1,92 [-2,762; -1,084] < 0,0001 Hedges' g -0,98 [-1,431; -0,534]
MW (SD)	2,46 (3,627)	4,61 (3,610)	
LS MW (SE)	2,55 (0,267)	4,48 (0,323)	
95 %-KI	[2,030; 3,079]	[3,841; 5,114]	
Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	55/55 (100)	27/27 (100)	-
MW (SD)	30,91 (7,393)	29,89 (8,130)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	50/55 (91)	27/27 (100)	-
MW (SD)	33,86 (8,162)	34,77 (9,493)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	55/55 (100)	27/27 (100)	LS MD -0,22 [-1,174; 0,739] 0,6542 Hedges' g -0,11 [-0,566; 0,356]
MW (SD)	0,09 (0,643)	0,19 (0,475)	
LS MW (SE)	0,06 (0,277)	0,27 (0,396)	
95 %-KI	[-0,488; 0,601]	[-0,505; 1,053]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	54/55 (98)	27/27 (100)	LS MD -0,46 [-1,416; 0,500] 0,3472 Hedges' g
MW (SD)	0,08 (0,710)	0,41 (0,832)	
LS MW (SE)	0,04 (0,278)	0,50 (0,396)	
95 %-KI	[-0,510; 0,586]	[-0,283; 1,275]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,22 [-0,685; 0,242]
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	54/55 (98)	27/27 (100)	LS MD -0,90 [-1,853; 0,063] 0,0669 Hedges' g -0,43 [-0,900; 0,034]
MW (SD)	-0,12 (0,829)	0,65 (1,071)	
LS MW (SE)	-0,17 (0,278)	0,73 (0,396)	
95 %-KI	[-0,714; 0,383]	[-0,049; 1,509]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	53/55 (96)	27/27 (100)	LS MD -1,19 [-2,151; -0,232] 0,0151 Hedges' g -0,58 [-1,050; -0,105]
MW (SD)	0,02 (0,931)	1,12 (1,288)	
LS MW (SE)	0,01 (0,280)	1,20 (0,396)	
95 %-KI	[-0,539; 0,563]	[0,425; 1,983]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	53/55 (96)	27/27 (100)	LS MD -2,02 [-2,978; -1,059] < 0,0001 Hedges' g -0,98 [-1,466; -0,489]
MW (SD)	0,35 (1,623)	2,25 (2,339)	
LS MW (SE)	0,31 (0,280)	2,33 (0,396)	
95 %-KI	[-0,240; 0,863]	[1,551; 3,109]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	52/55 (95)	27/27 (100)	LS MD -1,81 [-2,770; -0,847] 0,0003 Hedges' g -0,88 [-1,363; -0,392]
MW (SD)	0,78 (1,838)	2,48 (2,456)	
LS MW (SE)	0,75 (0,282)	2,56 (0,396)	
95 %-KI	[0,196; 1,306]	[1,780; 3,338]	
Veränderung zu Woche 48			

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
n/N (%)	50/55 (91)	27/27 (100)	LS MD -2,10 [-3,067; -1,135] < 0,0001 Hedges' g -1,02 [-1,520; -0,527]
MW (SD)	1,49 (2,587)	3,45 (2,593)	
LS MW (SE)	1,43 (0,286)	3,53 (0,396)	
95 %-KI	[0,870; 1,995]	[2,754; 4,312]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	49/55 (89)	26/27 (96)	LS MD -1,94 [-2,916; -0,964] 0,0001 Hedges' g -0,95 [-1,449; -0,449]
MW (SD)	2,22 (3,193)	3,97 (3,232)	
LS MW (SE)	2,16 (0,288)	4,10 (0,400)	
95 %-KI	[1,593; 2,725]	[3,311; 4,887]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	50/55 (91)	27/27 (100)	LS MD -1,84 [-2,809; -0,877] 0,0002 Hedges' g -0,90 [-1,388; -0,407]
MW (SD)	3,17 (4,014)	4,88 (3,846)	
LS MW (SE)	3,12 (0,286)	4,96 (0,396)	
95 %-KI	[2,554; 3,679]	[4,180; 5,738]	
Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	63/63 (100)	34/34 (100)	-
MW (SD)	31,49 (10,060)	34,72 (12,145)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	61/63 (97)	31/34 (91)	-
MW (SD)	34,05 (10,931)	39,85 (13,531)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	59/63 (94)	33/34 (97)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
MW (SD)	-0,05 (0,655)	0,30 (0,587)	LS MD -0,07 [-0,950; 0,811] 0,8767 Hedges' g -0,03 [-0,460; 0,392]
LS MW (SE)	0,10 (0,263)	0,17 (0,356)	
95 %-KI	[-0,414; 0,621]	[-0,527; 0,873]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	58/63 (92)	32/34 (94)	LS MD -0,47 [-1,353; 0,422] 0,3031 Hedges' g -0,23 [-0,661; 0,205]
MW (SD)	-0,04 (0,724)	0,55 (0,827)	
LS MW (SE)	0,01 (0,264)	0,48 (0,359)	
95 %-KI	[-0,510; 0,530]	[-0,232; 1,182]	
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	58/63 (92)	29/34 (85)	LS MD -0,75 [-1,654; 0,158] 0,1053 Hedges' g -0,37 [-0,818; 0,080]
MW (SD)	0,08 (1,021)	1,00 (0,993)	
LS MW (SE)	0,18 (0,264)	0,93 (0,371)	
95 %-KI	[-0,338; 0,703]	[0,201; 1,660]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	59/63 (94)	31/34 (91)	LS MD -0,78 [-1,676; 0,108] 0,0846 Hedges' g -0,38 [-0,823; 0,054]
MW (SD)	0,25 (1,132)	1,16 (1,313)	
LS MW (SE)	0,33 (0,263)	1,12 (0,363)	
95 %-KI	[-0,183; 0,852]	[0,405; 1,833]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	56/63 (89)	31/34 (91)	LS MD -0,74 [-1,638; 0,157]
MW (SD)	0,60 (1,456)	1,51 (1,600)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
LS MW (SE)	0,66 (0,267)	1,40 (0,363)	0,1055
95 %-KI	[0,131; 1,183]	[0,682; 2,112]	Hedges' g -0,37 [-0,808; 0,077]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	57/63 (90)	28/34 (82)	LS MD -1,25 [-2,163; -0,334] 0,0076
MW (SD)	0,99 (1,949)	2,38 (2,085)	
LS MW (SE)	0,99 (0,266)	2,24 (0,375)	
95 %-KI	[0,471; 1,517]	[1,504; 2,981]	Hedges' g -0,62 [-1,081; -0,156]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	51/63 (81)	27/34 (79)	LS MD -1,25 [-2,189; -0,318] 0,0088
MW (SD)	1,60 (2,363)	3,06 (2,780)	
LS MW (SE)	1,68 (0,276)	2,93 (0,380)	
95 %-KI	[1,137; 2,223]	[2,185; 3,682]	Hedges' g -0,63 [-1,106; -0,152]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	53/63 (84)	28/34 (82)	LS MD -1,21 [-2,129; -0,283] 0,0106
MW (SD)	2,07 (3,052)	3,32 (3,597)	
LS MW (SE)	2,09 (0,272)	3,30 (0,376)	
95 %-KI	[1,553; 2,625]	[2,556; 4,034]	Hedges' g -0,60 [-1,069; -0,134]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	61/63 (97)	31/34 (91)	LS MD -1,66 [-2,553; -0,774] 0,0003
MW (SD)	2,80 (3,332)	4,52 (3,923)	
LS MW (SE)	2,80 (0,260)	4,46 (0,363)	
95 %-KI	[2,287; 3,311]	[3,747; 5,177]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,81 [-1,262; -0,364]
LTBP4-Genotyp: IAAM			
Baseline			
n/N (%)	17/17 (100)	12/12 (100)	-
MW (SD)	33,04 (8,488)	30,82 (10,037)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	17/17 (100)	9/12 (75)	-
MW (SD)	36,12 (10,683)	36,22 (13,003)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	17/17 (100)	12/12 (100)	LS MD 1,00 [-1,351; 3,353] 0,3963 Hedges' g 0,33 [-0,412; 1,077]
MW (SD)	0,48 (0,601)	0,17 (0,571)	
LS MW (SE)	0,83 (0,703)	-0,18 (0,856)	
95 %-KI	[-0,582; 2,232]	[-1,894; 1,541]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	16/17 (94)	12/12 (100)	LS MD 0,36 [-2,009; 2,721] 0,7637 Hedges' g 0,12 [-0,630; 0,868]
MW (SD)	0,07 (0,723)	0,28 (0,982)	
LS MW (SE)	0,29 (0,715)	-0,07 (0,856)	
95 %-KI	[-1,142; 1,718]	[-1,785; 1,650]	
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	16/17 (94)	11/12 (92)	LS MD 0,22 [-2,174; 2,622] 0,8521 Hedges' g
MW (SD)	0,29 (1,137)	0,82 (1,572)	
LS MW (SE)	0,58 (0,716)	0,36 (0,877)	
95 %-KI	[-0,853; 2,012]	[-1,399; 2,110]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,08 [-0,693; 0,843]
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	15/17 (88)	11/12 (92)	LS MD -0,20 [-2,600; 2,208] 0,8705 Hedges' g -0,07 [-0,845; 0,712]
MW (SD)	0,27 (0,979)	1,06 (1,782)	
LS MW (SE)	0,67 (0,726)	0,87 (0,877)	
95 %-KI	[-0,781; 2,122]	[-0,889; 2,623]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	16/17 (94)	11/12 (92)	LS MD -0,51 [-2,906; 1,892] 0,6733 Hedges' g -0,17 [-0,940; 0,599]
MW (SD)	0,67 (2,050)	1,94 (2,939)	
LS MW (SE)	1,02 (0,714)	1,53 (0,881)	
95 %-KI	[-0,408; 2,447]	[-0,237; 3,290]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	16/17 (94)	10/12 (83)	LS MD -0,37 [-2,802; 2,054] 0,7585 Hedges' g -0,13 [-0,918; 0,664]
MW (SD)	0,96 (2,232)	2,19 (3,329)	
LS MW (SE)	1,31 (0,714)	1,69 (0,904)	
95 %-KI	[-0,114; 2,741]	[-0,118; 3,493]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	16/17 (94)	9/12 (75)	LS MD -0,85 [-3,323; 1,620] 0,4931 Hedges' g -0,29 [-1,112; 0,531]
MW (SD)	1,75 (3,187)	3,54 (3,769)	
LS MW (SE)	2,10 (0,714)	2,95 (0,934)	
95 %-KI	[0,674; 3,528]	[1,091; 4,814]	
Veränderung zu Woche 60			

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
n/N (%)	16/17 (94)	10/12 (83)	LS MD -0,55 [-2,981; 1,875] 0,6498 Hedges' g -0,19 [-0,980; 0,604]
MW (SD)	2,59 (4,618)	4,00 (4,069)	
LS MW (SE)	2,94 (0,714)	3,50 (0,904)	
95 %-KI	[1,517; 4,372]	[1,692; 5,303]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	17/17 (100)	9/12 (75)	LS MD -0,87 [-3,322; 1,584] 0,4807 Hedges' g -0,29 [-1,107; 0,518]
MW (SD)	3,08 (5,755)	4,56 (4,755)	
LS MW (SE)	3,43 (0,703)	4,30 (0,930)	
95 %-KI	[2,024; 4,838]	[2,445; 6,155]	
LTBP4-Genotyp: VTTT			
Baseline			
n/N (%)	25/25 (100)	11/11 (100)	-
MW (SD)	30,49 (8,304)	33,35 (9,367)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	22/25 (88)	11/11 (100)	-
MW (SD)	33,18 (8,273)	37,55 (10,309)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	25/25 (100)	11/11 (100)	LS MD -0,58 [-2,322; 1,153] 0,5031 Hedges' g -0,26 [-0,968; 0,456]
MW (SD)	-0,36 (0,640)	0,28 (0,490)	
LS MW (SE)	-0,32 (0,441)	0,26 (0,693)	
95 %-KI	[-1,200; 0,559]	[-1,121; 1,650]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	23/25 (92)	11/11 (100)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
MW (SD)	-0,18 (0,762)	0,37 (0,899)	LS MD -0,47 [-2,218; 1,274] 0,5903 Hedges' g -0,21 [-0,930; 0,511]
LS MW (SE)	-0,12 (0,451)	0,36 (0,693)	
95 %-KI	[-1,015; 0,781]	[-1,030; 1,741]	
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	23/25 (92)	10/11 (91)	LS MD -1,06 [-2,835; 0,713] 0,2366 Hedges' g -0,47 [-1,225; 0,279]
MW (SD)	-0,35 (0,836)	0,83 (1,373)	
LS MW (SE)	-0,29 (0,451)	0,77 (0,711)	
95 %-KI	[-1,185; 0,611]	[-0,645; 2,194]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	25/25 (100)	9/11 (82)	LS MD -1,44 [-3,242; 0,366] 0,1163 Hedges' g -0,64 [-1,415; 0,142]
MW (SD)	0,07 (1,076)	1,68 (1,312)	
LS MW (SE)	0,11 (0,441)	1,55 (0,735)	
95 %-KI	[-0,768; 0,991]	[0,085; 3,014]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	24/25 (96)	11/11 (100)	LS MD -2,21 [-3,958; -0,467] 0,0139 Hedges' g -0,97 [-1,725; -0,219]
MW (SD)	0,09 (1,788)	2,38 (1,977)	
LS MW (SE)	0,15 (0,447)	2,36 (0,693)	
95 %-KI	[-0,739; 1,043]	[0,979; 3,750]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	24/25 (96)	11/11 (100)	LS MD -2,43 [-4,175; -0,684]
MW (SD)	0,38 (2,184)	2,89 (1,534)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
LS MW (SE)	0,44 (0,447)	2,87 (0,693)	0,0072
95 %-KI	[-0,448; 1,335]	[1,488; 4,259]	Hedges' g -1,07 [-1,829; -0,307]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	19/25 (76)	10/11 (91)	LS MD -2,54 [-4,350; -0,734] 0,0066
MW (SD)	0,99 (2,747)	3,65 (1,773)	
LS MW (SE)	1,03 (0,478)	3,57 (0,714)	
95 %-KI	[0,080; 1,978]	[2,148; 4,995]	Hedges' g -1,15 [-1,983; -0,324]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	20/25 (80)	10/11 (91)	LS MD -1,82 [-3,615; -0,018] 0,0478
MW (SD)	2,00 (3,349)	3,83 (2,500)	
LS MW (SE)	1,93 (0,470)	3,75 (0,714)	
95 %-KI	[1,001; 2,869]	[2,328; 5,175]	Hedges' g -0,82 [-1,612; -0,030]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	22/25 (88)	11/11 (100)	LS MD -0,84 [-2,597; 0,911] 0,3403
MW (SD)	3,37 (3,585)	4,20 (3,068)	
LS MW (SE)	3,34 (0,457)	4,18 (0,693)	
95 %-KI	[2,430; 4,250]	[2,797; 5,568]	Hedges' g -0,37 [-1,105; 0,356]
LTBP4-Genotyp: Andere			
Baseline			
n/N (%)	57/57 (100)	28/28 (100)	-
MW (SD)	32,02 (9,890)	34,51 (12,408)	
Absolute Werte zum Studienende			

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
n/N (%)	54/57 (95)	28/28 (100)	-
MW (SD)	34,00 (10,705)	39,52 (12,965)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	53/57 (93)	27/28 (96)	LS MD 0,11 [-0,819; 1,036] 0,8187 Hedges' g 0,05 [-0,409; 0,518]
MW (SD)	-0,02 (0,555)	0,24 (0,537)	
LS MW (SE)	0,17 (0,266)	0,06 (0,379)	
95 %-KI	[-0,355; 0,692]	[-0,685; 0,806]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	54/57 (95)	26/28 (93)	LS MD -0,52 [-1,448; 0,416] 0,2764 Hedges' g -0,26 [-0,732; 0,207]
MW (SD)	-0,01 (0,649)	0,73 (0,789)	
LS MW (SE)	0,08 (0,264)	0,60 (0,383)	
95 %-KI	[-0,436; 0,605]	[-0,154; 1,355]	
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	54/57 (95)	25/28 (89)	LS MD -0,70 [-1,636; 0,244] 0,1460 Hedges' g -0,35 [-0,832; 0,123]
MW (SD)	0,01 (0,835)	0,93 (0,717)	
LS MW (SE)	0,15 (0,265)	0,84 (0,388)	
95 %-KI	[-0,374; 0,667]	[0,079; 1,606]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	54/57 (95)	28/28 (100)	LS MD -0,77 [-1,685; 0,153] 0,1021 Hedges' g -0,39 [-0,848; 0,073]
MW (SD)	0,11 (1,020)	1,07 (1,256)	
LS MW (SE)	0,18 (0,264)	0,95 (0,375)	
95 %-KI	[-0,339; 0,702]	[0,209; 1,686]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	51/57 (89)	27/28 (96)	LS MD -1,12 [-2,054; -0,192] 0,0183 Hedges' g -0,57 [-1,049; -0,098]
MW (SD)	0,49 (1,309)	1,79 (1,653)	
LS MW (SE)	0,56 (0,269)	1,68 (0,379)	
95 %-KI	[0,025; 1,085]	[0,932; 2,425]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	52/57 (91)	26/28 (93)	LS MD -1,50 [-2,437; -0,566] 0,0018 Hedges' g -0,77 [-1,254; -0,280]
MW (SD)	0,84 (1,609)	2,45 (2,112)	
LS MW (SE)	0,83 (0,268)	2,33 (0,383)	
95 %-KI	[0,306; 1,360]	[1,581; 3,088]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	50/57 (88)	27/28 (96)	LS MD -1,62 [-2,549; -0,682] 0,0008 Hedges' g -0,83 [-1,313; -0,339]
MW (SD)	1,49 (2,242)	3,20 (2,827)	
LS MW (SE)	1,52 (0,271)	3,14 (0,379)	
95 %-KI	[0,989; 2,057]	[2,392; 3,885]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	51/57 (89)	25/28 (89)	LS MD -1,77 [-2,713; -0,823] 0,0003 Hedges' g -0,91 [-1,409; -0,407]
MW (SD)	1,85 (2,631)	3,58 (3,875)	
LS MW (SE)	1,85 (0,269)	3,62 (0,388)	
95 %-KI	[1,320; 2,380]	[2,854; 4,383]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	54/57 (95)	28/28 (100)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
MW (SD)	2,30 (2,975)	5,01 (4,230)	LS MD -2,58 [-3,494; -1,658] < 0,0001 Hedges' g -1,31 [-1,805; -0,805]
LS MW (SE)	2,31 (0,264)	4,89 (0,375)	
95 %-KI	[1,791; 2,831]	[4,149; 5,625]	
LTBP4-Genotyp: Fehlend			
Baseline			
n/N (%)	19/19 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	28,15 (6,083)	28,43 (7,256)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	18/19 (95)	10/10 (100)	-
MW (SD)	32,78 (7,588)	32,85 (10,046)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	19/19 (100)	10/10 (100)	LS MD 0,19 [-1,137; 1,510] 0,7788 Hedges' g 0,11 [-0,652; 0,880]
MW (SD)	0,22 (0,671)	0,32 (0,620)	
LS MW (SE)	0,32 (0,361)	0,13 (0,514)	
95 %-KI	[-0,401; 1,038]	[-0,896; 1,159]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	19/19 (100)	10/10 (100)	LS MD 0,36 [-0,968; 1,680] 0,5922 Hedges' g 0,22 [-0,551; 0,986]
MW (SD)	0,31 (0,794)	0,24 (0,521)	
LS MW (SE)	0,41 (0,361)	0,05 (0,514)	
95 %-KI	[-0,312; 1,127]	[-0,976; 1,079]	
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	19/19 (100)	10/10 (100)	

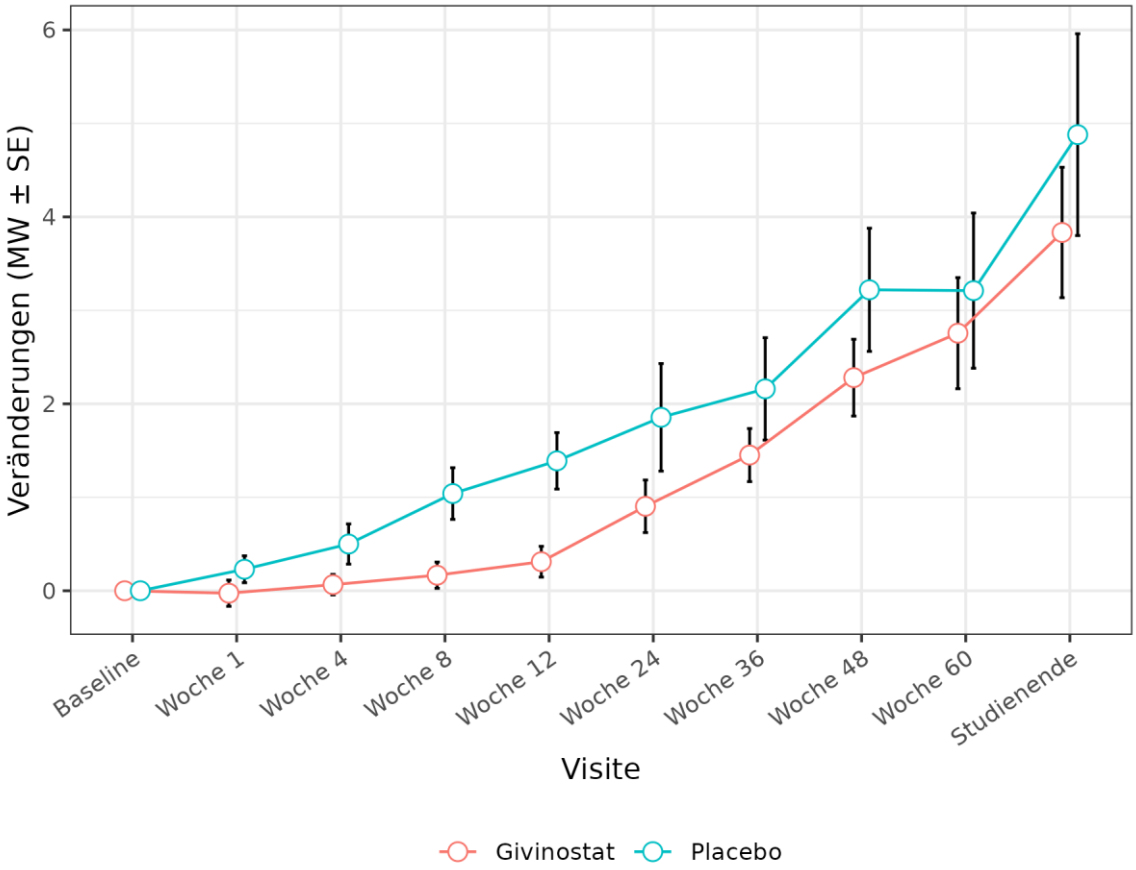
EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
MW (SD)	0,04 (1,084)	0,60 (0,702)	LS MD -0,28 [-1,601; 1,046] 0,6761 Hedges' g -0,17 [-0,937; 0,598]
LS MW (SE)	0,13 (0,361)	0,41 (0,514)	
95 %-KI	[-0,586; 0,854]	[-0,616; 1,439]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	18/19 (95)	10/10 (100)	LS MD -0,37 [-1,702; 0,955] 0,5754 Hedges' g -0,23 [-1,005; 0,546]
MW (SD)	0,22 (1,188)	0,95 (0,635)	
LS MW (SE)	0,39 (0,367)	0,76 (0,514)	
95 %-KI	[-0,342; 1,118]	[-0,266; 1,789]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	18/19 (95)	9/10 (90)	LS MD -0,18 [-1,528; 1,175] 0,7947 Hedges' g -0,11 [-0,910; 0,692]
MW (SD)	0,79 (1,263)	1,30 (1,741)	
LS MW (SE)	0,85 (0,367)	1,02 (0,530)	
95 %-KI	[0,115; 1,579]	[-0,033; 2,080]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	17/19 (89)	8/10 (80)	LS MD -0,01 [-1,409; 1,381] 0,9841 Hedges' g -0,01 [-0,849; 0,832]
MW (SD)	1,71 (1,805)	2,01 (2,245)	
LS MW (SE)	1,77 (0,374)	1,78 (0,554)	
95 %-KI	[1,023; 2,511]	[0,678; 2,884]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	16/19 (84)	8/10 (80)	LS MD -0,07 [-1,471; 1,333]
MW (SD)	2,16 (2,001)	2,61 (1,796)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
LS MW (SE)	2,36 (0,383)	2,43 (0,553)	0,9223
95 %-KI	[1,599; 3,122]	[1,329; 3,529]	Hedges' g -0,04 [-0,892; 0,806]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	15/19 (79)	9/10 (90)	LS MD -0,06 [-1,447; 1,317] 0,9260
MW (SD)	2,85 (2,387)	3,18 (2,418)	
LS MW (SE)	3,01 (0,392)	3,08 (0,531)	
95 %-KI	[2,234; 3,792]	[2,018; 4,137]	Hedges' g -0,04 [-0,867; 0,786]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	18/19 (95)	10/10 (100)	LS MD 0,24 [-1,086; 1,572] 0,7158
MW (SD)	4,37 (2,734)	4,42 (3,048)	
LS MW (SE)	4,47 (0,367)	4,23 (0,514)	
95 %-KI	[3,743; 5,206]	[3,204; 5,259]	Hedges' g 0,15 [-0,625; 0,923]

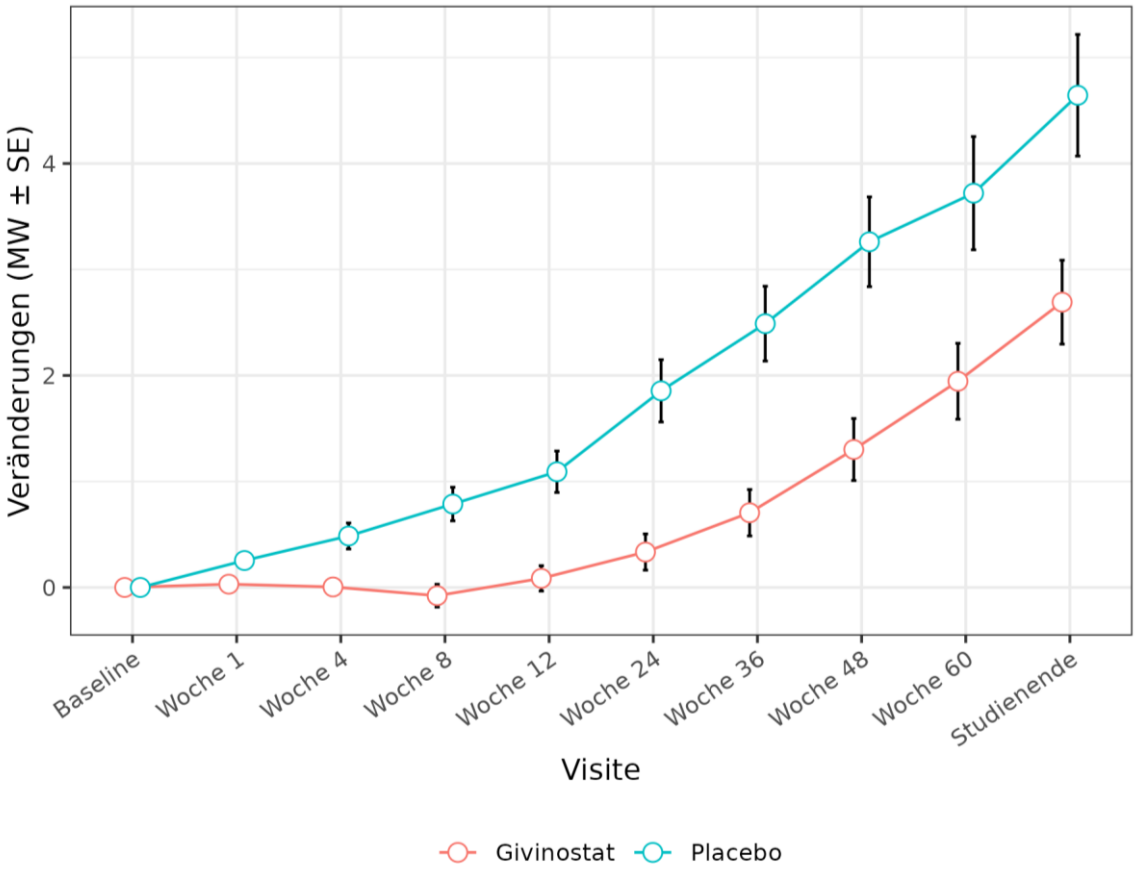
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges’ g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt.

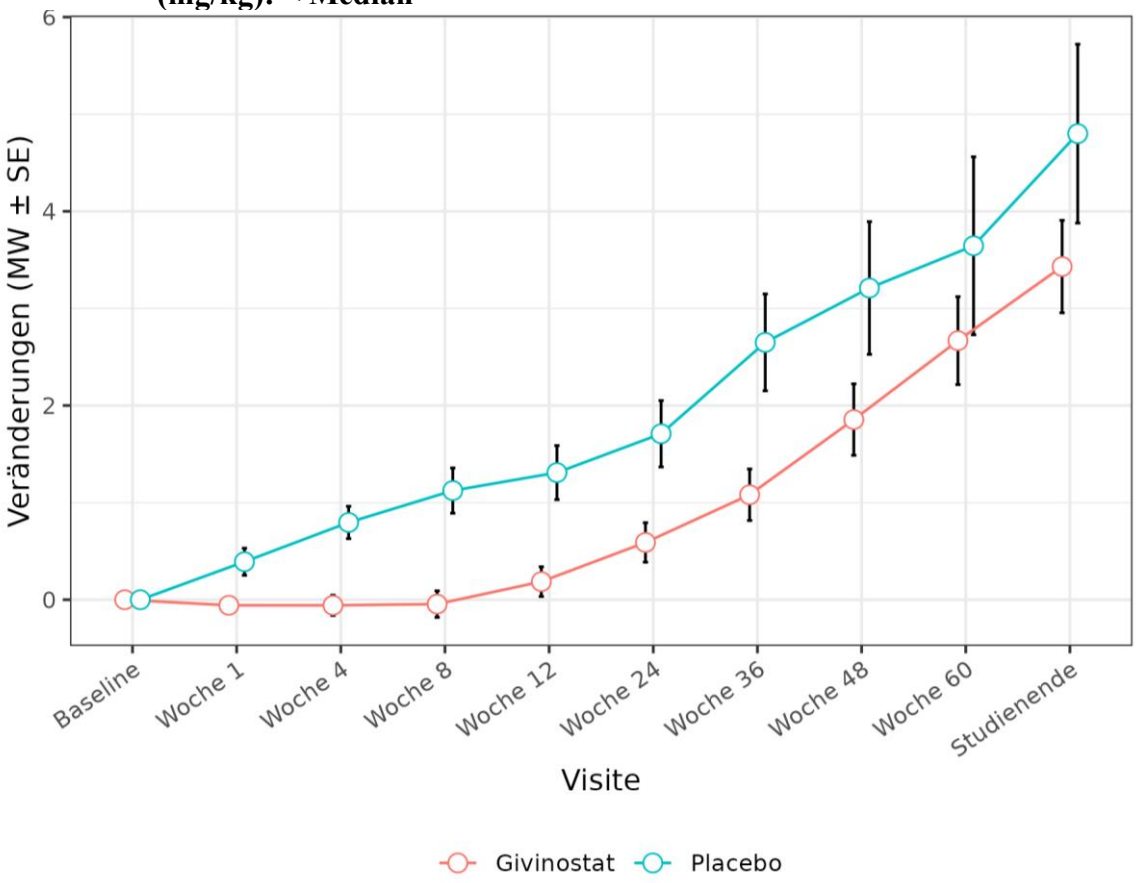
7.8.23. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe: 6 bis 7 Jahre



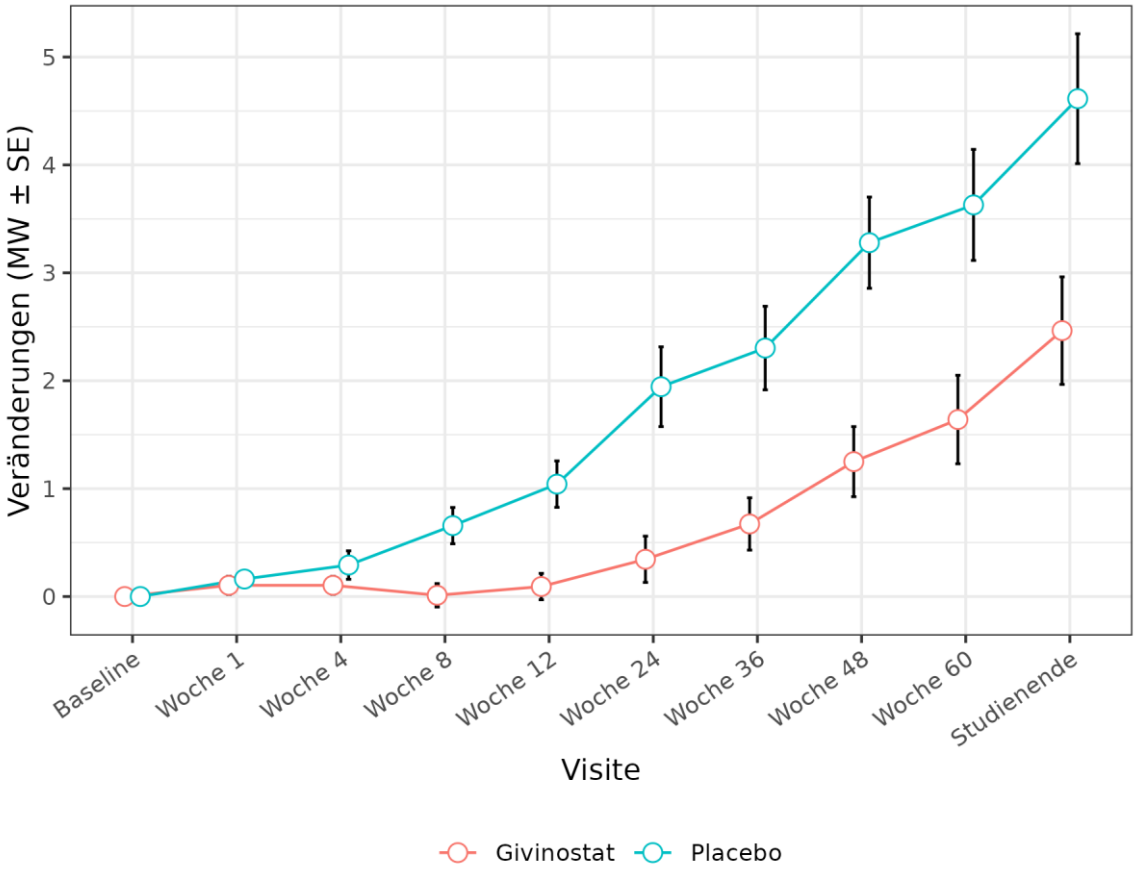
7.8.24. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe: > 7 Jahre



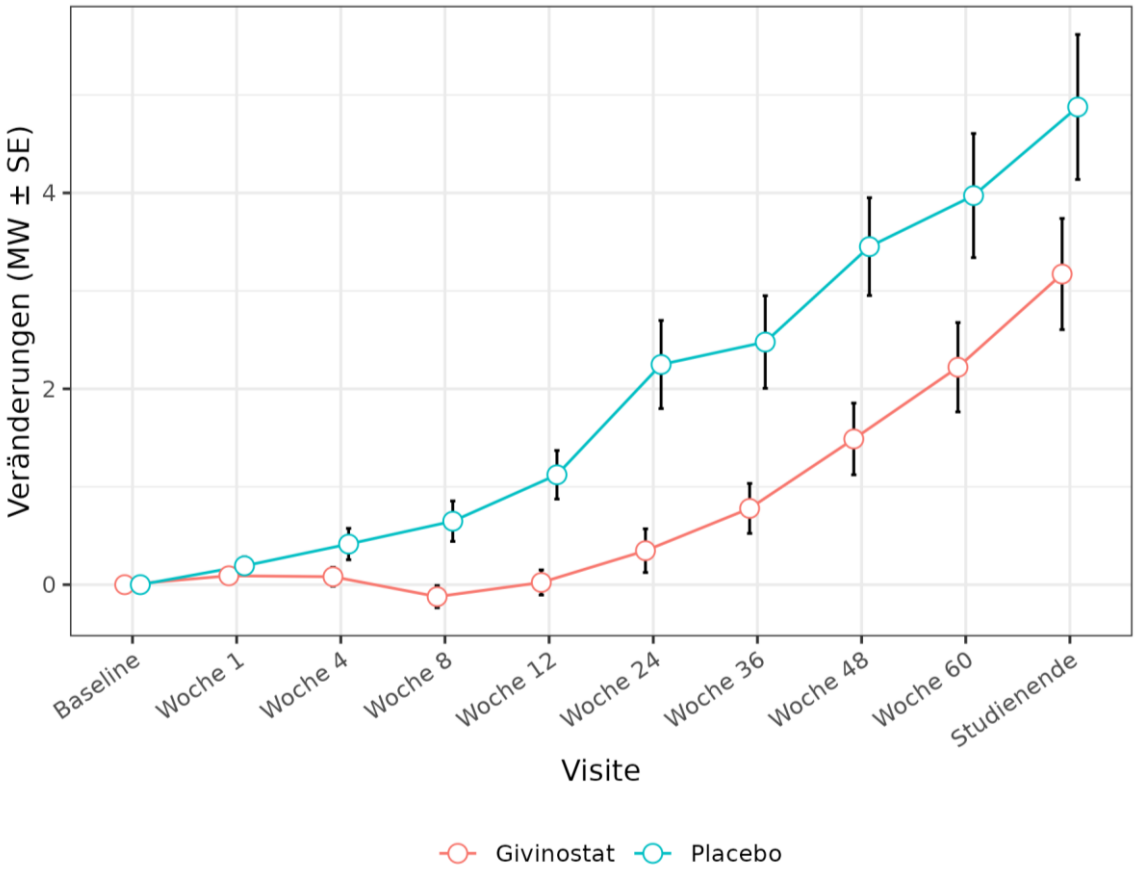
7.8.25. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median



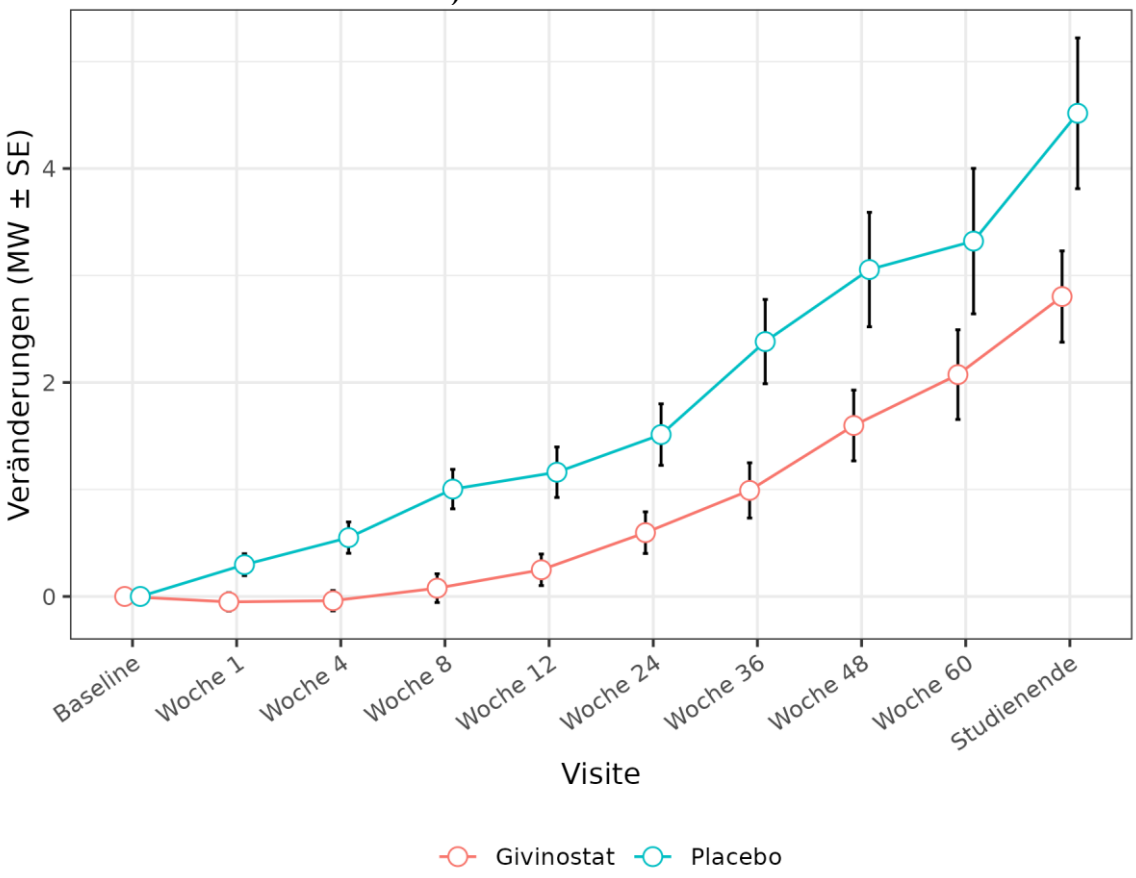
7.8.26. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median



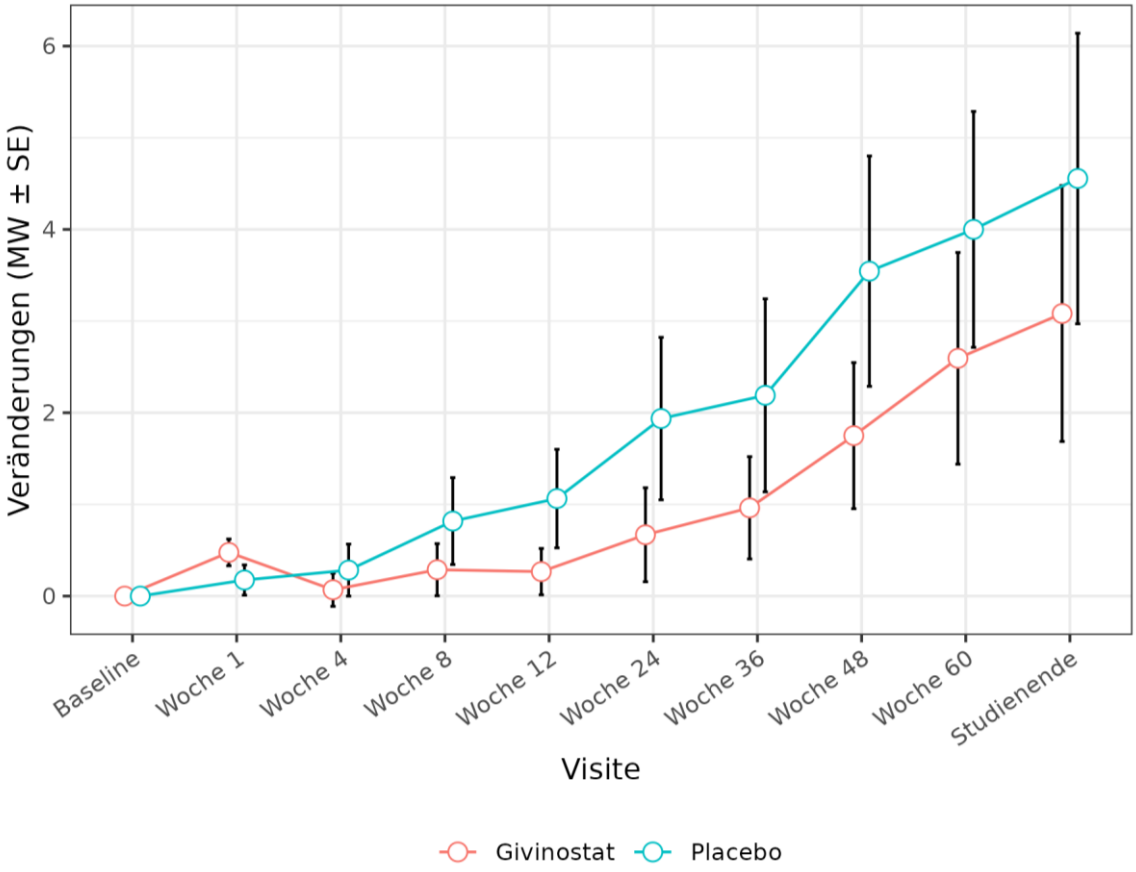
7.8.27. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)



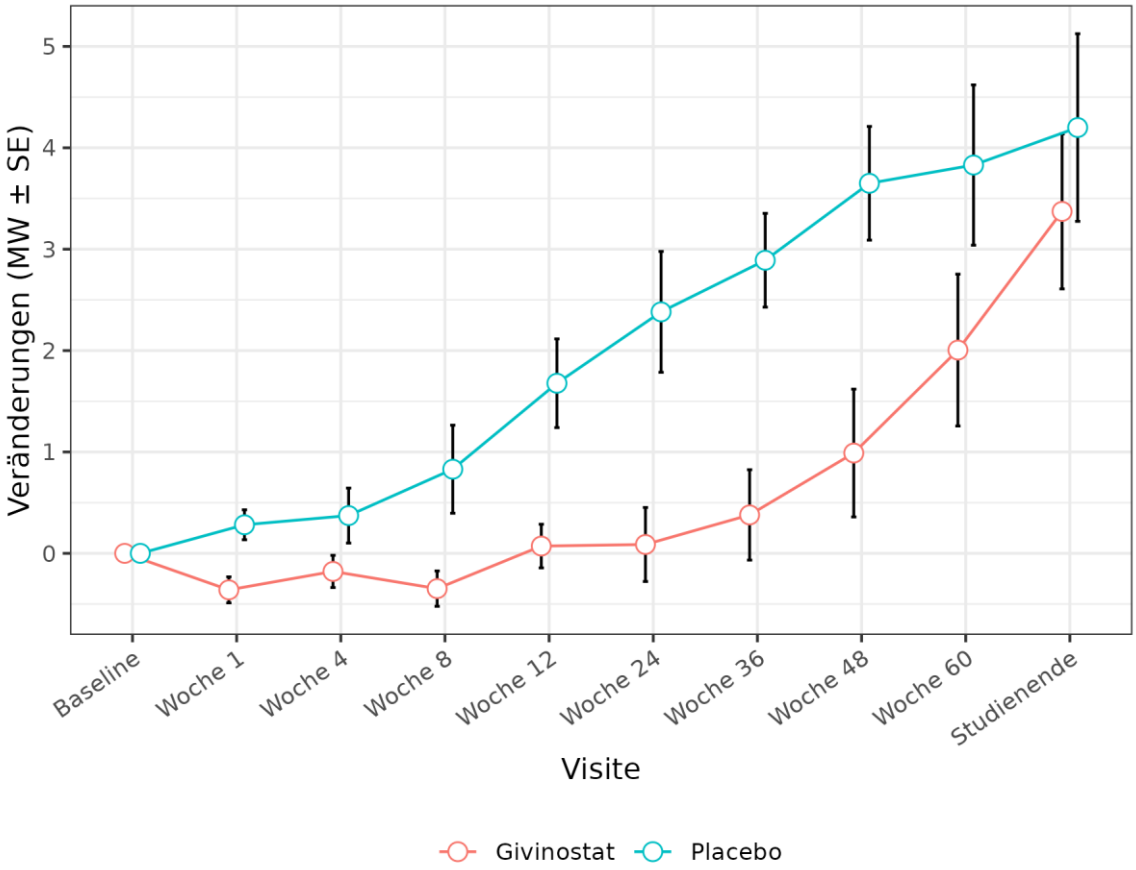
7.8.28. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)



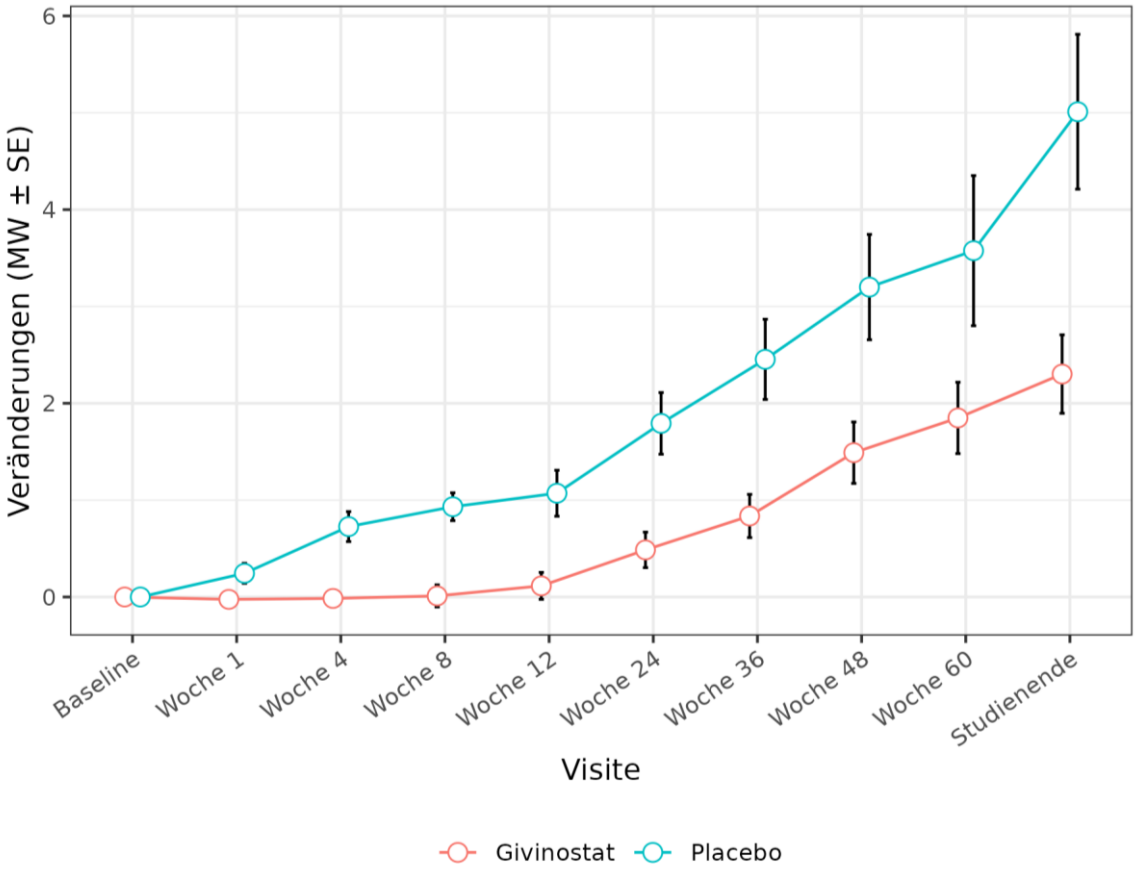
7.8.29. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: IAAM



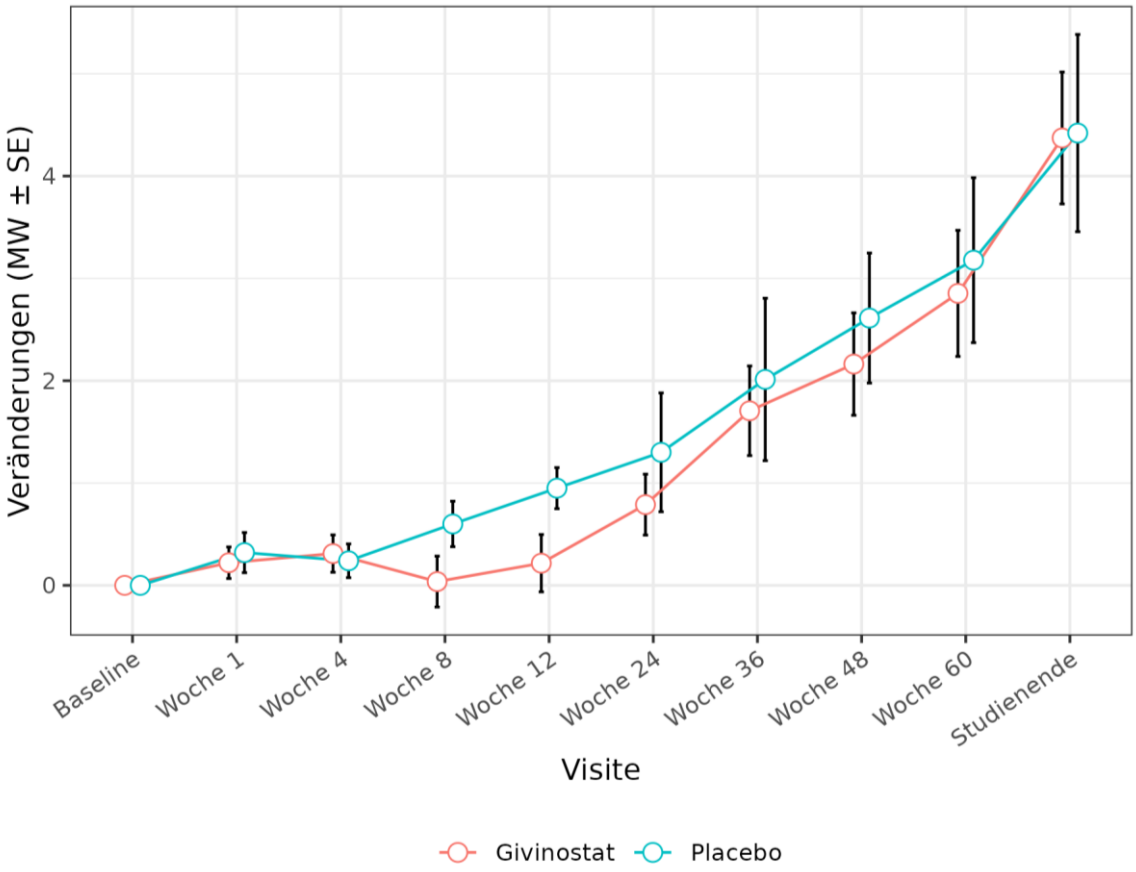
7.8.30. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: VTTT



7.8.31. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Andere



7.8.32. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Fehlend



7.8.33. Change from Baseline: Körpergröße: Subgruppenanalyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
Change from Baseline: Körpergröße			
Altersgruppe: 6 bis 7 Jahre			
Baseline			
n/N (%)	28/28 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	117,11 (4,902)	118,20 (5,266)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	26/28 (93)	10/10 (100)	-
MW (SD)	123,42 (6,281)	124,40 (6,501)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	27/28 (96)	8/10 (80)	LS MD -0,47 [-2,418; 1,484] 0,6319 Hedges' g -0,19 [-0,985; 0,596]
MW (SD)	2,37 (1,843)	2,75 (2,252)	
LS MW (SE)	2,23 (0,452)	2,69 (0,820)	
95 %-KI	[1,316; 3,139]	[1,045; 4,344]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	25/28 (89)	10/10 (100)	LS MD -0,33 [-2,219; 1,568] 0,7302 Hedges' g -0,14 [-0,869; 0,599]
MW (SD)	4,40 (2,814)	4,10 (2,183)	
LS MW (SE)	4,19 (0,462)	4,51 (0,777)	
95 %-KI	[3,256; 5,115]	[2,940; 6,082]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	26/28 (93)	10/10 (100)	LS MD -0,32 [-2,212; 1,570] 0,7333 Hedges' g
MW (SD)	6,38 (2,593)	6,20 (3,259)	
LS MW (SE)	6,29 (0,458)	6,61 (0,777)	
95 %-KI	[5,367; 7,213]	[5,040; 8,182]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,13 [-0,863; 0,597]
Altersgruppe: > 7 Jahre			
Baseline			
n/N (%)	88/90 (98)	49/51 (96)	-
MW (SD)	127,64 (7,050)	128,57 (9,743)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	83/90 (92)	48/51 (94)	-
MW (SD)	130,76 (7,305)	132,77 (10,563)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	79/90 (88)	45/51 (88)	LS MD -0,27 [-1,129; 0,583] 0,5297
MW (SD)	1,39 (1,539)	1,69 (1,379)	
LS MW (SE)	1,32 (0,255)	1,59 (0,341)	
95 %-KI	[0,815; 1,822]	[0,918; 2,265]	Hedges' g -0,12 [-0,486; 0,247]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	75/90 (83)	44/51 (86)	LS MD -0,58 [-1,444; 0,278] 0,1833
MW (SD)	2,27 (1,941)	2,77 (2,133)	
LS MW (SE)	2,10 (0,258)	2,68 (0,343)	
95 %-KI	[1,586; 2,605]	[2,002; 3,354]	Hedges' g -0,26 [-0,631; 0,116]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	83/90 (92)	48/51 (94)	LS MD -0,85 [-1,694; -0,004] 0,0490
MW (SD)	3,01 (2,990)	3,90 (3,005)	
LS MW (SE)	3,04 (0,253)	3,89 (0,337)	
95 %-KI	[2,539; 3,536]	[3,222; 4,551]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,37 [-0,723; -0,007]
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median			
Baseline			
n/N (%)	63/65 (97)	23/24 (96)	-
MW (SD)	127,49 (8,207)	130,57 (11,429)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	58/65 (89)	22/24 (92)	-
MW (SD)	131,17 (8,167)	135,00 (12,776)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	56/65 (86)	21/24 (88)	LS MD -0,03 [-1,396; 1,343] 0,9694
MW (SD)	1,66 (1,781)	1,43 (1,599)	
LS MW (SE)	1,39 (0,349)	1,42 (0,581)	
95 %-KI	[0,703; 2,084]	[0,269; 2,571]	Hedges' g -0,01 [-0,512; 0,491]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	48/65 (74)	20/24 (83)	LS MD -0,26 [-1,649; 1,124] 0,7083
MW (SD)	2,90 (2,587)	2,80 (2,783)	
LS MW (SE)	2,58 (0,360)	2,84 (0,585)	
95 %-KI	[1,869; 3,294]	[1,685; 4,002]	Hedges' g -0,10 [-0,625; 0,419]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	58/65 (89)	22/24 (92)	LS MD -0,36 [-1,710; 0,999] 0,6038
MW (SD)	3,47 (3,430)	3,68 (4,040)	
LS MW (SE)	3,48 (0,345)	3,84 (0,575)	
95 %-KI	[2,797; 4,164]	[2,697; 4,975]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,13 [-0,624; 0,358]
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median			
Baseline			
n/N (%)	53/53 (100)	36/37 (97)	-
MW (SD)	122,25 (6,737)	124,42 (8,097)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	51/53 (96)	36/37 (97)	-
MW (SD)	126,55 (6,395)	129,08 (8,104)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	50/53 (94)	32/37 (86)	LS MD -0,61 [-1,516; 0,294] 0,1838
MW (SD)	1,62 (1,550)	2,12 (1,497)	
LS MW (SE)	1,56 (0,280)	2,17 (0,349)	
95 %-KI	[1,007; 2,115]	[1,483; 2,862]	Hedges' g -0,31 [-0,752; 0,140]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	52/53 (98)	34/37 (92)	LS MD -0,66 [-1,558; 0,241] 0,1500
MW (SD)	2,71 (2,163)	3,15 (1,778)	
LS MW (SE)	2,58 (0,279)	3,23 (0,344)	
95 %-KI	[2,024; 3,127]	[2,553; 3,915]	Hedges' g -0,32 [-0,760; 0,110]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	51/53 (96)	36/37 (97)	LS MD -0,68 [-1,571; 0,213] 0,1346
MW (SD)	4,22 (2,969)	4,67 (2,438)	
LS MW (SE)	4,13 (0,280)	4,81 (0,338)	
95 %-KI	[3,573; 4,681]	[4,136; 5,475]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,33 [-0,764; 0,095]
Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	53/55 (96)	27/27 (100)	-
MW (SD)	125,30 (6,927)	125,22 (8,107)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	48/55 (87)	27/27 (100)	-
MW (SD)	130,02 (6,383)	130,00 (8,213)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	52/55 (95)	24/27 (89)	LS MD -0,38 [-1,322; 0,554] 0,4195
MW (SD)	1,90 (1,512)	2,25 (1,482)	
LS MW (SE)	1,83 (0,267)	2,21 (0,388)	
95 %-KI	[1,299; 2,358]	[1,445; 2,980]	Hedges' g -0,20 [-0,683; 0,287]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	50/55 (91)	27/27 (100)	LS MD -0,28 [-1,203; 0,644] 0,5502
MW (SD)	2,92 (2,346)	3,11 (1,888)	
LS MW (SE)	2,91 (0,271)	3,19 (0,375)	
95 %-KI	[2,369; 3,443]	[2,443; 3,928]	Hedges' g -0,14 [-0,612; 0,325]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	48/55 (87)	27/27 (100)	LS MD -0,39 [-1,317; 0,536] 0,4057
MW (SD)	4,48 (3,067)	4,78 (2,501)	
LS MW (SE)	4,46 (0,274)	4,85 (0,375)	
95 %-KI	[3,918; 5,004]	[4,109; 5,595]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,20 [-0,674; 0,271]
Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	63/63 (100)	32/34 (94)	-
MW (SD)	124,92 (8,825)	128,16 (11,165)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	61/63 (97)	31/34 (91)	-
MW (SD)	128,21 (8,587)	132,48 (12,058)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	54/63 (86)	29/34 (85)	LS MD -0,51 [-1,712; 0,693] 0,4028 Hedges' g -0,20 [-0,649; 0,256]
MW (SD)	1,39 (1,785)	1,52 (1,573)	
LS MW (SE)	1,14 (0,347)	1,65 (0,484)	
95 %-KI	[0,458; 1,831]	[0,697; 2,613]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	50/63 (79)	27/34 (79)	LS MD -0,82 [-2,041; 0,401] 0,1865 Hedges' g -0,32 [-0,794; 0,148]
MW (SD)	2,68 (2,403)	2,93 (2,480)	
LS MW (SE)	2,23 (0,353)	3,05 (0,491)	
95 %-KI	[1,532; 2,929]	[2,079; 4,021]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	61/63 (97)	31/34 (91)	LS MD -0,93 [-2,117; 0,247] 0,1200 Hedges' g
MW (SD)	3,30 (3,283)	3,87 (3,603)	
LS MW (SE)	3,18 (0,338)	4,12 (0,477)	
95 %-KI	[2,511; 3,851]	[3,170; 5,061]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,35 [-0,785; 0,085]
LTBP4-Genotyp: IAAM			
Baseline			
n/N (%)	17/17 (100)	10/12 (83)	-
MW (SD)	126,41 (7,408)	123,50 (9,095)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	16/17 (94)	9/12 (75)	-
MW (SD)	130,00 (6,175)	128,00 (9,055)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	16/17 (94)	10/12 (83)	LS MD 0,29 [-1,210; 1,781] 0,7026 Hedges' g 0,16 [-0,633; 0,950]
MW (SD)	1,50 (1,789)	1,60 (0,699)	
LS MW (SE)	1,68 (0,433)	1,39 (0,558)	
95 %-KI	[0,806; 2,547]	[0,268; 2,514]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	15/17 (88)	9/12 (75)	LS MD -0,36 [-1,910; 1,183] 0,6386 Hedges' g -0,20 [-1,031; 0,626]
MW (SD)	1,87 (2,588)	2,67 (1,118)	
LS MW (SE)	1,99 (0,439)	2,35 (0,593)	
95 %-KI	[1,103; 2,868]	[1,157; 3,540]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	16/17 (94)	9/12 (75)	LS MD 0,03 [-1,497; 1,559] 0,9675 Hedges' g
MW (SD)	3,12 (3,500)	3,44 (3,127)	
LS MW (SE)	3,27 (0,437)	3,24 (0,580)	
95 %-KI	[2,395; 4,149]	[2,076; 4,406]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,02 [-0,799; 0,834]
LTBP4-Genotyp: VTTT			
Baseline			
n/N (%)	24/25 (96)	11/11 (100)	-
MW (SD)	123,96 (6,557)	125,36 (10,318)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	22/25 (88)	11/11 (100)	-
MW (SD)	127,73 (6,548)	129,55 (10,530)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	22/25 (88)	9/11 (82)	LS MD -1,87 [-5,063; 1,322] 0,2396
MW (SD)	1,64 (2,013)	2,44 (2,068)	
LS MW (SE)	0,94 (0,759)	2,81 (1,209)	
95 %-KI	[-0,620; 2,494]	[0,326; 5,289]	Hedges' g -0,51 [-1,296; 0,278]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	19/25 (76)	10/11 (91)	LS MD -1,93 [-5,126; 1,270] 0,2266
MW (SD)	2,79 (2,226)	3,50 (1,958)	
LS MW (SE)	1,97 (0,765)	3,90 (1,208)	
95 %-KI	[0,404; 3,539]	[1,420; 6,379]	Hedges' g -0,53 [-1,315; 0,245]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	22/25 (88)	11/11 (100)	LS MD -1,34 [-4,513; 1,839] 0,3947
MW (SD)	3,59 (4,295)	4,18 (2,228)	
LS MW (SE)	3,48 (0,756)	4,82 (1,199)	
95 %-KI	[1,926; 5,032]	[2,351; 7,281]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,35 [-1,083; 0,376]
LTBP4-Genotyp: Andere			
Baseline			
n/N (%)	56/57 (98)	28/28 (100)	-
MW (SD)	125,59 (9,206)	130,21 (10,351)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	53/57 (93)	28/28 (100)	-
MW (SD)	129,25 (9,095)	134,46 (11,256)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	50/57 (88)	27/28 (96)	LS MD 0,36 [-0,685; 1,396] 0,4998 Hedges' g 0,17 [-0,303; 0,635]
MW (SD)	1,56 (1,358)	1,52 (1,528)	
LS MW (SE)	1,60 (0,296)	1,25 (0,415)	
95 %-KI	[1,018; 2,191]	[0,427; 2,071]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	50/57 (88)	27/28 (96)	LS MD 0,14 [-0,901; 1,176] 0,7939 Hedges' g 0,06 [-0,404; 0,533]
MW (SD)	2,66 (2,037)	2,67 (2,527)	
LS MW (SE)	2,67 (0,296)	2,54 (0,415)	
95 %-KI	[2,087; 3,258]	[1,715; 3,356]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	53/57 (93)	28/28 (100)	LS MD -0,24 [-1,264; 0,785] 0,6440 Hedges' g
MW (SD)	3,81 (2,595)	4,25 (3,597)	
LS MW (SE)	3,90 (0,290)	4,13 (0,411)	
95 %-KI	[3,322; 4,469]	[3,322; 4,948]	

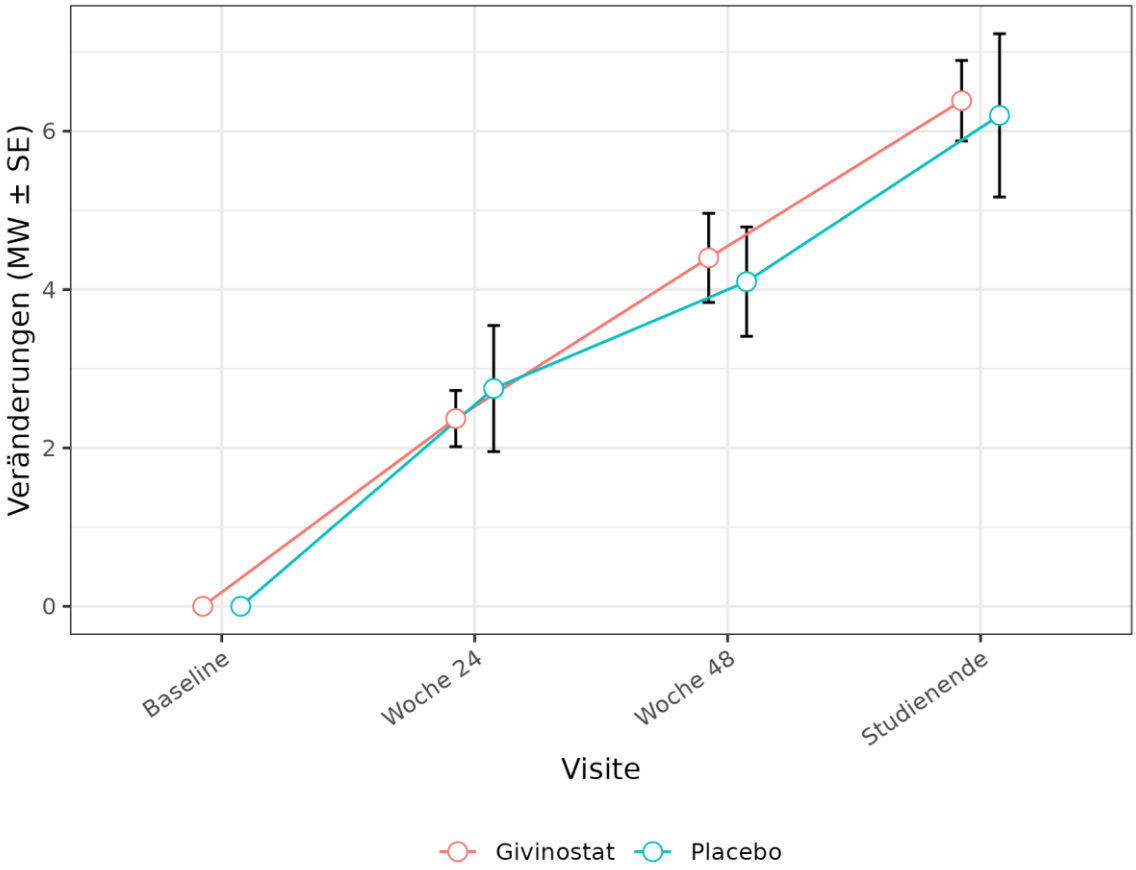
EPIDYS Sicherheitspopulation	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
			-0,11 [-0,570; 0,347]
LTBP4-Genotyp: Fehlend			
Baseline			
n/N (%)	19/19 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	123,89 (6,226)	122,20 (6,033)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	18/19 (95)	10/10 (100)	-
MW (SD)	129,00 (5,931)	127,50 (7,169)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	18/19 (95)	7/10 (70)	LS MD -2,36 [-4,650; -0,067] 0,0441
MW (SD)	2,00 (1,970)	2,71 (1,604)	
LS MW (SE)	1,47 (0,551)	3,83 (0,878)	
95 %-KI	[0,336; 2,602]	[2,028; 5,628]	Hedges' g -0,98 [-1,898; -0,056]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	16/19 (84)	8/10 (80)	LS MD -1,98 [-4,291; 0,326] 0,0893
MW (SD)	4,12 (2,895)	4,00 (2,000)	
LS MW (SE)	3,27 (0,566)	5,25 (0,871)	
95 %-KI	[2,109; 4,428]	[3,462; 7,039]	Hedges' g -0,82 [-1,707; 0,064]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	18/19 (95)	10/10 (100)	LS MD -2,55 [-4,799; -0,305] 0,0278
MW (SD)	4,72 (3,268)	5,30 (2,791)	
LS MW (SE)	4,19 (0,551)	6,74 (0,838)	
95 %-KI	[3,057; 5,324]	[5,011; 8,474]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-1,01 [-1,834; -0,187]

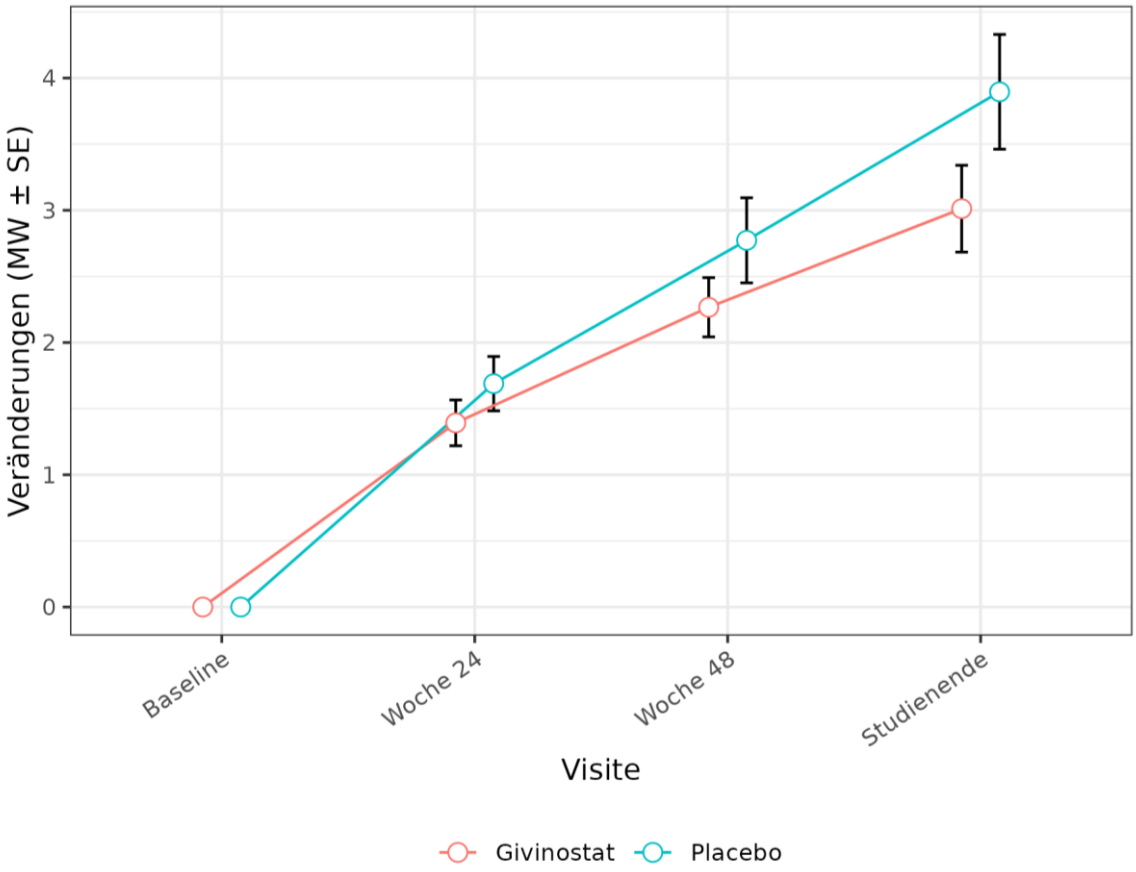
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt.

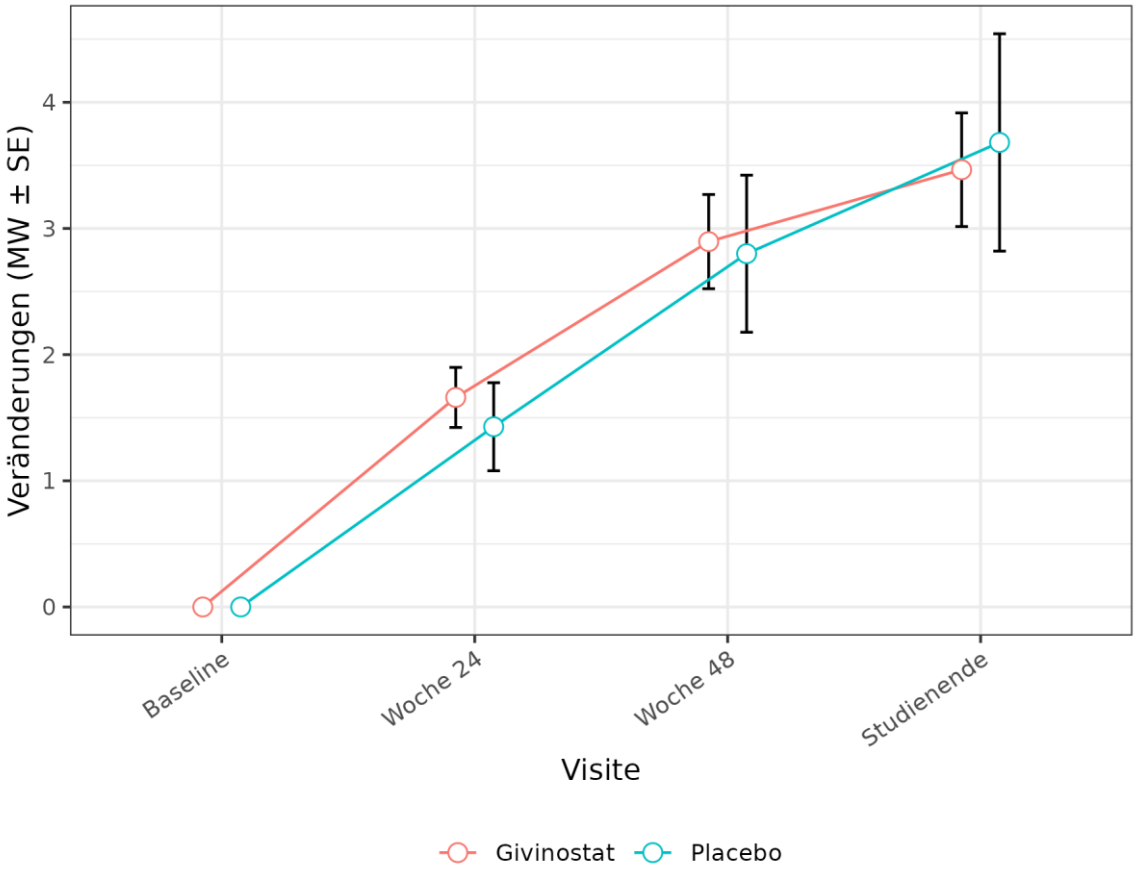
7.8.34. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe: 6 bis 7 Jahre



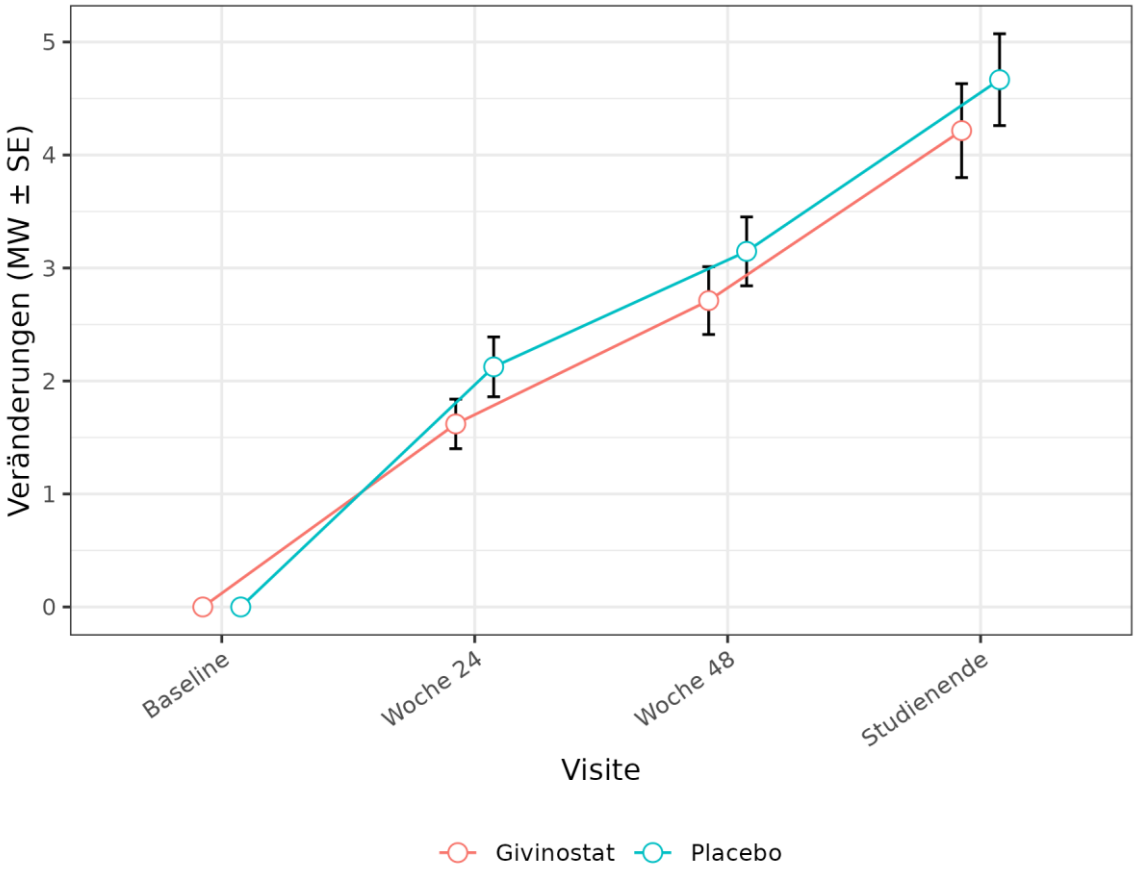
7.8.35. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe: > 7 Jahre



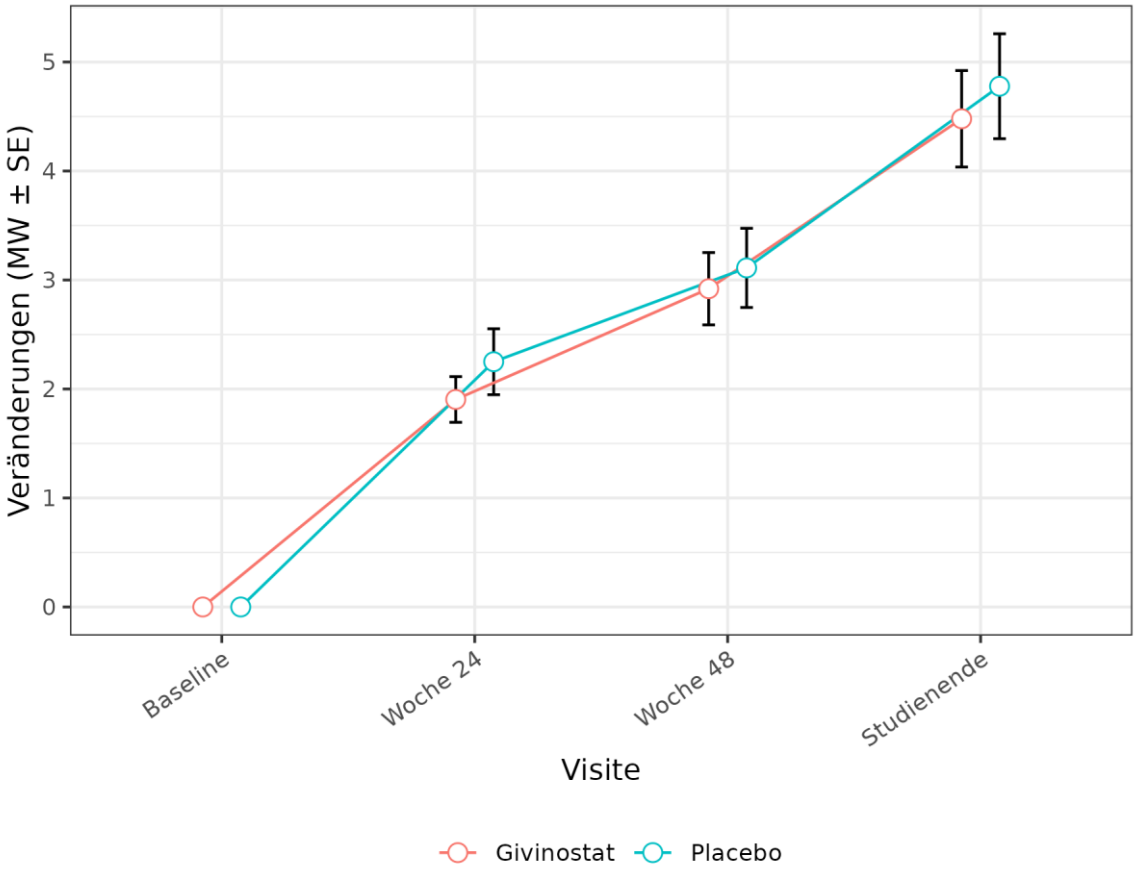
7.8.36. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median



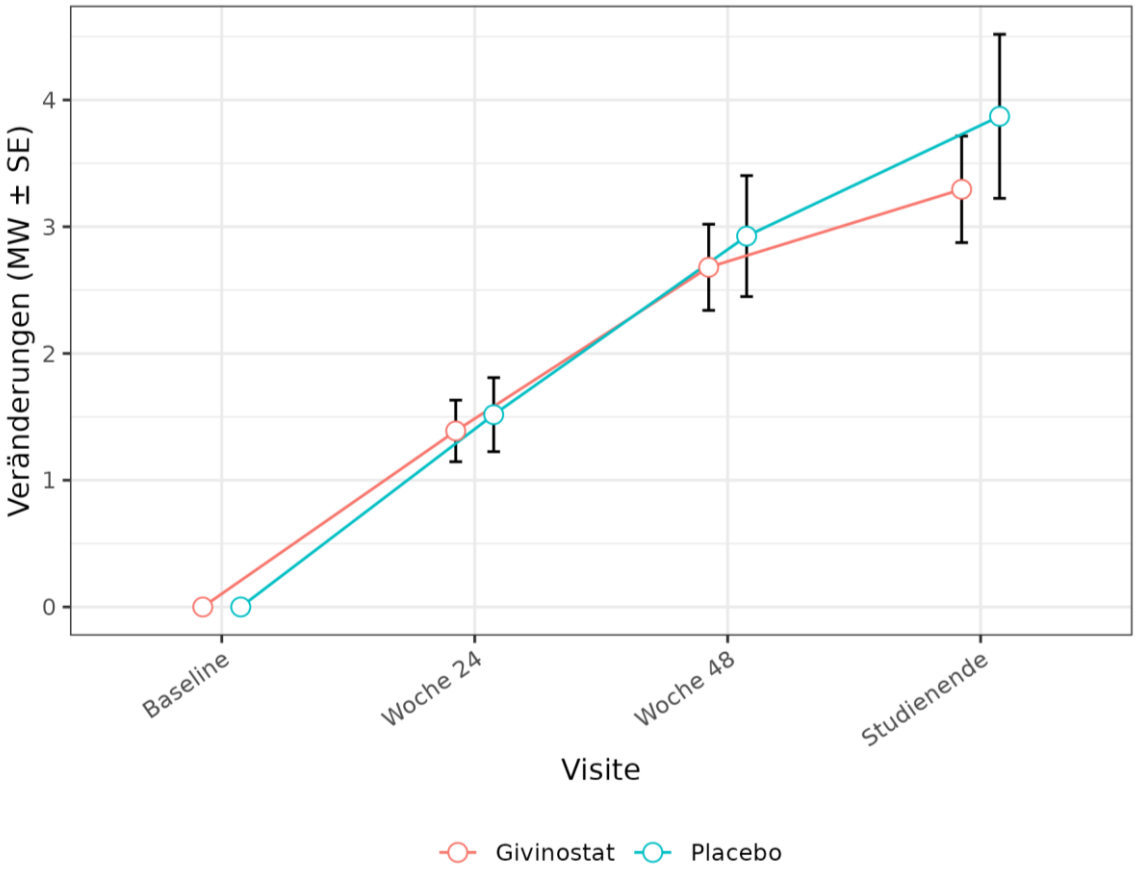
7.8.37. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median



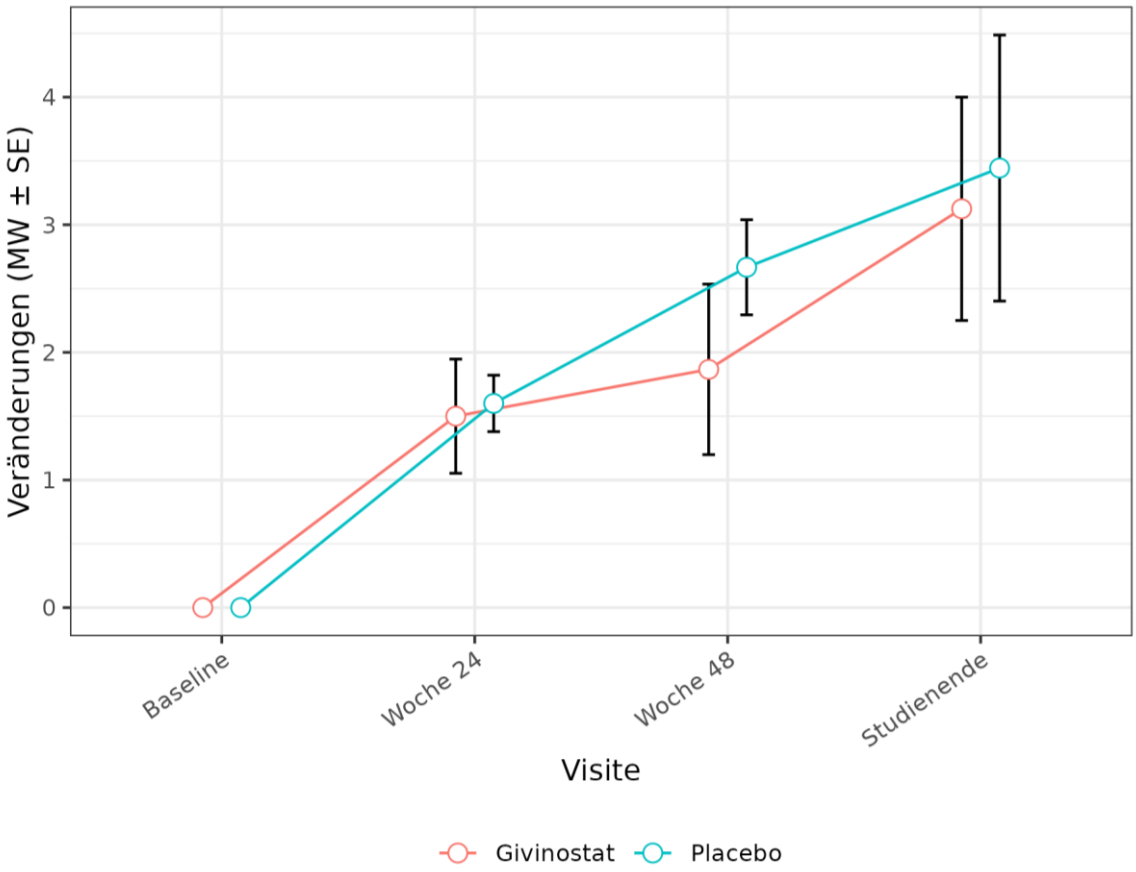
7.8.38. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)



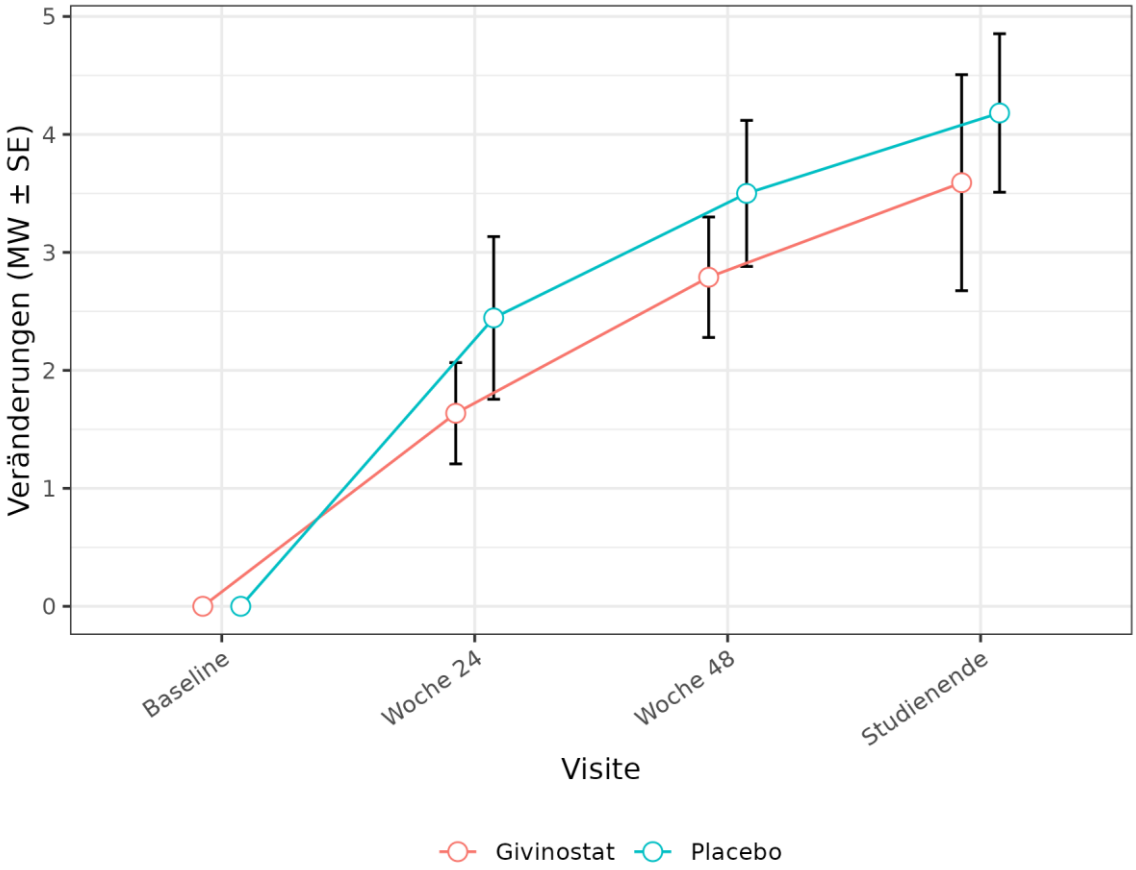
7.8.39. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)



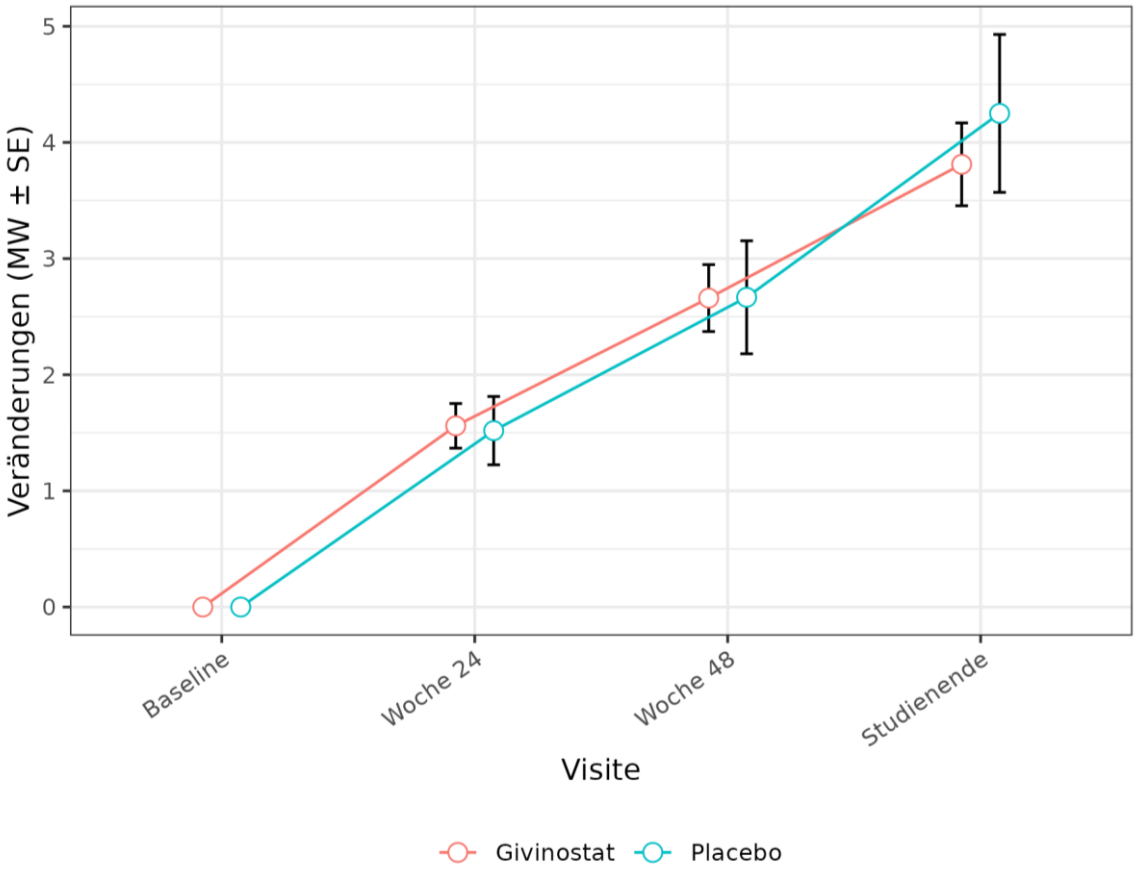
7.8.40. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: IAAM



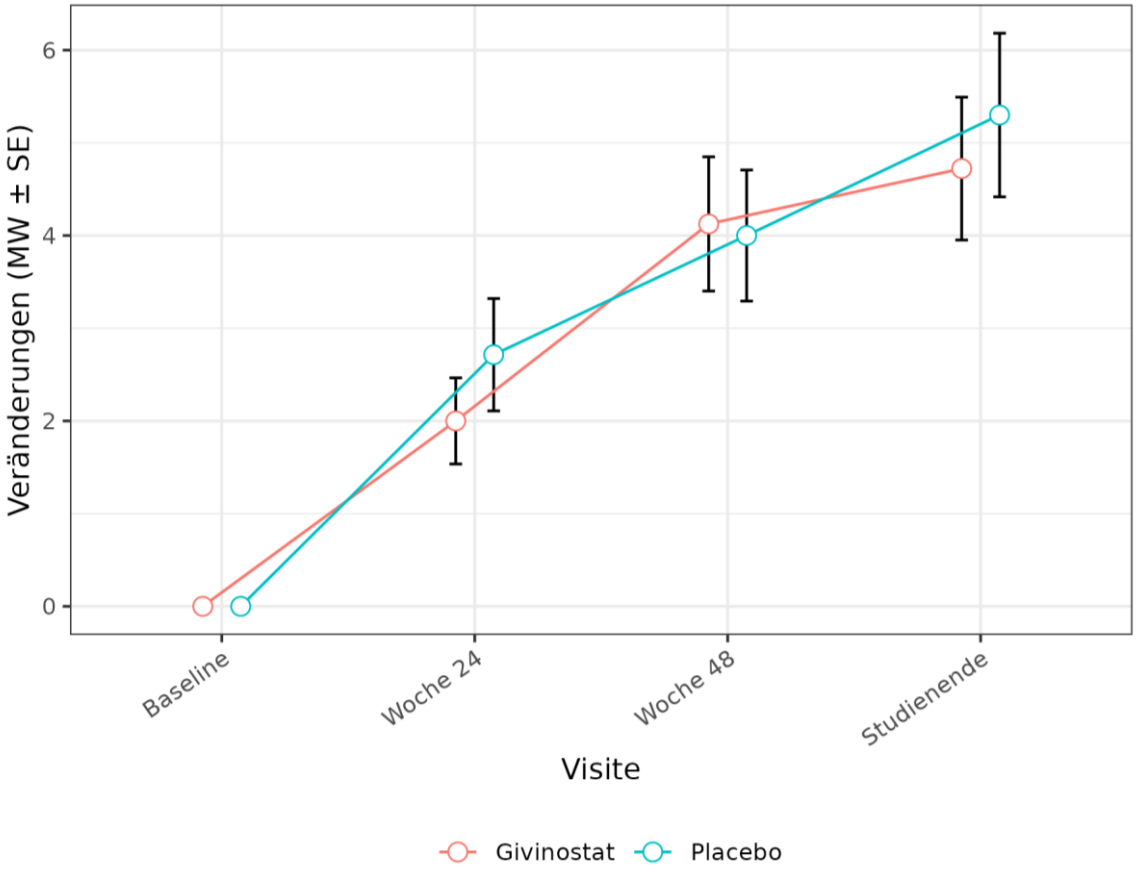
7.8.41. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: VTTT



7.8.42. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Andere



7.8.43. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Fehlend



7.8.44. Change from Baseline: BMI: Subgruppenanalyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
Change from Baseline: BMI			
Altersgruppe: 6 bis 7 Jahre			
Baseline			
n/N (%)	28/28 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	20,16 (4,519)	21,34 (5,104)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	26/28 (93)	10/10 (100)	-
MW (SD)	17,81 (3,745)	19,48 (5,548)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	27/28 (96)	8/10 (80)	LS MD 0,00 [-0,583; 0,583] 0,9999 Hedges' g 0,00 [-0,789; 0,789]
MW (SD)	-0,73 (0,655)	-0,80 (0,560)	
LS MW (SE)	-0,71 (0,138)	-0,71 (0,245)	
95 %-KI	[-0,990; -0,430]	[-1,205; -0,215]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	25/28 (89)	10/10 (100)	LS MD -0,04 [-0,612; 0,524] 0,8767 Hedges' g -0,06 [-0,793; 0,674]
MW (SD)	-1,37 (0,984)	-1,25 (0,524)	
LS MW (SE)	-1,34 (0,141)	-1,29 (0,235)	
95 %-KI	[-1,622; -1,053]	[-1,769; -0,818]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	26/28 (93)	10/10 (100)	LS MD -0,08 [-0,651; 0,484] 0,7679 Hedges' g
MW (SD)	-1,98 (0,977)	-1,86 (0,620)	
LS MW (SE)	-1,99 (0,140)	-1,91 (0,235)	
95 %-KI	[-2,271; -1,706]	[-2,381; -1,430]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,11 [-0,843; 0,617]
Altersgruppe: > 7 Jahre			
Baseline			
n/N (%)	88/90 (98)	49/51 (96)	-
MW (SD)	22,05 (4,781)	23,45 (5,385)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	83/90 (92)	48/51 (94)	-
MW (SD)	20,89 (4,631)	21,83 (4,947)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	79/90 (88)	45/51 (88)	LS MD 0,02 [-0,254; 0,287] 0,9046 Hedges' g 0,02 [-0,343; 0,389]
MW (SD)	-0,44 (0,494)	-0,56 (0,473)	
LS MW (SE)	-0,46 (0,081)	-0,47 (0,108)	
95 %-KI	[-0,618; -0,299]	[-0,688; -0,262]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	75/90 (83)	44/51 (86)	LS MD 0,12 [-0,148; 0,398] 0,3675 Hedges' g 0,17 [-0,199; 0,547]
MW (SD)	-0,73 (0,661)	-0,93 (0,804)	
LS MW (SE)	-0,72 (0,082)	-0,84 (0,109)	
95 %-KI	[-0,880; -0,556]	[-1,057; -0,629]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	83/90 (92)	48/51 (94)	LS MD 0,26 [-0,009; 0,524] 0,0582 Hedges' g
MW (SD)	-1,01 (1,000)	-1,36 (1,135)	
LS MW (SE)	-1,05 (0,080)	-1,30 (0,106)	
95 %-KI	[-1,204; -0,890]	[-1,514; -1,095]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,35 [-0,007; 0,709]
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median			
Baseline			
n/N (%)	63/65 (97)	23/24 (96)	-
MW (SD)	23,36 (4,468)	25,70 (5,158)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	58/65 (89)	22/24 (92)	-
MW (SD)	22,19 (4,255)	24,16 (4,923)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	56/65 (86)	21/24 (88)	LS MD -0,13 [-0,563; 0,296] 0,5389
MW (SD)	-0,56 (0,607)	-0,50 (0,496)	
LS MW (SE)	-0,53 (0,109)	-0,39 (0,182)	
95 %-KI	[-0,744; -0,313]	[-0,754; -0,035]	Hedges' g -0,16 [-0,664; 0,341]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	48/65 (74)	20/24 (83)	LS MD -0,02 [-0,457; 0,414] 0,9229
MW (SD)	-0,98 (0,875)	-0,99 (0,943)	
LS MW (SE)	-0,93 (0,113)	-0,91 (0,183)	
95 %-KI	[-1,158; -0,710]	[-1,275; -0,550]	Hedges' g -0,03 [-0,548; 0,495]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	58/65 (89)	22/24 (92)	LS MD 0,03 [-0,396; 0,451] 0,8980
MW (SD)	-1,23 (1,157)	-1,35 (1,444)	
LS MW (SE)	-1,27 (0,108)	-1,30 (0,179)	
95 %-KI	[-1,487; -1,061]	[-1,657; -0,946]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,03 [-0,458; 0,524]
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median			
Baseline			
n/N (%)	53/53 (100)	36/37 (97)	-
MW (SD)	19,50 (4,274)	21,42 (4,841)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	51/53 (96)	36/37 (97)	-
MW (SD)	17,83 (3,871)	19,76 (4,471)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	50/53 (94)	32/37 (86)	LS MD 0,10 [-0,181; 0,390] 0,4700 Hedges' g 0,17 [-0,278; 0,611]
MW (SD)	-0,47 (0,482)	-0,66 (0,480)	
LS MW (SE)	-0,50 (0,088)	-0,60 (0,110)	
95 %-KI	[-0,674; -0,326]	[-0,822; -0,388]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	52/53 (98)	34/37 (92)	LS MD 0,12 [-0,160; 0,408] 0,3890 Hedges' g 0,19 [-0,239; 0,628]
MW (SD)	-0,80 (0,721)	-0,98 (0,657)	
LS MW (SE)	-0,81 (0,088)	-0,93 (0,108)	
95 %-KI	[-0,981; -0,635]	[-1,147; -0,718]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	51/53 (96)	36/37 (97)	LS MD 0,19 [-0,092; 0,471] 0,1857 Hedges' g
MW (SD)	-1,26 (0,981)	-1,50 (0,792)	
LS MW (SE)	-1,29 (0,088)	-1,48 (0,107)	
95 %-KI	[-1,460; -1,112]	[-1,686; -1,265]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,30 [-0,133; 0,725]
Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	53/55 (96)	27/27 (100)	-
MW (SD)	21,50 (4,832)	22,24 (5,155)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	48/55 (87)	27/27 (100)	-
MW (SD)	19,91 (4,523)	20,47 (4,848)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	52/55 (95)	24/27 (89)	LS MD 0,10 [-0,216; 0,414] 0,5349
MW (SD)	-0,58 (0,479)	-0,72 (0,478)	
LS MW (SE)	-0,58 (0,090)	-0,67 (0,130)	
95 %-KI	[-0,753; -0,397]	[-0,932; -0,417]	Hedges' g 0,15 [-0,332; 0,637]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	50/55 (91)	27/27 (100)	LS MD 0,04 [-0,271; 0,349] 0,8042
MW (SD)	-0,93 (0,830)	-0,98 (0,701)	
LS MW (SE)	-0,94 (0,091)	-0,98 (0,126)	
95 %-KI	[-1,119; -0,759]	[-1,227; -0,729]	Hedges' g 0,06 [-0,409; 0,528]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	48/55 (87)	27/27 (100)	LS MD 0,09 [-0,220; 0,403] 0,5639
MW (SD)	-1,45 (1,099)	-1,56 (0,791)	
LS MW (SE)	-1,46 (0,092)	-1,55 (0,126)	
95 %-KI	[-1,643; -1,279]	[-1,801; -1,303]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,14 [-0,332; 0,612]
Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	63/63 (100)	32/34 (94)	-
MW (SD)	21,67 (4,754)	23,81 (5,495)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	61/63 (97)	31/34 (91)	-
MW (SD)	20,34 (4,710)	22,26 (5,213)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	54/63 (86)	29/34 (85)	LS MD 0,03 [-0,339; 0,392] 0,8878 Hedges' g 0,03 [-0,418; 0,484]
MW (SD)	-0,46 (0,610)	-0,50 (0,482)	
LS MW (SE)	-0,43 (0,105)	-0,45 (0,147)	
95 %-KI	[-0,633; -0,217]	[-0,742; -0,160]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	50/63 (79)	27/34 (79)	LS MD 0,17 [-0,203; 0,542] 0,3688 Hedges' g 0,22 [-0,250; 0,689]
MW (SD)	-0,85 (0,774)	-0,99 (0,839)	
LS MW (SE)	-0,77 (0,107)	-0,94 (0,150)	
95 %-KI	[-0,982; -0,557]	[-1,235; -0,644]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	61/63 (97)	31/34 (91)	LS MD 0,25 [-0,105; 0,612] 0,1640 Hedges' g
MW (SD)	-1,08 (1,034)	-1,35 (1,280)	
LS MW (SE)	-1,09 (0,102)	-1,34 (0,145)	
95 %-KI	[-1,289; -0,885]	[-1,627; -1,054]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,31 [-0,121; 0,749]
LTBP4-Genotyp: IAAM			
Baseline			
n/N (%)	17/17 (100)	10/12 (83)	-
MW (SD)	22,81 (6,137)	23,40 (6,495)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	16/17 (94)	9/12 (75)	-
MW (SD)	20,87 (5,810)	21,95 (6,548)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	16/17 (94)	10/12 (83)	LS MD -0,08 [-0,617; 0,460] 0,7686 Hedges' g -0,12 [-0,914; 0,667]
MW (SD)	-0,51 (0,631)	-0,55 (0,287)	
LS MW (SE)	-0,55 (0,153)	-0,47 (0,198)	
95 %-KI	[-0,859; -0,241]	[-0,872; -0,071]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	15/17 (88)	9/12 (75)	LS MD 0,10 [-0,454; 0,652] 0,7186 Hedges' g 0,16 [-0,671; 0,985]
MW (SD)	-0,65 (1,053)	-0,96 (0,397)	
LS MW (SE)	-0,71 (0,155)	-0,81 (0,209)	
95 %-KI	[-1,025; -0,401]	[-1,233; -0,392]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	16/17 (94)	9/12 (75)	LS MD -0,04 [-0,584; 0,508] 0,8878 Hedges' g
MW (SD)	-1,07 (1,362)	-1,18 (0,847)	
LS MW (SE)	-1,15 (0,153)	-1,11 (0,204)	
95 %-KI	[-1,461; -0,841]	[-1,525; -0,700]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,06 [-0,877; 0,757]
LTBP4-Genotyp: VTTT			
Baseline			
n/N (%)	24/25 (96)	11/11 (100)	-
MW (SD)	21,33 (4,514)	23,99 (4,503)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	22/25 (88)	11/11 (100)	-
MW (SD)	20,15 (4,033)	22,09 (4,133)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	22/25 (88)	9/11 (82)	LS MD 0,43 [-0,584; 1,449] 0,3909
MW (SD)	-0,51 (0,634)	-0,83 (0,620)	
LS MW (SE)	-0,36 (0,239)	-0,79 (0,384)	
95 %-KI	[-0,847; 0,132]	[-1,576; -0,004]	Hedges' g 0,37 [-0,409; 1,154]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	19/25 (76)	10/11 (91)	LS MD 0,52 [-0,499; 1,542] 0,3044
MW (SD)	-0,90 (0,799)	-1,25 (0,723)	
LS MW (SE)	-0,70 (0,242)	-1,22 (0,384)	
95 %-KI	[-1,197; -0,208]	[-2,010; -0,437]	Hedges' g 0,46 [-0,320; 1,232]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	22/25 (88)	11/11 (100)	LS MD 0,31 [-0,704; 1,316] 0,5393
MW (SD)	-1,24 (1,407)	-1,49 (0,771)	
LS MW (SE)	-1,24 (0,238)	-1,55 (0,380)	
95 %-KI	[-1,727; -0,752]	[-2,325; -0,766]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,26 [-0,470; 0,983]
LTBP4-Genotyp: Andere			
Baseline			
n/N (%)	56/57 (98)	28/28 (100)	-
MW (SD)	21,56 (4,697)	23,11 (5,502)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	53/57 (93)	28/28 (100)	-
MW (SD)	20,11 (4,744)	21,53 (5,219)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	50/57 (88)	27/28 (96)	LS MD -0,16 [-0,499; 0,178] 0,3501
MW (SD)	-0,50 (0,494)	-0,47 (0,468)	
LS MW (SE)	-0,53 (0,097)	-0,36 (0,135)	
95 %-KI	[-0,717; -0,333]	[-0,633; -0,097]	Hedges' g -0,23 [-0,699; 0,240]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	50/57 (88)	27/28 (96)	LS MD -0,10 [-0,443; 0,234] 0,5407
MW (SD)	-0,85 (0,700)	-0,82 (0,884)	
LS MW (SE)	-0,87 (0,097)	-0,76 (0,135)	
95 %-KI	[-1,060; -0,677]	[-1,032; -0,496]	Hedges' g -0,15 [-0,619; 0,319]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	53/57 (93)	28/28 (100)	LS MD 0,10 [-0,232; 0,434] 0,5499
MW (SD)	-1,21 (0,829)	-1,40 (1,279)	
LS MW (SE)	-1,24 (0,095)	-1,34 (0,134)	
95 %-KI	[-1,431; -1,055]	[-1,609; -1,079]	Hedges' g

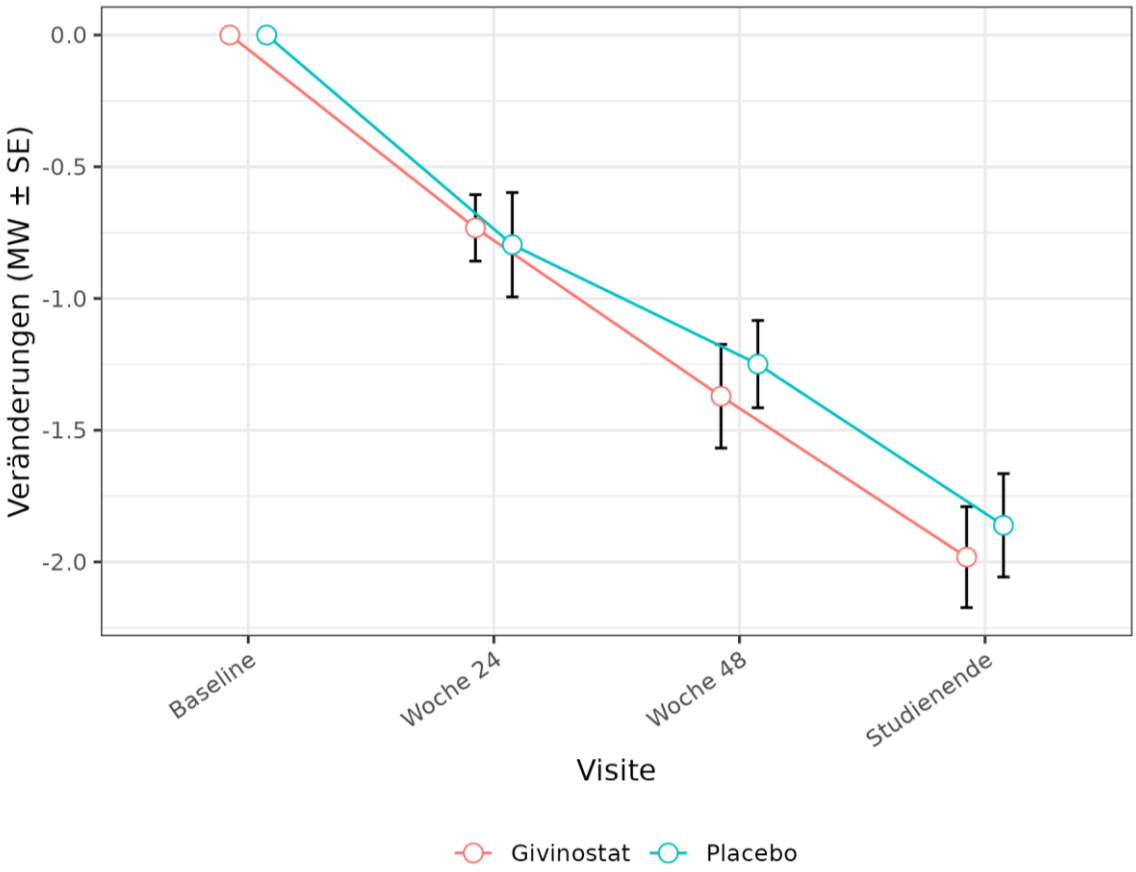
EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,14 [-0,315; 0,602]
LTBP4-Genotyp: Fehlend			
Baseline			
n/N (%)	19/19 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	20,95 (4,056)	21,74 (5,114)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	18/19 (95)	10/10 (100)	-
MW (SD)	19,64 (3,956)	19,95 (4,645)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	18/19 (95)	7/10 (70)	LS MD 0,61 [-0,043; 1,268] 0,0658 Hedges' g 0,88 [-0,036; 1,788]
MW (SD)	-0,59 (0,560)	-0,84 (0,505)	
LS MW (SE)	-0,46 (0,160)	-1,07 (0,253)	
95 %-KI	[-0,784; -0,129]	[-1,584; -0,552]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	16/19 (84)	8/10 (80)	LS MD 0,52 [-0,137; 1,176] 0,1165 Hedges' g 0,74 [-0,135; 1,623]
MW (SD)	-1,22 (0,798)	-1,25 (0,632)	
LS MW (SE)	-1,01 (0,165)	-1,53 (0,249)	
95 %-KI	[-1,348; -0,675]	[-2,041; -1,022]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	18/19 (95)	10/10 (100)	LS MD 0,70 [0,066; 1,338] 0,0319 Hedges' g
MW (SD)	-1,50 (1,013)	-1,77 (0,969)	
LS MW (SE)	-1,37 (0,160)	-2,07 (0,238)	
95 %-KI	[-1,700; -1,046]	[-2,564; -1,586]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,97 [0,148; 1,787]

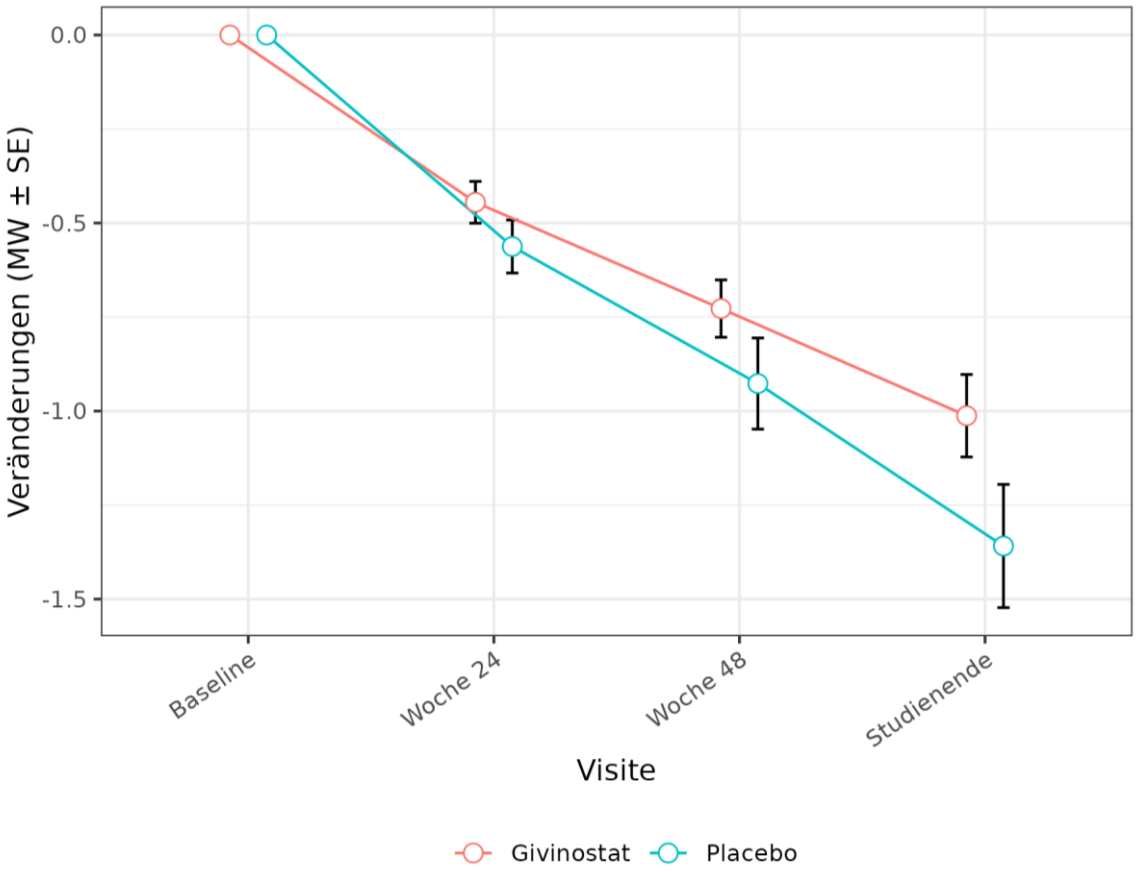
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt.

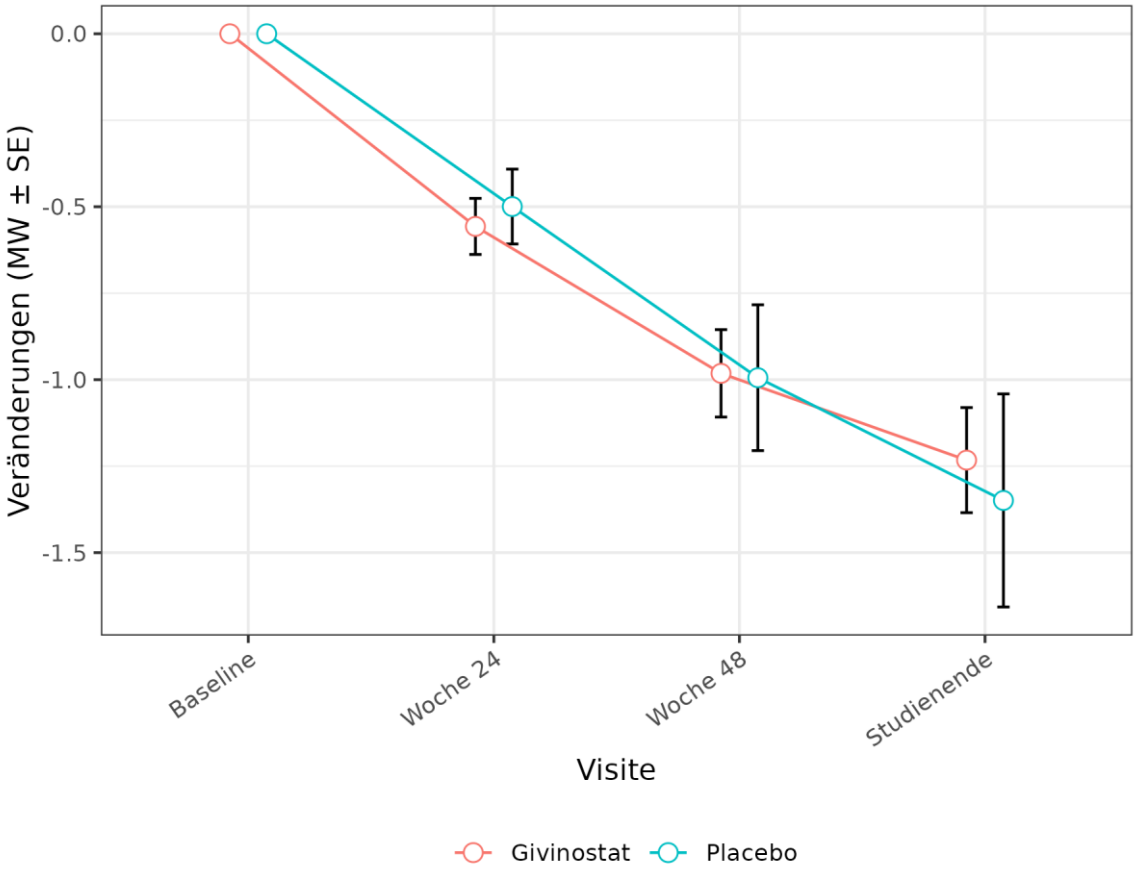
7.8.45. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe: 6 bis 7 Jahre



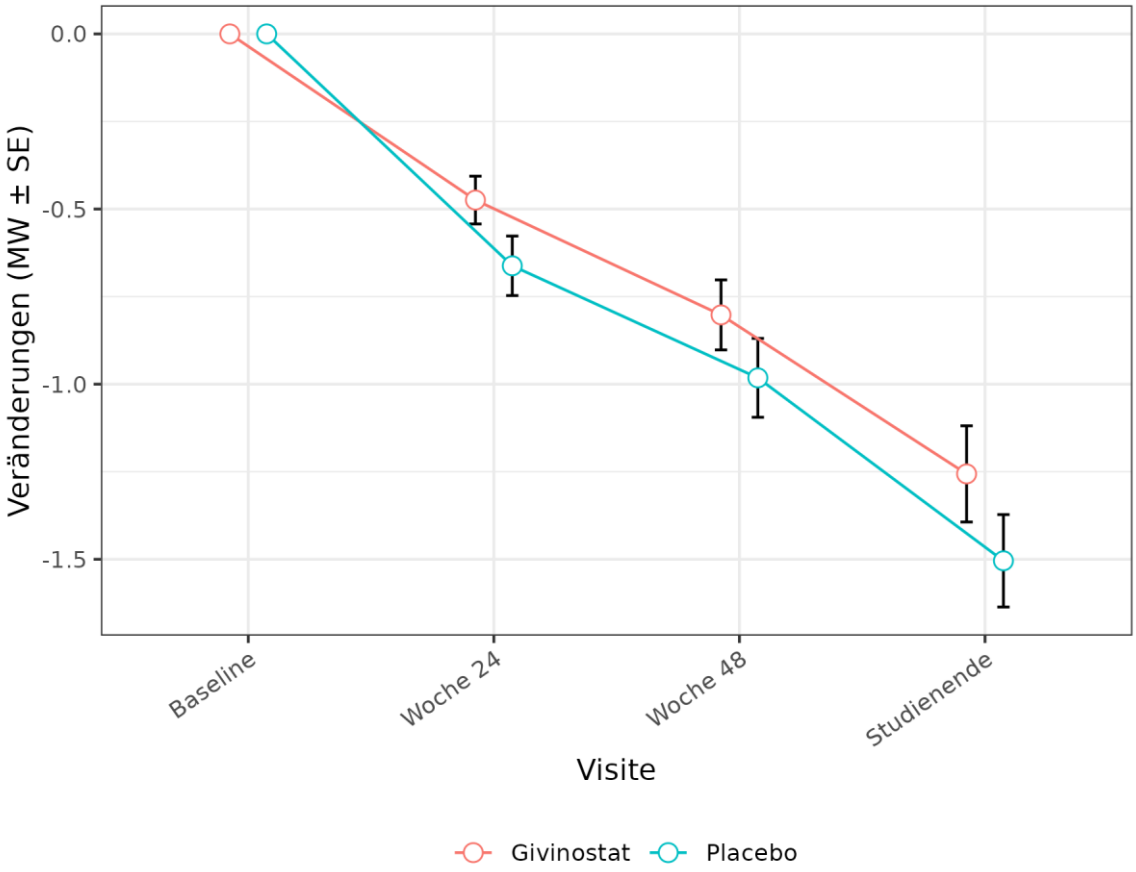
7.8.46. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe: > 7 Jahre



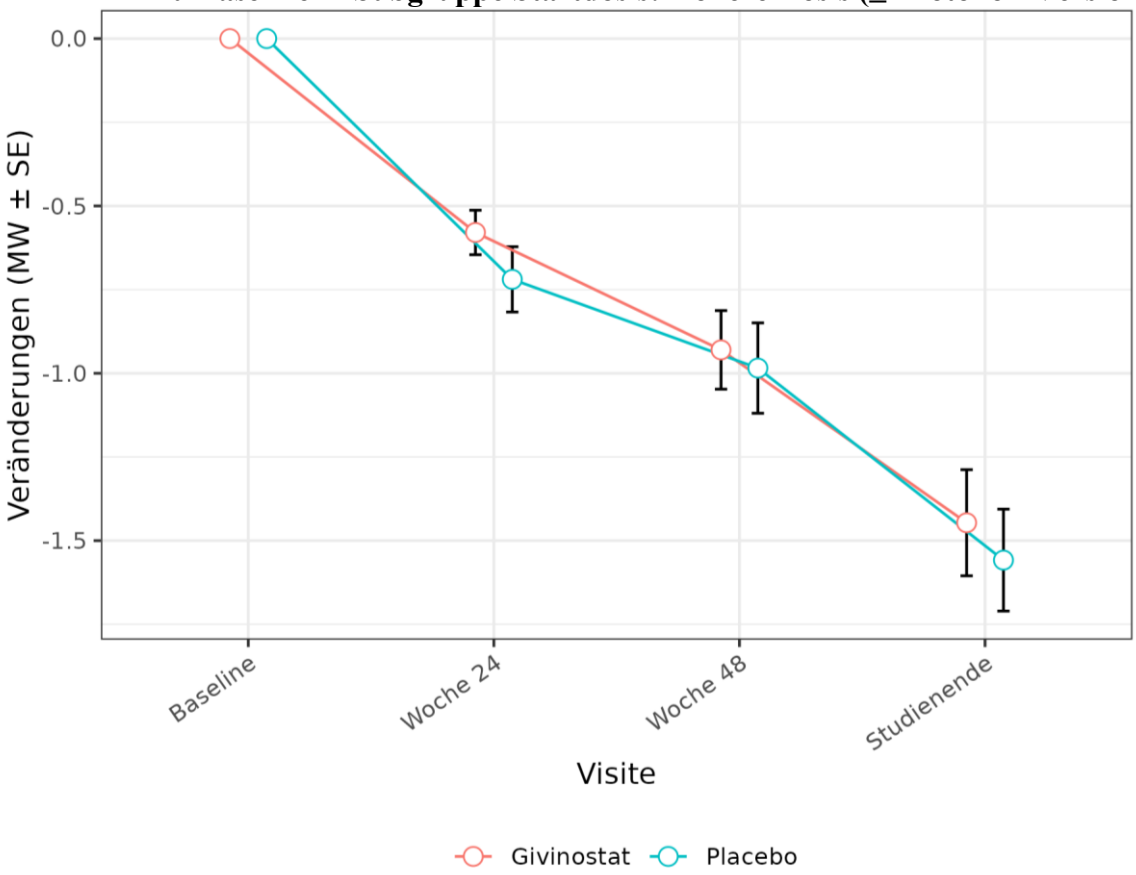
7.8.47. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median



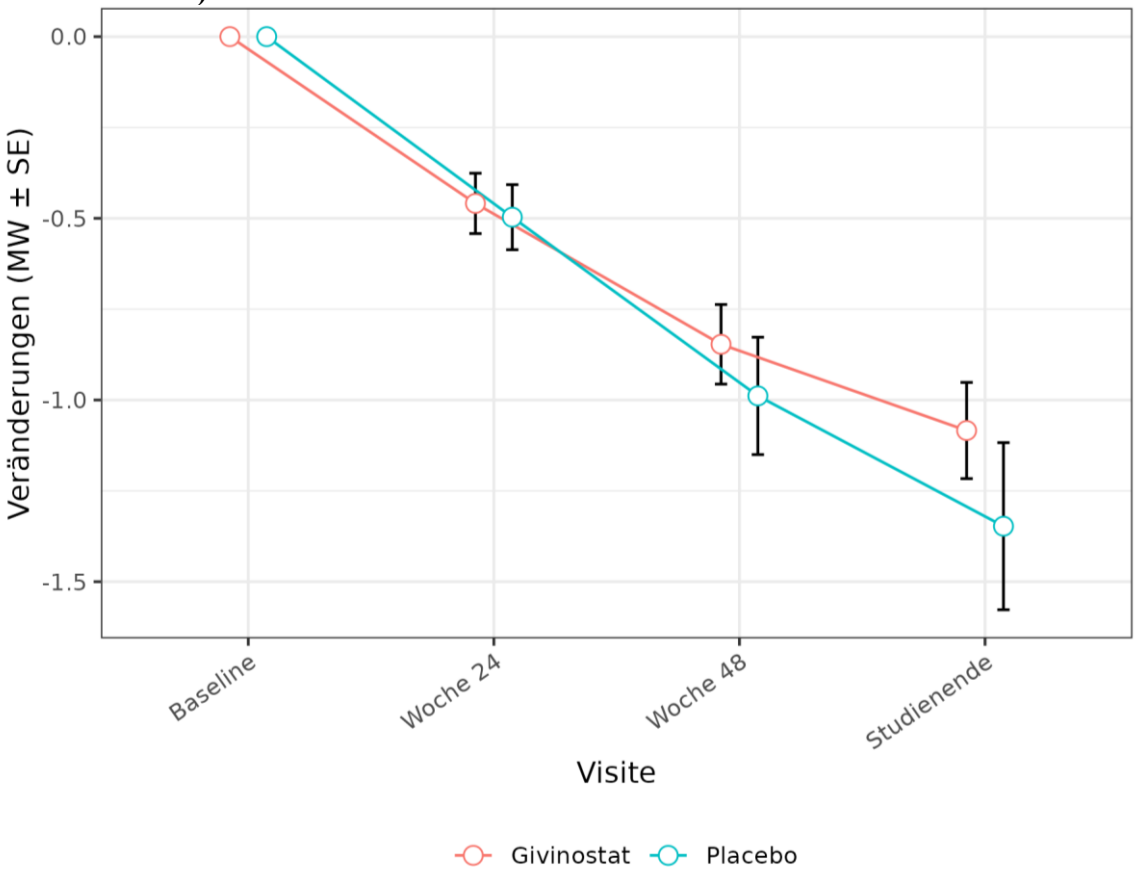
7.8.48. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median



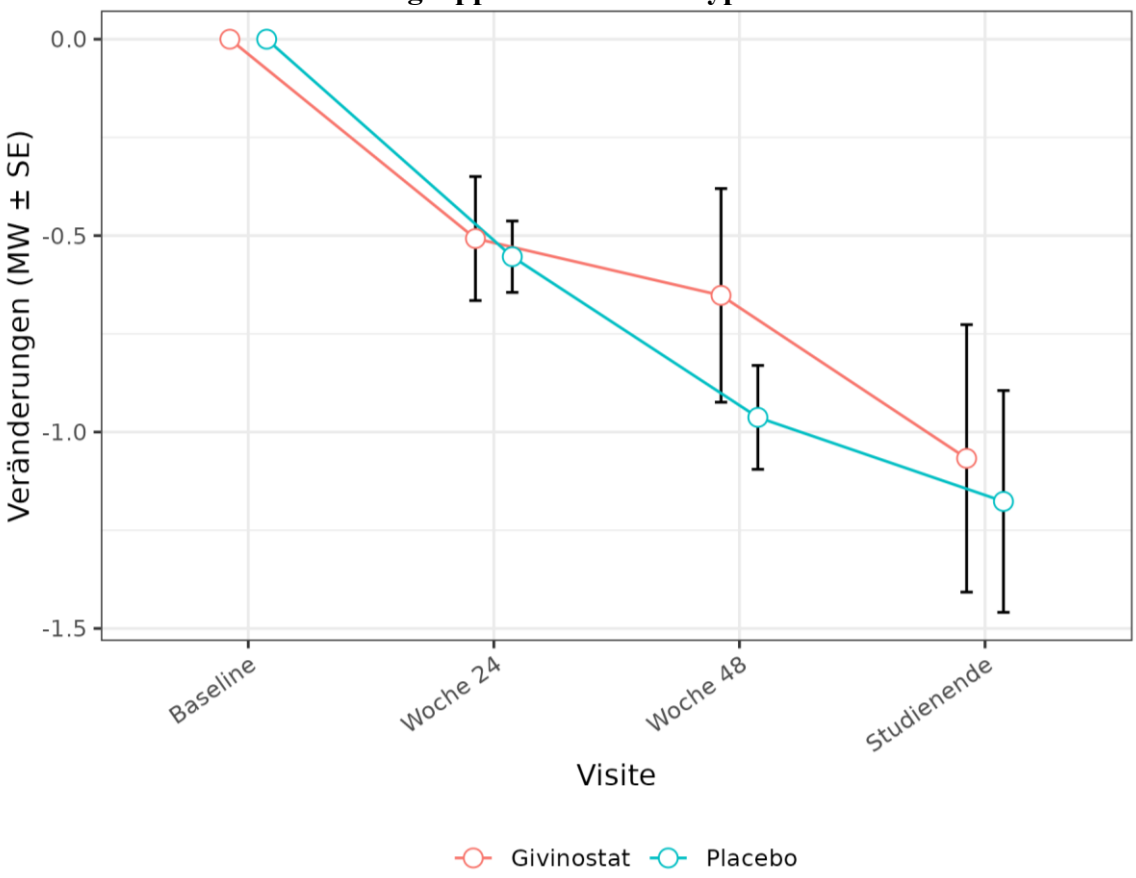
7.8.49. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)



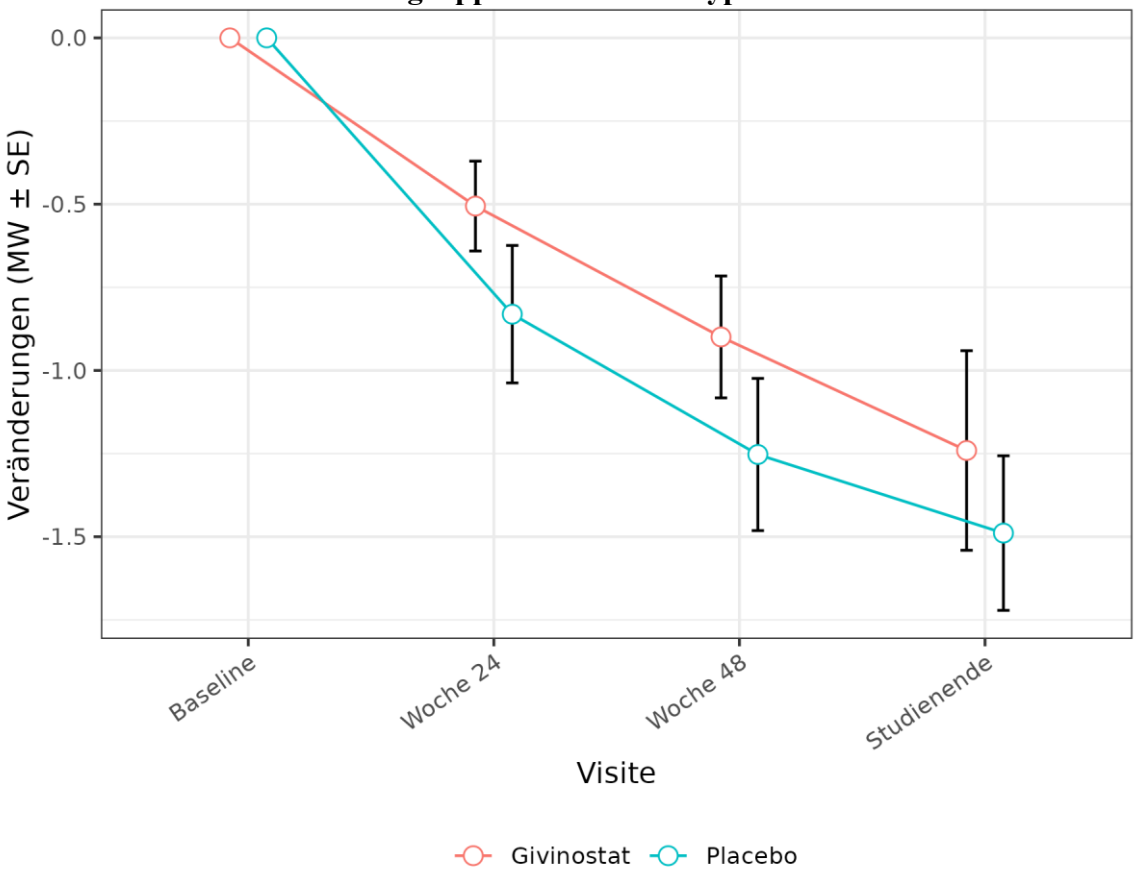
7.8.50. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)



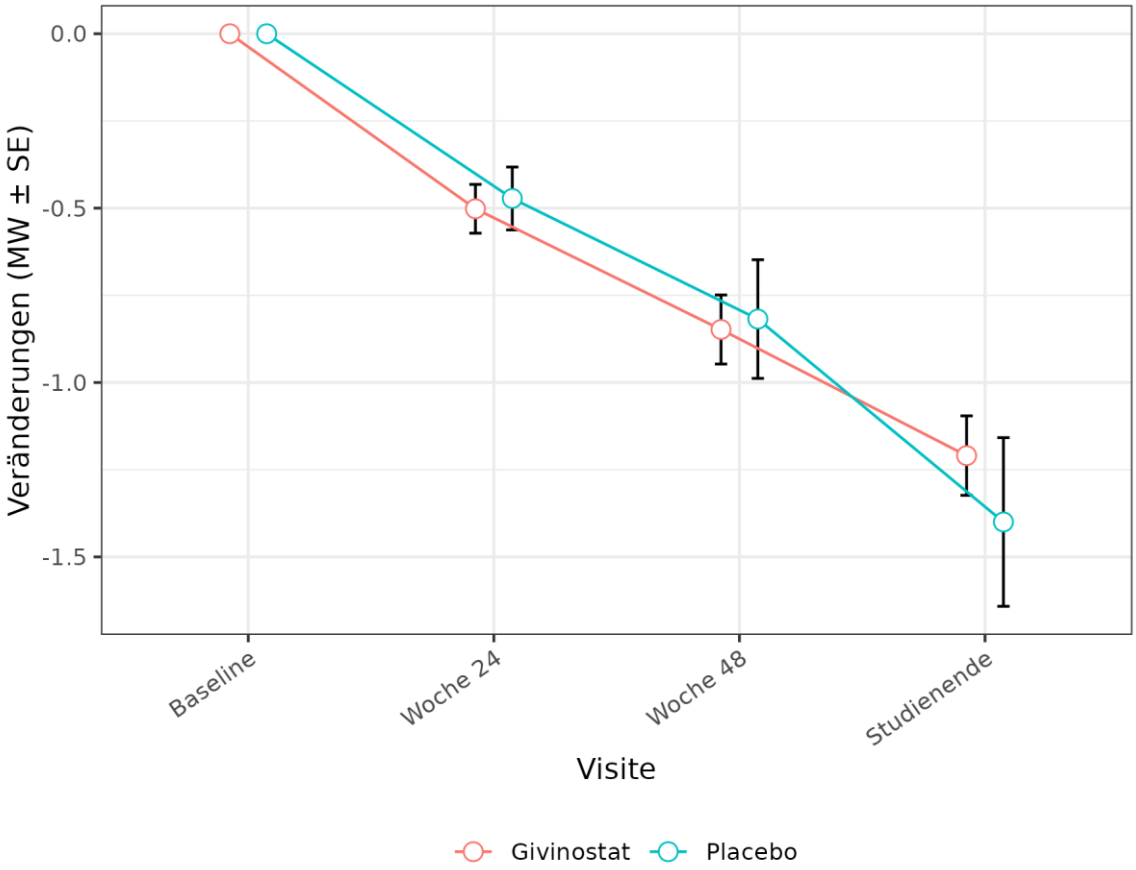
7.8.51. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: IAAM



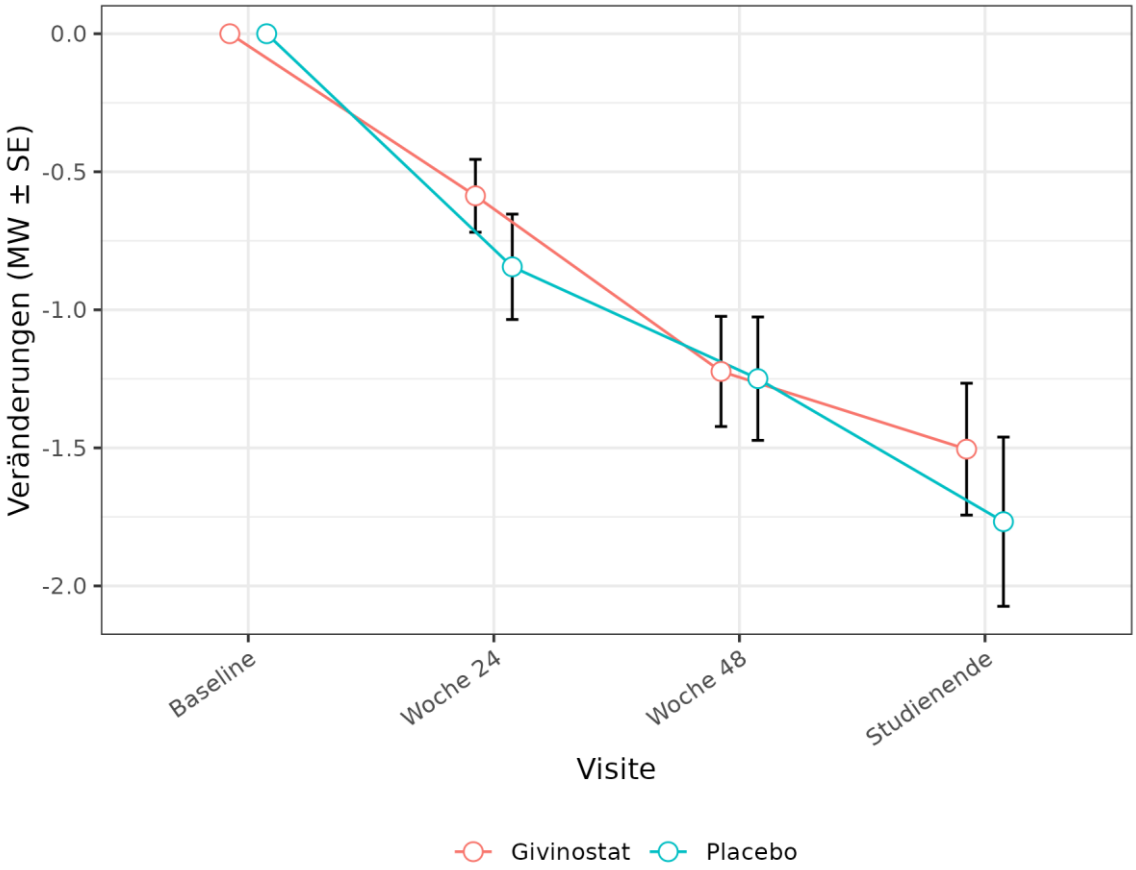
7.8.52. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: VTTT



7.8.53. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Andere



7.8.54. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Fehlend



8. Rücklaufraten

8.1. NSAA

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Rücklaufraten		
Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)		
Baseline	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 12	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 24	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 36	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 48	88/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 60	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
End of Study	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)		
Baseline	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 12	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 24	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Woche 36	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 48	111/118 (94 %)	57/61 (93 %)
Woche 60	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
End of Study	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

8.2. 4SC

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Rücklaufraten		
Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)		
Baseline	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 12	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 24	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 36	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 48	88/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 60	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
End of Study	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)		
Baseline	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 12	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 24	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 36	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 48	111/118 (94 %)	57/61 (93 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Woche 60	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
End of Study	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

8.3. RFTF

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Rücklaufraten		
Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72		

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)		
Baseline	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 12	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 24	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 36	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 48	88/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 60	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
End of Study	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)		
Baseline	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 12	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 24	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 36	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 48	111/118 (94 %)	57/61 (93 %)
Woche 60	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
End of Study	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

8.4. 10 MWT

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Rücklaufraten		
Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

8.5. 6MWT

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Rücklaufraten		
Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)		
Baseline	90/118 (76 %)	42/61 (69 %)
Woche 12	90/118 (76 %)	42/61 (69 %)
Woche 24	90/118 (76 %)	42/61 (69 %)
Woche 36	90/118 (76 %)	42/61 (69 %)
Woche 48	89/118 (75 %)	42/61 (69 %)
Woche 60	90/118 (76 %)	42/61 (69 %)
End of Study	90/118 (76 %)	42/61 (69 %)
Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)		
Baseline	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 12	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 24	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 36	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Woche 48	111/118 (94 %)	57/61 (93 %)
Woche 60	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
End of Study	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

8.6. MFF

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Rücklaufraten		
Mittlere Veränderung des M. Vastus Lateralis MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	77/118 (65 %)	37/61 (61 %)
Woche 48	77/118 (65 %)	37/61 (61 %)
End of Study	77/118 (65 %)	37/61 (61 %)
Mittlere Veränderung des M. Vastus Lateralis MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	77/118 (65 %)	37/61 (61 %)
Woche 48	77/118 (65 %)	37/61 (61 %)
End of Study	77/118 (65 %)	37/61 (61 %)
Mittlere Veränderung des M. Biceps Femoris Long HeadMFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	77/118 (65 %)	37/61 (61 %)
Woche 48	77/118 (65 %)	37/61 (61 %)
End of Study	77/118 (65 %)	37/61 (61 %)
Mittlere Veränderung des M. Semitendinosus MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	77/118 (65 %)	37/61 (61 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Woche 48	77/118 (65 %)	37/61 (61 %)
End of Study	77/118 (65 %)	37/61 (61 %)
Mittlere Veränderung des MM. Quadriceps MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	77/118 (65 %)	37/61 (61 %)
Woche 48	77/118 (65 %)	37/61 (61 %)
End of Study	77/118 (65 %)	37/61 (61 %)
Mittlere Veränderung des MM. Hamstrings MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	77/118 (65 %)	37/61 (61 %)
Woche 48	77/118 (65 %)	37/61 (61 %)
End of Study	77/118 (65 %)	37/61 (61 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

8.7. PODCI

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Rücklaufraten		
Standardisierte Werte für die Gesamtfunktionsskala des PODCI als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Funktion der oberen Extremitäten / körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Transfer/Basismobilität" als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Sport/körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Schmerz/Wohlbefinden" als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Zufriedenheit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

9. NSAA ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT zu Baseline (Sensitivitätsanalysen)

9.1. Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern (zu Woche 72)

9.1.1. Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern (zu Woche 72): Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,21 [0,405; 4,324] 0,7426	1,24 [0,378; 4,802] 0,7366	0,01 [-0,068; 0,089] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	9 (8 %) 109 (92 %)	4 (7 %) 57 (93 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

9.1.2. Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)			

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Ja (%) Nein (%)	7 (6 %) 111 (94 %)	1 (2 %) 60 (98 %)	3,91 [0,717; 66,551] 0,1940	4,16 [0,705; 79,402] 0,1901	0,04 [-0,010; 0,096] 0,2678

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

9.2. Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72)

9.2.1. Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72): Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,68 [0,492; 0,953] 0,0246	0,46 [0,240; 0,877] 0,0191	-0,18 [-0,336; -0,032] 0,0263
Ja (%) Nein (%)	46 (39 %) 72 (61 %)	35 (57 %) 26 (43 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."					

9.2.2. Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,66 [0,449; 0,968] 0,0333	0,48 [0,251; 0,918] 0,0269	-0,17 [-0,321; -0,019] 0,0345
Ja (%) Nein (%)	38 (32 %) 80 (68 %)	30 (49 %) 31 (51 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. *"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.* *Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."*					

9.2.3. Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72): Interaktionstest

Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72): Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Altersgruppe 1	0,6708
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,6725
Startdosis	0,6972
LTBP4-Genotyp	0,2000
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

9.2.4. Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	7 (25 %)	4 (40 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,60 [0,205; 1,951] 0,3676	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	39 (43 %)	31 (61 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,75 [0,528; 1,059] 0,1005	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	25 (38 %)	15 (62 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,65 [0,403; 1,081] 0,0930	

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72)			
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	21 (40 %)	20 (54 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,72 [0,452; 1,148] 0,1686	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	19 (35 %)	14 (52 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,63 [0,362; 1,102] 0,1020	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	27 (43 %)	21 (62 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,72 [0,473; 1,099] 0,1257	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	9 (53 %)	5 (42 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,20 [0,527; 2,936] 0,6722	
VTTT	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	8 (32 %)	8 (73 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,36 [0,144; 0,859] 0,0278	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	22 (39 %)	15 (54 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,79 [0,469; 1,365] 0,3953	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	7 (37 %)	7 (70 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,53 [0,257; 1,076] 0,0781	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

EPIDYS ITT	Behandlungsarm	
	Givinostat	Placebo
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72)		
**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.* *"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.* *Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."*		

9.3. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

9.3.1. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	23,92 (5,373)	24,16 (4,947)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	20,71 (7,248)	19,18 (7,093)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,51 [-0,379; 1,390] 0,2610
MW (SD)	-0,15 (2,833)	-0,70 (2,929)	
LS MW (SE)	-0,17 (0,260)	-0,67 (0,363)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,683; 0,346]	[-1,391; 0,043]	Hedges' g 0,18 [-0,132; 0,487]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,16 [-0,992; 1,317] 0,7812
MW (SD)	-0,86 (3,996)	-1,11 (3,455)	
LS MW (SE)	-0,89 (0,340)	-1,05 (0,474)	
95 %-KI	[-1,560; -0,218]	[-1,987; -0,116]	Hedges' g 0,04 [-0,265; 0,353]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,84 [-0,276; 1,965] 0,1388
MW (SD)	-1,15 (3,820)	-2,18 (3,663)	
LS MW (SE)	-1,22 (0,330)	-2,06 (0,460)	
95 %-KI	[-1,866; -0,564]	[-2,967; -1,152]	Hedges' g 0,23 [-0,076; 0,544]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 1,12 [-0,164; 2,414] 0,0867
MW (SD)	-1,86 (4,526)	-3,15 (3,881)	
LS MW (SE)	-1,92 (0,380)	-3,04 (0,528)	
95 %-KI	[-2,668; -1,167]	[-4,085; -2,001]	Hedges' g 0,27 [-0,039; 0,583]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 2,87 [1,353; 4,380] 0,0003
MW (SD)	-2,16 (4,585)	-5,25 (5,685)	
LS MW (SE)	-2,24 (0,446)	-5,10 (0,621)	

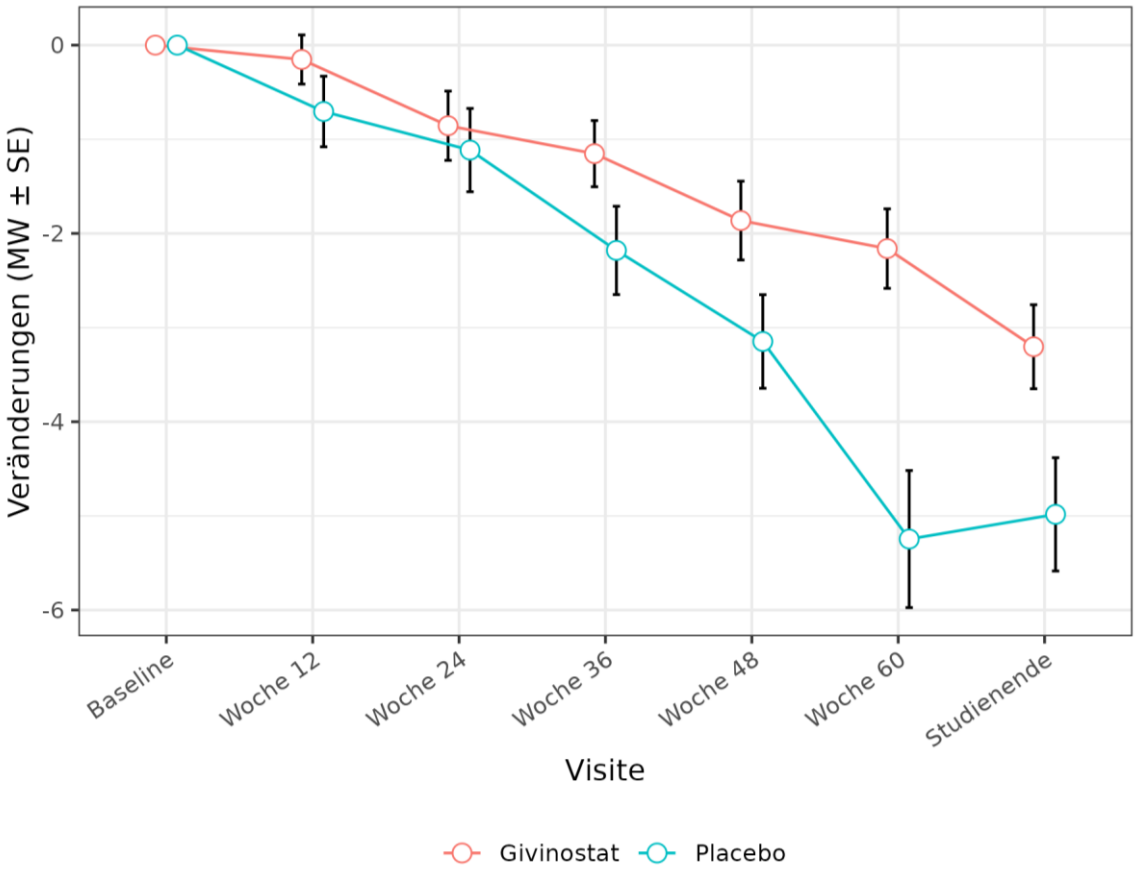
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-3,115; -1,356]	[-6,328; -3,876]	Hedges' g 0,59 [0,274; 0,904]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 1,67 [0,214; 3,119] 0,0248
MW (SD)	-3,20 (4,846)	-4,98 (4,699)	
LS MW (SE)	-3,24 (0,428)	-4,91 (0,596)	
95 %-KI	[-4,086; -2,398]	[-6,086; -3,732]	Hedges' g 0,36 [0,046; 0,668]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

9.3.2. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.3.3. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	23,90 (5,336)	24,05 (4,846)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	103/118 (87)	57/61 (93)	-
MW (SD)	20,73 (7,409)	19,00 (7,189)	
Veränderung zu Woche 12			

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,43 [-0,721; 1,590] 0,4598
MW (SD)	-0,16 (2,582)	-0,78 (2,753)	
LS MW (SE)	-0,23 (0,343)	-0,67 (0,476)	
95 %-KI	[-0,906; 0,443]	[-1,602; 0,269]	Hedges' g 0,12 [-0,198; 0,437]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,54 [-0,625; 1,702] 0,3636
MW (SD)	-0,76 (3,135)	-1,39 (3,211)	
LS MW (SE)	-0,70 (0,347)	-1,24 (0,478)	
95 %-KI	[-1,380; -0,017]	[-2,177; -0,296]	Hedges' g 0,15 [-0,173; 0,471]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	54/61 (89)	LS MD 0,99 [-0,180; 2,169] 0,0967
MW (SD)	-0,81 (3,300)	-2,00 (3,393)	
LS MW (SE)	-0,86 (0,347)	-1,86 (0,485)	
95 %-KI	[-1,543; -0,179]	[-2,808; -0,902]	Hedges' g 0,28 [-0,052; 0,605]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 1,26 [0,069; 2,449] 0,0381
MW (SD)	-1,50 (3,557)	-2,98 (3,698)	
LS MW (SE)	-1,58 (0,356)	-2,84 (0,487)	
95 %-KI	[-2,283; -0,881]	[-3,799; -1,883]	Hedges' g 0,36 [0,019; 0,695]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	49/61 (80)	

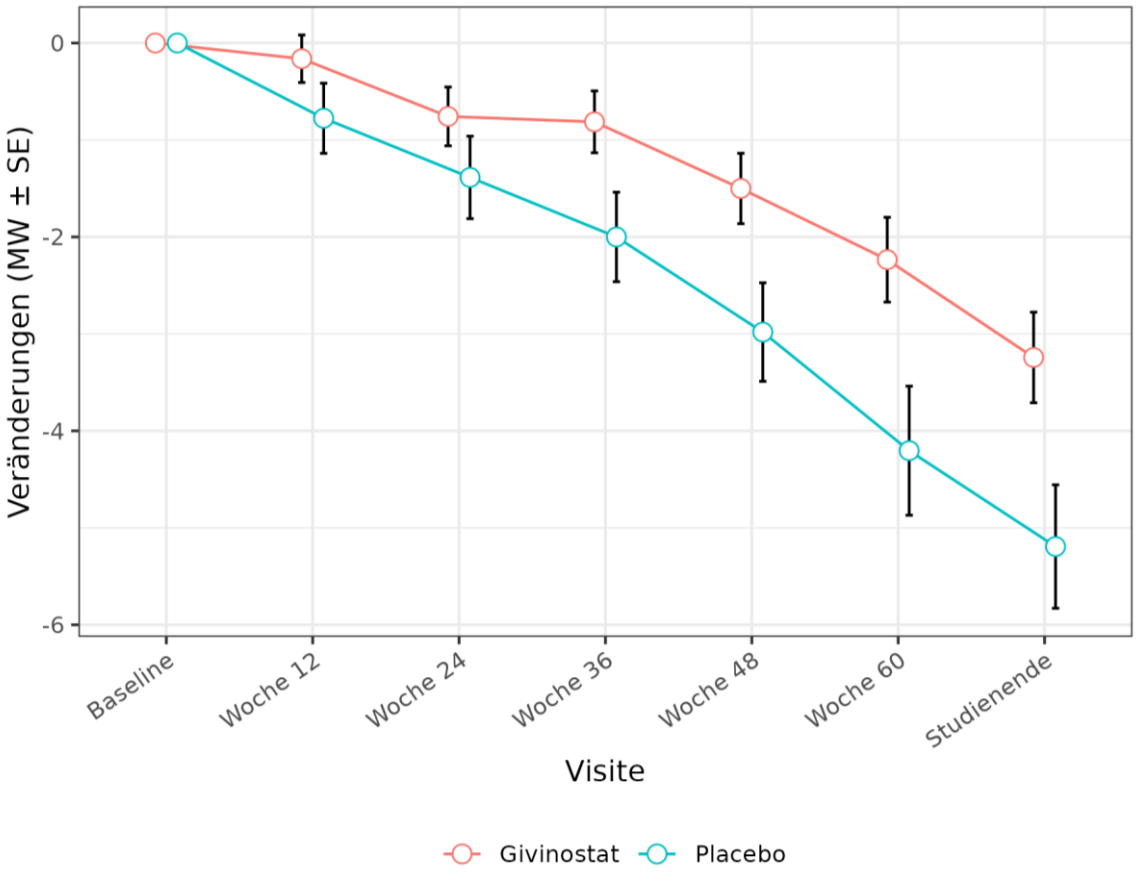
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	-2,23 (4,326)	-4,20 (4,659)	LS MD 2,10 [0,895; 3,299] 0,0007 Hedges' g 0,60 [0,247; 0,946]
LS MW (SE)	-2,19 (0,354)	-4,29 (0,497)	
95 %-KI	[-2,891; -1,497]	[-5,267; -3,315]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	103/118 (87)	57/61 (93)	LS MD 1,76 [0,591; 2,928] 0,0033 Hedges' g 0,49 [0,162; 0,818]
MW (SD)	-3,24 (4,741)	-5,19 (4,805)	
LS MW (SE)	-3,34 (0,350)	-5,10 (0,479)	
95 %-KI	[-4,032; -2,656]	[-6,045; -4,162]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

9.3.4. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



9.4. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)

9.4.1. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)			
Baseline			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	-

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	23,65 (5,586)	24,23 (5,289)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	-
MW (SD)	20,20 (7,097)	19,45 (6,695)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD 0,18 [-0,889; 1,253] 0,7374 Hedges' g 0,06 [-0,309; 0,437]
MW (SD)	-0,13 (2,966)	-0,40 (2,658)	
LS MW (SE)	-0,16 (0,301)	-0,34 (0,449)	
95 %-KI	[-0,756; 0,434]	[-1,231; 0,546]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD 0,19 [-1,181; 1,558] 0,7862 Hedges' g 0,05 [-0,322; 0,425]
MW (SD)	-0,87 (3,802)	-1,18 (3,478)	
LS MW (SE)	-0,90 (0,384)	-1,09 (0,574)	
95 %-KI	[-1,664; -0,142]	[-2,227; 0,045]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD 1,16 [-0,121; 2,442] 0,0756 Hedges' g 0,34 [-0,036; 0,715]
MW (SD)	-1,19 (3,683)	-2,50 (3,427)	
LS MW (SE)	-1,24 (0,360)	-2,40 (0,537)	
95 %-KI	[-1,949; -0,525]	[-3,461; -1,334]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	88/118 (75)	40/61 (66)	LS MD 1,02 [-0,402; 2,434]
MW (SD)	-2,01 (4,228)	-3,12 (3,625)	

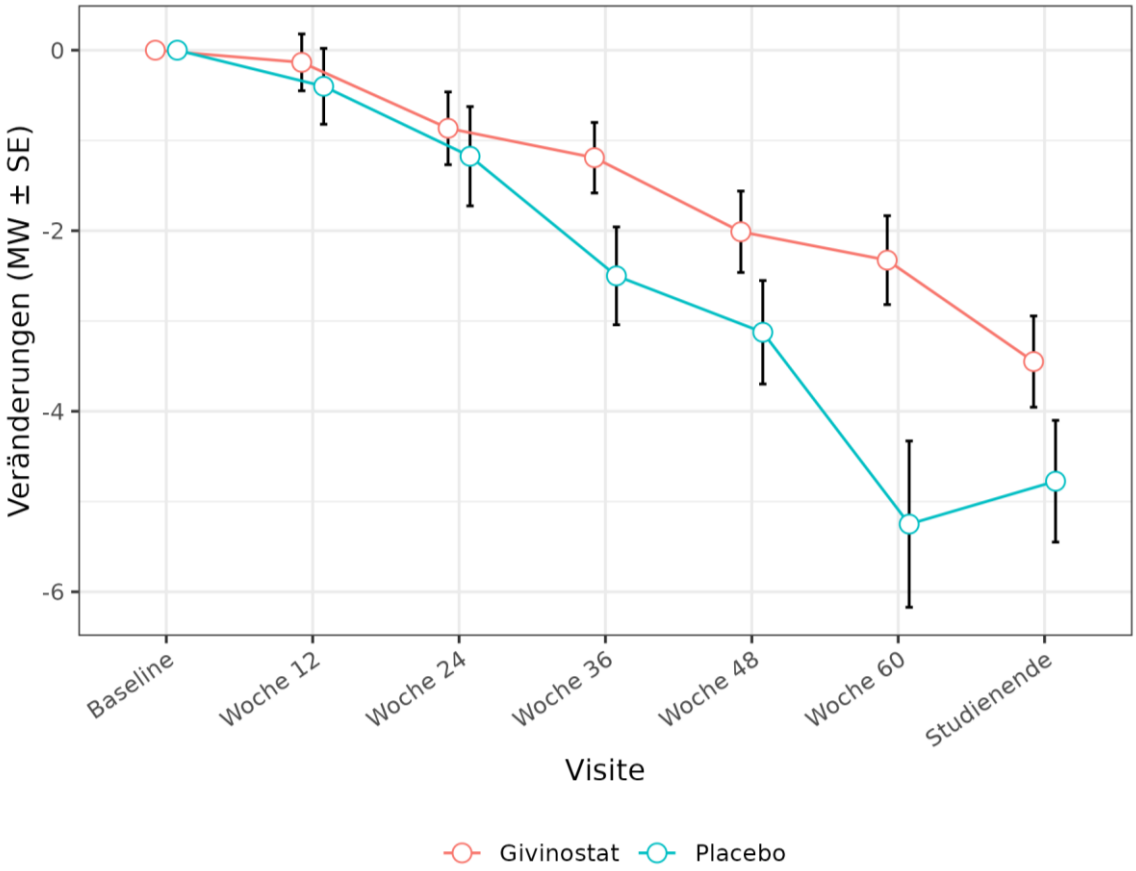
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-2,04 (0,399)	-3,06 (0,593)	0,1585
95 %-KI	[-2,832; -1,251]	[-4,232; -1,884]	Hedges' g 0,27 [-0,106; 0,645]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD 2,70 [0,859; 4,538] 0,0044
MW (SD)	-2,33 (4,644)	-5,25 (5,825)	
LS MW (SE)	-2,40 (0,516)	-5,09 (0,771)	
95 %-KI	[-3,418; -1,374]	[-6,621; -3,568]	Hedges' g 0,55 [0,171; 0,930]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD 1,15 [-0,563; 2,863] 0,1863
MW (SD)	-3,45 (4,767)	-4,78 (4,264)	
LS MW (SE)	-3,50 (0,481)	-4,65 (0,718)	
95 %-KI	[-4,456; -2,552]	[-6,075; -3,233]	Hedges' g 0,25 [-0,122; 0,626]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

9.4.2. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.5. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)

9.5.1. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)			
Baseline			

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	-
MW (SD)	23,91 (5,409)	23,84 (4,924)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	-
MW (SD)	20,54 (7,284)	18,63 (6,948)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 0,53 [-0,402; 1,464] 0,2630 Hedges' g 0,18 [-0,137; 0,502]
MW (SD)	-0,18 (2,889)	-0,74 (3,003)	
LS MW (SE)	-0,19 (0,273)	-0,72 (0,384)	
95 %-KI	[-0,728; 0,352]	[-1,477; 0,040]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 0,08 [-1,119; 1,281] 0,8946 Hedges' g 0,02 [-0,297; 0,340]
MW (SD)	-0,98 (4,016)	-1,14 (3,518)	
LS MW (SE)	-1,01 (0,352)	-1,09 (0,494)	
95 %-KI	[-1,703; -0,314]	[-2,064; -0,114]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 0,86 [-0,293; 2,011] 0,1429 Hedges' g 0,24 [-0,081; 0,559]
MW (SD)	-1,25 (3,819)	-2,26 (3,628)	
LS MW (SE)	-1,30 (0,338)	-2,16 (0,474)	
95 %-KI	[-1,969; -0,635]	[-3,097; -1,225]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	111/118 (94)	57/61 (93)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	-1,97 (4,544)	-3,18 (3,924)	LS MD 1,04 [-0,290; 2,378] 0,1240 Hedges' g 0,25 [-0,069; 0,572]
LS MW (SE)	-2,03 (0,392)	-3,07 (0,548)	
95 %-KI	[-2,800; -1,253]	[-4,153; -1,989]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 3,12 [1,566; 4,672] 0,0001 Hedges' g 0,64 [0,318; 0,971]
MW (SD)	-2,28 (4,584)	-5,60 (5,628)	
LS MW (SE)	-2,34 (0,455)	-5,46 (0,639)	
95 %-KI	[-3,243; -1,446]	[-6,726; -4,202]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 1,67 [0,154; 3,180] 0,0310 Hedges' g 0,35 [0,032; 0,675]
MW (SD)	-3,37 (4,888)	-5,21 (4,739)	
LS MW (SE)	-3,43 (0,443)	-5,09 (0,623)	
95 %-KI	[-4,302; -2,550]	[-6,323; -3,864]	

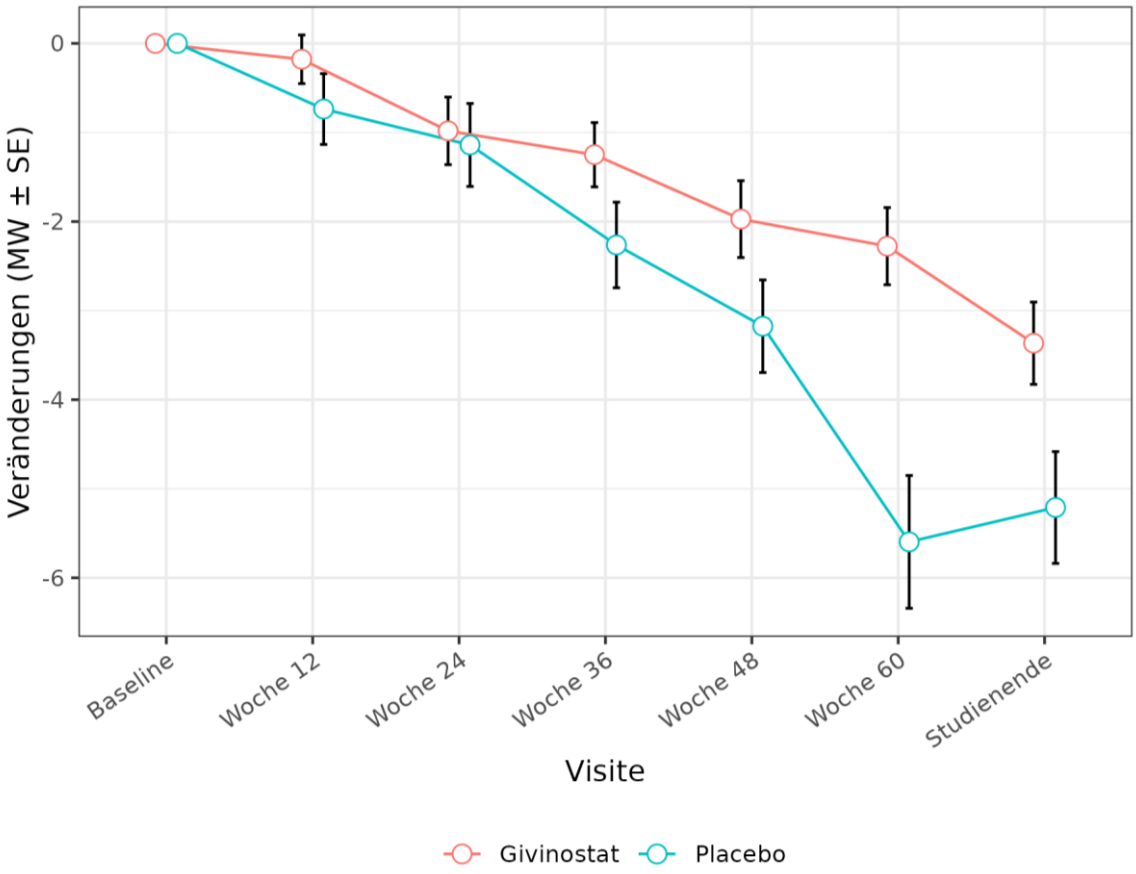
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.5.2. Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.6. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

9.6.1. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,83 (0,377)	1,74 (0,444)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,62 (0,505)	1,51 (0,566)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,11 [0,020; 0,202] 0,0170 Hedges' g 0,38 [0,069; 0,693]
MW (SD)	0,01 (0,307)	-0,08 (0,331)	
LS MW (SE)	0,02 (0,027)	-0,10 (0,037)	
95 %-KI	[-0,037; 0,068]	[-0,169; -0,022]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,04 [-0,146; 0,065] 0,4460 Hedges' g -0,12 [-0,430; 0,189]
MW (SD)	-0,08 (0,350)	0,00 (0,365)	
LS MW (SE)	-0,06 (0,031)	-0,02 (0,043)	
95 %-KI	[-0,125; -0,003]	[-0,109; 0,062]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,03 [-0,153; 0,085]
MW (SD)	-0,10 (0,441)	-0,03 (0,364)	

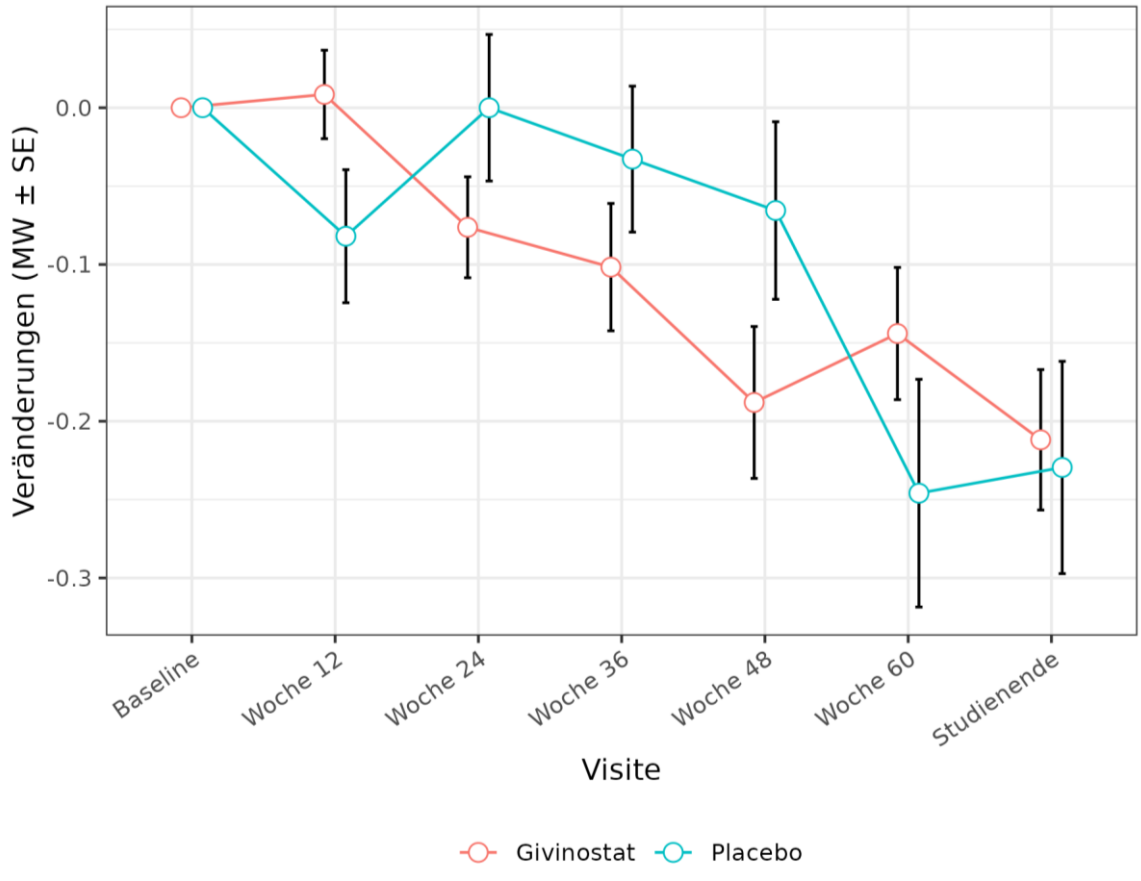
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,09 (0,035)	-0,06 (0,049)	0,5695
95 %-KI	[-0,159; -0,021]	[-0,152; 0,041]	Hedges' g -0,09 [-0,399; 0,219]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD -0,09 [-0,225; 0,052] 0,2201
MW (SD)	-0,19 (0,524)	-0,07 (0,442)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,041)	-0,09 (0,057)	
95 %-KI	[-0,256; -0,095]	[-0,201; 0,022]	Hedges' g -0,19 [-0,505; 0,115]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,13 [-0,020; 0,275] 0,0905
MW (SD)	-0,14 (0,458)	-0,25 (0,567)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,043)	-0,26 (0,060)	
95 %-KI	[-0,221; -0,050]	[-0,382; -0,143]	Hedges' g 0,27 [-0,041; 0,579]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,04 [-0,106; 0,178] 0,6164
MW (SD)	-0,21 (0,487)	-0,23 (0,529)	
LS MW (SE)	-0,21 (0,042)	-0,24 (0,058)	
95 %-KI	[-0,288; -0,123]	[-0,356; -0,127]	Hedges' g 0,08 [-0,230; 0,389]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.6.2. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.6.1. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,83 (0,378)	1,74 (0,444)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	-
MW (SD)	1,61 (0,508)	1,48 (0,569)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,11 [-0,011; 0,233] 0,0747 Hedges' g 0,29 [-0,030; 0,608]
MW (SD)	0,01 (0,316)	-0,09 (0,339)	
LS MW (SE)	0,01 (0,036)	-0,11 (0,050)	
95 %-KI	[-0,066; 0,077]	[-0,204; -0,007]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD -0,05 [-0,168; 0,078] 0,4731 Hedges' g -0,12 [-0,439; 0,204]
MW (SD)	-0,10 (0,335)	-0,04 (0,325)	
LS MW (SE)	-0,09 (0,037)	-0,04 (0,051)	
95 %-KI	[-0,160; -0,016]	[-0,142; 0,056]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD -0,02 [-0,146; 0,103] 0,7331
MW (SD)	-0,11 (0,420)	-0,07 (0,325)	
LS MW (SE)	-0,10 (0,037)	-0,08 (0,051)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,171; -0,027]	[-0,178; 0,023]	Hedges' g -0,06 [-0,382; 0,269]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD -0,11 [-0,240; 0,014] 0,0820
MW (SD)	-0,21 (0,479)	-0,06 (0,362)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,038)	-0,07 (0,052)	
95 %-KI	[-0,260; -0,110]	[-0,174; 0,030]	Hedges' g -0,30 [-0,636; 0,039]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,06 [-0,065; 0,191] 0,3335
MW (SD)	-0,18 (0,415)	-0,20 (0,495)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,038)	-0,22 (0,053)	
95 %-KI	[-0,227; -0,078]	[-0,320; -0,112]	Hedges' g 0,17 [-0,173; 0,509]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	LS MD 0,07 [-0,057; 0,190] 0,2888
MW (SD)	-0,23 (0,464)	-0,26 (0,515)	
LS MW (SE)	-0,21 (0,037)	-0,28 (0,050)	
95 %-KI	[-0,282; -0,138]	[-0,375; -0,178]	Hedges' g 0,17 [-0,147; 0,494]

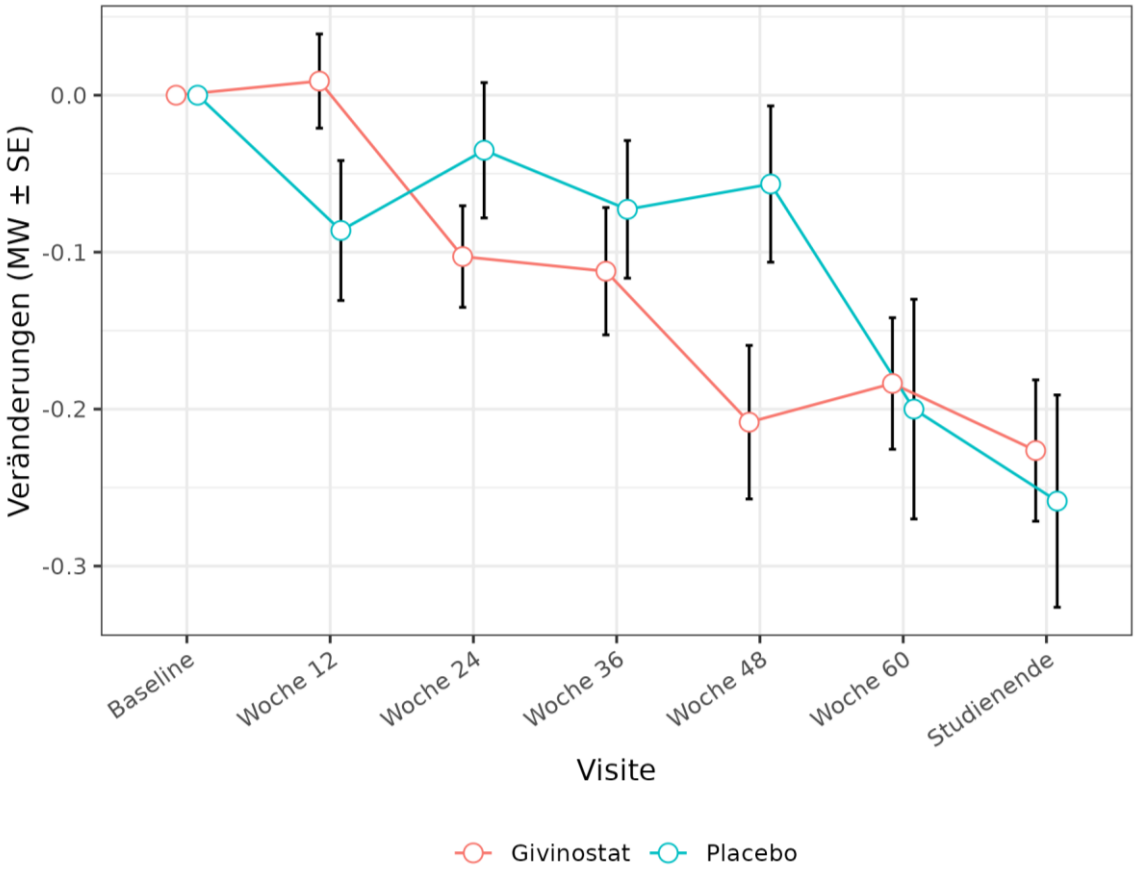
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

9.6.2. NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



9.7. NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

9.7.1. Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,41 (0,493)	1,34 (0,479)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,11 (0,519)	1,03 (0,446)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,00 [-0,121; 0,112] 0,9374 Hedges' g -0,01 [-0,321; 0,297]
MW (SD)	-0,02 (0,392)	0,02 (0,465)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,034)	-0,00 (0,048)	
95 %-KI	[-0,075; 0,060]	[-0,097; 0,092]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,01 [-0,116; 0,136] 0,8800 Hedges' g 0,02 [-0,285; 0,333]
MW (SD)	-0,08 (0,425)	-0,07 (0,512)	
LS MW (SE)	-0,07 (0,037)	-0,08 (0,052)	
95 %-KI	[-0,148; -0,002]	[-0,187; 0,018]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,08 [-0,040; 0,200]
MW (SD)	-0,12 (0,417)	-0,16 (0,489)	

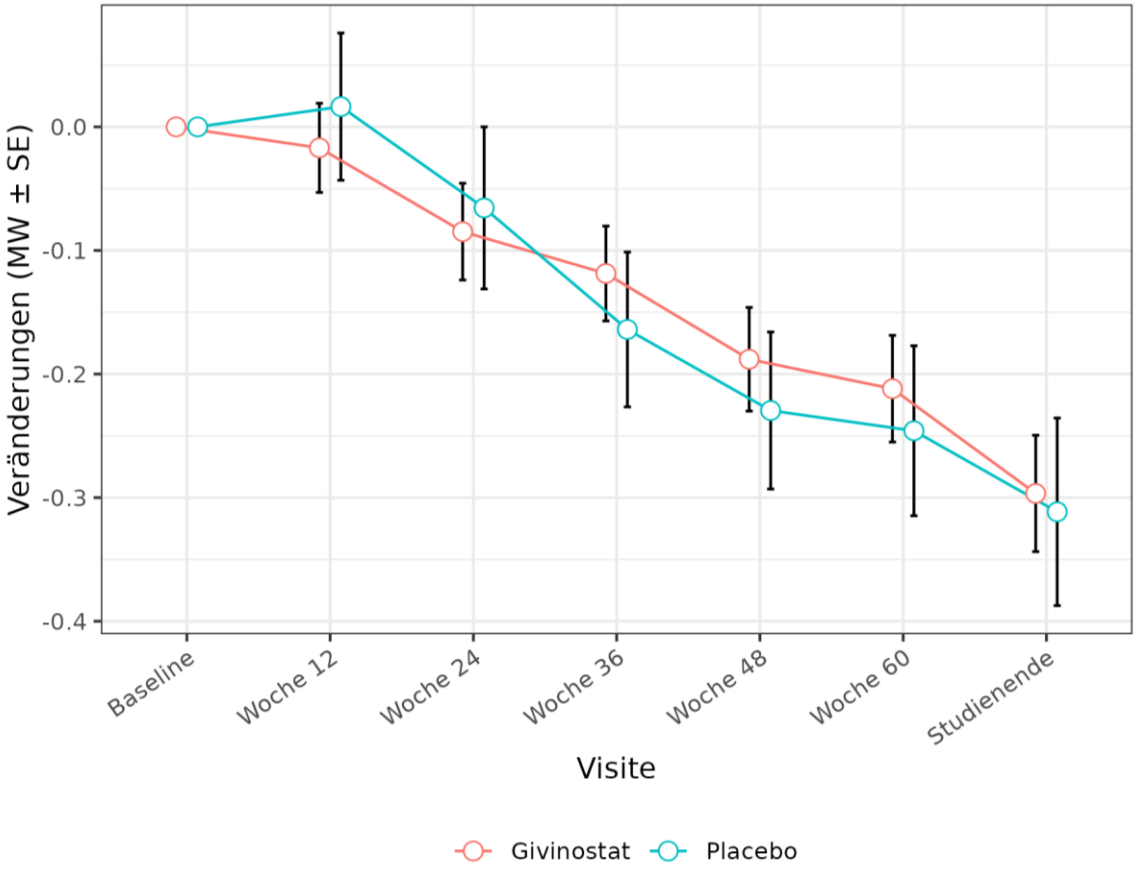
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,11 (0,035)	-0,19 (0,049)	0,1887
95 %-KI	[-0,176; -0,037]	[-0,284; -0,090]	Hedges' g 0,21 [-0,102; 0,518]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,08 [-0,048; 0,200] 0,2261
MW (SD)	-0,19 (0,454)	-0,23 (0,496)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,037)	-0,25 (0,051)	
95 %-KI	[-0,248; -0,104]	[-0,353; -0,152]	Hedges' g 0,19 [-0,118; 0,502]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,07 [-0,060; 0,204] 0,2819
MW (SD)	-0,21 (0,469)	-0,25 (0,537)	
LS MW (SE)	-0,20 (0,039)	-0,27 (0,054)	
95 %-KI	[-0,276; -0,122]	[-0,378; -0,164]	Hedges' g 0,17 [-0,139; 0,480]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,05 [-0,084; 0,192] 0,4436
MW (SD)	-0,30 (0,512)	-0,31 (0,593)	
LS MW (SE)	-0,28 (0,041)	-0,34 (0,057)	
95 %-KI	[-0,364; -0,203]	[-0,449; -0,225]	Hedges' g 0,12 [-0,188; 0,430]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.7.2. NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.7.3. Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,41 (0,494)	1,34 (0,479)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	-
MW (SD)	1,13 (0,536)	1,03 (0,458)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD -0,01 [-0,136; 0,115] 0,8722 Hedges' g -0,03 [-0,344; 0,292]
MW (SD)	0,00 (0,357)	0,03 (0,458)	
LS MW (SE)	0,02 (0,037)	0,03 (0,052)	
95 %-KI	[-0,055; 0,091]	[-0,073; 0,130]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,03 [-0,101; 0,152] 0,6885 Hedges' g 0,07 [-0,256; 0,387]
MW (SD)	-0,05 (0,398)	-0,04 (0,499)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,038)	-0,05 (0,052)	
95 %-KI	[-0,103; 0,045]	[-0,157; 0,047]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,09 [-0,039; 0,216] 0,1729
MW (SD)	-0,07 (0,370)	-0,15 (0,448)	
LS MW (SE)	-0,06 (0,038)	-0,14 (0,053)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,131; 0,018]	[-0,248; -0,041]	Hedges' g 0,23 [-0,101; 0,552]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,06 [-0,075; 0,186] 0,4039
MW (SD)	-0,12 (0,391)	-0,15 (0,456)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,039)	-0,18 (0,053)	
95 %-KI	[-0,205; -0,051]	[-0,288; -0,078]	Hedges' g 0,14 [-0,193; 0,479]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,08 [-0,054; 0,210] 0,2456
MW (SD)	-0,13 (0,422)	-0,18 (0,482)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,039)	-0,21 (0,054)	
95 %-KI	[-0,207; -0,054]	[-0,316; -0,102]	Hedges' g 0,20 [-0,140; 0,543]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	LS MD 0,04 [-0,081; 0,171] 0,4855
MW (SD)	-0,26 (0,484)	-0,29 (0,593)	
LS MW (SE)	-0,26 (0,038)	-0,30 (0,052)	
95 %-KI	[-0,333; -0,184]	[-0,405; -0,202]	Hedges' g 0,11 [-0,206; 0,434]

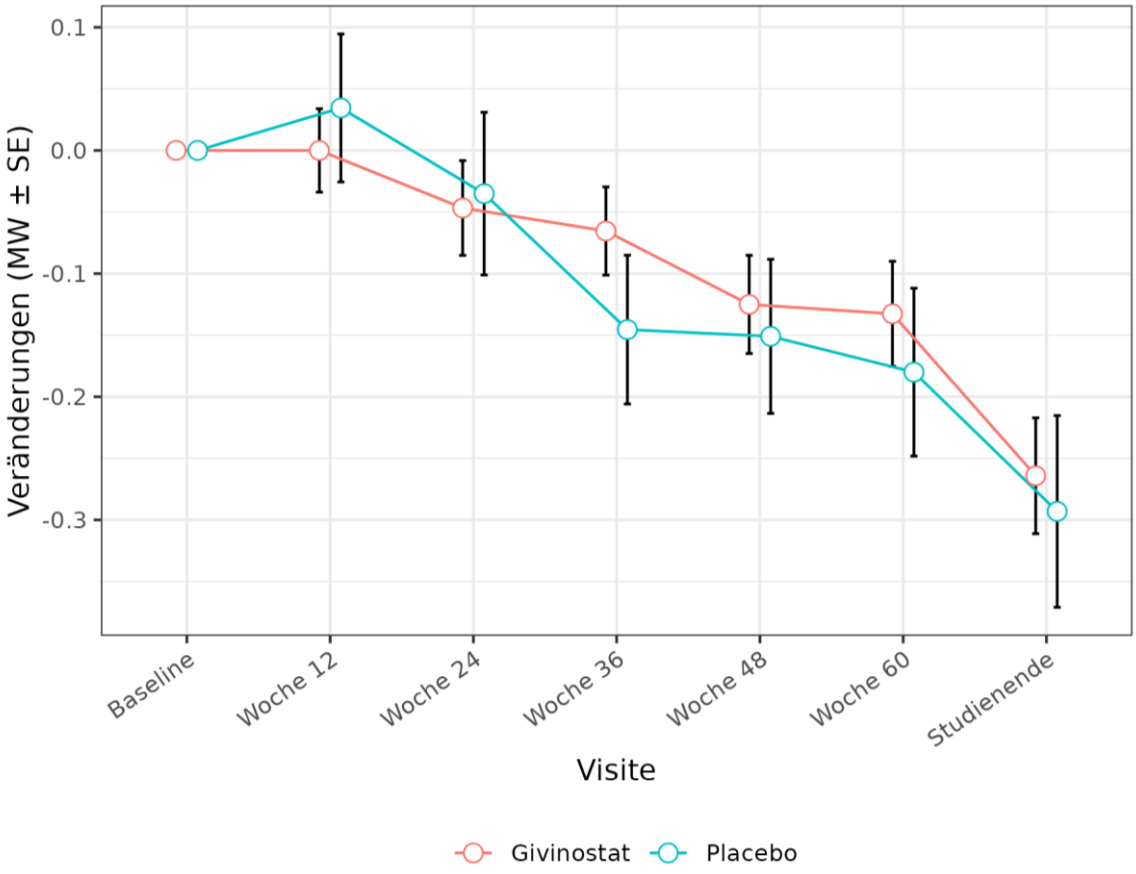
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

9.7.4. NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



9.8. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

9.8.1. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,50 (0,502)	1,49 (0,536)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,40 (0,557)	1,34 (0,544)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,05 [-0,082; 0,187] 0,4431 Hedges' g 0,12 [-0,188; 0,430]
MW (SD)	0,05 (0,504)	0,02 (0,465)	
LS MW (SE)	0,06 (0,040)	0,00 (0,055)	
95 %-KI	[-0,021; 0,135]	[-0,104; 0,114]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,00 [-0,146; 0,143] 0,9867 Hedges' g -0,00 [-0,312; 0,306]
MW (SD)	0,04 (0,545)	0,05 (0,498)	
LS MW (SE)	0,04 (0,043)	0,05 (0,059)	
95 %-KI	[-0,040; 0,128]	[-0,072; 0,163]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,04 [-0,107; 0,189]
MW (SD)	-0,03 (0,577)	-0,07 (0,544)	

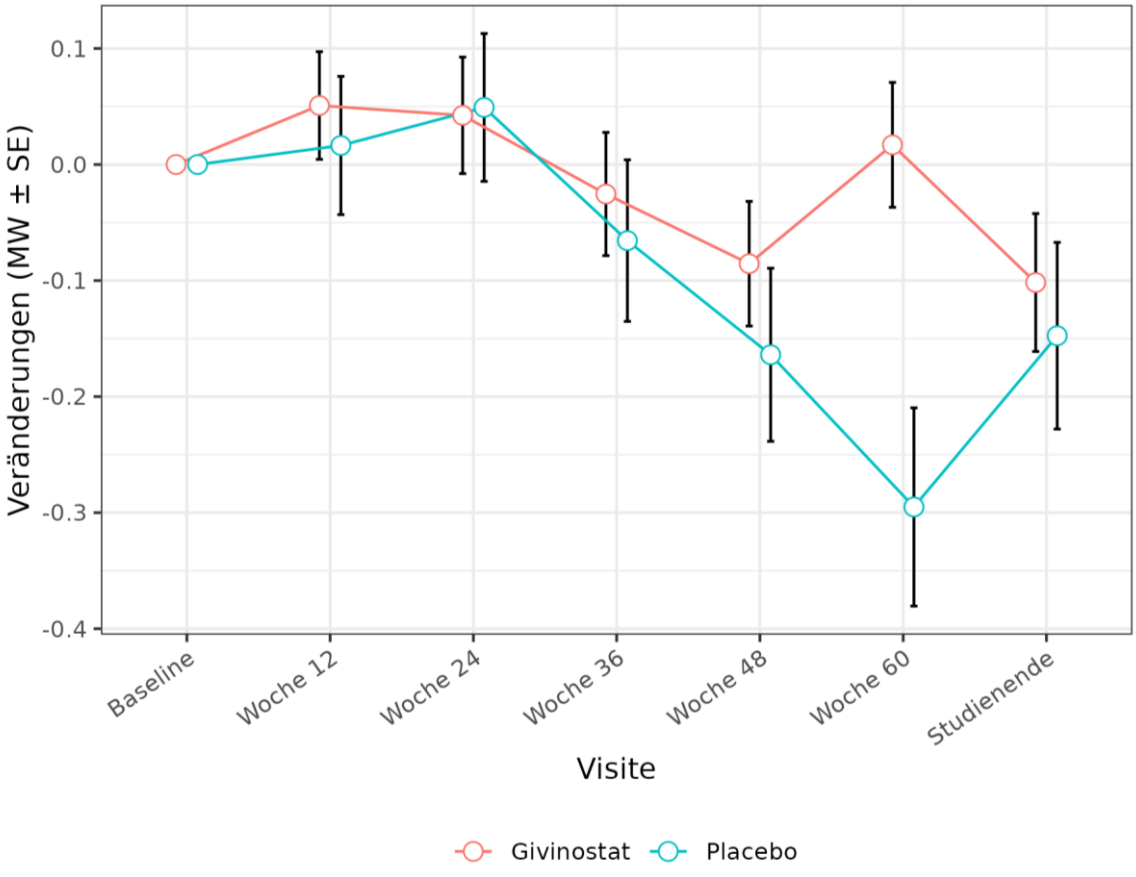
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,03 (0,044)	-0,07 (0,061)	0,5890
95 %-KI	[-0,111; 0,061]	[-0,186; 0,054]	Hedges' g 0,09 [-0,224; 0,395]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,09 [-0,057; 0,239] 0,2271
MW (SD)	-0,09 (0,581)	-0,16 (0,583)	
LS MW (SE)	-0,08 (0,044)	-0,17 (0,061)	
95 %-KI	[-0,167; 0,005]	[-0,292; -0,052]	Hedges' g 0,19 [-0,119; 0,502]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,31 [0,153; 0,462] 0,0001
MW (SD)	0,02 (0,584)	-0,30 (0,667)	
LS MW (SE)	0,02 (0,046)	-0,29 (0,063)	
95 %-KI	[-0,075; 0,105]	[-0,417; -0,167]	Hedges' g 0,62 [0,302; 0,934]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,04 [-0,123; 0,204] 0,6270
MW (SD)	-0,10 (0,646)	-0,15 (0,628)	
LS MW (SE)	-0,10 (0,048)	-0,14 (0,067)	
95 %-KI	[-0,199; -0,009]	[-0,276; -0,012]	Hedges' g 0,08 [-0,232; 0,386]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.8.2. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.8.3. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,50 (0,502)	1,49 (0,536)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	-
MW (SD)	1,41 (0,548)	1,36 (0,552)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,06 [-0,087; 0,209] 0,4215
MW (SD)	0,05 (0,475)	-0,02 (0,439)	
LS MW (SE)	0,04 (0,044)	-0,02 (0,061)	
95 %-KI	[-0,046; 0,127]	[-0,140; 0,100]	Hedges' g 0,13 [-0,188; 0,448]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,04 [-0,109; 0,190] 0,5975
MW (SD)	0,05 (0,521)	0,02 (0,481)	
LS MW (SE)	0,06 (0,045)	0,02 (0,061)	
95 %-KI	[-0,025; 0,150]	[-0,099; 0,143]	Hedges' g 0,09 [-0,235; 0,408]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,04 [-0,115; 0,187] 0,6390
MW (SD)	-0,02 (0,549)	-0,05 (0,524)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,045)	-0,05 (0,062)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,103; 0,073]	[-0,173; 0,071]	Hedges' g 0,08 [-0,248; 0,403]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,04 [-0,110; 0,198] 0,5728
MW (SD)	-0,10 (0,533)	-0,13 (0,556)	
LS MW (SE)	-0,09 (0,046)	-0,13 (0,063)	
95 %-KI	[-0,182; 0,001]	[-0,259; -0,011]	Hedges' g 0,10 [-0,239; 0,432]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,20 [0,049; 0,360] 0,0101
MW (SD)	0,01 (0,565)	-0,16 (0,584)	
LS MW (SE)	0,01 (0,046)	-0,20 (0,064)	
95 %-KI	[-0,083; 0,098]	[-0,323; -0,070]	Hedges' g 0,45 [0,102; 0,791]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	LS MD 0,04 [-0,114; 0,185] 0,6392
MW (SD)	-0,11 (0,637)	-0,16 (0,644)	
LS MW (SE)	-0,11 (0,045)	-0,14 (0,061)	
95 %-KI	[-0,194; -0,018]	[-0,262; -0,022]	Hedges' g 0,08 [-0,244; 0,397]

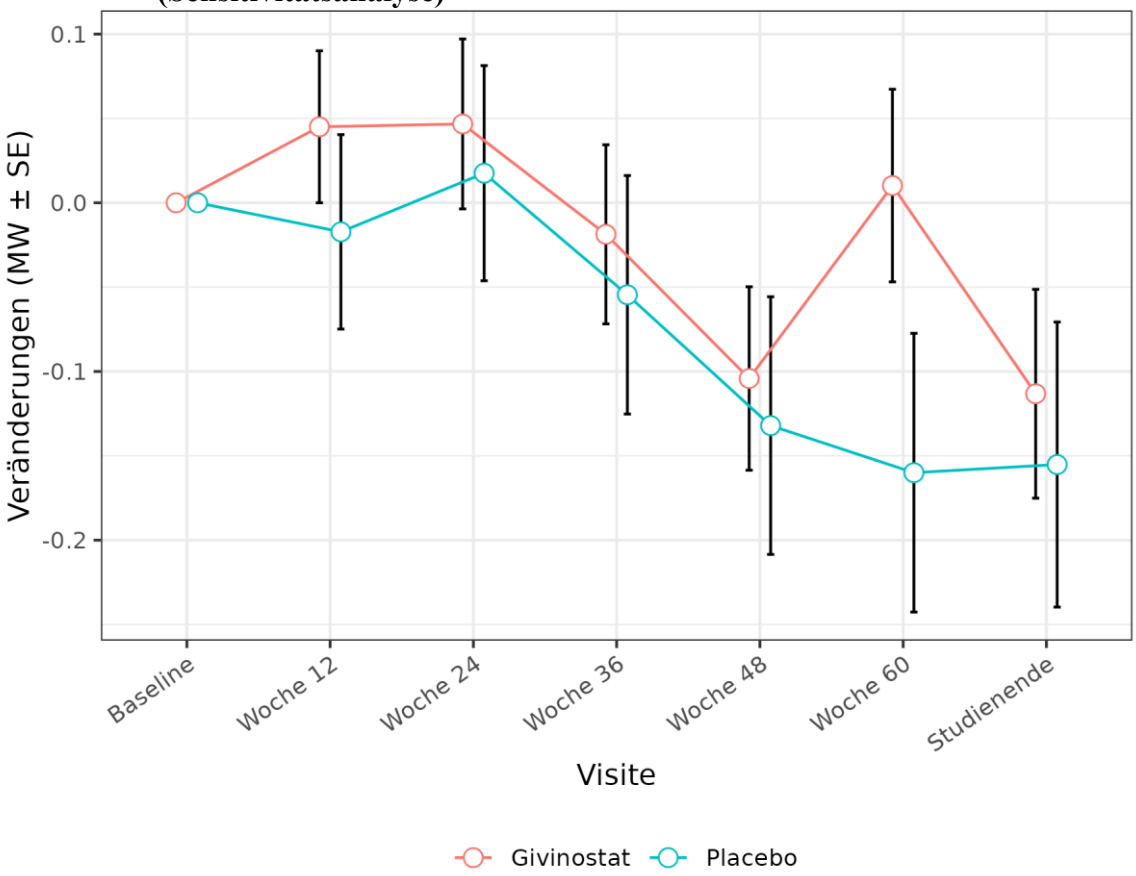
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

9.8.4. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



9.9. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

9.9.1. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,53 (0,518)	1,59 (0,528)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,51 (0,535)	1,30 (0,558)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,02 [-0,151; 0,111] 0,7607 Hedges' g -0,05 [-0,357; 0,261]
MW (SD)	0,02 (0,506)	0,02 (0,387)	
LS MW (SE)	0,01 (0,038)	0,03 (0,054)	
95 %-KI	[-0,066; 0,086]	[-0,076; 0,136]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,07 [-0,208; 0,061] 0,2845 Hedges' g -0,17 [-0,479; 0,140]
MW (SD)	-0,03 (0,514)	0,02 (0,465)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,040)	0,04 (0,055)	
95 %-KI	[-0,114; 0,042]	[-0,072; 0,146]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,04 [-0,098; 0,187]
MW (SD)	-0,10 (0,561)	-0,18 (0,500)	

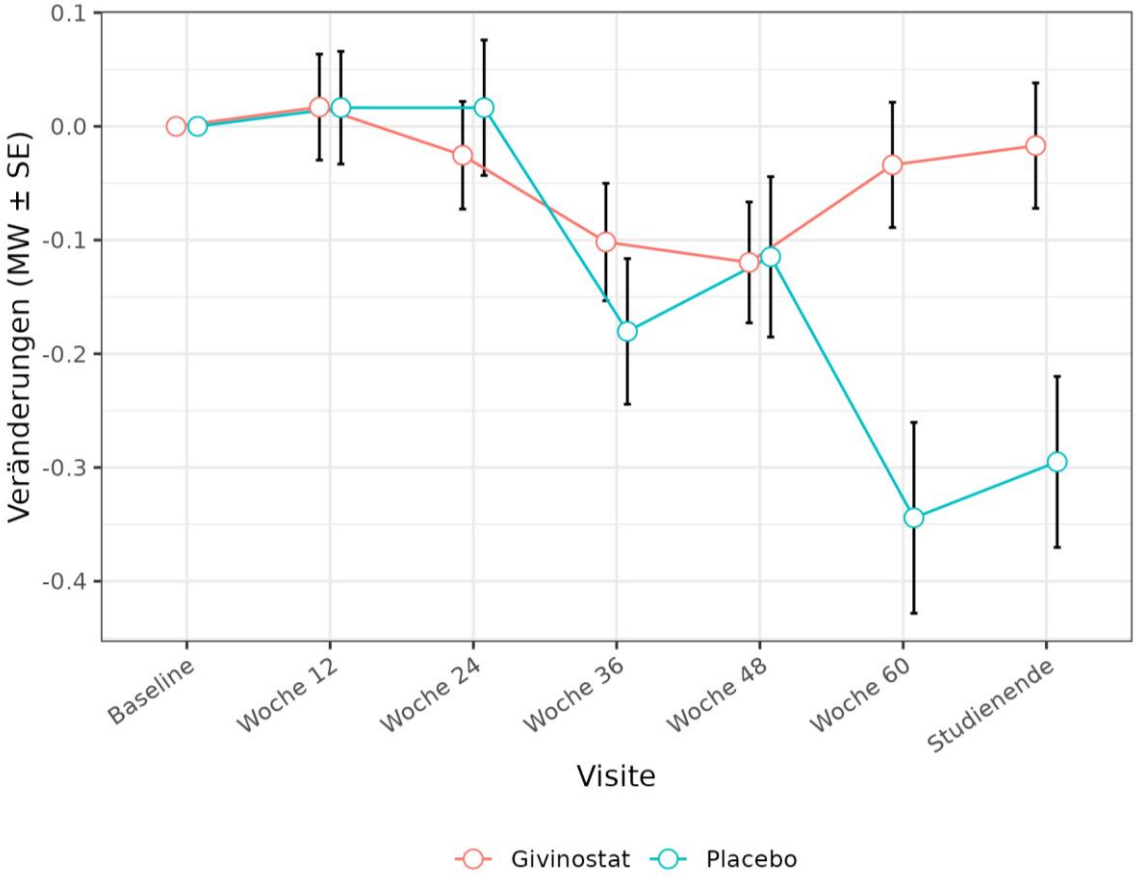
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,11 (0,042)	-0,16 (0,058)	0,5392
95 %-KI	[-0,196; -0,031]	[-0,273; -0,042]	Hedges' g 0,10 [-0,212; 0,406]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD -0,05 [-0,196; 0,093] 0,4815
MW (SD)	-0,12 (0,575)	-0,11 (0,551)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,042)	-0,08 (0,059)	
95 %-KI	[-0,219; -0,052]	[-0,201; 0,032]	Hedges' g -0,11 [-0,421; 0,198]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,26 [0,098; 0,414] 0,0016
MW (SD)	-0,03 (0,598)	-0,34 (0,655)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,046)	-0,31 (0,065)	
95 %-KI	[-0,144; 0,039]	[-0,436; -0,181]	Hedges' g 0,51 [0,192; 0,819]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,24 [0,077; 0,397] 0,0039
MW (SD)	-0,02 (0,599)	-0,30 (0,587)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,047)	-0,27 (0,066)	
95 %-KI	[-0,124; 0,062]	[-0,398; -0,139]	Hedges' g 0,46 [0,149; 0,774]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.9.2. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.9.3. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,53 (0,518)	1,59 (0,528)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	-
MW (SD)	1,51 (0,539)	1,30 (0,566)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD -0,00 [-0,144; 0,140] 0,9783
MW (SD)	0,01 (0,477)	-0,02 (0,350)	
LS MW (SE)	0,00 (0,042)	0,01 (0,058)	
95 %-KI	[-0,078; 0,087]	[-0,108; 0,121]	Hedges' g -0,00 [-0,322; 0,313]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD -0,02 [-0,163; 0,124] 0,7889
MW (SD)	-0,02 (0,475)	-0,04 (0,421)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,043)	-0,01 (0,059)	
95 %-KI	[-0,115; 0,054]	[-0,127; 0,105]	Hedges' g -0,04 [-0,365; 0,278]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,04 [-0,101; 0,189] 0,5519
MW (SD)	-0,06 (0,547)	-0,15 (0,405)	
LS MW (SE)	-0,08 (0,043)	-0,12 (0,060)	

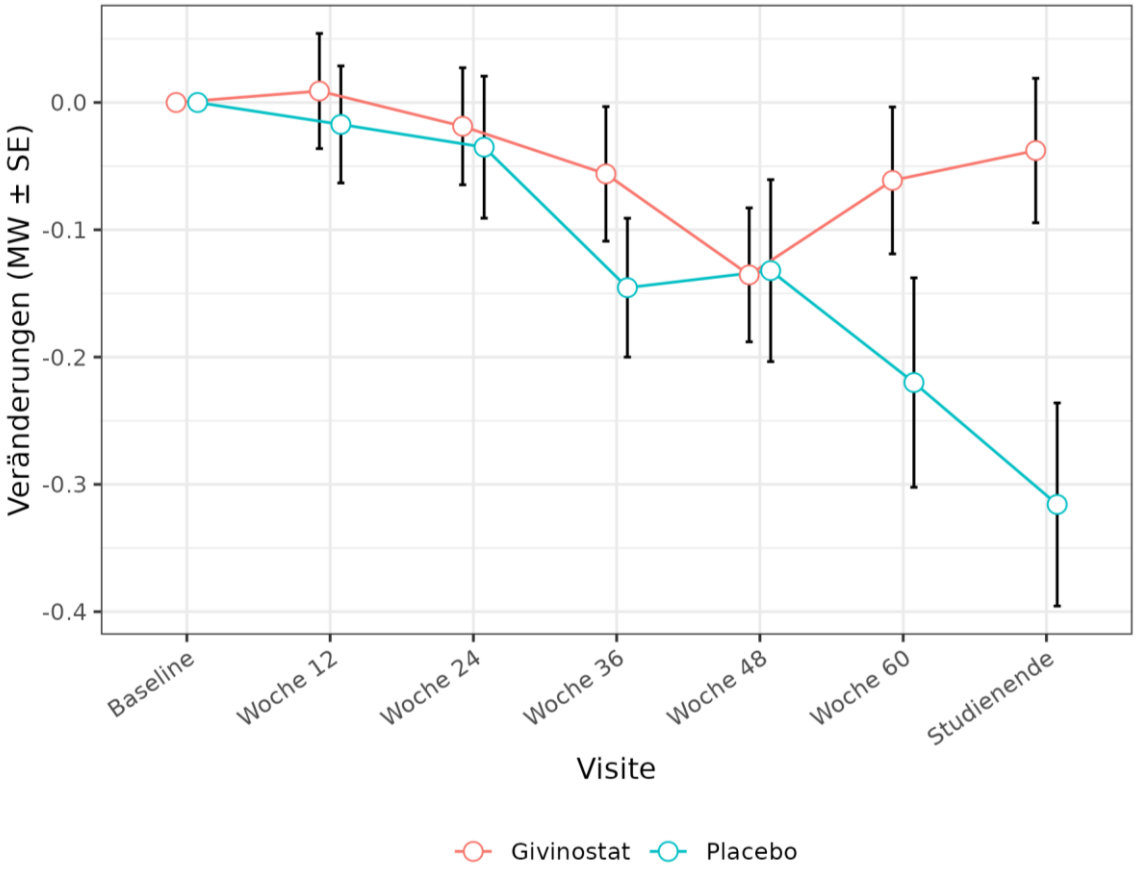
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,160; 0,008]	[-0,237; -0,002]	Hedges' g 0,10 [-0,227; 0,424]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD -0,03 [-0,181; 0,116] 0,6669
MW (SD)	-0,14 (0,515)	-0,13 (0,520)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,045)	-0,11 (0,061)	
95 %-KI	[-0,233; -0,057]	[-0,232; 0,006]	Hedges' g -0,07 [-0,409; 0,262]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,14 [-0,012; 0,288] 0,0711
MW (SD)	-0,06 (0,571)	-0,22 (0,582)	
LS MW (SE)	-0,08 (0,044)	-0,22 (0,062)	
95 %-KI	[-0,166; 0,008]	[-0,339; -0,095]	Hedges' g 0,31 [-0,030; 0,655]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD 0,24 [0,098; 0,385] 0,0010
MW (SD)	-0,04 (0,584)	-0,32 (0,602)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,043)	-0,28 (0,059)	
95 %-KI	[-0,127; 0,042]	[-0,400; -0,168]	Hedges' g 0,54 [0,214; 0,869]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.9.4. NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



9.10. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

9.10.1. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,36 (0,734)	1,34 (0,629)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,05 (0,825)	0,98 (0,671)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,07 [-0,090; 0,224] 0,3992
MW (SD)	0,05 (0,597)	-0,02 (0,465)	
LS MW (SE)	0,05 (0,046)	-0,02 (0,064)	
95 %-KI	[-0,040; 0,142]	[-0,143; 0,111]	Hedges' g 0,13 [-0,176; 0,443]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,13 [-0,029; 0,298] 0,1069
MW (SD)	-0,03 (0,612)	-0,18 (0,563)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,048)	-0,17 (0,067)	
95 %-KI	[-0,133; 0,057]	[-0,305; -0,040]	Hedges' g 0,26 [-0,055; 0,566]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,16 [-0,024; 0,339]
MW (SD)	-0,05 (0,690)	-0,21 (0,581)	

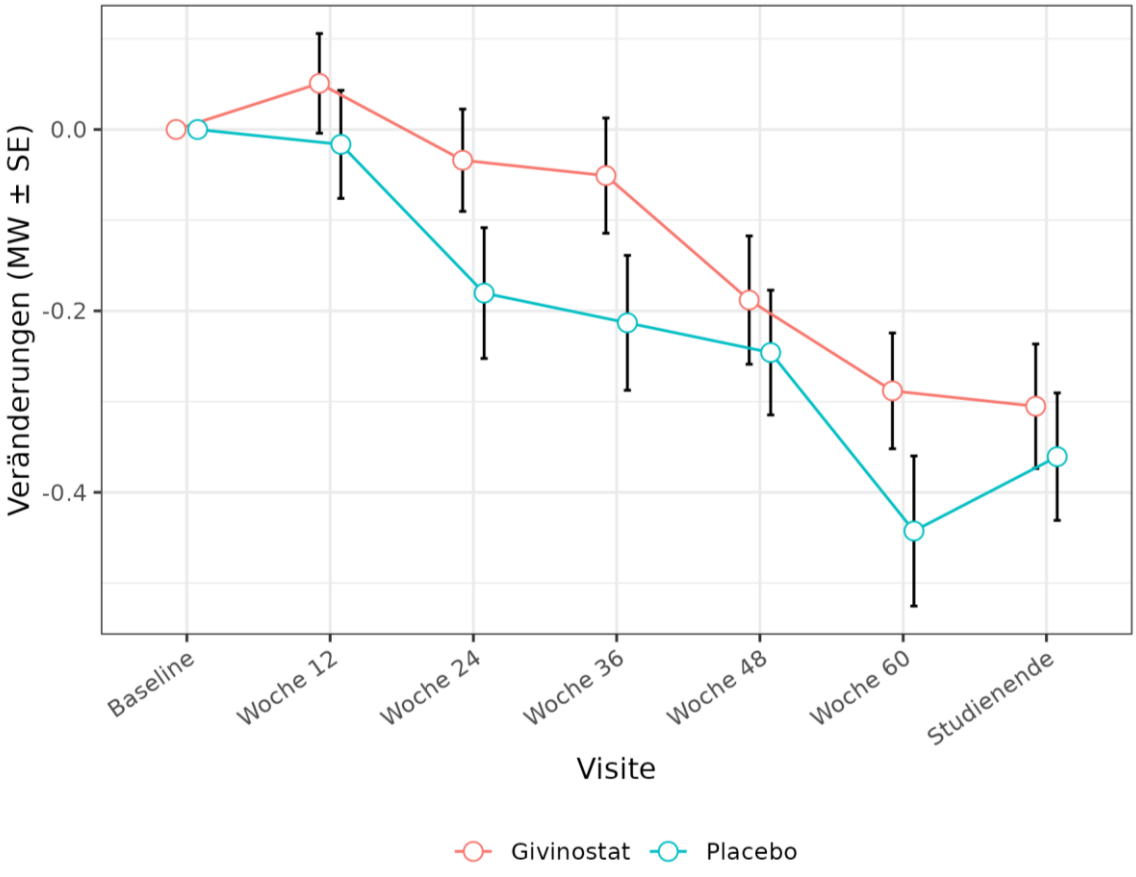
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,05 (0,053)	-0,21 (0,074)	0,0876
95 %-KI	[-0,158; 0,053]	[-0,357; -0,063]	Hedges' g 0,27 [-0,040; 0,581]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,05 [-0,143; 0,246] 0,6025
MW (SD)	-0,19 (0,765)	-0,25 (0,537)	
LS MW (SE)	-0,19 (0,057)	-0,24 (0,080)	
95 %-KI	[-0,304; -0,077]	[-0,399; -0,084]	Hedges' g 0,08 [-0,227; 0,392]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,16 [-0,030; 0,341] 0,1003
MW (SD)	-0,29 (0,693)	-0,44 (0,646)	
LS MW (SE)	-0,29 (0,055)	-0,44 (0,076)	
95 %-KI	[-0,396; -0,180]	[-0,594; -0,293]	Hedges' g 0,26 [-0,050; 0,571]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,05 [-0,139; 0,242] 0,5972
MW (SD)	-0,31 (0,745)	-0,36 (0,549)	
LS MW (SE)	-0,31 (0,056)	-0,36 (0,078)	
95 %-KI	[-0,417; -0,196]	[-0,512; -0,203]	Hedges' g 0,08 [-0,226; 0,393]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.10.2. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.10.3. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,37 (0,726)	1,34 (0,629)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	-
MW (SD)	1,05 (0,821)	0,96 (0,680)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,05 [-0,116; 0,226] 0,5272
MW (SD)	0,05 (0,511)	0,00 (0,459)	
LS MW (SE)	0,04 (0,051)	-0,01 (0,070)	
95 %-KI	[-0,059; 0,140]	[-0,153; 0,124]	Hedges' g 0,10 [-0,215; 0,420]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,11 [-0,058; 0,286] 0,1942
MW (SD)	-0,05 (0,521)	-0,18 (0,571)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,051)	-0,15 (0,071)	
95 %-KI	[-0,138; 0,064]	[-0,290; -0,011]	Hedges' g 0,21 [-0,109; 0,535]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,13 [-0,046; 0,300] 0,1507
MW (SD)	-0,06 (0,627)	-0,20 (0,590)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,051)	-0,18 (0,071)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,153; 0,049]	[-0,319; -0,038]	Hedges' g 0,24 [-0,088; 0,564]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,04 [-0,137; 0,216] 0,6613
MW (SD)	-0,17 (0,627)	-0,25 (0,515)	
LS MW (SE)	-0,16 (0,053)	-0,20 (0,072)	
95 %-KI	[-0,269; -0,061]	[-0,346; -0,062]	Hedges' g 0,08 [-0,260; 0,411]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,13 [-0,050; 0,305] 0,1594
MW (SD)	-0,26 (0,647)	-0,38 (0,635)	
LS MW (SE)	-0,23 (0,053)	-0,36 (0,073)	
95 %-KI	[-0,337; -0,130]	[-0,505; -0,217]	Hedges' g 0,24 [-0,098; 0,586]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD 0,02 [-0,151; 0,194] 0,8096
MW (SD)	-0,35 (0,691)	-0,37 (0,555)	
LS MW (SE)	-0,34 (0,051)	-0,36 (0,071)	
95 %-KI	[-0,445; -0,242]	[-0,504; -0,225]	Hedges' g 0,04 [-0,282; 0,362]

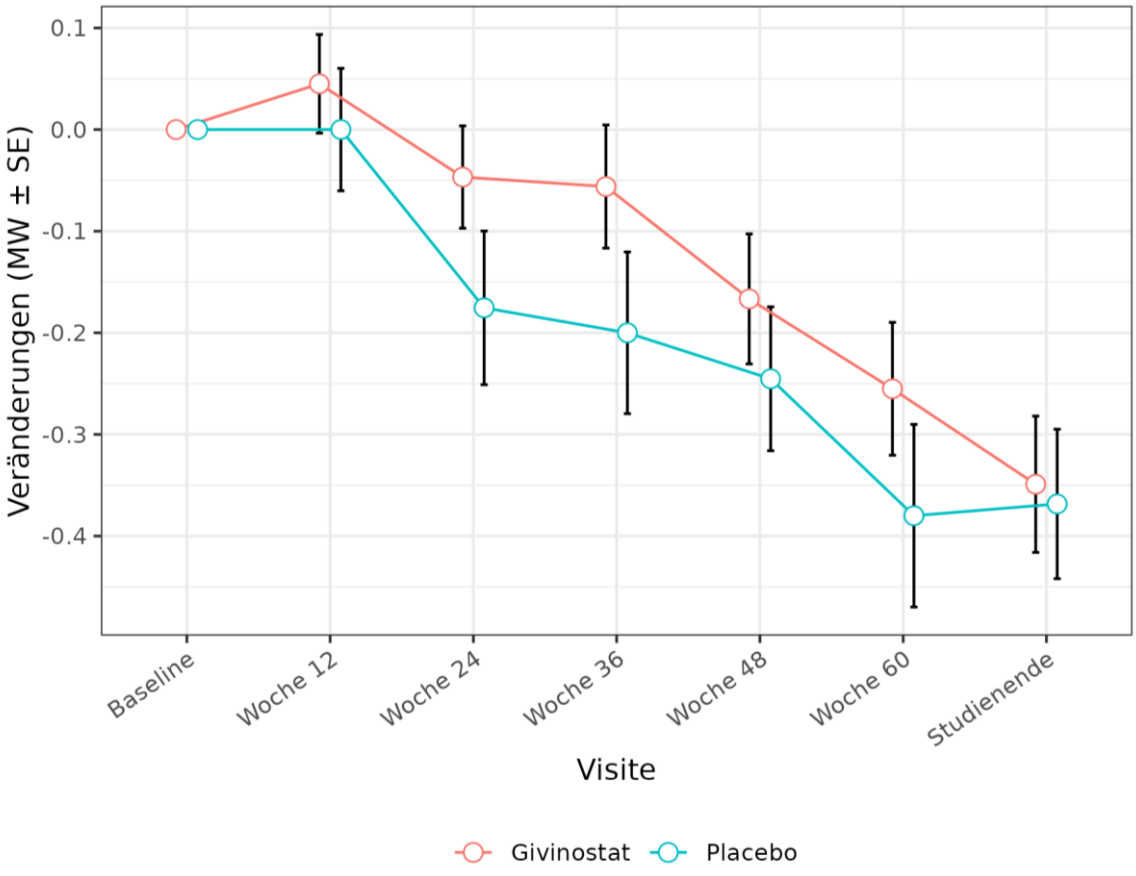
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

9.10.4. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



9.11. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

9.11.1. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,34 (0,543)	1,38 (0,582)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,10 (0,619)	0,98 (0,591)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,03 [-0,165; 0,105] 0,6617 Hedges' g -0,07 [-0,378; 0,240]
MW (SD)	-0,11 (0,485)	-0,10 (0,507)	
LS MW (SE)	-0,12 (0,040)	-0,09 (0,055)	
95 %-KI	[-0,195; -0,038]	[-0,196; 0,023]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,17 [-0,319; -0,024] 0,0226 Hedges' g -0,36 [-0,674; -0,051]
MW (SD)	-0,14 (0,569)	0,02 (0,532)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,043)	0,03 (0,060)	
95 %-KI	[-0,228; -0,057]	[-0,090; 0,148]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,03 [-0,170; 0,115]
MW (SD)	-0,16 (0,554)	-0,16 (0,583)	

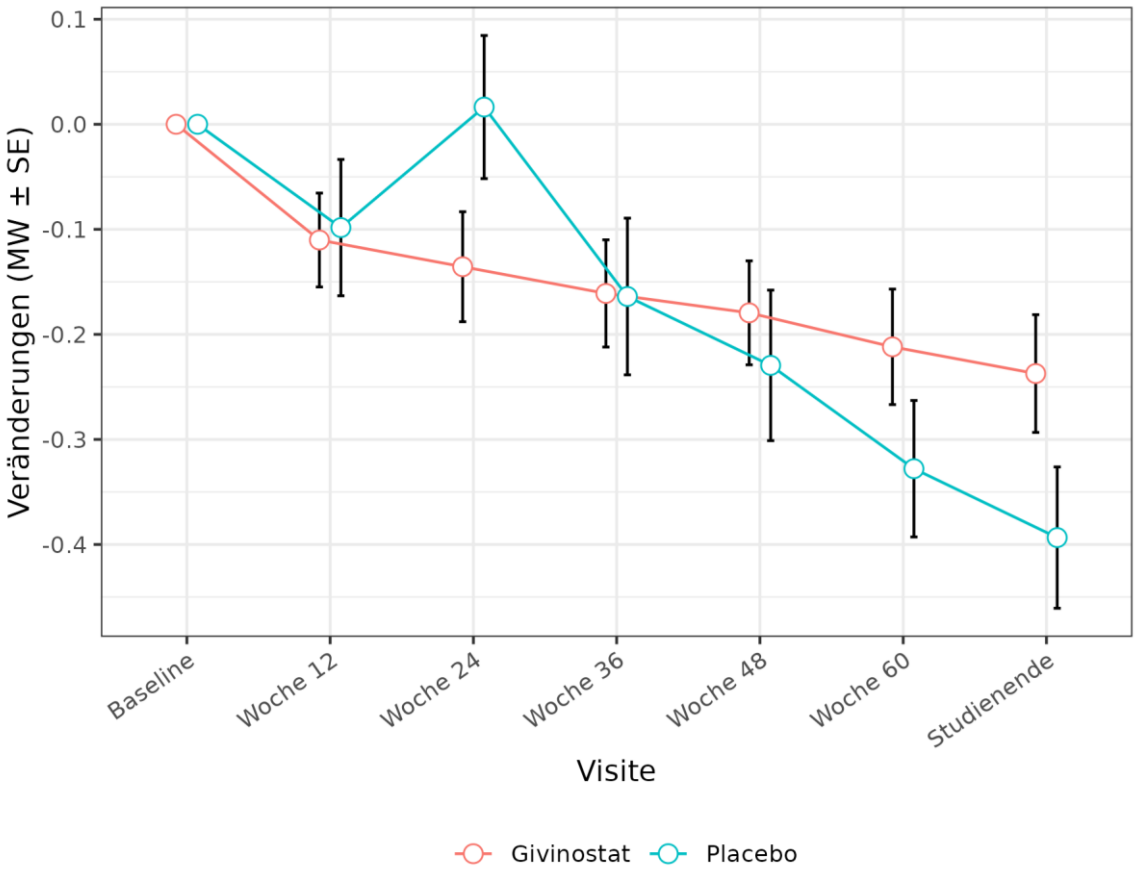
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,17 (0,042)	-0,14 (0,058)	0,7049
95 %-KI	[-0,254; -0,089]	[-0,259; -0,029]	Hedges' g -0,06 [-0,369; 0,249]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,02 [-0,112; 0,157] 0,7405
MW (SD)	-0,18 (0,535)	-0,23 (0,560)	
LS MW (SE)	-0,19 (0,040)	-0,21 (0,055)	
95 %-KI	[-0,267; -0,111]	[-0,320; -0,103]	Hedges' g 0,05 [-0,257; 0,362]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,09 [-0,060; 0,244] 0,2335
MW (SD)	-0,21 (0,597)	-0,33 (0,507)	
LS MW (SE)	-0,22 (0,045)	-0,31 (0,062)	
95 %-KI	[-0,308; -0,132]	[-0,435; -0,189]	Hedges' g 0,19 [-0,121; 0,498]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,14 [-0,019; 0,306] 0,0833
MW (SD)	-0,24 (0,609)	-0,39 (0,525)	
LS MW (SE)	-0,24 (0,048)	-0,39 (0,067)	
95 %-KI	[-0,336; -0,147]	[-0,517; -0,253]	Hedges' g 0,27 [-0,036; 0,585]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.11.2. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.11.3. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,34 (0,544)	1,38 (0,582)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	-
MW (SD)	1,13 (0,634)	0,96 (0,597)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD -0,02 [-0,165; 0,131] 0,8222
MW (SD)	-0,08 (0,470)	-0,09 (0,506)	
LS MW (SE)	-0,09 (0,044)	-0,07 (0,061)	
95 %-KI	[-0,177; -0,004]	[-0,194; 0,047]	Hedges' g -0,04 [-0,354; 0,281]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD -0,12 [-0,271; 0,028] 0,1117
MW (SD)	-0,11 (0,538)	0,00 (0,500)	
LS MW (SE)	-0,10 (0,045)	0,02 (0,062)	
95 %-KI	[-0,191; -0,015]	[-0,102; 0,140]	Hedges' g -0,26 [-0,584; 0,062]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD -0,02 [-0,175; 0,127] 0,7532
MW (SD)	-0,13 (0,551)	-0,15 (0,591)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,045)	-0,12 (0,062)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,228; -0,052]	[-0,238; 0,007]	Hedges' g -0,05 [-0,377; 0,273]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,05 [-0,102; 0,207] 0,5029
MW (SD)	-0,12 (0,487)	-0,21 (0,532)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,047)	-0,19 (0,063)	
95 %-KI	[-0,231; -0,048]	[-0,316; -0,068]	Hedges' g 0,11 [-0,221; 0,450]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,05 [-0,102; 0,210] 0,4934
MW (SD)	-0,16 (0,587)	-0,22 (0,465)	
LS MW (SE)	-0,20 (0,046)	-0,25 (0,064)	
95 %-KI	[-0,286; -0,105]	[-0,377; -0,124]	Hedges' g 0,12 [-0,222; 0,459]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD 0,16 [0,005; 0,306] 0,0425
MW (SD)	-0,22 (0,602)	-0,42 (0,498)	
LS MW (SE)	-0,24 (0,045)	-0,39 (0,062)	
95 %-KI	[-0,327; -0,150]	[-0,515; -0,273]	Hedges' g 0,33 [0,010; 0,658]

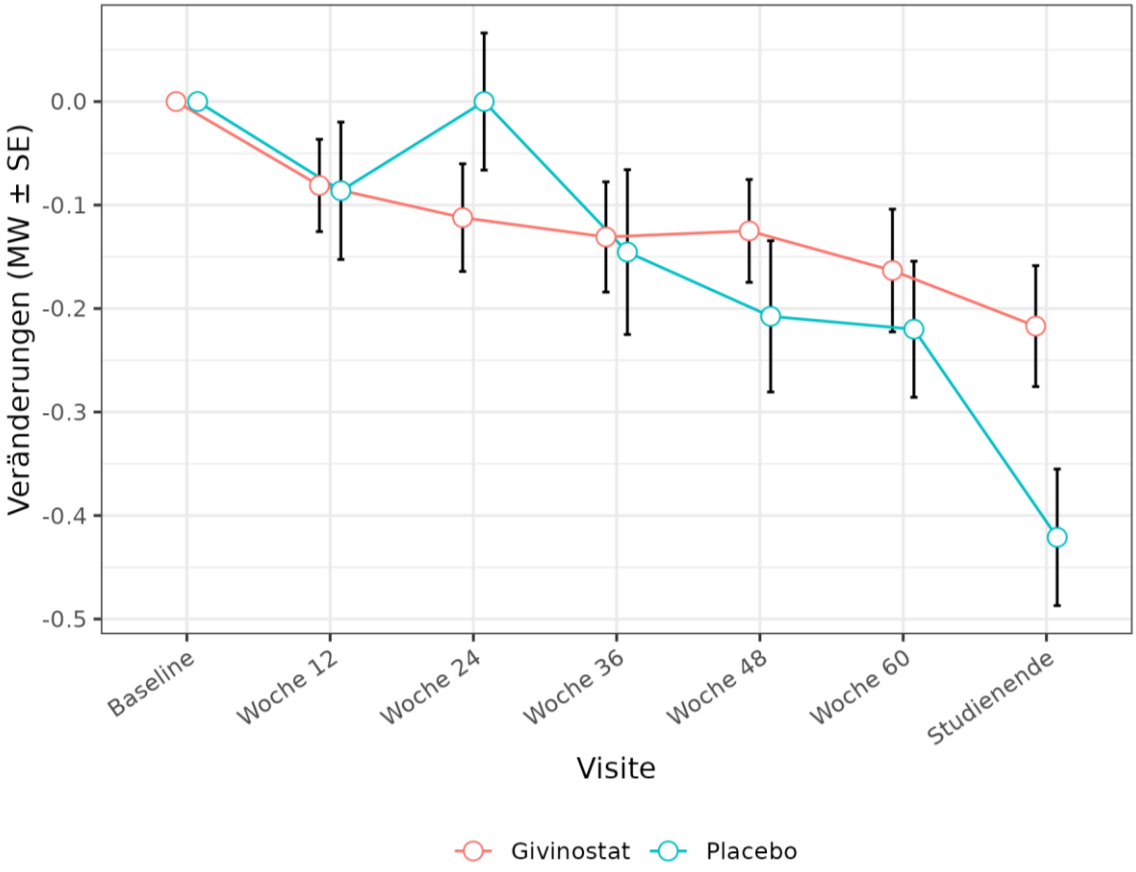
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

9.11.4. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



9.12. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

9.12.1. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,47 (0,636)	1,36 (0,633)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,08 (0,730)	0,92 (0,666)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,02 [-0,137; 0,170] 0,8313 Hedges' g 0,03 [-0,275; 0,343]
MW (SD)	-0,04 (0,529)	-0,03 (0,515)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,045)	-0,05 (0,063)	
95 %-KI	[-0,123; 0,056]	[-0,175; 0,074]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,07 [-0,097; 0,232] 0,4174 Hedges' g 0,13 [-0,181; 0,438]
MW (SD)	-0,08 (0,564)	-0,11 (0,580)	
LS MW (SE)	-0,07 (0,048)	-0,14 (0,067)	
95 %-KI	[-0,167; 0,024]	[-0,273; -0,007]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,16 [-0,014; 0,340]
MW (SD)	-0,16 (0,640)	-0,28 (0,609)	

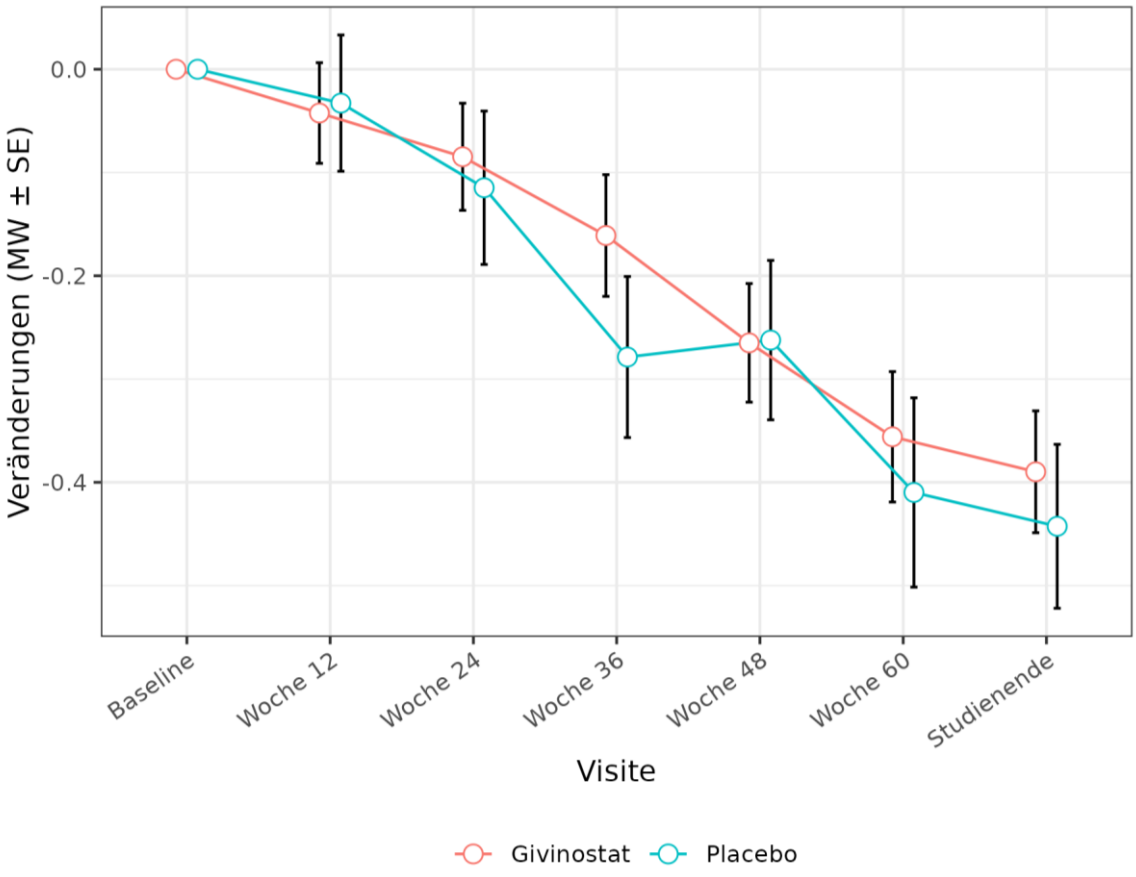
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,15 (0,052)	-0,31 (0,073)	0,0705
95 %-KI	[-0,248; -0,043]	[-0,452; -0,165]	Hedges' g 0,29 [-0,023; 0,598]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,05 [-0,113; 0,213] 0,5472
MW (SD)	-0,26 (0,621)	-0,26 (0,603)	
LS MW (SE)	-0,25 (0,048)	-0,30 (0,067)	
95 %-KI	[-0,342; -0,152]	[-0,429; -0,165]	Hedges' g 0,10 [-0,214; 0,405]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,09 [-0,104; 0,291] 0,3526
MW (SD)	-0,36 (0,686)	-0,41 (0,716)	
LS MW (SE)	-0,34 (0,058)	-0,44 (0,081)	
95 %-KI	[-0,457; -0,228]	[-0,596; -0,276]	Hedges' g 0,15 [-0,162; 0,457]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,08 [-0,094; 0,262] 0,3550
MW (SD)	-0,39 (0,641)	-0,44 (0,620)	
LS MW (SE)	-0,38 (0,052)	-0,46 (0,073)	
95 %-KI	[-0,483; -0,276]	[-0,607; -0,319]	Hedges' g 0,15 [-0,163; 0,456]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.12.2. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.12.3. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,47 (0,638)	1,36 (0,633)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	-
MW (SD)	1,10 (0,755)	0,89 (0,673)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,01 [-0,161; 0,181] 0,9077
MW (SD)	-0,06 (0,510)	-0,03 (0,529)	
LS MW (SE)	-0,06 (0,051)	-0,07 (0,070)	
95 %-KI	[-0,156; 0,043]	[-0,205; 0,072]	Hedges' g 0,02 [-0,299; 0,336]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,03 [-0,140; 0,205] 0,7101
MW (SD)	-0,11 (0,501)	-0,14 (0,549)	
LS MW (SE)	-0,10 (0,051)	-0,14 (0,071)	
95 %-KI	[-0,204; -0,001]	[-0,274; 0,004]	Hedges' g 0,06 [-0,261; 0,382]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,12 [-0,056; 0,292] 0,1829
MW (SD)	-0,16 (0,601)	-0,27 (0,622)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,051)	-0,27 (0,072)	

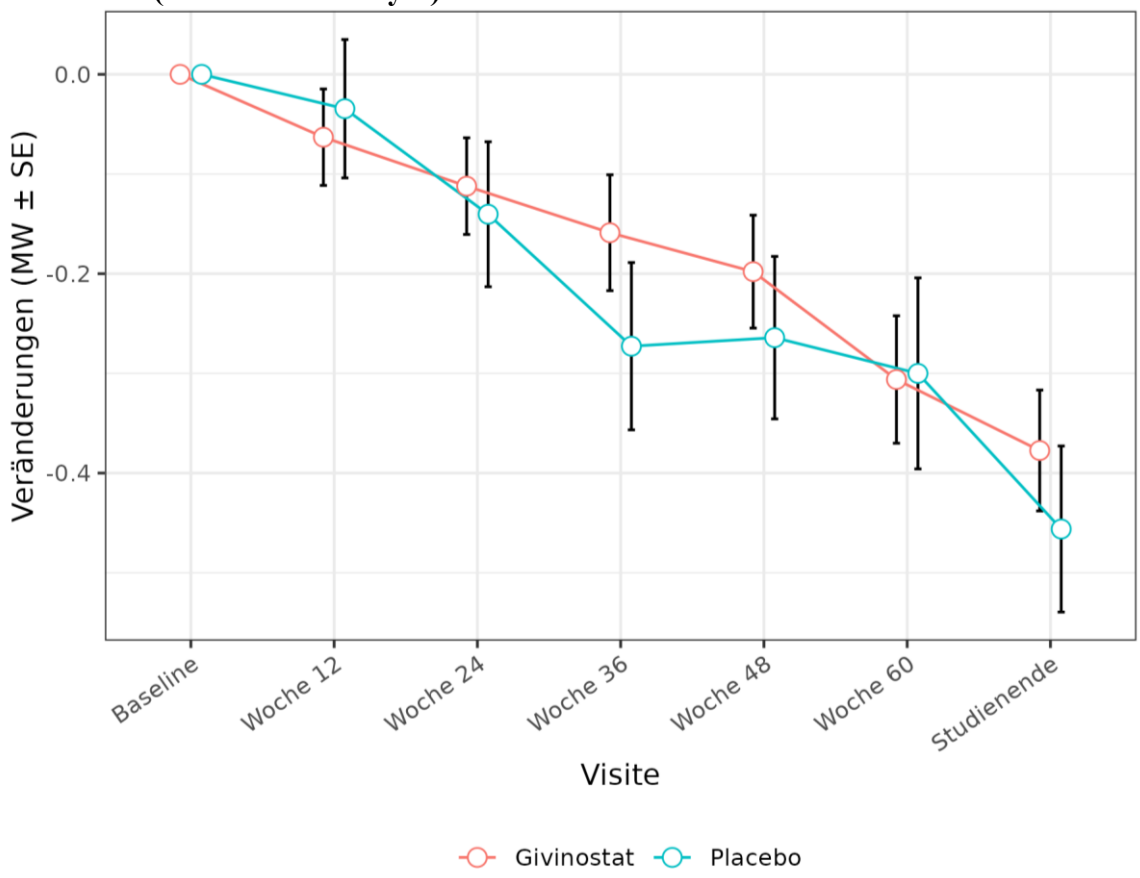
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,250; -0,047]	[-0,407; -0,126]	Hedges' g 0,22 [-0,105; 0,547]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,04 [-0,134; 0,220] 0,6319
MW (SD)	-0,20 (0,555)	-0,26 (0,593)	
LS MW (SE)	-0,20 (0,053)	-0,24 (0,072)	
95 %-KI	[-0,305; -0,096]	[-0,386; -0,101]	Hedges' g 0,08 [-0,253; 0,418]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,07 [-0,113; 0,244] 0,4720
MW (SD)	-0,31 (0,633)	-0,30 (0,678)	
LS MW (SE)	-0,28 (0,053)	-0,34 (0,074)	
95 %-KI	[-0,382; -0,175]	[-0,489; -0,199]	Hedges' g 0,12 [-0,216; 0,466]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD 0,12 [-0,053; 0,292] 0,1752
MW (SD)	-0,38 (0,624)	-0,46 (0,629)	
LS MW (SE)	-0,36 (0,052)	-0,47 (0,071)	
95 %-KI	[-0,457; -0,254]	[-0,614; -0,335]	Hedges' g 0,22 [-0,100; 0,546]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.12.4. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



9.13. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

9.13.1. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,27 (0,517)	1,33 (0,569)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,05 (0,611)	1,05 (0,644)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,03 [-0,171; 0,104] 0,6273 Hedges' g -0,08 [-0,386; 0,232]
MW (SD)	-0,07 (0,484)	-0,05 (0,463)	
LS MW (SE)	-0,07 (0,040)	-0,04 (0,056)	
95 %-KI	[-0,153; 0,007]	[-0,150; 0,072]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,05 [-0,179; 0,088] 0,5041 Hedges' g -0,11 [-0,415; 0,204]
MW (SD)	-0,09 (0,523)	-0,07 (0,403)	
LS MW (SE)	-0,10 (0,039)	-0,05 (0,055)	
95 %-KI	[-0,177; -0,022]	[-0,162; 0,054]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,05 [-0,088; 0,184]
MW (SD)	-0,08 (0,526)	-0,16 (0,489)	

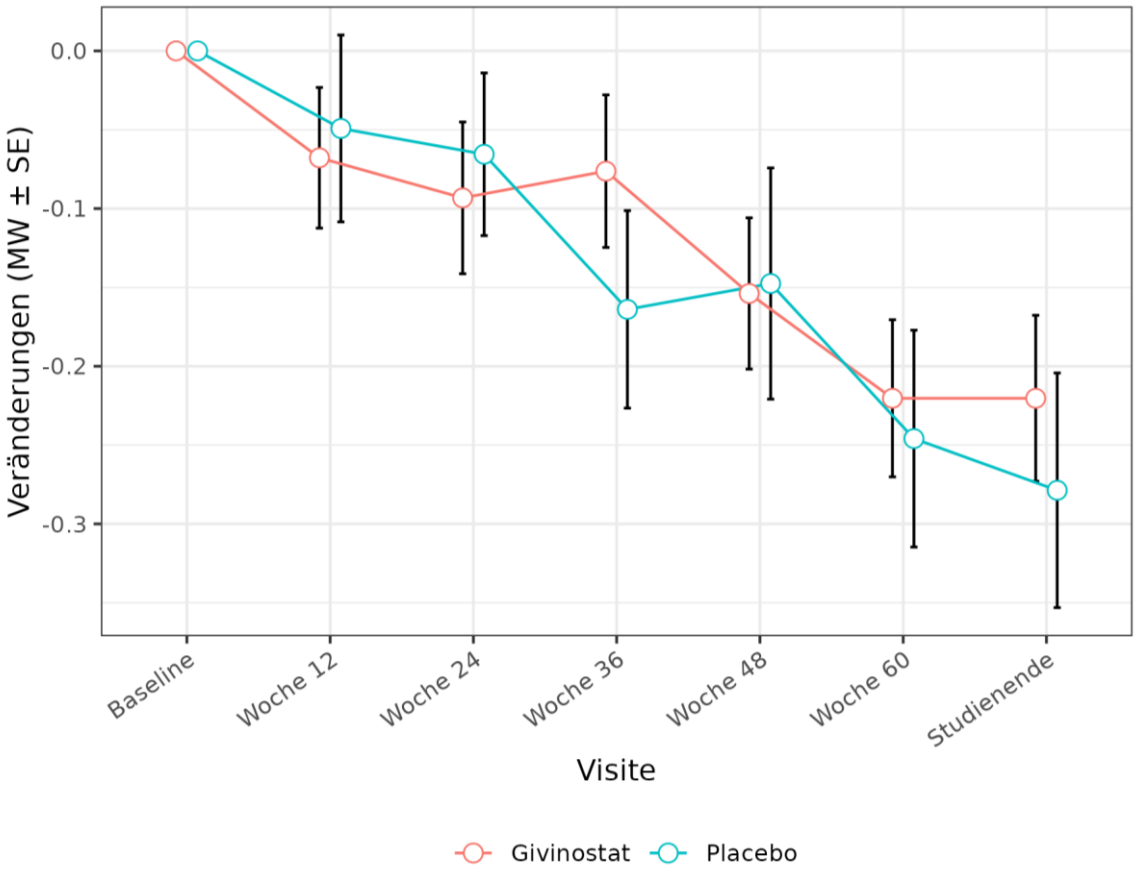
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,09 (0,040)	-0,14 (0,056)	0,4839
95 %-KI	[-0,169; -0,011]	[-0,248; -0,028]	Hedges' g 0,11 [-0,199; 0,420]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD -0,03 [-0,167; 0,116] 0,7201
MW (SD)	-0,15 (0,519)	-0,15 (0,573)	
LS MW (SE)	-0,16 (0,042)	-0,13 (0,058)	
95 %-KI	[-0,243; -0,078]	[-0,249; -0,020]	Hedges' g -0,06 [-0,366; 0,253]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,01 [-0,154; 0,133] 0,8847
MW (SD)	-0,22 (0,541)	-0,25 (0,537)	
LS MW (SE)	-0,23 (0,042)	-0,22 (0,059)	
95 %-KI	[-0,316; -0,149]	[-0,338; -0,106]	Hedges' g -0,02 [-0,332; 0,286]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,04 [-0,128; 0,204] 0,6507
MW (SD)	-0,22 (0,572)	-0,28 (0,581)	
LS MW (SE)	-0,23 (0,049)	-0,27 (0,068)	
95 %-KI	[-0,324; -0,131]	[-0,400; -0,131]	Hedges' g 0,07 [-0,238; 0,381]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.13.2. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.13.3. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,27 (0,519)	1,33 (0,569)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	-
MW (SD)	1,09 (0,610)	1,04 (0,654)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD -0,02 [-0,165; 0,126] 0,7928
MW (SD)	-0,04 (0,466)	-0,03 (0,458)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,043)	-0,02 (0,060)	
95 %-KI	[-0,126; 0,044]	[-0,139; 0,097]	Hedges' g -0,04 [-0,360; 0,275]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD -0,02 [-0,172; 0,122] 0,7409
MW (SD)	-0,06 (0,511)	-0,07 (0,417)	
LS MW (SE)	-0,06 (0,044)	-0,04 (0,060)	
95 %-KI	[-0,148; 0,024]	[-0,156; 0,081]	Hedges' g -0,05 [-0,376; 0,267]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,06 [-0,092; 0,204] 0,4593
MW (SD)	-0,04 (0,513)	-0,13 (0,474)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,044)	-0,11 (0,061)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,138; 0,035]	[-0,228; 0,013]	Hedges' g 0,12 [-0,203; 0,448]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD -0,01 [-0,159; 0,144] 0,9245
MW (SD)	-0,11 (0,521)	-0,11 (0,577)	
LS MW (SE)	-0,11 (0,046)	-0,10 (0,062)	
95 %-KI	[-0,200; -0,021]	[-0,225; 0,019]	Hedges' g -0,02 [-0,352; 0,319]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD -0,03 [-0,180; 0,126] 0,7291
MW (SD)	-0,18 (0,544)	-0,12 (0,435)	
LS MW (SE)	-0,20 (0,045)	-0,17 (0,063)	
95 %-KI	[-0,286; -0,108]	[-0,294; -0,046]	Hedges' g -0,06 [-0,401; 0,281]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD 0,08 [-0,064; 0,230] 0,2687
MW (SD)	-0,19 (0,571)	-0,30 (0,566)	
LS MW (SE)	-0,20 (0,044)	-0,28 (0,061)	
95 %-KI	[-0,288; -0,115]	[-0,403; -0,166]	Hedges' g 0,18 [-0,141; 0,504]

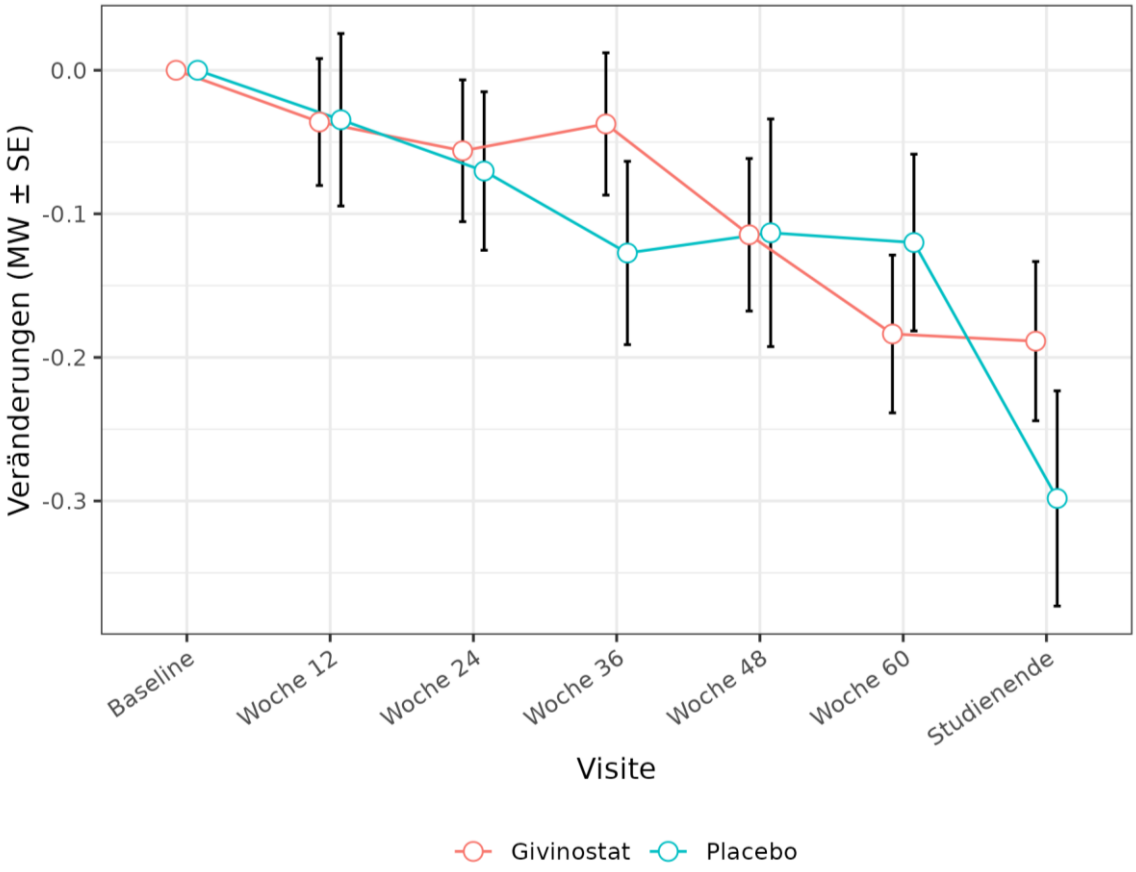
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

9.13.4. NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



9.14. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

9.14.1. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,49 (0,596)	1,61 (0,585)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,49 (0,566)	1,48 (0,622)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,20 [0,062; 0,343] 0,0049 Hedges' g 0,45 [0,138; 0,763]
MW (SD)	0,07 (0,502)	-0,18 (0,533)	
LS MW (SE)	0,05 (0,041)	-0,15 (0,058)	
95 %-KI	[-0,029; 0,134]	[-0,264; -0,037]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,06 [-0,207; 0,080] 0,3836 Hedges' g -0,14 [-0,447; 0,171]
MW (SD)	-0,03 (0,514)	-0,02 (0,562)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,042)	0,02 (0,059)	
95 %-KI	[-0,127; 0,039]	[-0,097; 0,136]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,09 [-0,241; 0,064]
MW (SD)	-0,03 (0,584)	-0,02 (0,562)	

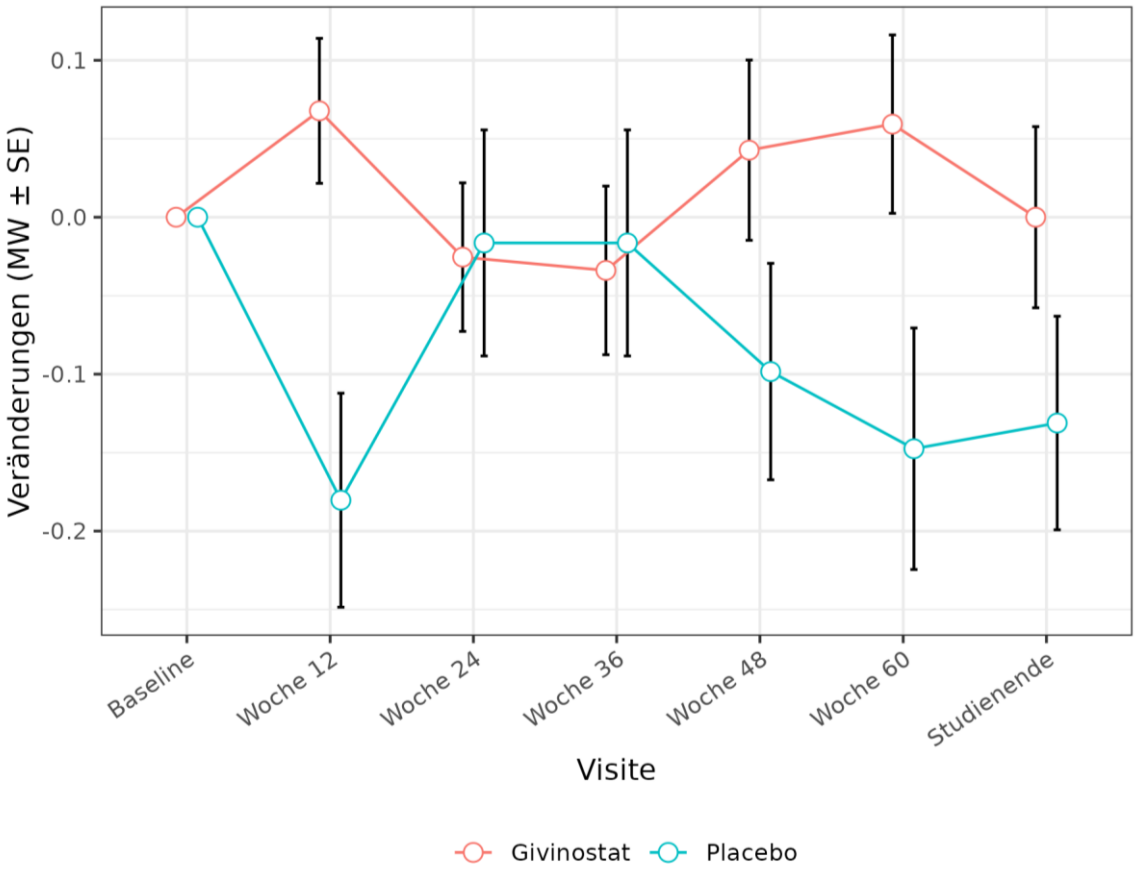
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,06 (0,045)	0,03 (0,063)	0,2562
95 %-KI	[-0,146; 0,030]	[-0,093; 0,153]	Hedges' g -0,18 [-0,490; 0,130]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,06 [-0,100; 0,214] 0,4747
MW (SD)	0,04 (0,621)	-0,10 (0,539)	
LS MW (SE)	0,01 (0,046)	-0,04 (0,064)	
95 %-KI	[-0,077; 0,105]	[-0,170; 0,084]	Hedges' g 0,11 [-0,196; 0,423]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,13 [-0,027; 0,285] 0,1054
MW (SD)	0,06 (0,617)	-0,15 (0,601)	
LS MW (SE)	0,03 (0,046)	-0,10 (0,064)	
95 %-KI	[-0,058; 0,123]	[-0,222; 0,030]	Hedges' g 0,26 [-0,053; 0,567]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,06 [-0,098; 0,214] 0,4636
MW (SD)	0,00 (0,627)	-0,13 (0,532)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,046)	-0,08 (0,064)	
95 %-KI	[-0,115; 0,066]	[-0,209; 0,043]	Hedges' g 0,12 [-0,193; 0,425]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.14.2. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.14.3. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,50 (0,596)	1,61 (0,585)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	-
MW (SD)	1,47 (0,573)	1,45 (0,626)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,17 [0,021; 0,318] 0,0253
MW (SD)	0,05 (0,483)	-0,21 (0,450)	
LS MW (SE)	0,02 (0,044)	-0,15 (0,061)	
95 %-KI	[-0,067; 0,107]	[-0,269; -0,029]	Hedges' g 0,36 [0,043; 0,683]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD -0,02 [-0,172; 0,127] 0,7682
MW (SD)	-0,05 (0,463)	-0,07 (0,530)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,045)	-0,03 (0,062)	
95 %-KI	[-0,142; 0,033]	[-0,153; 0,089]	Hedges' g -0,05 [-0,370; 0,273]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD -0,03 [-0,182; 0,120] 0,6902
MW (SD)	-0,02 (0,566)	-0,04 (0,543)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,045)	-0,00 (0,062)	

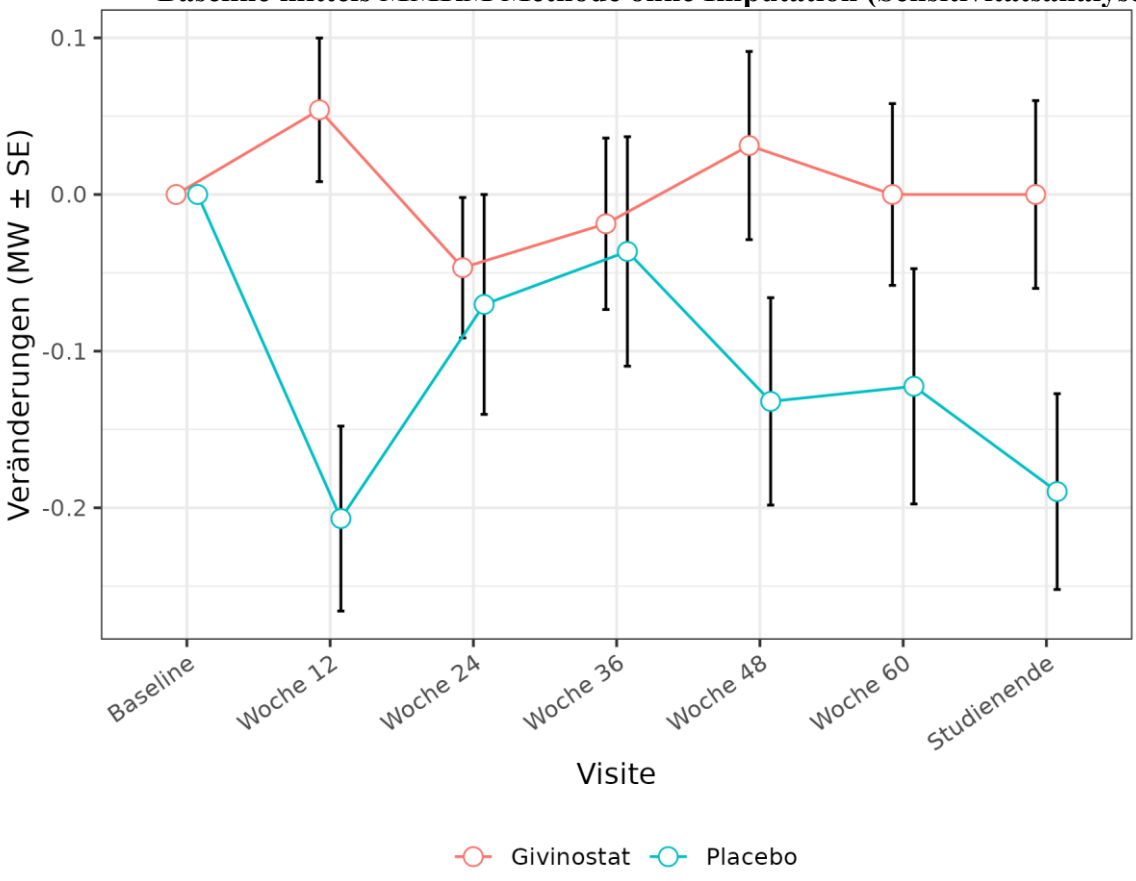
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,123; 0,053]	[-0,127; 0,118]	Hedges' g -0,07 [-0,391; 0,259]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,12 [-0,030; 0,279] 0,1148
MW (SD)	0,03 (0,589)	-0,13 (0,482)	
LS MW (SE)	0,02 (0,047)	-0,10 (0,063)	
95 %-KI	[-0,071; 0,111]	[-0,228; 0,020]	Hedges' g 0,27 [-0,066; 0,607]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	49/61 (80)	LS MD 0,11 [-0,052; 0,262] 0,1886
MW (SD)	0,00 (0,574)	-0,12 (0,526)	
LS MW (SE)	0,00 (0,046)	-0,11 (0,065)	
95 %-KI	[-0,091; 0,091]	[-0,233; 0,022]	Hedges' g 0,23 [-0,115; 0,573]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	LS MD 0,13 [-0,021; 0,278] 0,0926
MW (SD)	0,00 (0,617)	-0,19 (0,476)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,045)	-0,16 (0,061)	
95 %-KI	[-0,116; 0,060]	[-0,277; -0,036]	Hedges' g 0,28 [-0,046; 0,597]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.14.4. NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



9.15. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

9.15.1. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,61 (0,507)	1,61 (0,493)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,67 (0,472)	1,56 (0,533)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,11 [-0,007; 0,234] 0,0658 Hedges' g 0,29 [-0,019; 0,602]
MW (SD)	0,11 (0,449)	0,02 (0,500)	
LS MW (SE)	0,12 (0,035)	0,00 (0,049)	
95 %-KI	[0,047; 0,187]	[-0,094; 0,101]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,07 [-0,067; 0,208] 0,3155 Hedges' g 0,16 [-0,151; 0,468]
MW (SD)	0,08 (0,516)	0,03 (0,605)	
LS MW (SE)	0,09 (0,040)	0,02 (0,056)	
95 %-KI	[0,011; 0,171]	[-0,091; 0,132]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,01 [-0,120; 0,147]
MW (SD)	0,11 (0,519)	0,10 (0,569)	

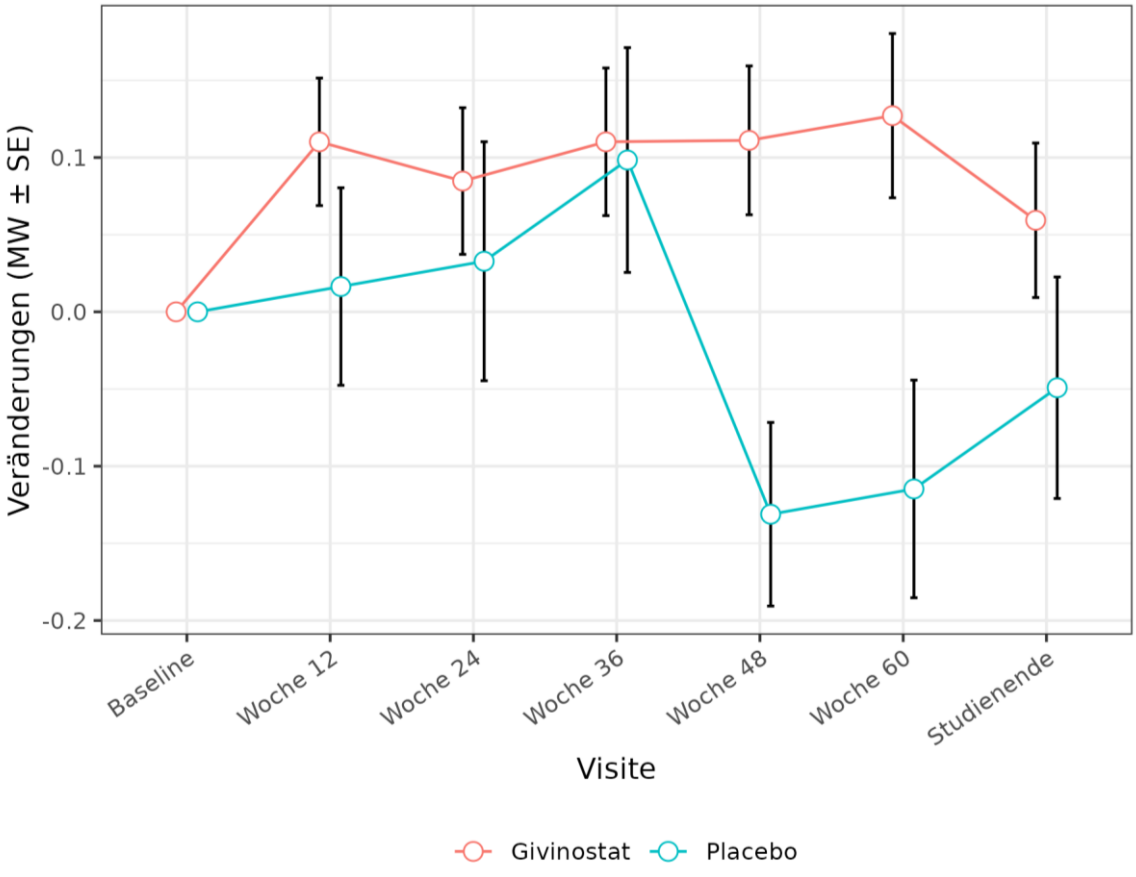
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	0,11 (0,039)	0,10 (0,055)	0,8435
95 %-KI	[0,033; 0,188]	[-0,011; 0,205]	Hedges' g 0,03 [-0,278; 0,340]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,25 [0,124; 0,386] 0,0002
MW (SD)	0,11 (0,522)	-0,13 (0,465)	
LS MW (SE)	0,12 (0,039)	-0,14 (0,054)	
95 %-KI	[0,039; 0,192]	[-0,245; -0,033]	Hedges' g 0,61 [0,290; 0,922]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,26 [0,111; 0,402] 0,0006
MW (SD)	0,13 (0,578)	-0,11 (0,551)	
LS MW (SE)	0,13 (0,043)	-0,12 (0,060)	
95 %-KI	[0,048; 0,217]	[-0,242; -0,007]	Hedges' g 0,55 [0,235; 0,864]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,12 [-0,025; 0,261] 0,1062
MW (SD)	0,06 (0,544)	-0,05 (0,561)	
LS MW (SE)	0,06 (0,042)	-0,06 (0,059)	
95 %-KI	[-0,021; 0,146]	[-0,171; 0,061]	Hedges' g 0,26 [-0,054; 0,566]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.15.2. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.15.3. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,61 (0,508)	1,61 (0,493)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	-
MW (SD)	1,64 (0,482)	1,55 (0,535)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,09 [-0,048; 0,224] 0,2026 Hedges' g 0,21 [-0,112; 0,524]
MW (SD)	0,09 (0,438)	0,02 (0,477)	
LS MW (SE)	0,08 (0,040)	-0,00 (0,056)	
95 %-KI	[0,005; 0,164]	[-0,114; 0,106]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,07 [-0,069; 0,205] 0,3299 Hedges' g 0,16 [-0,162; 0,481]
MW (SD)	0,04 (0,474)	0,00 (0,598)	
LS MW (SE)	0,05 (0,041)	-0,02 (0,056)	
95 %-KI	[-0,028; 0,133]	[-0,126; 0,095]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,01 [-0,130; 0,147] 0,9009
MW (SD)	0,07 (0,508)	0,09 (0,554)	
LS MW (SE)	0,08 (0,041)	0,08 (0,057)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[0,004; 0,166]	[-0,036; 0,189]	Hedges' g 0,02 [-0,305; 0,346]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,17 [0,030; 0,314] 0,0177 Hedges' g 0,41 [0,067; 0,745]
MW (SD)	0,09 (0,504)	-0,09 (0,450)	
LS MW (SE)	0,08 (0,043)	-0,09 (0,058)	
95 %-KI	[0,001; 0,169]	[-0,202; 0,027]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,18 [0,040; 0,327] 0,0125 Hedges' g 0,43 [0,089; 0,777]
MW (SD)	0,06 (0,571)	-0,08 (0,488)	
LS MW (SE)	0,07 (0,043)	-0,11 (0,060)	
95 %-KI	[-0,011; 0,156]	[-0,227; 0,006]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	LS MD 0,12 [-0,021; 0,253] 0,0973 Hedges' g 0,27 [-0,051; 0,592]
MW (SD)	0,04 (0,533)	-0,07 (0,525)	
LS MW (SE)	0,04 (0,041)	-0,08 (0,056)	
95 %-KI	[-0,042; 0,120]	[-0,187; 0,033]	

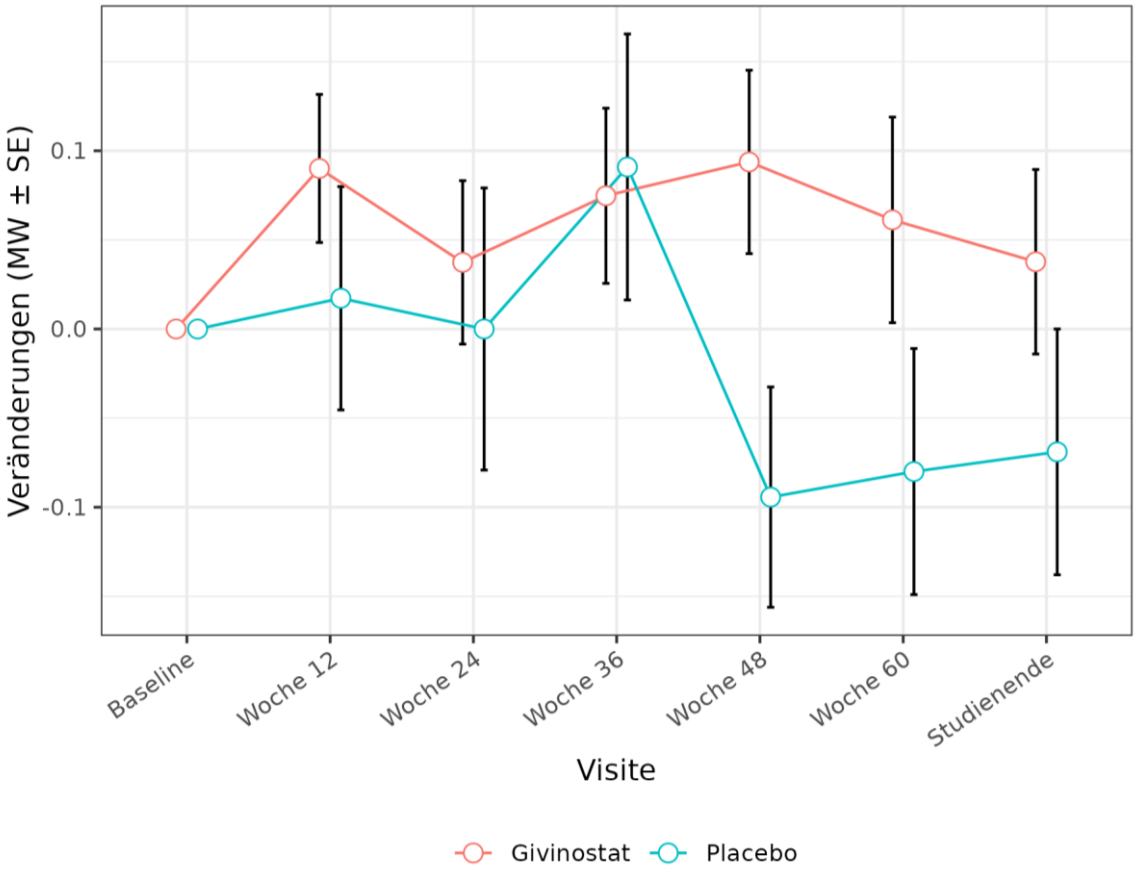
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

9.15.4. NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



9.16. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

9.16.1. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,02 (0,226)	1,02 (0,223)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	0,84 (0,392)	0,77 (0,424)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,01 [-0,049; 0,075] 0,6875 Hedges' g 0,06 [-0,246; 0,373]
MW (SD)	-0,03 (0,224)	-0,05 (0,218)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,018)	-0,05 (0,026)	
95 %-KI	[-0,071; 0,001]	[-0,098; 0,003]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,00 [-0,075; 0,076] 0,9838 Hedges' g 0,00 [-0,306; 0,312]
MW (SD)	-0,04 (0,304)	-0,05 (0,284)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,022)	-0,05 (0,031)	
95 %-KI	[-0,088; -0,001]	[-0,106; 0,016]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,03 [-0,054; 0,116]
MW (SD)	-0,05 (0,288)	-0,08 (0,378)	

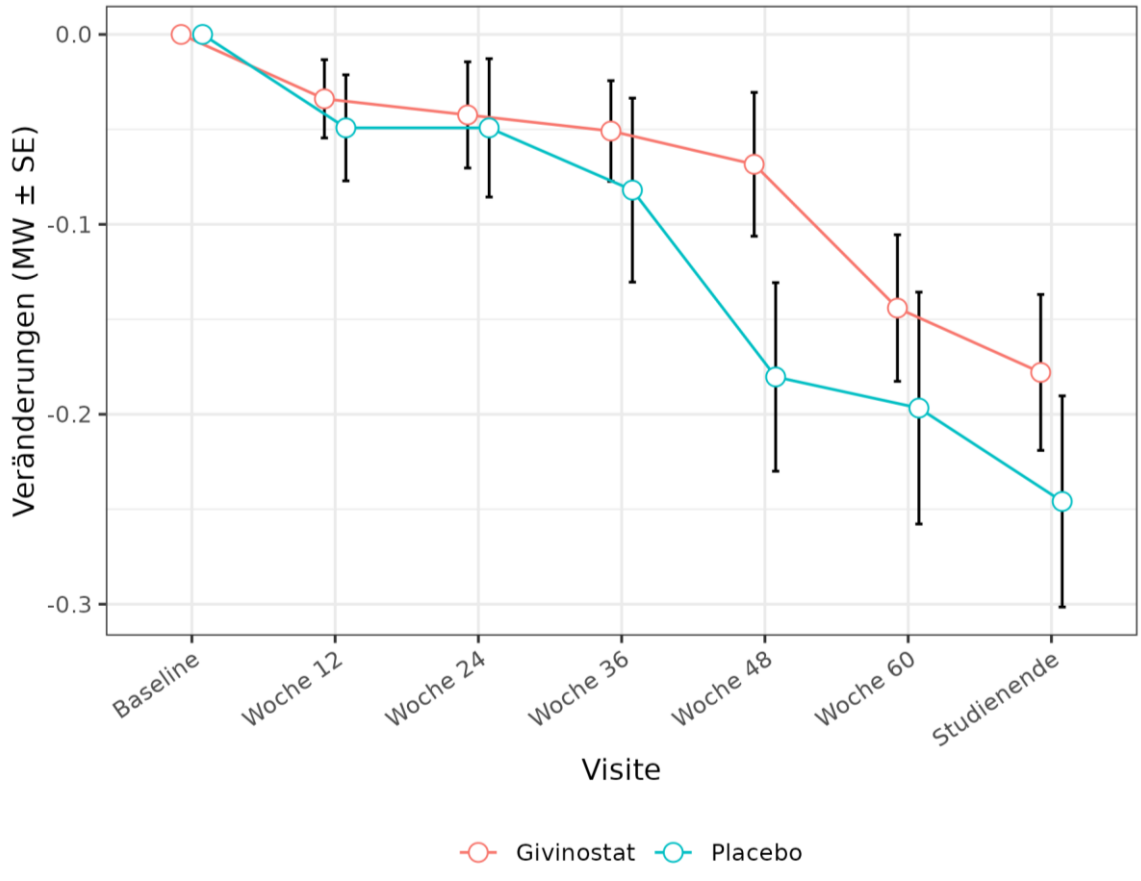
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,05 (0,025)	-0,08 (0,035)	0,4697
95 %-KI	[-0,100; -0,002]	[-0,151; -0,013]	Hedges' g 0,11 [-0,195; 0,423]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,10 [-0,014; 0,221] 0,0826
MW (SD)	-0,07 (0,410)	-0,18 (0,388)	
LS MW (SE)	-0,07 (0,035)	-0,17 (0,048)	
95 %-KI	[-0,140; -0,003]	[-0,270; -0,080]	Hedges' g 0,28 [-0,035; 0,587]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,04 [-0,079; 0,167] 0,4789
MW (SD)	-0,14 (0,419)	-0,20 (0,477)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,036)	-0,19 (0,051)	
95 %-KI	[-0,219; -0,075]	[-0,291; -0,091]	Hedges' g 0,11 [-0,197; 0,421]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,06 [-0,064; 0,179] 0,3527
MW (SD)	-0,18 (0,446)	-0,25 (0,434)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,036)	-0,24 (0,050)	
95 %-KI	[-0,252; -0,111]	[-0,338; -0,140]	Hedges' g 0,15 [-0,163; 0,456]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.16.2. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.16.3. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,02 (0,227)	1,02 (0,223)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	105/118 (89)	58/61 (95)	-
MW (SD)	0,82 (0,411)	0,76 (0,432)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,01 [-0,091; 0,120] 0,7896
MW (SD)	-0,03 (0,211)	-0,05 (0,223)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,031)	-0,05 (0,043)	
95 %-KI	[-0,098; 0,025]	[-0,136; 0,035]	Hedges' g 0,04 [-0,274; 0,361]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,00 [-0,104; 0,108] 0,9711
MW (SD)	-0,04 (0,305)	-0,05 (0,294)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,032)	-0,04 (0,044)	
95 %-KI	[-0,105; 0,020]	[-0,130; 0,042]	Hedges' g 0,01 [-0,315; 0,327]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,03 [-0,082; 0,133] 0,6455
MW (SD)	-0,04 (0,272)	-0,09 (0,398)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,032)	-0,08 (0,044)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,115; 0,010]	[-0,164; 0,010]	Hedges' g 0,08 [-0,249; 0,401]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,10 [-0,007; 0,212] 0,0672
MW (SD)	-0,08 (0,427)	-0,21 (0,409)	
LS MW (SE)	-0,09 (0,033)	-0,19 (0,045)	
95 %-KI	[-0,153; -0,023]	[-0,279; -0,103]	Hedges' g 0,31 [-0,024; 0,651]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,01 [-0,101; 0,120] 0,8656
MW (SD)	-0,19 (0,423)	-0,20 (0,495)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,033)	-0,19 (0,046)	
95 %-KI	[-0,241; -0,112]	[-0,276; -0,096]	Hedges' g 0,03 [-0,311; 0,370]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	105/118 (89)	58/61 (95)	LS MD 0,05 [-0,061; 0,152] 0,4024
MW (SD)	-0,21 (0,432)	-0,26 (0,442)	
LS MW (SE)	-0,21 (0,032)	-0,25 (0,044)	
95 %-KI	[-0,269; -0,143]	[-0,337; -0,166]	Hedges' g 0,14 [-0,184; 0,458]

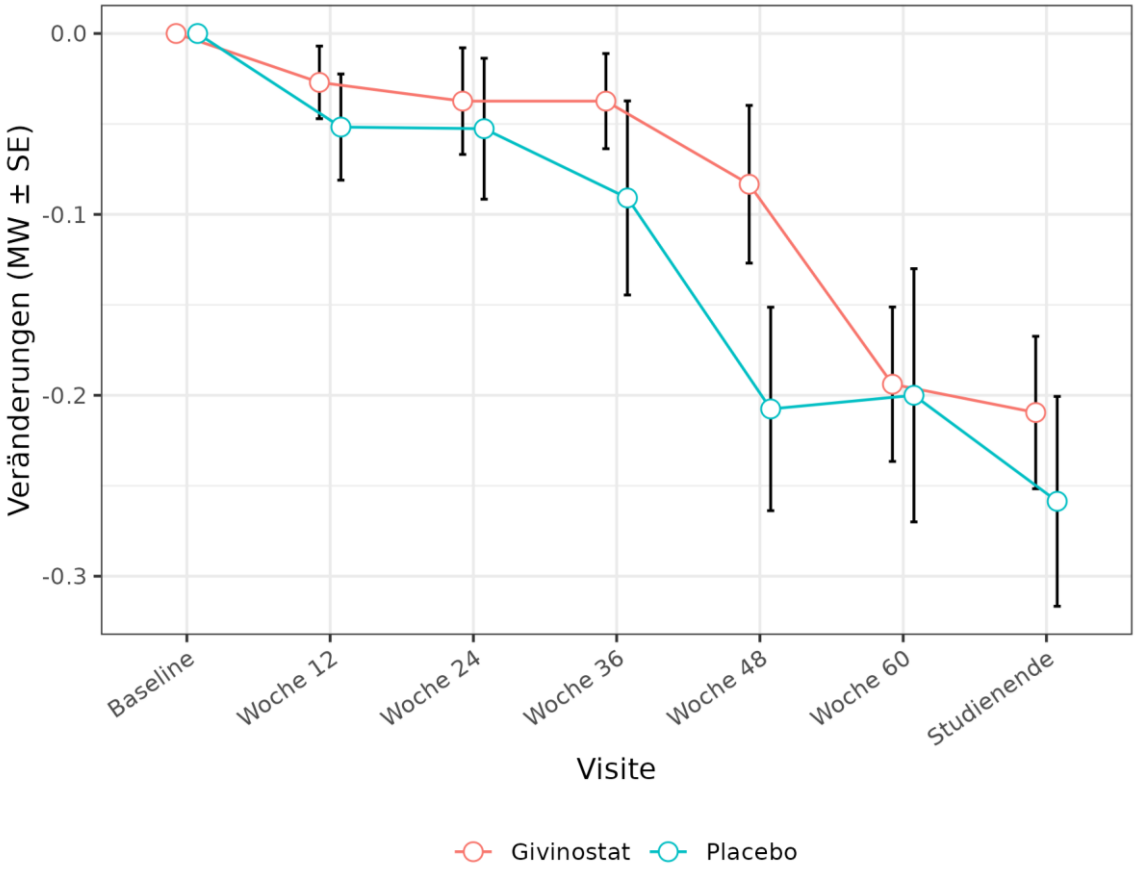
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

9.16.4. NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



9.17. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

9.17.1. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	0,88 (0,629)	0,87 (0,618)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	0,55 (0,648)	0,59 (0,692)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,07 [-0,075; 0,224] 0,3267 Hedges' g 0,16 [-0,155; 0,465]
MW (SD)	-0,06 (0,559)	-0,13 (0,532)	
LS MW (SE)	-0,06 (0,044)	-0,13 (0,061)	
95 %-KI	[-0,145; 0,029]	[-0,254; -0,012]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,04 [-0,125; 0,214] 0,6060 Hedges' g 0,08 [-0,228; 0,391]
MW (SD)	-0,14 (0,631)	-0,20 (0,511)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,050)	-0,19 (0,070)	
95 %-KI	[-0,246; -0,048]	[-0,329; -0,054]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,02 [-0,148; 0,182]
MW (SD)	-0,09 (0,627)	-0,13 (0,618)	

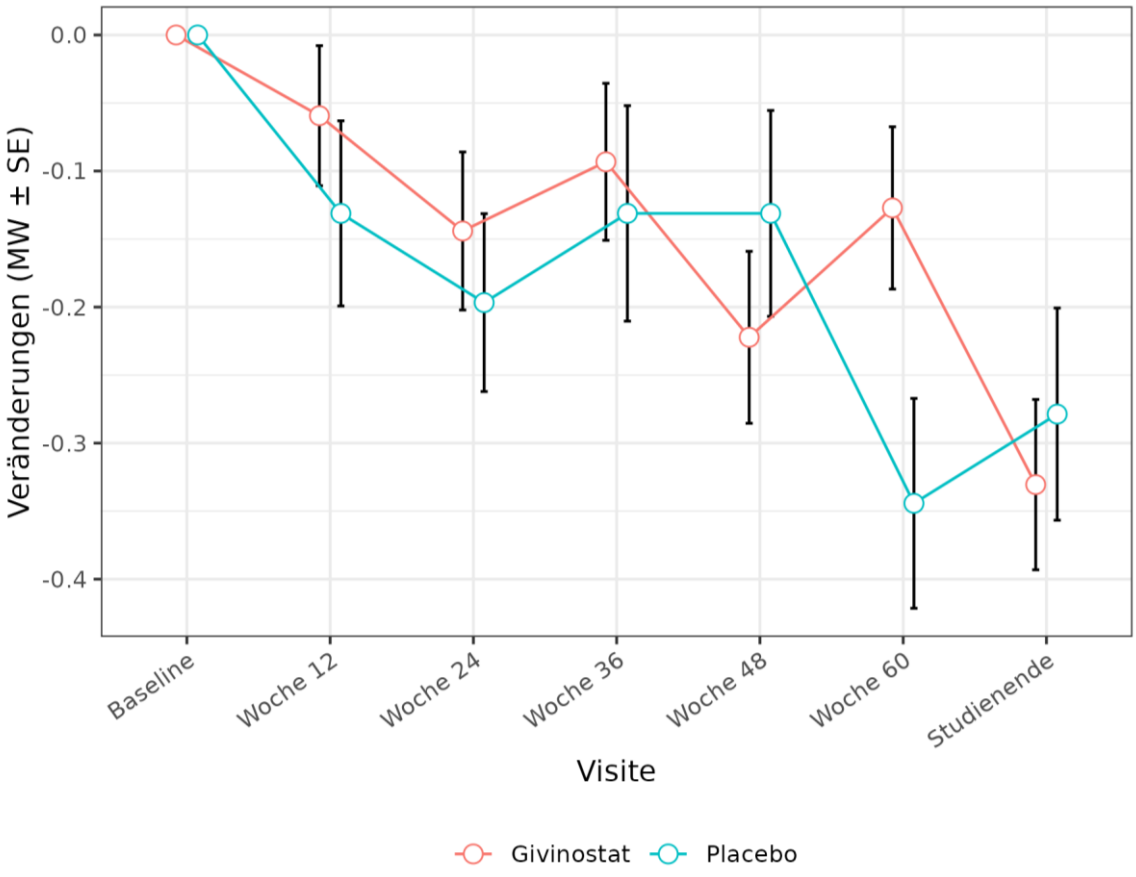
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,10 (0,049)	-0,12 (0,068)	0,8399
95 %-KI	[-0,196; -0,005]	[-0,251; 0,016]	Hedges' g 0,03 [-0,277; 0,341]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD -0,09 [-0,267; 0,078] 0,2824
MW (SD)	-0,22 (0,684)	-0,13 (0,591)	
LS MW (SE)	-0,22 (0,051)	-0,13 (0,071)	
95 %-KI	[-0,324; -0,123]	[-0,269; 0,011]	Hedges' g -0,17 [-0,480; 0,140]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,20 [0,044; 0,366] 0,0130
MW (SD)	-0,13 (0,648)	-0,34 (0,602)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,047)	-0,34 (0,066)	
95 %-KI	[-0,225; -0,038]	[-0,466; -0,206]	Hedges' g 0,40 [0,084; 0,707]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,06 [-0,239; 0,121] 0,5200
MW (SD)	-0,33 (0,680)	-0,28 (0,609)	
LS MW (SE)	-0,33 (0,053)	-0,27 (0,074)	
95 %-KI	[-0,437; -0,228]	[-0,420; -0,128]	Hedges' g -0,10 [-0,411; 0,208]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.17.2. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.17.3. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	0,88 (0,632)	0,87 (0,618)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	-
MW (SD)	0,57 (0,662)	0,60 (0,699)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,06 [-0,109; 0,227] 0,4915
MW (SD)	-0,05 (0,537)	-0,14 (0,544)	
LS MW (SE)	-0,06 (0,050)	-0,12 (0,069)	
95 %-KI	[-0,155; 0,042]	[-0,251; 0,021]	Hedges' g 0,11 [-0,207; 0,429]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,03 [-0,138; 0,202] 0,7135
MW (SD)	-0,11 (0,588)	-0,16 (0,455)	
LS MW (SE)	-0,12 (0,051)	-0,15 (0,070)	
95 %-KI	[-0,218; -0,018]	[-0,287; -0,012]	Hedges' g 0,06 [-0,261; 0,382]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,04 [-0,134; 0,208] 0,6716
MW (SD)	-0,06 (0,564)	-0,09 (0,586)	
LS MW (SE)	-0,07 (0,051)	-0,11 (0,071)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,173; 0,027]	[-0,249; 0,029]	Hedges' g 0,07 [-0,255; 0,395]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD -0,03 [-0,206; 0,144] 0,7267
MW (SD)	-0,17 (0,675)	-0,17 (0,580)	
LS MW (SE)	-0,20 (0,053)	-0,16 (0,072)	
95 %-KI	[-0,299; -0,092]	[-0,305; -0,024]	Hedges' g -0,06 [-0,395; 0,276]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,10 [-0,079; 0,275] 0,2763
MW (SD)	-0,18 (0,648)	-0,28 (0,536)	
LS MW (SE)	-0,19 (0,052)	-0,28 (0,073)	
95 %-KI	[-0,289; -0,084]	[-0,428; -0,141]	Hedges' g 0,19 [-0,153; 0,530]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	LS MD -0,08 [-0,254; 0,085] 0,3285
MW (SD)	-0,33 (0,686)	-0,26 (0,609)	
LS MW (SE)	-0,35 (0,051)	-0,26 (0,070)	
95 %-KI	[-0,449; -0,248]	[-0,401; -0,127]	Hedges' g -0,16 [-0,480; 0,161]

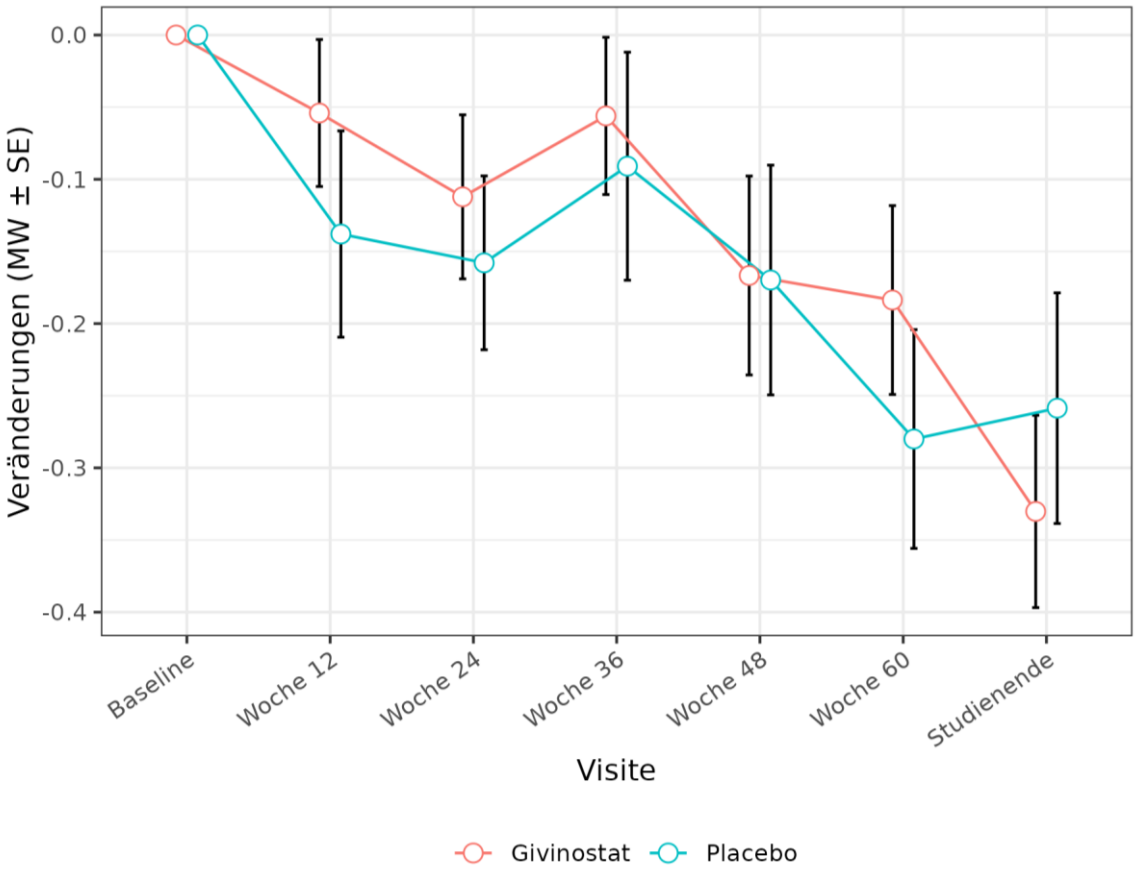
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

9.17.4. NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



9.18. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

9.18.1. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,68 (0,612)	1,82 (0,466)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,57 (0,722)	1,39 (0,842)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,03 [-0,106; 0,169] 0,6491 Hedges' g 0,07 [-0,237; 0,381]
MW (SD)	0,00 (0,506)	-0,08 (0,378)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,040)	-0,05 (0,056)	
95 %-KI	[-0,097; 0,062]	[-0,160; 0,062]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,10 [-0,057; 0,252] 0,2155 Hedges' g 0,20 [-0,113; 0,506]
MW (SD)	0,01 (0,462)	-0,15 (0,628)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,045)	-0,11 (0,063)	
95 %-KI	[-0,101; 0,078]	[-0,234; 0,016]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,13 [-0,025; 0,295]
MW (SD)	-0,01 (0,531)	-0,21 (0,609)	

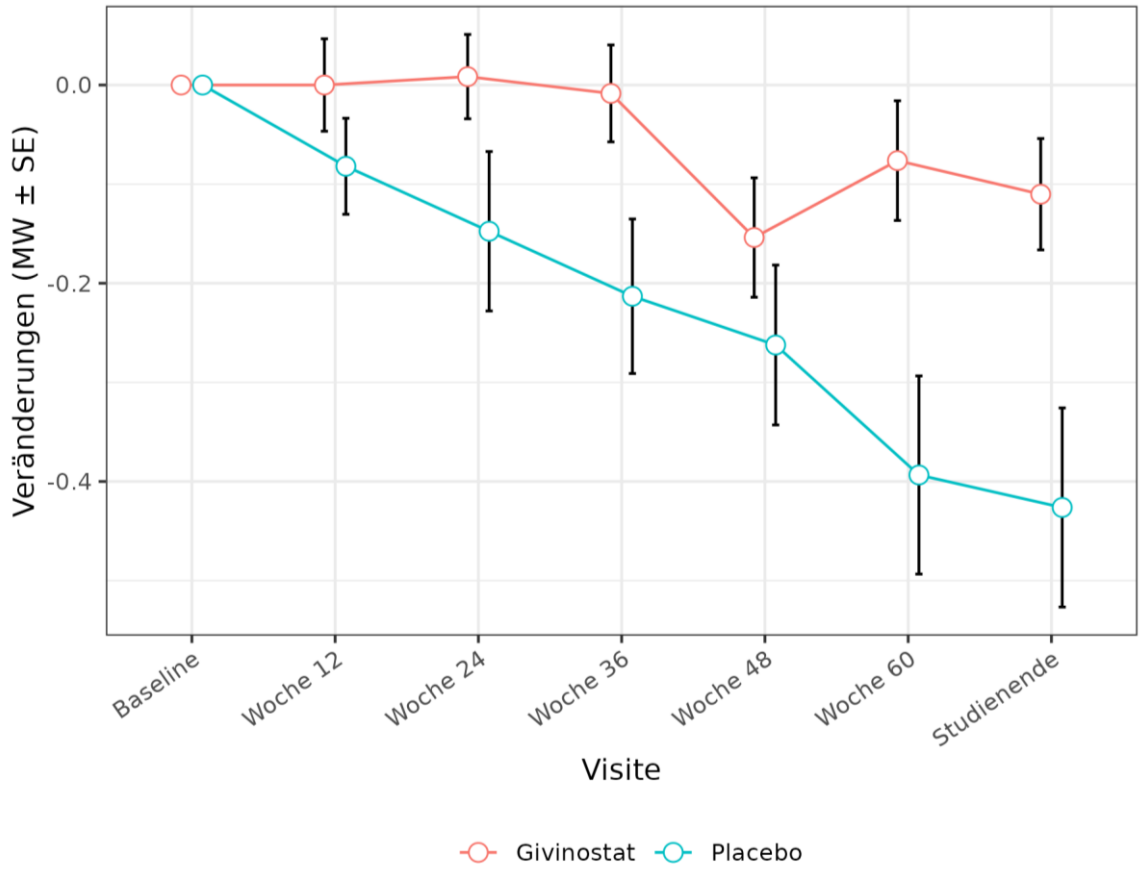
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,03 (0,047)	-0,17 (0,066)	0,0979
95 %-KI	[-0,125; 0,060]	[-0,297; -0,038]	Hedges' g 0,26 [-0,047; 0,574]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,04 [-0,153; 0,230] 0,6938
MW (SD)	-0,15 (0,651)	-0,26 (0,630)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,056)	-0,22 (0,078)	
95 %-KI	[-0,289; -0,067]	[-0,371; -0,062]	Hedges' g 0,06 [-0,247; 0,372]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,23 [0,032; 0,429] 0,0233
MW (SD)	-0,08 (0,656)	-0,39 (0,781)	
LS MW (SE)	-0,11 (0,058)	-0,34 (0,081)	
95 %-KI	[-0,221; 0,009]	[-0,496; -0,176]	Hedges' g 0,36 [0,051; 0,674]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,25 [0,051; 0,449] 0,0140
MW (SD)	-0,11 (0,610)	-0,43 (0,784)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,058)	-0,38 (0,081)	
95 %-KI	[-0,248; -0,018]	[-0,543; -0,222]	Hedges' g 0,39 [0,081; 0,704]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.18.2. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.18.3. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,68 (0,613)	1,82 (0,466)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	-
MW (SD)	1,54 (0,733)	1,36 (0,852)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,05 [-0,125; 0,220] 0,5884 Hedges' g 0,09 [-0,230; 0,405]
MW (SD)	-0,01 (0,495)	-0,10 (0,360)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,051)	-0,08 (0,071)	
95 %-KI	[-0,128; 0,073]	[-0,215; 0,064]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,12 [-0,054; 0,294] 0,1764 Hedges' g 0,22 [-0,100; 0,544]
MW (SD)	-0,03 (0,375)	-0,16 (0,649)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,052)	-0,15 (0,071)	
95 %-KI	[-0,135; 0,068]	[-0,294; -0,013]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,15 [-0,030; 0,321] 0,1034
MW (SD)	0,00 (0,514)	-0,20 (0,590)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,052)	-0,17 (0,072)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,125; 0,079]	[-0,311; -0,027]	Hedges' g 0,27 [-0,056; 0,597]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,14 [-0,043; 0,316] 0,1355
MW (SD)	-0,10 (0,589)	-0,30 (0,668)	
LS MW (SE)	-0,12 (0,054)	-0,26 (0,073)	
95 %-KI	[-0,227; -0,014]	[-0,401; -0,113]	Hedges' g 0,26 [-0,081; 0,593]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,23 [0,051; 0,414] 0,0120
MW (SD)	-0,14 (0,574)	-0,40 (0,782)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,054)	-0,38 (0,075)	
95 %-KI	[-0,249; -0,039]	[-0,524; -0,230]	Hedges' g 0,44 [0,093; 0,781]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	LS MD 0,26 [0,088; 0,436] 0,0032
MW (SD)	-0,14 (0,542)	-0,45 (0,799)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,052)	-0,41 (0,071)	
95 %-KI	[-0,254; -0,049]	[-0,553; -0,274]	Hedges' g 0,49 [0,161; 0,810]

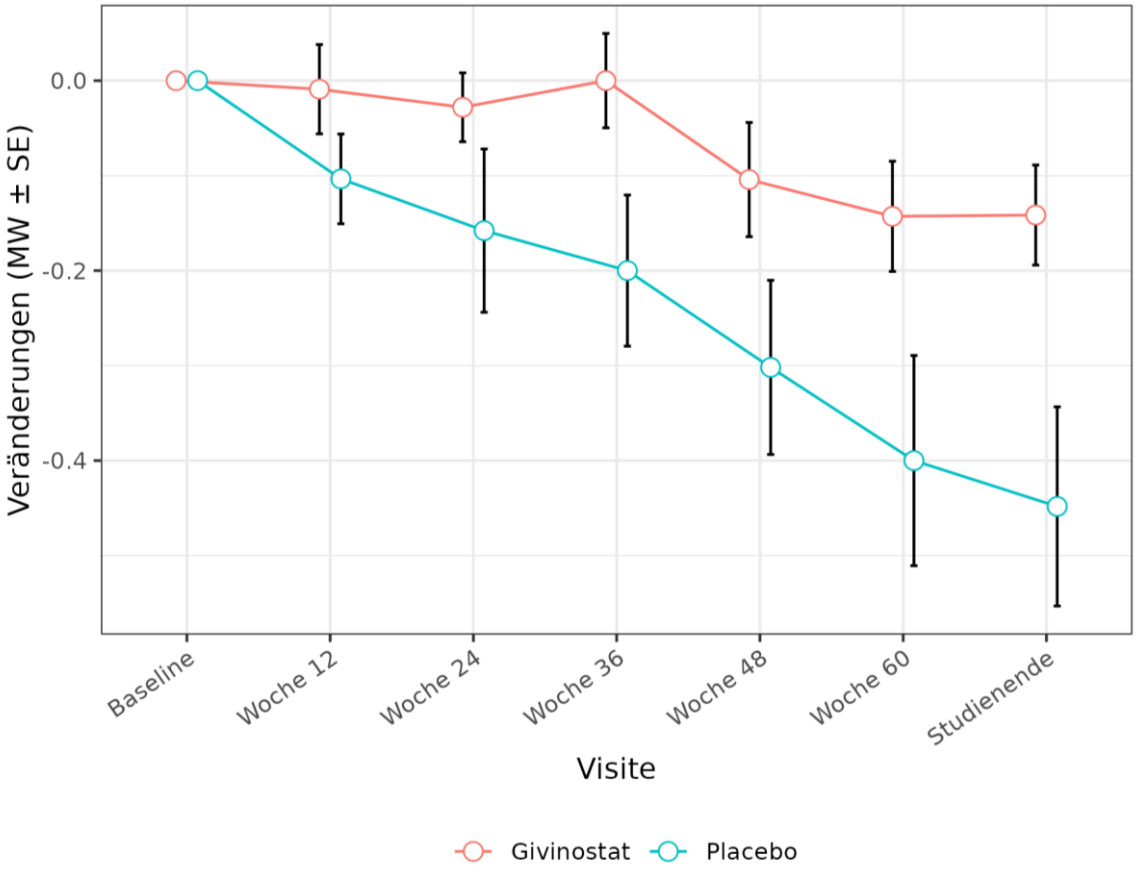
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

9.18.4. NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



9.19. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

9.19.1. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,24 (0,813)	1,30 (0,782)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,03 (0,910)	0,85 (0,910)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,10 [-0,276; 0,076] 0,2647 Hedges' g -0,18 [-0,486; 0,133]
MW (SD)	-0,06 (0,589)	0,00 (0,632)	
LS MW (SE)	-0,07 (0,052)	0,03 (0,072)	
95 %-KI	[-0,175; 0,029]	[-0,116; 0,169]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,10 [-0,292; 0,101] 0,3375 Hedges' g -0,15 [-0,461; 0,158]
MW (SD)	-0,06 (0,695)	0,00 (0,730)	
LS MW (SE)	-0,07 (0,058)	0,02 (0,081)	
95 %-KI	[-0,186; 0,042]	[-0,135; 0,183]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,05 [-0,140; 0,250]
MW (SD)	-0,01 (0,686)	-0,11 (0,686)	

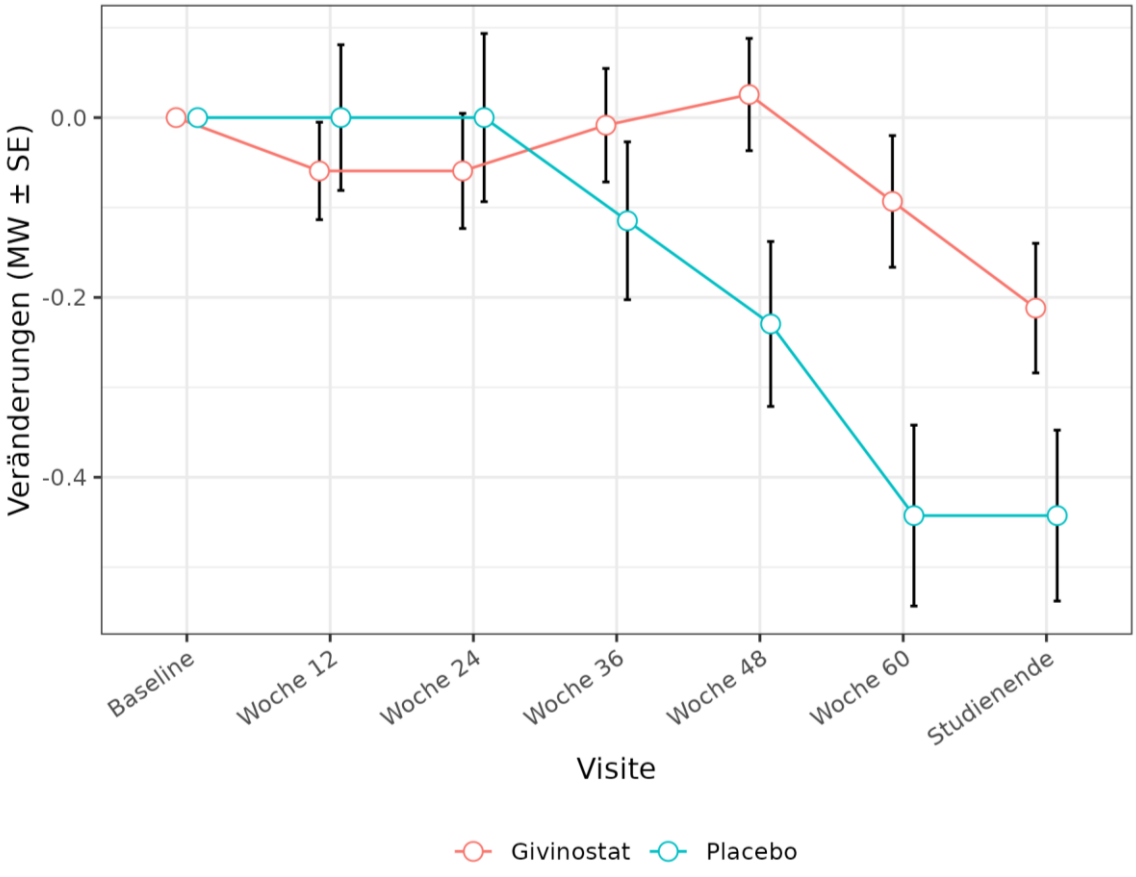
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,03 (0,057)	-0,08 (0,080)	0,5806
95 %-KI	[-0,139; 0,087]	[-0,239; 0,077]	Hedges' g 0,09 [-0,222; 0,396]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,20 [0,003; 0,392] 0,0465
MW (SD)	0,03 (0,675)	-0,23 (0,716)	
LS MW (SE)	0,01 (0,057)	-0,19 (0,080)	
95 %-KI	[-0,107; 0,119]	[-0,349; -0,034]	Hedges' g 0,32 [0,005; 0,628]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,28 [0,062; 0,504] 0,0122
MW (SD)	-0,09 (0,795)	-0,44 (0,786)	
LS MW (SE)	-0,12 (0,065)	-0,40 (0,091)	
95 %-KI	[-0,244; 0,013]	[-0,578; -0,220]	Hedges' g 0,40 [0,087; 0,711]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,19 [-0,026; 0,415] 0,0837
MW (SD)	-0,21 (0,783)	-0,44 (0,742)	
LS MW (SE)	-0,22 (0,065)	-0,42 (0,091)	
95 %-KI	[-0,352; -0,096]	[-0,597; -0,240]	Hedges' g 0,27 [-0,036; 0,585]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.19.2. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.19.3. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,25 (0,808)	1,30 (0,782)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	-
MW (SD)	1,05 (0,898)	0,86 (0,907)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD -0,05 [-0,239; 0,134] 0,5817 Hedges' g -0,09 [-0,407; 0,229]
MW (SD)	-0,03 (0,495)	-0,02 (0,635)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,055)	0,02 (0,077)	
95 %-KI	[-0,144; 0,074]	[-0,134; 0,168]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,01 [-0,181; 0,195] 0,9424 Hedges' g 0,01 [-0,310; 0,333]
MW (SD)	-0,04 (0,565)	-0,11 (0,618)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,056)	-0,06 (0,077)	
95 %-KI	[-0,159; 0,062]	[-0,208; 0,097]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,17 [-0,024; 0,356] 0,0860
MW (SD)	0,04 (0,565)	-0,15 (0,678)	
LS MW (SE)	0,03 (0,056)	-0,14 (0,078)	

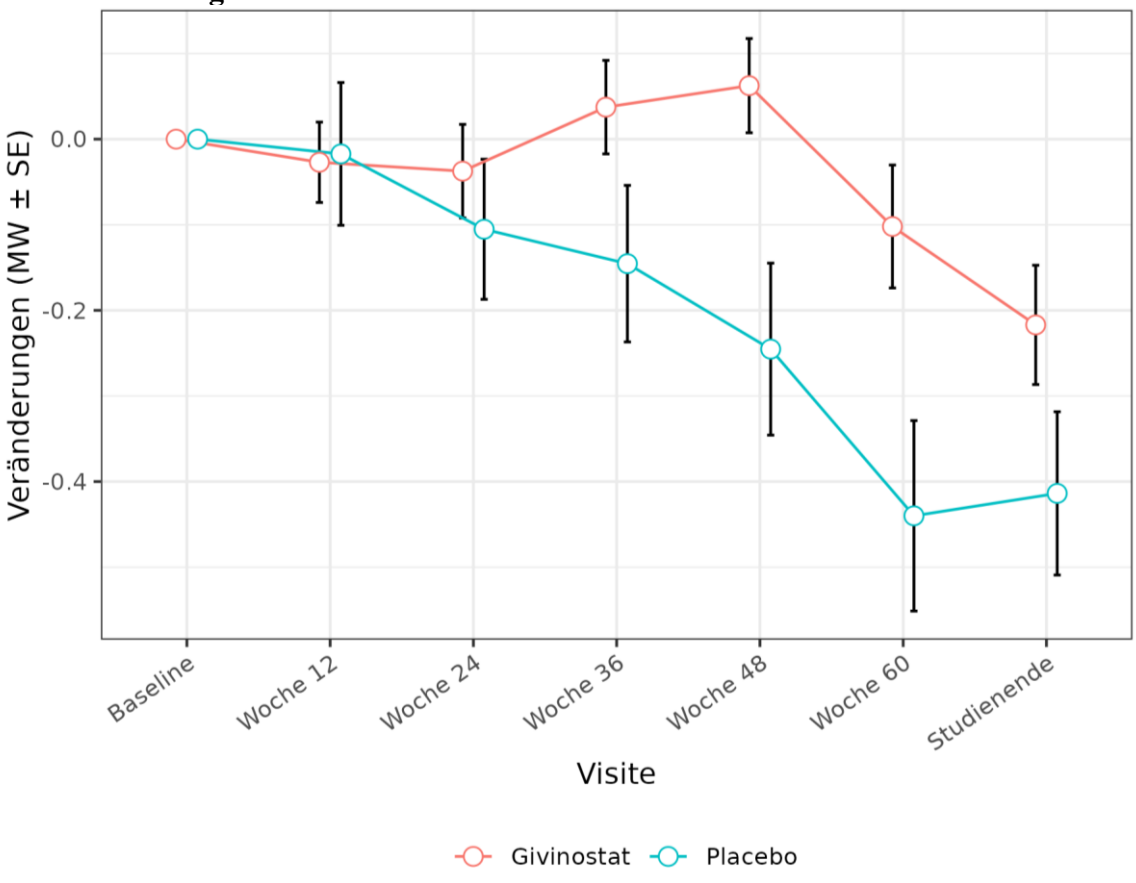
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,085; 0,136]	[-0,294; 0,013]	Hedges' g 0,28 [-0,042; 0,611]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,26 [0,070; 0,458] 0,0077
MW (SD)	0,06 (0,539)	-0,25 (0,731)	
LS MW (SE)	0,03 (0,058)	-0,23 (0,079)	
95 %-KI	[-0,082; 0,147]	[-0,387; -0,075]	Hedges' g 0,46 [0,118; 0,798]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,28 [0,088; 0,479] 0,0045
MW (SD)	-0,10 (0,711)	-0,44 (0,787)	
LS MW (SE)	-0,12 (0,058)	-0,40 (0,081)	
95 %-KI	[-0,231; -0,004]	[-0,560; -0,243]	Hedges' g 0,49 [0,148; 0,839]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	LS MD 0,17 [-0,022; 0,354] 0,0837
MW (SD)	-0,22 (0,717)	-0,41 (0,726)	
LS MW (SE)	-0,23 (0,056)	-0,39 (0,077)	
95 %-KI	[-0,338; -0,116]	[-0,544; -0,242]	Hedges' g 0,28 [-0,038; 0,605]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.19.4. NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.20. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

9.20.1. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,25 (0,826)	1,28 (0,733)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,06 (0,899)	0,93 (0,892)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,10 [-0,271; 0,081] 0,2872 Hedges' g -0,17 [-0,478; 0,141]
MW (SD)	-0,05 (0,568)	0,02 (0,645)	
LS MW (SE)	-0,06 (0,052)	0,03 (0,072)	
95 %-KI	[-0,162; 0,042]	[-0,108; 0,177]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,07 [-0,128; 0,272] 0,4785 Hedges' g 0,11 [-0,197; 0,421]
MW (SD)	0,00 (0,667)	-0,11 (0,777)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,059)	-0,09 (0,082)	
95 %-KI	[-0,131; 0,102]	[-0,248; 0,075]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,14 [-0,062; 0,339]
MW (SD)	-0,01 (0,722)	-0,20 (0,703)	

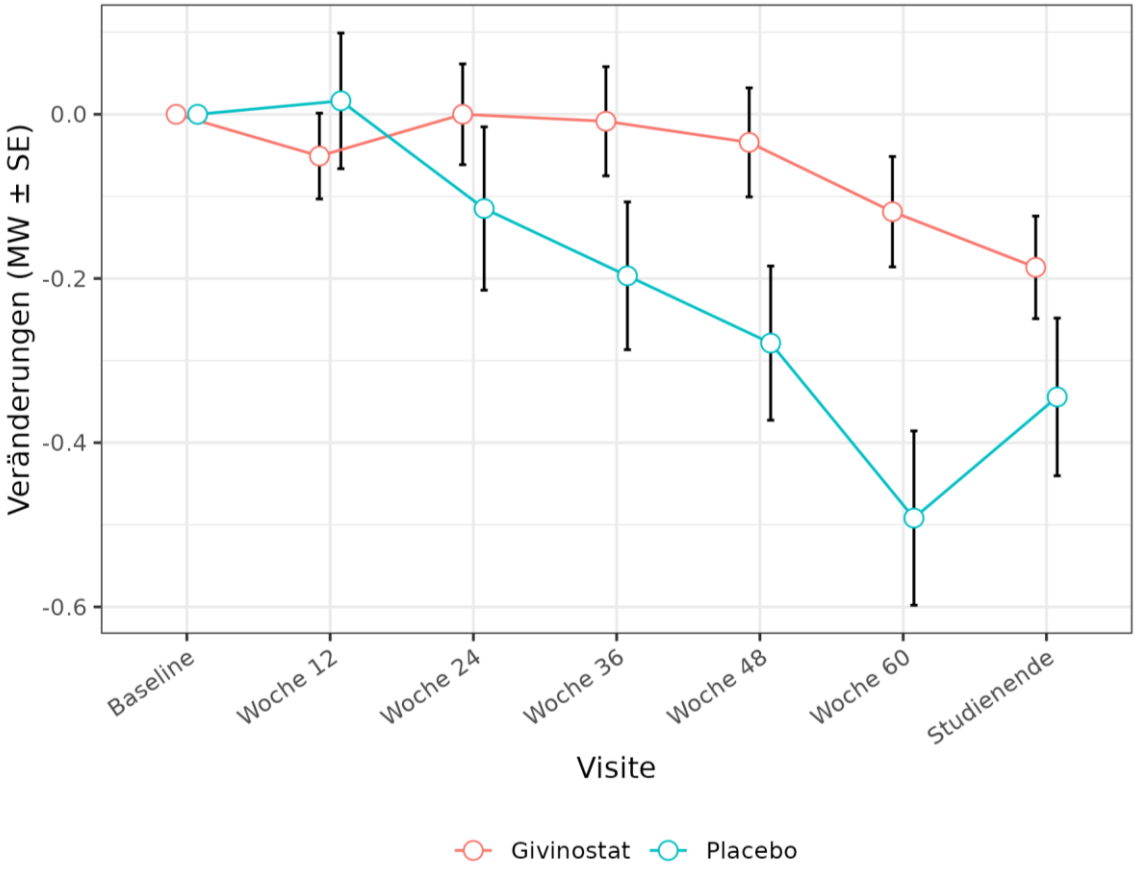
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,03 (0,059)	-0,16 (0,082)	0,1753
95 %-KI	[-0,142; 0,091]	[-0,326; -0,001]	Hedges' g 0,21 [-0,095; 0,524]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,20 [-0,003; 0,410] 0,0529
MW (SD)	-0,03 (0,718)	-0,28 (0,733)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,061)	-0,25 (0,084)	
95 %-KI	[-0,168; 0,072]	[-0,419; -0,085]	Hedges' g 0,31 [-0,003; 0,619]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,33 [0,111; 0,551] 0,0035
MW (SD)	-0,12 (0,730)	-0,49 (0,829)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,065)	-0,46 (0,090)	
95 %-KI	[-0,261; -0,005]	[-0,642; -0,286]	Hedges' g 0,47 [0,154; 0,780]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,14 [-0,072; 0,343] 0,1992
MW (SD)	-0,19 (0,679)	-0,34 (0,750)	
LS MW (SE)	-0,19 (0,061)	-0,33 (0,085)	
95 %-KI	[-0,315; -0,073]	[-0,498; -0,161]	Hedges' g 0,20 [-0,107; 0,513]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.20.2. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.20.3. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,26 (0,822)	1,28 (0,733)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	-
MW (SD)	1,08 (0,885)	0,93 (0,884)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD -0,04 [-0,223; 0,144] 0,6720
MW (SD)	-0,03 (0,476)	-0,03 (0,591)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,054)	0,01 (0,076)	
95 %-KI	[-0,134; 0,080]	[-0,136; 0,161]	Hedges' g -0,07 [-0,386; 0,249]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,17 [-0,012; 0,358] 0,0663
MW (SD)	0,04 (0,513)	-0,19 (0,667)	
LS MW (SE)	0,02 (0,055)	-0,16 (0,076)	
95 %-KI	[-0,091; 0,126]	[-0,305; -0,006]	Hedges' g 0,30 [-0,022; 0,624]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,22 [0,034; 0,407] 0,0204
MW (SD)	0,05 (0,573)	-0,18 (0,722)	
LS MW (SE)	0,03 (0,055)	-0,19 (0,077)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,075; 0,142]	[-0,338; -0,036]	Hedges' g 0,38 [0,057; 0,713]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,18 [-0,013; 0,367] 0,0685
MW (SD)	-0,04 (0,597)	-0,25 (0,731)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,057)	-0,22 (0,078)	
95 %-KI	[-0,160; 0,065]	[-0,377; -0,071]	Hedges' g 0,31 [-0,025; 0,650]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,22 [0,024; 0,408] 0,0273
MW (SD)	-0,14 (0,626)	-0,40 (0,756)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,057)	-0,36 (0,079)	
95 %-KI	[-0,258; -0,035]	[-0,518; -0,207]	Hedges' g 0,38 [0,039; 0,726]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD 0,12 [-0,063; 0,308] 0,1939
MW (SD)	-0,18 (0,598)	-0,32 (0,736)	
LS MW (SE)	-0,20 (0,055)	-0,32 (0,076)	
95 %-KI	[-0,305; -0,087]	[-0,468; -0,169]	Hedges' g 0,21 [-0,109; 0,536]

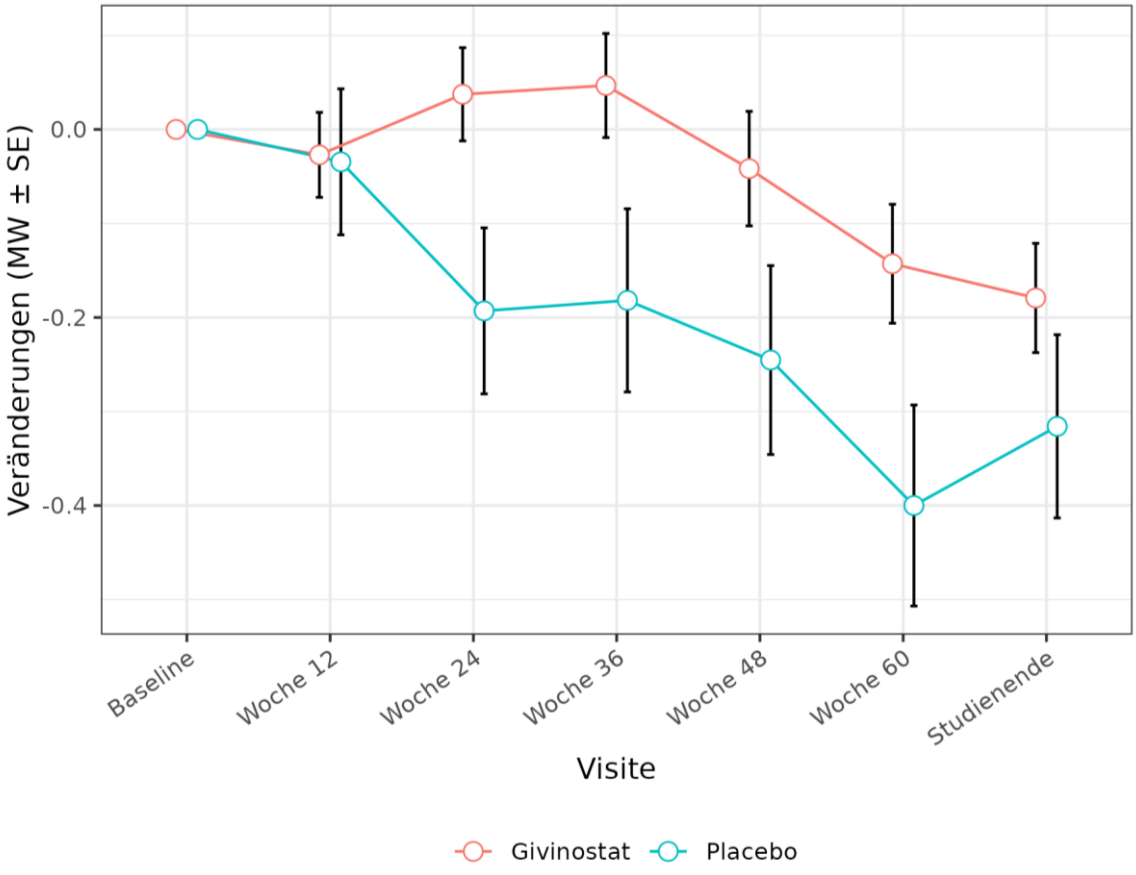
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

9.20.4. NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



9.21. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

9.21.1. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,24 (0,484)	1,34 (0,479)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,04 (0,460)	1,02 (0,500)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,00 [-0,118; 0,111] 0,9502 Hedges' g -0,01 [-0,319; 0,299]
MW (SD)	0,00 (0,413)	-0,03 (0,407)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,033)	-0,01 (0,047)	
95 %-KI	[-0,078; 0,054]	[-0,101; 0,083]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,06 [-0,062; 0,186] 0,3288 Hedges' g 0,15 [-0,155; 0,464]
MW (SD)	-0,05 (0,487)	-0,16 (0,454)	
LS MW (SE)	-0,07 (0,036)	-0,13 (0,051)	
95 %-KI	[-0,140; 0,003]	[-0,230; -0,030]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,01 [-0,123; 0,146]
MW (SD)	-0,14 (0,494)	-0,23 (0,560)	

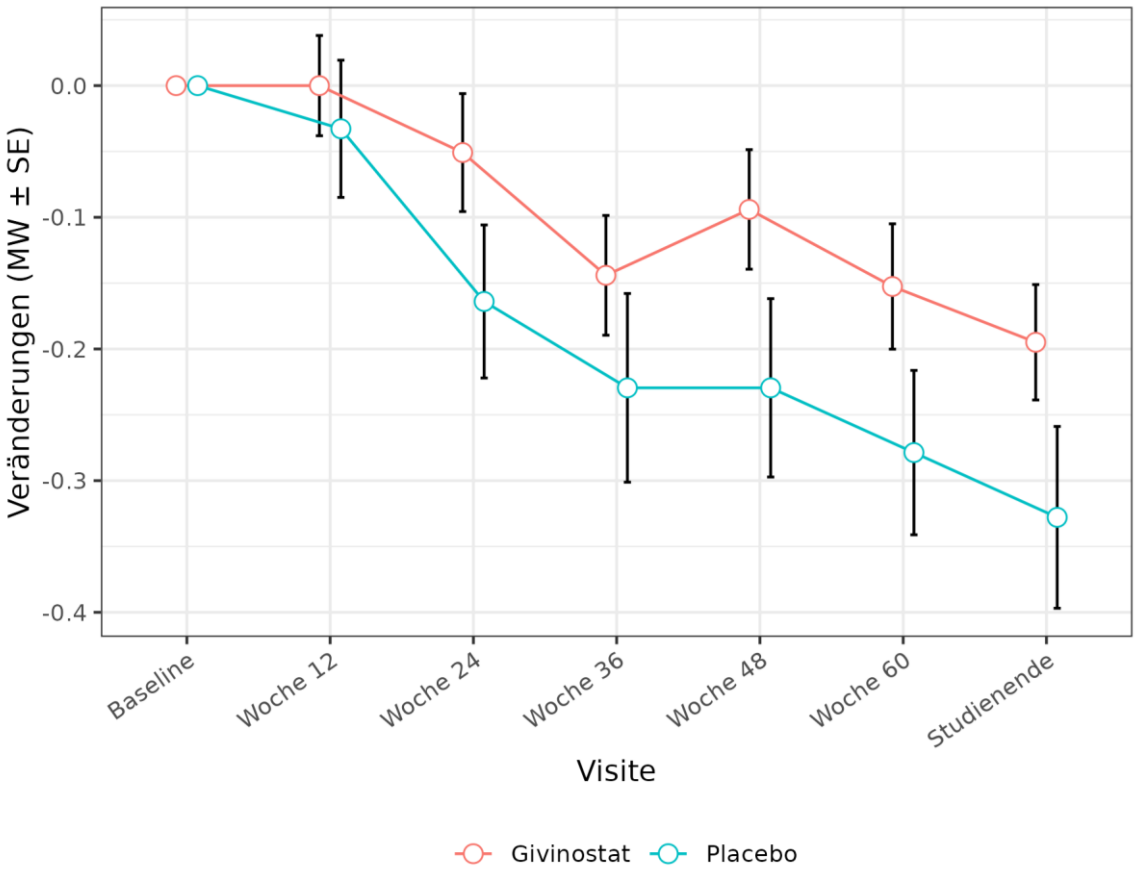
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,17 (0,039)	-0,18 (0,055)	0,8650
95 %-KI	[-0,247; -0,091]	[-0,289; -0,072]	Hedges' g 0,03 [-0,282; 0,336]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,06 [-0,065; 0,194] 0,3268
MW (SD)	-0,09 (0,491)	-0,23 (0,529)	
LS MW (SE)	-0,12 (0,038)	-0,18 (0,053)	
95 %-KI	[-0,193; -0,043]	[-0,287; -0,078]	Hedges' g 0,16 [-0,154; 0,466]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,06 [-0,077; 0,191] 0,4018
MW (SD)	-0,15 (0,517)	-0,28 (0,488)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,039)	-0,23 (0,055)	
95 %-KI	[-0,254; -0,099]	[-0,341; -0,125]	Hedges' g 0,13 [-0,177; 0,442]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,07 [-0,057; 0,207] 0,2633
MW (SD)	-0,19 (0,476)	-0,33 (0,539)	
LS MW (SE)	-0,21 (0,039)	-0,29 (0,054)	
95 %-KI	[-0,291; -0,138]	[-0,396; -0,183]	Hedges' g 0,18 [-0,132; 0,487]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.21.2. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.21.3. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,24 (0,485)	1,34 (0,479)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	56/61 (92)	-
MW (SD)	1,05 (0,486)	1,02 (0,486)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	110/118 (93)	58/61 (95)	LS MD -0,02 [-0,153; 0,109] 0,7385 Hedges' g -0,05 [-0,372; 0,264]
MW (SD)	0,00 (0,406)	-0,03 (0,417)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,039)	0,01 (0,054)	
95 %-KI	[-0,084; 0,069]	[-0,092; 0,120]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD 0,06 [-0,069; 0,195] 0,3500 Hedges' g 0,15 [-0,169; 0,475]
MW (SD)	-0,04 (0,474)	-0,16 (0,455)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,039)	-0,11 (0,054)	
95 %-KI	[-0,126; 0,029]	[-0,218; -0,005]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,01 [-0,125; 0,141] 0,9074
MW (SD)	-0,11 (0,462)	-0,18 (0,547)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,039)	-0,14 (0,055)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,213; -0,058]	[-0,252; -0,036]	Hedges' g 0,02 [-0,306; 0,344]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,06 [-0,079; 0,194] 0,4072
MW (SD)	-0,08 (0,474)	-0,21 (0,532)	
LS MW (SE)	-0,11 (0,041)	-0,17 (0,056)	
95 %-KI	[-0,190; -0,029]	[-0,277; -0,058]	Hedges' g 0,14 [-0,194; 0,478]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,03 [-0,110; 0,166] 0,6884
MW (SD)	-0,13 (0,530)	-0,22 (0,465)	
LS MW (SE)	-0,16 (0,041)	-0,19 (0,057)	
95 %-KI	[-0,238; -0,078]	[-0,298; -0,074]	Hedges' g 0,07 [-0,271; 0,410]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	56/61 (92)	LS MD 0,08 [-0,056; 0,210] 0,2571
MW (SD)	-0,18 (0,474)	-0,34 (0,514)	
LS MW (SE)	-0,22 (0,040)	-0,30 (0,055)	
95 %-KI	[-0,301; -0,145]	[-0,407; -0,193]	Hedges' g 0,19 [-0,137; 0,512]

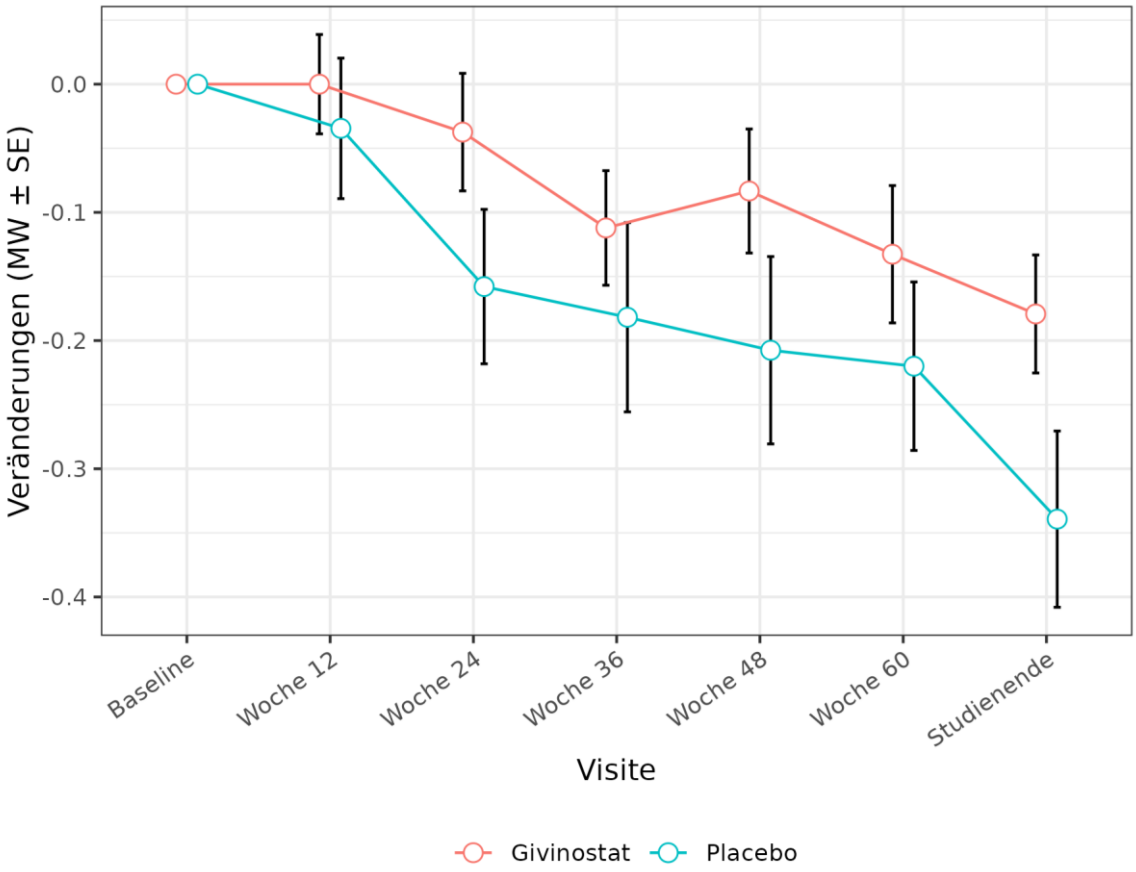
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

9.21.4. NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



9.22. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

9.22.1. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,82 (0,384)	1,75 (0,434)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,55 (0,516)	1,48 (0,566)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,03 [-0,072; 0,131] 0,5676 Hedges' g 0,09 [-0,219; 0,400]
MW (SD)	-0,02 (0,345)	-0,03 (0,364)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,030)	-0,04 (0,042)	
95 %-KI	[-0,071; 0,047]	[-0,124; 0,040]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,01 [-0,130; 0,107] 0,8502 Hedges' g -0,03 [-0,339; 0,279]
MW (SD)	-0,14 (0,390)	-0,11 (0,412)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,035)	-0,12 (0,048)	
95 %-KI	[-0,201; -0,064]	[-0,217; -0,025]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,05 [-0,181; 0,077]
MW (SD)	-0,12 (0,456)	-0,03 (0,446)	

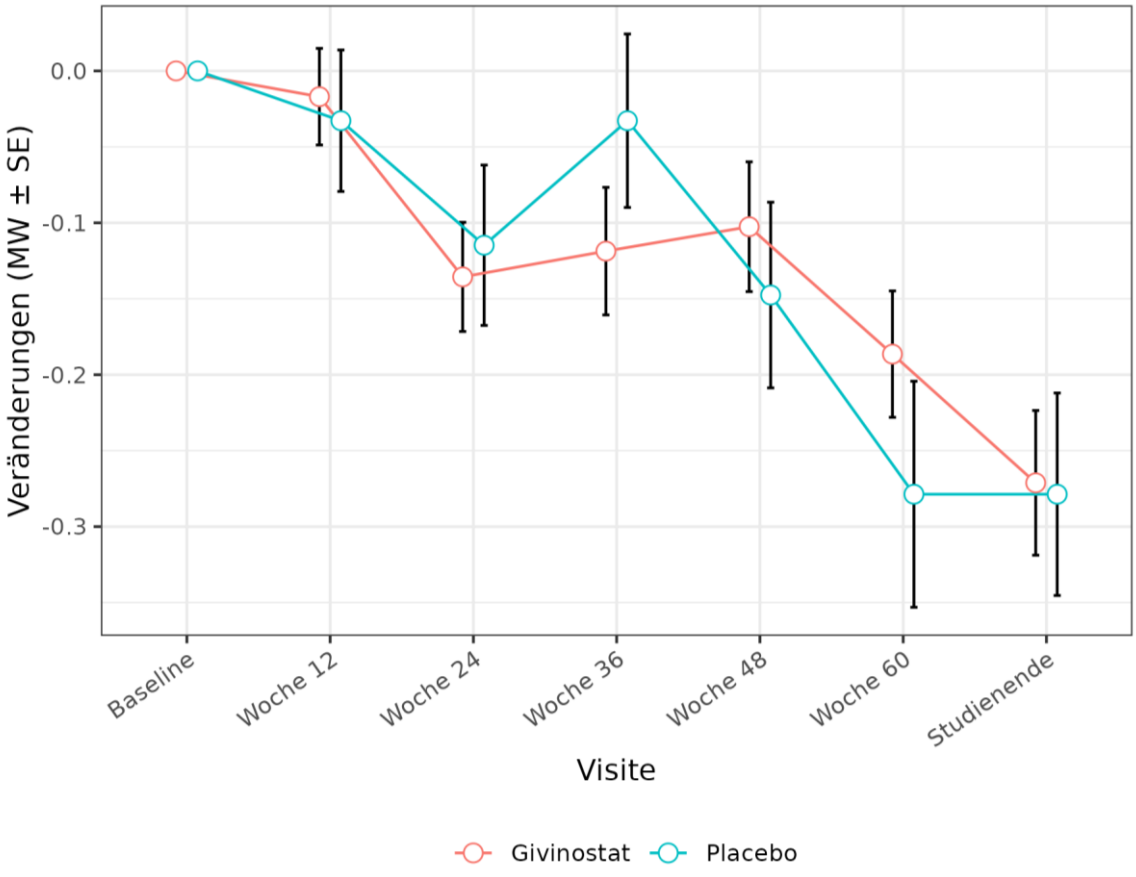
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,11 (0,038)	-0,06 (0,053)	0,4271
95 %-KI	[-0,182; -0,032]	[-0,159; 0,049]	Hedges' g -0,13 [-0,435; 0,184]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,07 [-0,060; 0,202] 0,2867
MW (SD)	-0,10 (0,462)	-0,15 (0,477)	
LS MW (SE)	-0,09 (0,039)	-0,16 (0,054)	
95 %-KI	[-0,170; -0,018]	[-0,270; -0,059]	Hedges' g 0,17 [-0,141; 0,479]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,10 [-0,045; 0,244] 0,1769
MW (SD)	-0,19 (0,452)	-0,28 (0,581)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,043)	-0,28 (0,059)	
95 %-KI	[-0,268; -0,100]	[-0,400; -0,166]	Hedges' g 0,21 [-0,096; 0,524]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,01 [-0,130; 0,160] 0,8387
MW (SD)	-0,27 (0,517)	-0,28 (0,521)	
LS MW (SE)	-0,27 (0,043)	-0,28 (0,059)	
95 %-KI	[-0,353; -0,184]	[-0,401; -0,166]	Hedges' g 0,03 [-0,277; 0,341]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

9.22.2. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



9.22.3. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,83 (0,378)	1,75 (0,434)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	-
MW (SD)	1,57 (0,517)	1,47 (0,569)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,01 [-0,114; 0,138] 0,8488
MW (SD)	-0,05 (0,297)	-0,03 (0,373)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,037)	-0,05 (0,052)	
95 %-KI	[-0,116; 0,031]	[-0,157; 0,047]	Hedges' g 0,03 [-0,287; 0,348]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	107/118 (91)	57/61 (93)	LS MD -0,01 [-0,142; 0,112] 0,8169
MW (SD)	-0,14 (0,375)	-0,12 (0,381)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,038)	-0,12 (0,052)	
95 %-KI	[-0,205; -0,056]	[-0,218; -0,013]	Hedges' g -0,04 [-0,359; 0,283]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD -0,08 [-0,211; 0,045] 0,2008
MW (SD)	-0,17 (0,400)	-0,07 (0,424)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,038)	-0,07 (0,053)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,227; -0,078]	[-0,173; 0,034]	Hedges' g -0,21 [-0,538; 0,114]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD -0,01 [-0,141; 0,120] 0,8735
MW (SD)	-0,15 (0,435)	-0,15 (0,456)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,039)	-0,14 (0,053)	
95 %-KI	[-0,229; -0,075]	[-0,247; -0,037]	Hedges' g -0,03 [-0,363; 0,308]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	50/61 (82)	LS MD 0,07 [-0,064; 0,199] 0,3156
MW (SD)	-0,18 (0,439)	-0,26 (0,527)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,039)	-0,24 (0,054)	
95 %-KI	[-0,252; -0,099]	[-0,350; -0,136]	Hedges' g 0,17 [-0,167; 0,515]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	106/118 (90)	58/61 (95)	LS MD 0,03 [-0,092; 0,161] 0,5951
MW (SD)	-0,27 (0,508)	-0,29 (0,496)	
LS MW (SE)	-0,27 (0,038)	-0,30 (0,052)	
95 %-KI	[-0,342; -0,193]	[-0,404; -0,200]	Hedges' g 0,09 [-0,233; 0,407]

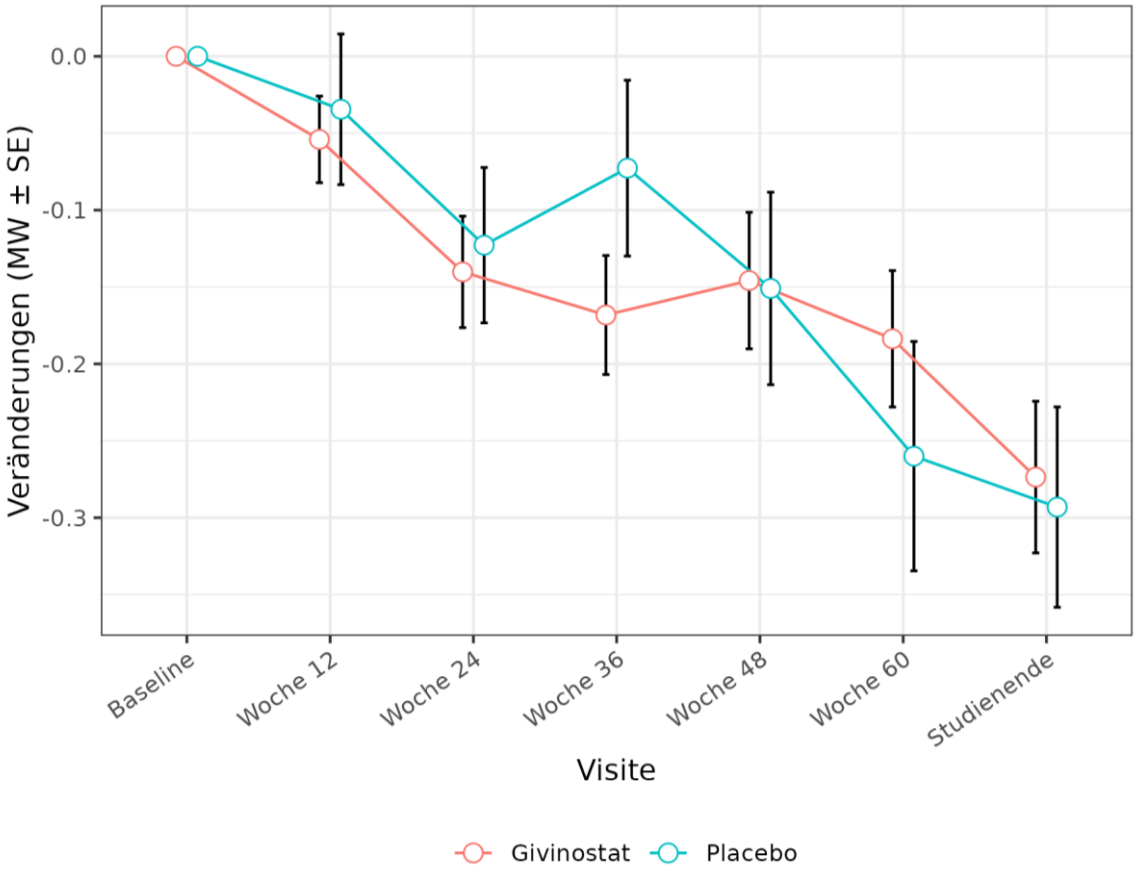
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

9.22.4. NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



10. Treppensteigen (4SC) ohne die Kovariaten Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT (Sensitivitätsanalysen)

10.1. Anteil der Patienten die sich im 4SC mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72)

10.1.1. Anteil der Patienten die sich im 4SC mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo	RR	OR	ARR
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern					
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	59/118 (50 %)	19/61 (31 %)	1,62 [1,107; 2,441] 0,0170	2,29 [1,195; 4,504] 0,0141	0,19 [0,041; 0,336] 0,0176
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	88/118 (75 %)	54/61 (89 %)	0,83 [0,713; 0,975] 0,0235	0,34 [0,123; 0,809] 0,0218	-0,14 [-0,252; -0,027] 0,0326

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

10.1.2. Anteil der Patienten die sich im 4SC mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo	RR	OR	ARR
Anteil Patienten die sich um 1/3 der SD (Sekunde) verändern					

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo	RR	OR	ARR
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	53/118 (45 %)	18/61 (30 %)	1,54 [1,022; 2,385] 0,0468	2,01 [1,042; 3,998] 0,0408	0,15 [0,009; 0,300] 0,0537
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	79/118 (67 %)	49/61 (80 %)	0,82 [0,681; 1,002] 0,0525	0,47 [0,214; 0,974] 0,0493	-0,13 [-0,265; -0,003] 0,0802

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

10.1.3. Anteil der Patienten die sich im 4SC mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Interaktionstest

Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Altersgruppe 1	
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	0,5672
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	0,5753
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	0,0663
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	0,8026
Startdosis	

Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	0,5977
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	0,4966
LTBP4-Genotyp	
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	0,6848
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	0,6778
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

10.1.4. Anteil der Patienten die sich im 4SC mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	18 (64 %)	5 (50 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,26 [0,667; 2,589] 0,5047	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	19 (68 %)	9 (90 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,75 [0,489; 1,169] 0,1984	
> 7 Jahre			
	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	41 (46 %)	14 (27 %)

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	RR [95 %-KI] p-Wert	1,61 [1,008; 2,671] 0,0564	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	69 (77 %)	45 (88 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,86 [0,730; 1,026] 0,0957	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	35 (54 %)	5 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,59 [1,342; 5,692] 0,0105	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	49 (75 %)	22 (92 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,83 [0,659; 1,053] 0,1230	
≥ Median			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	24 (45 %)	14 (38 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,18 [0,708; 2,004] 0,5381	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	39 (74 %)	32 (86 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,84 [0,674; 1,046] 0,1213	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	30 (55 %)	10 (37 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,45 [0,870; 2,545] 0,1727	

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	36 (65 %)	22 (81 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,77 [0,577; 1,043] 0,0916	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	29 (46 %)	9 (26 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,79 [1,009; 3,371] 0,0600	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	52 (83 %)	32 (94 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,88 [0,742; 1,036] 0,1231	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	11 (65 %)	6 (50 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,20 [0,609; 2,481] 0,6112	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	13 (76 %)	10 (83 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,90 [0,601; 1,358] 0,6157	
VTTT			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	14 (56 %)	3 (27 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,91 [1,085; 10,554] 0,0676	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	18 (72 %)	11 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,74 [0,566; 0,974] 0,0314	

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Andere			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden*	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	24 (42 %)	6 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,96 [0,908; 4,252] 0,0860	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	43 (75 %)	24 (86 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,87 [0,681; 1,113] 0,2625	
Fehlend			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	10 (53 %)	4 (40 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,10 [0,427; 3,113] 0,8493	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	14 (74 %)	9 (90 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,90 [0,585; 1,398] 0,6381	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

10.2. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)

10.2.1. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,42 [1,006; 2,039] 0,0530	1,93 [1,020; 3,732] 0,0459	0,15 [-0,003; 0,300] 0,0820
Ja (%) Nein (%)	62 (53 %) 56 (47 %)	23 (38 %) 38 (62 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

10.2.2. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,30 [0,882; 1,956] 0,1978	1,56 [0,816; 3,031] 0,1847	0,10 [-0,053; 0,246] 0,2618
Ja (%) Nein (%)	52 (44 %) 66 (56 %)	21 (34 %) 40 (66 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben. *Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."*					

10.2.3. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Interaktionstest

Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Altersgruppe 1	0,0760
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,8596
Startdosis	0,7587
LTBP4-Genotyp	0,5929
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

10.2.4. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)			
	Ereignisse, n (%)	21 (75 %)	3 (30 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,59 [1,266; 6,150] 0,0226	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	41 (46 %)	20 (39 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,13 [0,750; 1,723] 0,5780	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	38 (58 %)	10 (42 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,37 [0,857; 2,279] 0,2129	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	24 (45 %)	13 (35 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,35 [0,799; 2,354] 0,2747	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	29 (53 %)	10 (37 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,51 [0,892; 2,664] 0,1441	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	33 (52 %)	13 (38 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,31 [0,827; 2,157] 0,2640	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	9 (53 %)	7 (58 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,91 [0,443; 1,889] 0,7885	
VTTT	N	25	11

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)			
	Ereignisse, n (%)	15 (60 %)	5 (45 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,50 [0,706; 3,586] 0,3288	
Andere*	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	27 (47 %)	8 (29 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,66 [0,869; 3,164] 0,1254	
Fehlend	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	11 (58 %)	3 (30 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,51 [0,550; 4,882] 0,4554	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

10.3. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)

10.3.1. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Analyse

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)					

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,92 [0,786; 1,074] 0,2822	0,62 [0,258; 1,398] 0,2674	-0,06 [-0,176; 0,063] 0,4349
Ja (%) Nein (%)	92 (78 %) 26 (22 %)	51 (84 %) 10 (16 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

10.3.2. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,91 [0,755; 1,100] 0,3253	0,69 [0,322; 1,405] 0,3150	-0,06 [-0,192; 0,075] 0,4778
Ja (%) Nein (%)	84 (71 %) 34 (29 %)	47 (77 %) 14 (23 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."					

10.3.3. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Interaktionstest

Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Altersgruppe 1	0,9356
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,6286
Startdosis	0,2827
LTBP4-Genotyp	0,3547
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

10.3.4. Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	20 (71 %)	8 (80 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,90 [0,578; 1,434] 0,6423	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	72 (80 %)	43 (84 %)

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)			
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,94 [0,792; 1,108] 0,4384	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	51 (78 %)	21 (88 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,90 [0,714; 1,132] 0,3507	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	41 (77 %)	30 (81 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,94 [0,751; 1,173] 0,5721	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	38 (69 %)	22 (81 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,82 [0,618; 1,084] 0,1583	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	54 (86 %)	29 (85 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,98 [0,820; 1,170] 0,8051	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	14 (82 %)	10 (83 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,98 [0,680; 1,414] 0,9019	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	18 (72 %)	11 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,74 [0,566; 0,974] 0,0314	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	45 (79 %)	21 (75 %)

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)			
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,99 [0,765; 1,289] 0,9366	
Fehlend	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	15 (79 %)	9 (90 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,98 [0,669; 1,460] 0,9330	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

10.4. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72

10.4.1. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	3,58 (1,252)	3,60 (1,270)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	5,29 (5,162)	7,59 (10,116)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,09 [-0,309; 0,126] 0,4085
MW (SD)	-0,01 (0,734)	0,05 (0,666)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,064)	0,07 (0,089)	
95 %-KI	[-0,149; 0,104]	[-0,107; 0,246]	Hedges' g -0,13 [-0,440; 0,179]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,33 [-0,608; -0,049] 0,0215
MW (SD)	0,12 (0,818)	0,43 (1,018)	
LS MW (SE)	0,12 (0,082)	0,45 (0,115)	
95 %-KI	[-0,044; 0,281]	[0,220; 0,673]	Hedges' g -0,37 [-0,677; -0,054]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,27 [-0,611; 0,062] 0,1088
MW (SD)	0,28 (0,998)	0,57 (1,251)	
LS MW (SE)	0,28 (0,099)	0,56 (0,138)	
95 %-KI	[0,088; 0,480]	[0,286; 0,831]	Hedges' g -0,25 [-0,564; 0,056]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD -0,69 [-1,311; -0,070] 0,0294
MW (SD)	0,79 (1,587)	1,40 (2,792)	
LS MW (SE)	0,76 (0,183)	1,45 (0,254)	
95 %-KI	[0,400; 1,123]	[0,950; 1,953]	Hedges' g -0,35 [-0,659; -0,035]
Veränderung zu Woche 60			

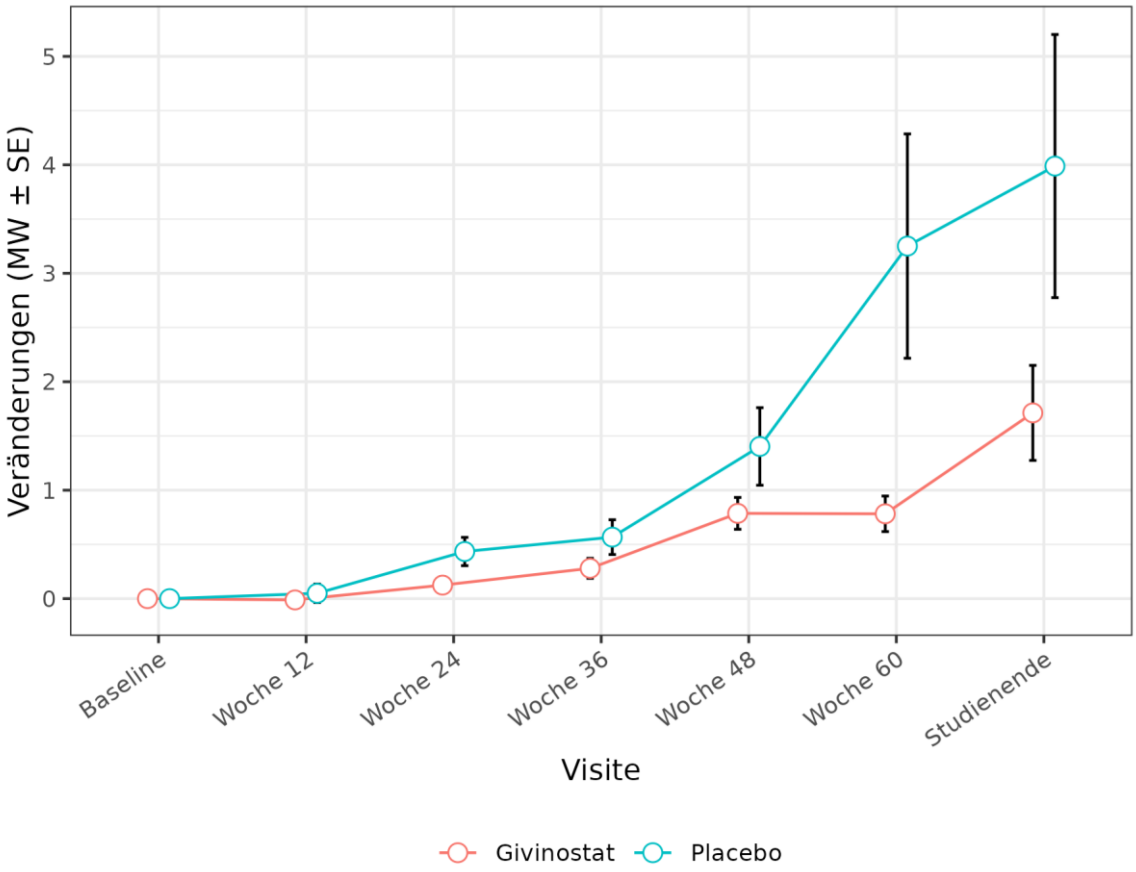
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -2,39 [-3,906; -0,879] 0,0021 Hedges' g -0,49 [-0,805; -0,178]
MW (SD)	0,78 (1,780)	3,25 (8,077)	
LS MW (SE)	0,81 (0,446)	3,20 (0,621)	
95 %-KI	[-0,072; 1,688]	[1,975; 4,427]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -2,11 [-4,130; -0,088] 0,0409 Hedges' g -0,32 [-0,636; -0,014]
MW (SD)	1,71 (4,759)	3,99 (9,476)	
LS MW (SE)	1,77 (0,595)	3,88 (0,830)	
95 %-KI	[0,595; 2,944]	[2,241; 5,516]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

10.4.2. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



10.4.3. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	3,58 (1,258)	3,60 (1,270)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	104/118 (88)	53/61 (87)	-
MW (SD)	4,86 (3,367)	5,43 (3,707)	
Veränderung zu Woche 12			

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD -0,06 [-0,619; 0,506] 0,8438
MW (SD)	-0,00 (0,713)	0,04 (0,636)	
LS MW (SE)	0,01 (0,167)	0,06 (0,232)	
95 %-KI	[-0,323; 0,334]	[-0,394; 0,517]	Hedges' g -0,03 [-0,349; 0,286]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD -0,32 [-0,890; 0,248] 0,2678
MW (SD)	0,08 (0,723)	0,42 (1,041)	
LS MW (SE)	0,07 (0,171)	0,39 (0,234)	
95 %-KI	[-0,269; 0,401]	[-0,072; 0,846]	Hedges' g -0,18 [-0,504; 0,141]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD -0,31 [-0,879; 0,268] 0,2956
MW (SD)	0,24 (0,930)	0,54 (1,298)	
LS MW (SE)	0,22 (0,170)	0,52 (0,237)	
95 %-KI	[-0,115; 0,553]	[0,059; 0,990]	Hedges' g -0,17 [-0,499; 0,153]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	52/61 (85)	LS MD -0,61 [-1,197; -0,015] 0,0445
MW (SD)	0,76 (1,654)	1,38 (2,965)	
LS MW (SE)	0,72 (0,177)	1,32 (0,242)	
95 %-KI	[0,367; 1,064]	[0,846; 1,797]	Hedges' g -0,35 [-0,686; -0,006]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	97/118 (82)	48/61 (79)	

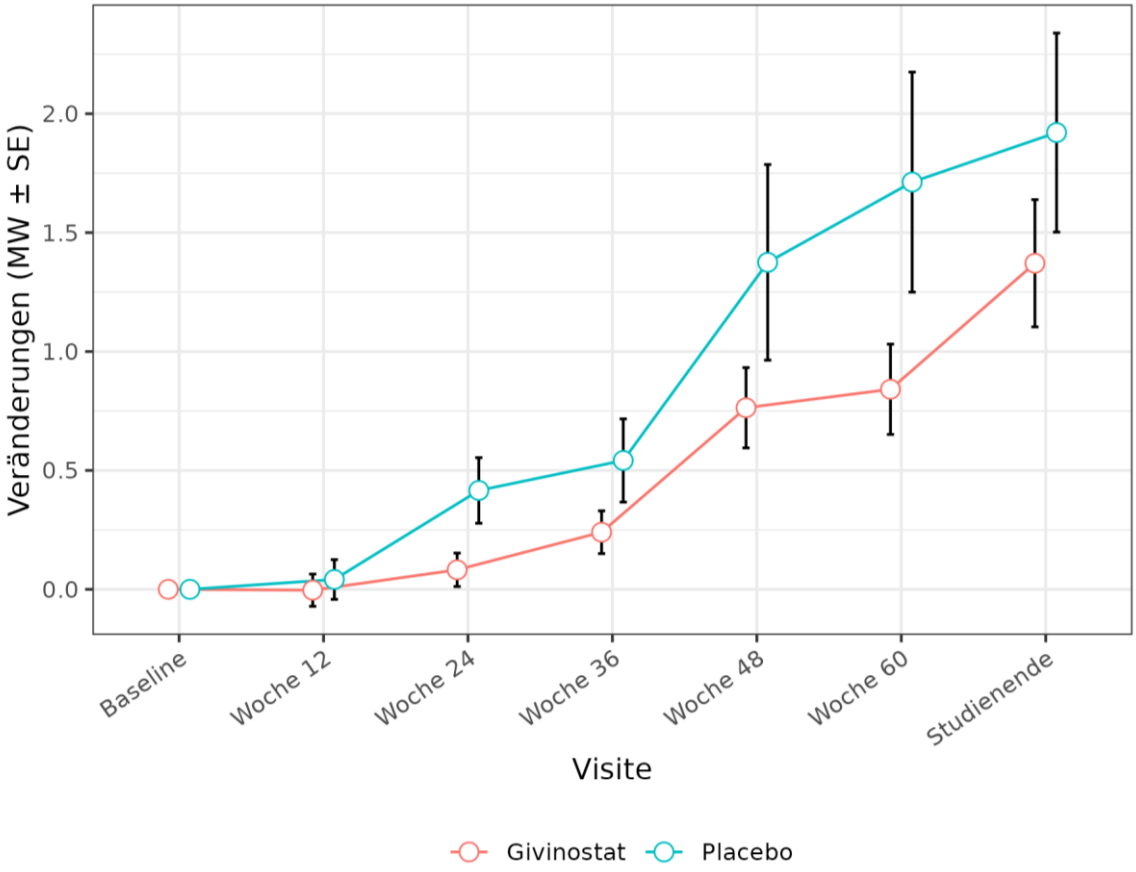
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	0,84 (1,869)	1,71 (3,205)	LS MD -0,87 [-1,474; -0,271] 0,0045 Hedges' g -0,50 [-0,851; -0,149]
LS MW (SE)	0,86 (0,177)	1,73 (0,250)	
95 %-KI	[0,511; 1,204]	[1,239; 2,221]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	104/118 (88)	53/61 (87)	LS MD -0,70 [-1,286; -0,124] 0,0175 Hedges' g -0,40 [-0,734; -0,067]
MW (SD)	1,37 (2,728)	1,92 (3,046)	
LS MW (SE)	1,41 (0,172)	2,11 (0,240)	
95 %-KI	[1,070; 1,745]	[1,640; 2,584]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

10.4.4. Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



10.5. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)

10.5.1. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)			
Baseline			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	-
MW (SD)	3,66 (1,268)	3,62 (1,343)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	-
MW (SD)	5,65 (5,696)	7,18 (9,958)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -0,03 [-0,321; 0,258] 0,8295 Hedges' g -0,04 [-0,414; 0,332]
MW (SD)	0,00 (0,806)	0,04 (0,731)	
LS MW (SE)	0,00 (0,081)	0,04 (0,121)	
95 %-KI	[-0,156; 0,166]	[-0,204; 0,277]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -0,35 [-0,702; -0,003] 0,0483 Hedges' g -0,38 [-0,754; -0,002]
MW (SD)	0,18 (0,805)	0,52 (1,157)	
LS MW (SE)	0,17 (0,098)	0,52 (0,147)	
95 %-KI	[-0,022; 0,367]	[0,234; 0,814]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -0,31 [-0,732; 0,117] 0,1537 Hedges' g -0,27 [-0,647; 0,103]
MW (SD)	0,29 (0,993)	0,58 (1,387)	
LS MW (SE)	0,29 (0,119)	0,59 (0,178)	
95 %-KI	[0,051; 0,523]	[0,242; 0,947]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	88/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -0,61 [-1,417; 0,199] 0,1384
MW (SD)	0,85 (1,677)	1,37 (3,137)	
LS MW (SE)	0,82 (0,228)	1,43 (0,338)	

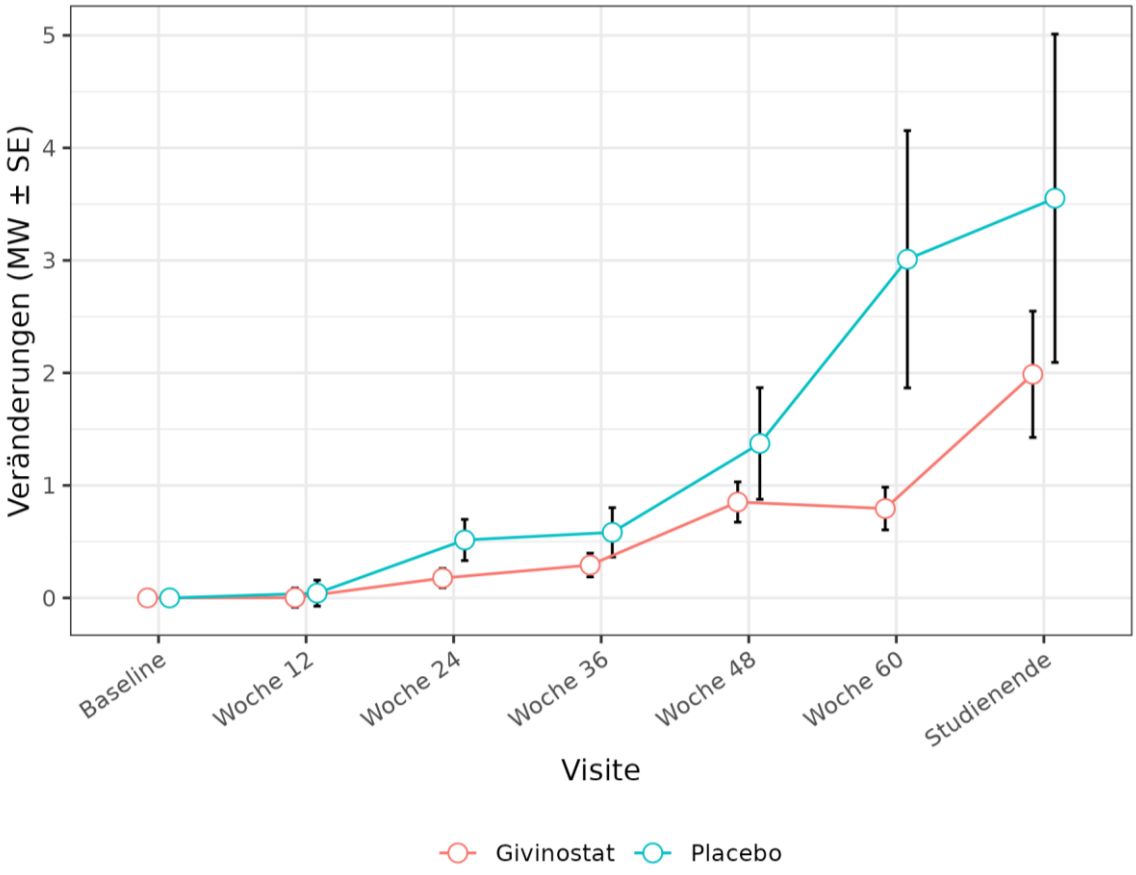
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[0,373; 1,276]	[0,764; 2,103]	Hedges' g -0,28 [-0,659; 0,092]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -2,29 [-3,881; -0,707] 0,0050
MW (SD)	0,79 (1,791)	3,01 (7,232)	
LS MW (SE)	0,77 (0,446)	3,06 (0,666)	
95 %-KI	[-0,112; 1,653]	[1,746; 4,381]	Hedges' g -0,54 [-0,921; -0,163]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -1,60 [-4,054; 0,853] 0,1990
MW (SD)	1,99 (5,294)	3,55 (9,229)	
LS MW (SE)	1,98 (0,689)	3,58 (1,029)	
95 %-KI	[0,612; 3,341]	[1,541; 5,614]	Hedges' g -0,24 [-0,619; 0,130]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

10.5.2. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



10.6. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)

10.6.1. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)			
Baseline			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	-
MW (SD)	3,60 (1,266)	3,66 (1,292)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	-
MW (SD)	5,37 (5,288)	7,88 (10,403)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -0,11 [-0,335; 0,122] 0,3572 Hedges' g -0,15 [-0,469; 0,169]
MW (SD)	-0,01 (0,747)	0,07 (0,676)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,067)	0,09 (0,094)	
95 %-KI	[-0,150; 0,115]	[-0,097; 0,275]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -0,33 [-0,618; -0,035] 0,0285 Hedges' g -0,36 [-0,680; -0,038]
MW (SD)	0,14 (0,831)	0,45 (1,025)	
LS MW (SE)	0,14 (0,086)	0,46 (0,120)	
95 %-KI	[-0,033; 0,305]	[0,225; 0,700]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -0,29 [-0,643; 0,064] 0,1082 Hedges' g -0,26 [-0,583; 0,058]
MW (SD)	0,30 (1,014)	0,60 (1,279)	
LS MW (SE)	0,30 (0,104)	0,59 (0,145)	
95 %-KI	[0,098; 0,508]	[0,305; 0,880]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	111/118 (94)	57/61 (93)	LS MD -0,67 [-1,322; -0,014] 0,0453
MW (SD)	0,83 (1,607)	1,43 (2,881)	
LS MW (SE)	0,80 (0,192)	1,47 (0,269)	

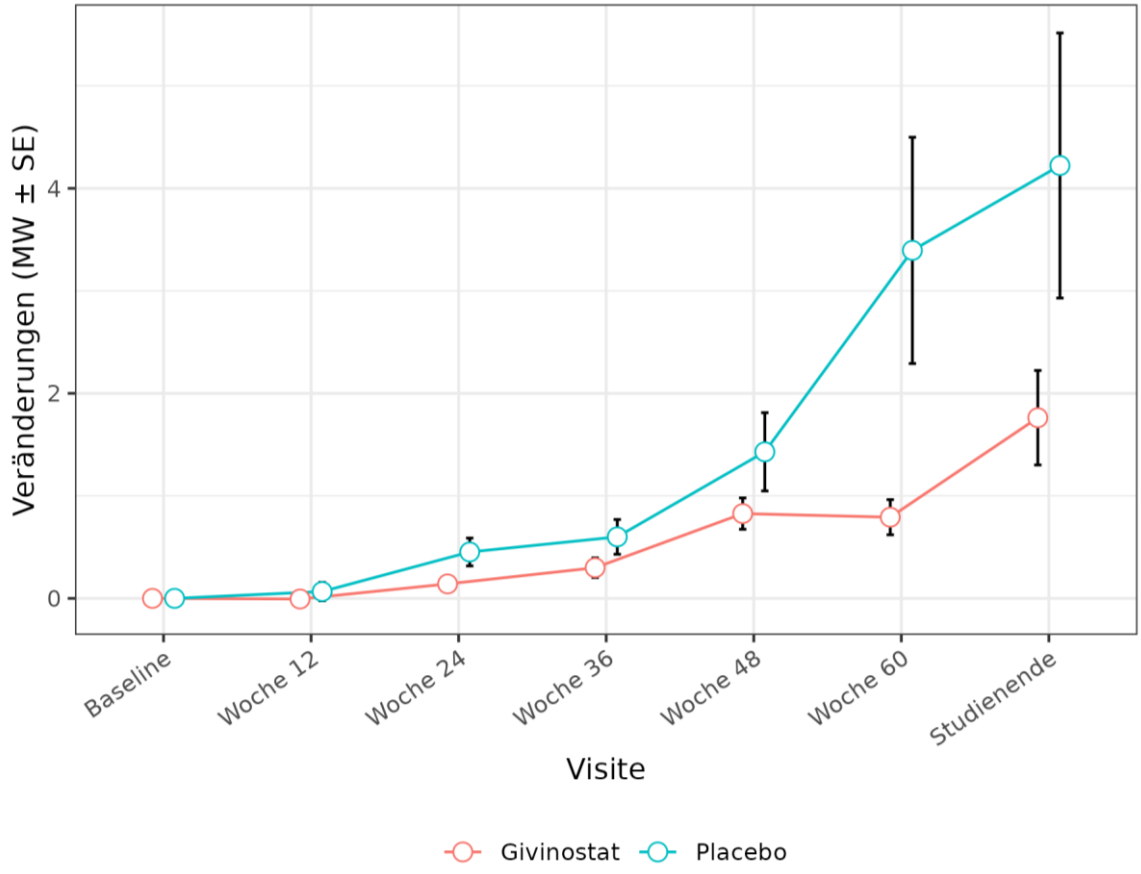
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[0,426; 1,184]	[0,942; 2,003]	Hedges' g -0,33 [-0,650; -0,007]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -2,54 [-4,143; -0,943] 0,0020
MW (SD)	0,79 (1,814)	3,39 (8,334)	
LS MW (SE)	0,81 (0,469)	3,35 (0,658)	
95 %-KI	[-0,114; 1,738]	[2,055; 4,655]	Hedges' g -0,51 [-0,833; -0,186]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -2,25 [-4,394; -0,115] 0,0390
MW (SD)	1,76 (4,878)	4,22 (9,761)	
LS MW (SE)	1,83 (0,627)	4,09 (0,881)	
95 %-KI	[0,594; 3,070]	[2,348; 5,825]	Hedges' g -0,34 [-0,659; -0,017]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

10.6.2. Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



10.7. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72

10.7.1. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,25 (0,409)	1,24 (0,408)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	1,05 (0,494)	0,93 (0,498)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,03 [-0,044; 0,107] 0,4139 Hedges' g 0,13 [-0,180; 0,438]
MW (SD)	0,02 (0,237)	-0,00 (0,257)	
LS MW (SE)	0,02 (0,022)	-0,01 (0,031)	
95 %-KI	[-0,019; 0,069]	[-0,068; 0,055]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,06 [-0,021; 0,145] 0,1432 Hedges' g 0,23 [-0,078; 0,542]
MW (SD)	-0,02 (0,273)	-0,07 (0,257)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,024)	-0,08 (0,034)	
95 %-KI	[-0,064; 0,033]	[-0,145; -0,010]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,08 [-0,002; 0,167] 0,0551 Hedges' g 0,30 [-0,006; 0,615]
MW (SD)	-0,04 (0,283)	-0,12 (0,258)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,025)	-0,12 (0,035)	
95 %-KI	[-0,086; 0,012]	[-0,188; -0,052]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,09 [-0,000; 0,187] 0,0502 Hedges' g 0,31 [0,000; 0,623]
MW (SD)	-0,15 (0,322)	-0,24 (0,326)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,028)	-0,24 (0,038)	
95 %-KI	[-0,206; -0,097]	[-0,320; -0,169]	

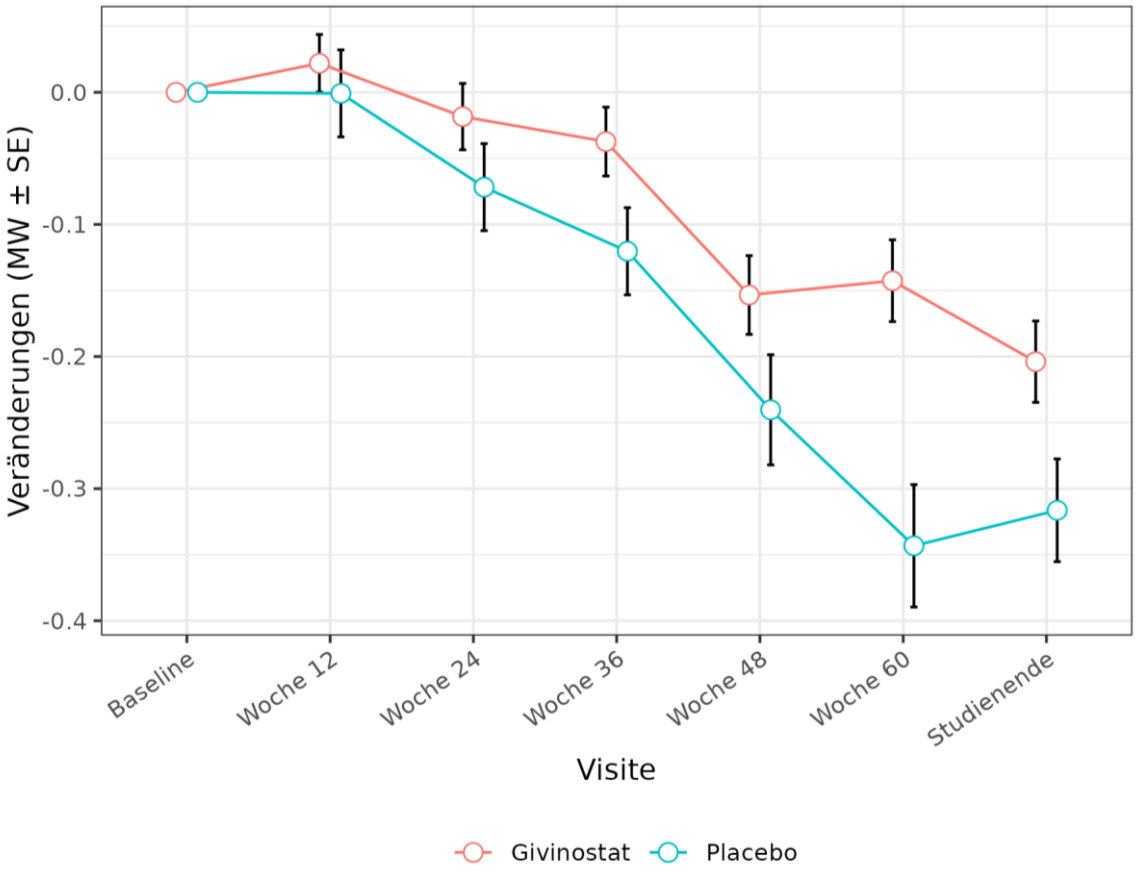
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,21 [0,105; 0,305] 0,0001
MW (SD)	-0,14 (0,336)	-0,34 (0,362)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,029)	-0,35 (0,041)	
95 %-KI	[-0,199; -0,083]	[-0,427; -0,265]	Hedges' g 0,64 [0,324; 0,956]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,11 [0,007; 0,208] 0,0361
MW (SD)	-0,20 (0,334)	-0,32 (0,304)	
LS MW (SE)	-0,21 (0,030)	-0,31 (0,041)	
95 %-KI	[-0,264; -0,147]	[-0,395; -0,232]	Hedges' g 0,33 [0,022; 0,644]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

10.7.2. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



10.7.3. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,25 (0,411)	1,24 (0,408)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	104/118 (88)	53/61 (87)	-
MW (SD)	1,09 (0,504)	0,99 (0,485)	
Veränderung zu Woche 12			

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD 0,02 [-0,068; 0,100] 0,7030 Hedges' g 0,06 [-0,256; 0,379]
MW (SD)	0,03 (0,230)	0,01 (0,226)	
LS MW (SE)	0,03 (0,025)	0,01 (0,035)	
95 %-KI	[-0,023; 0,075]	[-0,058; 0,078]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD 0,06 [-0,026; 0,143] 0,1744 Hedges' g 0,22 [-0,100; 0,546]
MW (SD)	0,00 (0,234)	-0,06 (0,251)	
LS MW (SE)	0,00 (0,025)	-0,06 (0,035)	
95 %-KI	[-0,047; 0,052]	[-0,124; 0,012]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,10 [0,011; 0,181] 0,0274 Hedges' g 0,37 [0,038; 0,694]
MW (SD)	-0,01 (0,246)	-0,10 (0,246)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,025)	-0,11 (0,035)	
95 %-KI	[-0,063; 0,036]	[-0,179; -0,040]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	52/61 (85)	LS MD 0,07 [-0,014; 0,160] 0,0995 Hedges' g 0,28 [-0,055; 0,623]
MW (SD)	-0,12 (0,278)	-0,19 (0,263)	
LS MW (SE)	-0,11 (0,026)	-0,18 (0,036)	
95 %-KI	[-0,160; -0,058]	[-0,252; -0,112]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	97/118 (82)	48/61 (79)	

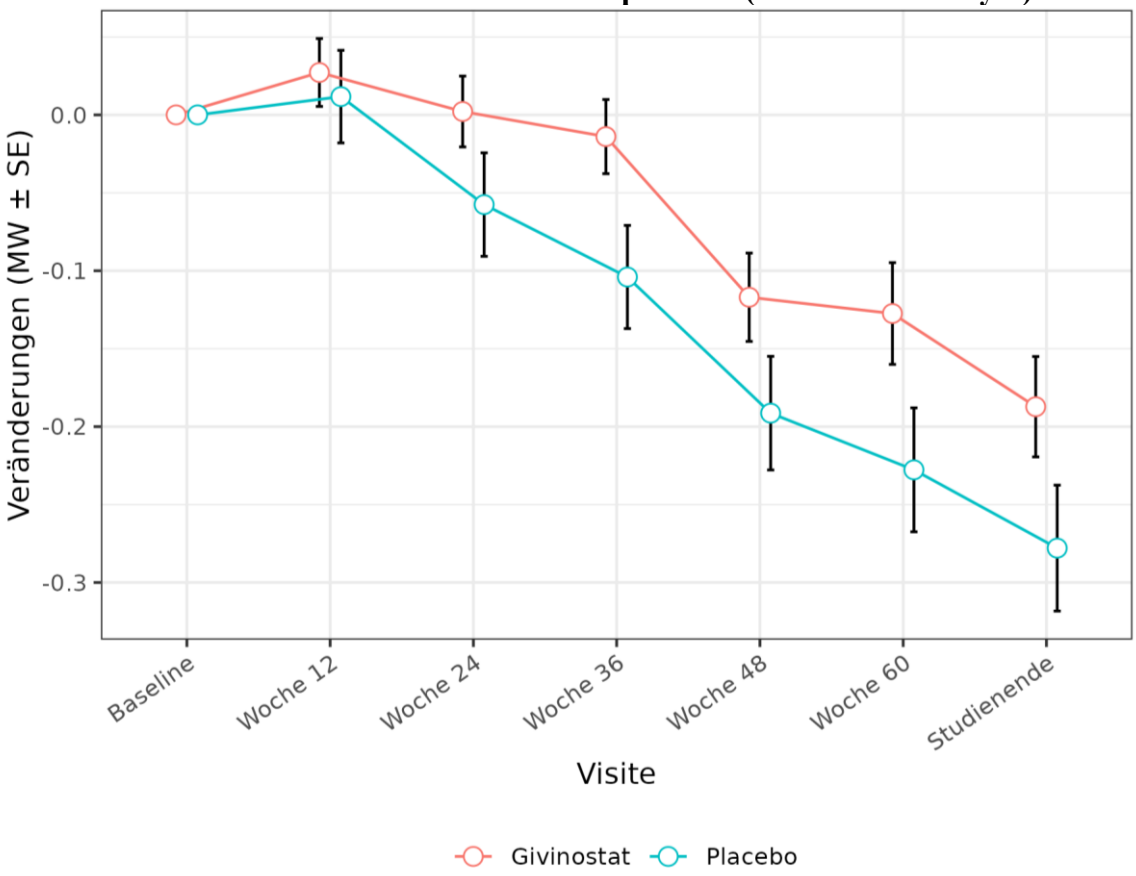
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	-0,13 (0,321)	-0,23 (0,275)	LS MD 0,11 [0,021; 0,198] 0,0149 Hedges' g 0,43 [0,079; 0,778]
LS MW (SE)	-0,13 (0,026)	-0,24 (0,037)	
95 %-KI	[-0,177; -0,075]	[-0,307; -0,164]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	104/118 (88)	53/61 (87)	LS MD 0,10 [0,013; 0,186] 0,0235 Hedges' g 0,38 [0,049; 0,716]
MW (SD)	-0,19 (0,328)	-0,28 (0,294)	
LS MW (SE)	-0,19 (0,025)	-0,29 (0,036)	
95 %-KI	[-0,241; -0,141]	[-0,360; -0,220]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

10.7.4. Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



11. Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF) ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT zu Baseline (Sensitivitätsanalysen)

11.1. Anteil der Patienten die sich im RFTF mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72)

11.1.1. Anteil der Patienten die sich im RFTF mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo	RR	OR	ARR
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern					
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden	14/118 (12 %)	5/61 (8 %)	1,59 [0,634; 4,610] 0,3532	1,70 [0,601; 5,647] 0,3415	0,04 [-0,054; 0,127] 0,6102
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	64/118 (54 %)	41/61 (67 %)	0,80 [0,620; 1,035] 0,0871	0,55 [0,276; 1,055] 0,0762	-0,13 [-0,278; 0,018] 0,1104

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

11.1.2. Anteil der Patienten die sich im RFTF mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo	RR	OR	ARR
Anteil Patienten die sich um 1/3 der SD (Sekunde) verändern					

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo	RR	OR	ARR
Verbesserung um mindestens 0.8 Sekunden	41/118 (35 %)	11/61 (18 %)	1,95 [1,130; 3,565] 0,0233	2,46 [1,183; 5,455] 0,0202	0,17 [0,038; 0,296] 0,0237
Verschlechterung um mindestens 0.8 Sekunden	82/118 (69 %)	50/61 (82 %)	0,86 [0,715; 1,032] 0,1036	0,52 [0,233; 1,093] 0,0950	-0,12 [-0,252; 0,003] 0,0765

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

11.1.3. Anteil der Patienten die sich im RFTF mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Interaktionstest

Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Altersgruppe 1	
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden	0,7358
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	0,4030
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden	0,8093
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	0,8804
Startdosis	

Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden	NB
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	0,8878
LTBP4-Genotyp	
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden	NB
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	0,1468
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

11.1.4. Anteil der Patienten die sich im RFTF mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	3 (11 %)	1 (10 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,07 [0,125; 9,151] 0,9542	
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	16 (57 %)	9 (90 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,63 [0,434; 0,930] 0,0195	
> 7 Jahre			
	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	11 (12 %)	4 (8 %)

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden	RR [95 %-KI] p-Wert	2,24 [0,781; 7,667] 0,1593	
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	48 (53 %)	32 (63 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,86 [0,633; 1,163] 0,3145	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	11 (17 %)	3 (12 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,35 [0,413; 4,440] 0,6297	
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	34 (52 %)	15 (62 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,84 [0,559; 1,304] 0,4333	
≥ Median			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	3 (6 %)	2 (5 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,05 [0,184; 5,961] 0,9624	
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	30 (57 %)	26 (70 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,79 [0,567; 1,099] 0,1621	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	5 (9 %)	2 (7 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,35 [0,284; 9,661] 0,7245	

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	31 (56 %)	18 (67 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,81 [0,555; 1,195] 0,2817	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	9 (14 %)	3 (9 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,76 [0,574; 6,908] 0,3592	
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	33 (52 %)	23 (68 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,77 [0,543; 1,109] 0,1604	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	4 (24 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,50 [0,382; 110,511] 0,1967	
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	11 (65 %)	7 (58 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,07 [0,573; 2,054] 0,8382	
VTTT			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	2 (8 %)	1 (9 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,88 [0,089; 8,719] 0,9201	
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	11 (44 %)	10 (91 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,48 [0,299; 0,782] 0,0031	

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Andere			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	8 (14 %)	3 (11 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,31 [0,376; 4,560] 0,6845	
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	32 (56 %)	18 (64 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,85 [0,577; 1,275] 0,4283	
Fehlend			
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	1 (10 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,18 [0,008; 4,131] 0,2896	
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	10 (53 %)	6 (60 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,88 [0,453; 1,700] 0,7112	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

11.2. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)

11.2.1. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,62 [1,107; 2,430] 0,0170	2,27 [1,189; 4,433] 0,0144	0,20 [0,050; 0,344] 0,0169
Ja (%) Nein (%)	60 (51 %) 58 (49 %)	19 (31 %) 42 (69 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

11.2.2. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,48 [0,961; 2,343] 0,0867	1,83 [0,941; 3,656] 0,0803	0,14 [-0,007; 0,280] 0,1017
Ja (%) Nein (%)	49 (42 %) 69 (58 %)	17 (28 %) 44 (72 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	118	61	RR	OR	ARR
"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben. *Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."*					

11.2.3. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Interaktionstest

Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Altersgruppe 1	0,3470
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,8478
Startdosis	0,5043
LTBP4-Genotyp	0,1191
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

11.2.4. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm	
	Givinostat	Placebo
Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)		
Altersgruppe 1		

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	12 (43 %)	4 (40 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,13 [0,471; 3,129] 0,7973	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	48 (53 %)	15 (29 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,83 [1,190; 2,910] 0,0087	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	37 (57 %)	9 (38 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,52 [0,922; 2,634] 0,1215	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	23 (43 %)	10 (27 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,58 [0,881; 2,984] 0,1410	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	27 (49 %)	7 (26 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,92 [1,027; 3,927] 0,0569	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	33 (52 %)	12 (35 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,49 [0,914; 2,513] 0,1254	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM*	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	7 (41 %)	4 (33 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,24 [0,463; 3,296] 0,6861	

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)			
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	14 (56 %)	2 (18 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,08 [0,839; 11,311] 0,0898	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	31 (54 %)	7 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,16 [1,184; 4,248] 0,0198	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	8 (42 %)	6 (60 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,70 [0,338; 1,457] 0,3477	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

11.3. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)

11.3.1. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,92 [0,796; 1,075] 0,3050	0,64 [0,262; 1,439] 0,2952	-0,06 [-0,180; 0,051] 0,3236
Ja (%) Nein (%)	93 (79 %) 25 (21 %)	52 (85 %) 9 (15 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

11.3.2. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,89 [0,740; 1,064] 0,1926	0,60 [0,271; 1,248] 0,1824	-0,09 [-0,220; 0,038] 0,2100
Ja (%) Nein (%)	84 (71 %) 34 (29 %)	49 (80 %) 12 (20 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben. *Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."*					

11.3.3. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Interaktionstest

Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Altersgruppe 1	0,2335
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,5063
Startdosis	0,7474
LTBP4-Genotyp	0,1379
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

11.3.4. Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	21 (75 %)	10 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,78 [0,604; 0,998] 0,0478	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	72 (80 %)	42 (82 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,97 [0,820; 1,157] 0,7525	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	53 (82 %)	20 (83 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,98 [0,782; 1,229] 0,8372	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	40 (75 %)	32 (86 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,88 [0,707; 1,087] 0,2304	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	42 (76 %)	23 (85 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,89 [0,699; 1,133] 0,3340	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	51 (81 %)	29 (85 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,93 [0,767; 1,138] 0,4896	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM	N	17	12

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)			
	Ereignisse, n (%)	15 (88 %)	9 (75 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,17 [0,807; 1,703] 0,4270	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	20 (80 %)	11 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,82 [0,653; 1,037] 0,0982	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	42 (74 %)	25 (89 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,77 [0,609; 0,988] 0,0408	
Fehlend	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	16 (84 %)	7 (70 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,17 [0,737; 1,884] 0,5236	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

11.4. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72

11.4.1. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	6,89 (7,429)	6,76 (7,310)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	15,78 (19,903)	20,09 (22,376)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,74 [-3,577; 2,102] 0,6089 Hedges' g -0,08 [-0,390; 0,228]
MW (SD)	1,05 (9,415)	1,86 (8,765)	
LS MW (SE)	1,07 (0,836)	1,81 (1,165)	
95 %-KI	[-0,576; 2,725]	[-0,488; 4,113]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,35 [-3,537; 2,844] 0,8306 Hedges' g -0,03 [-0,343; 0,275]
MW (SD)	1,66 (10,471)	2,27 (11,338)	
LS MW (SE)	1,75 (0,940)	2,09 (1,310)	
95 %-KI	[-0,107; 3,602]	[-0,490; 4,679]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -1,25 [-5,224; 2,730] 0,5368
MW (SD)	2,82 (11,638)	4,39 (15,667)	
LS MW (SE)	2,93 (1,171)	4,18 (1,632)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[0,621; 5,244]	[0,958; 7,401]	Hedges' g -0,10 [-0,407; 0,212]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD -2,72 [-8,036; 2,604] 0,3150
MW (SD)	5,91 (16,372)	9,04 (18,198)	
LS MW (SE)	6,05 (1,570)	8,77 (2,179)	
95 %-KI	[2,952; 9,150]	[4,465; 13,069]	Hedges' g -0,16 [-0,469; 0,151]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -1,44 [-7,260; 4,389] 0,6273
MW (SD)	7,58 (18,164)	9,63 (20,011)	
LS MW (SE)	7,79 (1,715)	9,23 (2,391)	
95 %-KI	[4,405; 11,176]	[4,507; 13,945]	Hedges' g -0,08 [-0,386; 0,233]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -3,73 [-9,721; 2,252] 0,2199
MW (SD)	8,89 (19,225)	13,33 (20,523)	
LS MW (SE)	9,13 (1,763)	12,87 (2,457)	
95 %-KI	[5,651; 12,611]	[8,016; 17,716]	Hedges' g -0,19 [-0,504; 0,116]

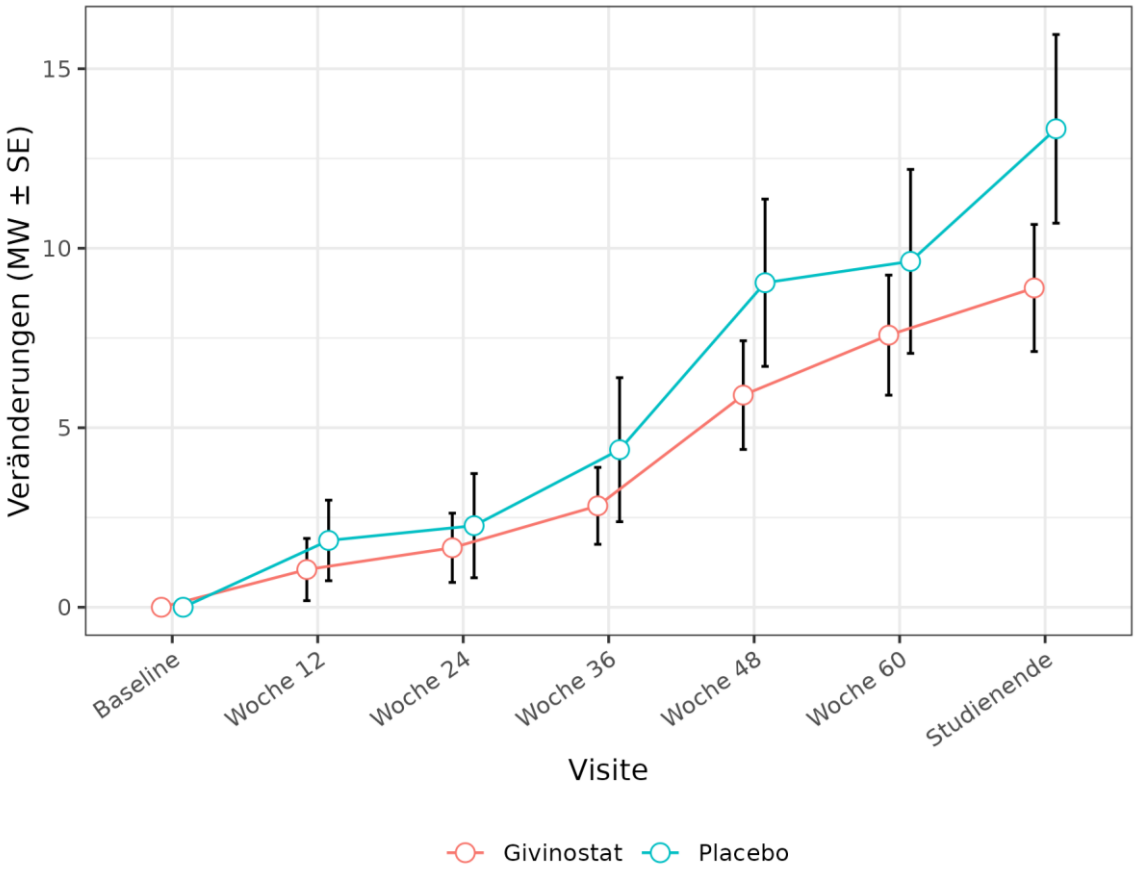
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

11.4.2. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72

Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



11.4.3. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	5,98 (2,419)	5,88 (2,248)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	85/118 (72)	44/61 (72)	-
MW (SD)	7,24 (4,406)	8,15 (4,317)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD -0,04 [-0,962; 0,891] 0,9396 Hedges' g -0,01 [-0,338; 0,313]
MW (SD)	0,37 (2,985)	0,22 (1,192)	
LS MW (SE)	0,31 (0,275)	0,35 (0,383)	
95 %-KI	[-0,227; 0,852]	[-0,404; 1,100]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	101/118 (86)	55/61 (90)	LS MD -1,11 [-2,042; -0,171] 0,0205 Hedges' g -0,39 [-0,721; -0,058]
MW (SD)	0,46 (1,777)	1,55 (3,061)	
LS MW (SE)	0,38 (0,281)	1,48 (0,383)	
95 %-KI	[-0,174; 0,930]	[0,732; 2,238]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	101/118 (86)	50/61 (82)	LS MD -0,35 [-1,312; 0,604] 0,4681 Hedges' g
MW (SD)	1,13 (2,988)	1,34 (2,341)	
LS MW (SE)	1,05 (0,281)	1,41 (0,397)	
95 %-KI	[0,502; 1,607]	[0,629; 2,189]	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
			-0,12 [-0,464; 0,214]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	84/118 (71)	43/61 (70)	LS MD -0,64 [-1,659; 0,369] 0,2123
MW (SD)	1,21 (2,809)	1,73 (2,770)	
LS MW (SE)	1,34 (0,300)	1,99 (0,419)	
95 %-KI	[0,755; 1,933]	[1,166; 2,811]	Hedges' g -0,23 [-0,602; 0,135]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	81/118 (69)	40/61 (66)	LS MD -1,31 [-2,341; -0,272] 0,0134
MW (SD)	1,35 (3,009)	2,58 (4,234)	
LS MW (SE)	1,54 (0,303)	2,85 (0,429)	
95 %-KI	[0,948; 2,140]	[2,007; 3,694]	Hedges' g -0,48 [-0,860; -0,093]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	85/118 (72)	44/61 (72)	LS MD -1,25 [-2,261; -0,249] 0,0146
MW (SD)	1,86 (3,251)	2,86 (3,499)	
LS MW (SE)	2,25 (0,298)	3,51 (0,415)	
95 %-KI	[1,669; 2,840]	[2,694; 4,324]	Hedges' g -0,45 [-0,822; -0,085]

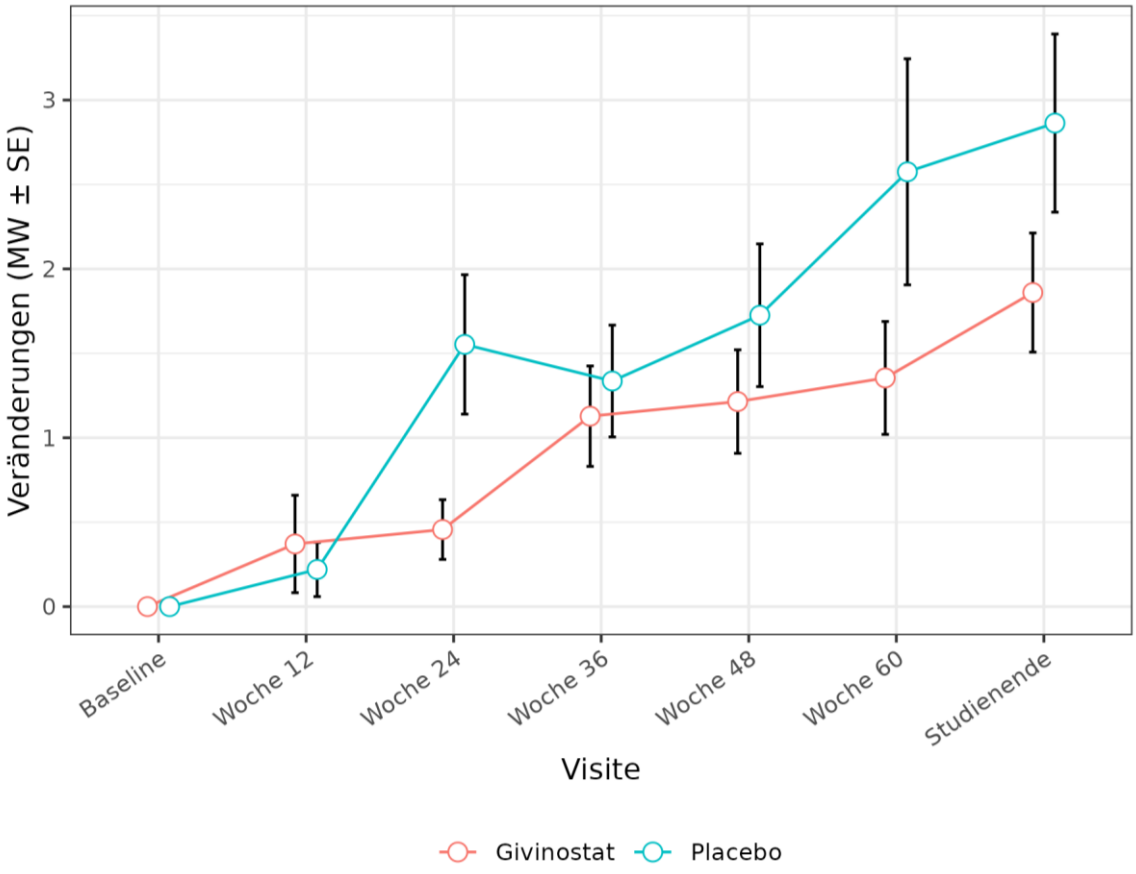
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

11.4.4. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



11.5. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)

11.5.1. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)			
Baseline			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	-
MW (SD)	7,33 (8,440)	5,67 (2,153)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	-
MW (SD)	17,22 (20,638)	18,62 (21,327)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -0,00 [-3,368; 3,362] 0,9986 Hedges' g -0,00 [-0,373; 0,373]
MW (SD)	0,91 (9,619)	1,58 (7,623)	
LS MW (SE)	1,12 (0,942)	1,12 (1,409)	
95 %-KI	[-0,746; 2,982]	[-1,668; 3,909]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -0,33 [-4,393; 3,733] 0,8726 Hedges' g -0,03 [-0,404; 0,343]
MW (SD)	2,10 (12,008)	3,11 (8,044)	
LS MW (SE)	2,31 (1,137)	2,64 (1,701)	
95 %-KI	[0,057; 4,557]	[-0,730; 6,003]	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -2,02 [-7,267; 3,230] 0,4480 Hedges' g -0,14 [-0,518; 0,229]
MW (SD)	3,50 (13,285)	6,27 (15,378)	
LS MW (SE)	3,73 (1,469)	5,75 (2,197)	
95 %-KI	[0,825; 6,639]	[1,401; 10,100]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	88/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -2,27 [-9,005; 4,468] 0,5063 Hedges' g -0,13 [-0,501; 0,247]
MW (SD)	6,54 (17,472)	9,35 (18,316)	
LS MW (SE)	6,71 (1,892)	8,98 (2,814)	
95 %-KI	[2,962; 10,453]	[3,404; 14,548]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -0,08 [-6,937; 6,787] 0,9827 Hedges' g -0,00 [-0,377; 0,369]
MW (SD)	8,09 (18,934)	8,91 (16,479)	
LS MW (SE)	8,32 (1,920)	8,40 (2,872)	
95 %-KI	[4,524; 12,124]	[2,713; 14,085]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	89/118 (75)	40/61 (66)	LS MD -2,18 [-9,786; 5,429] 0,5718 Hedges' g -0,11 [-0,481; 0,266]
MW (SD)	9,89 (20,141)	12,94 (20,085)	
LS MW (SE)	10,16 (2,128)	12,34 (3,184)	
95 %-KI	[5,944; 14,371]	[6,033; 18,640]	

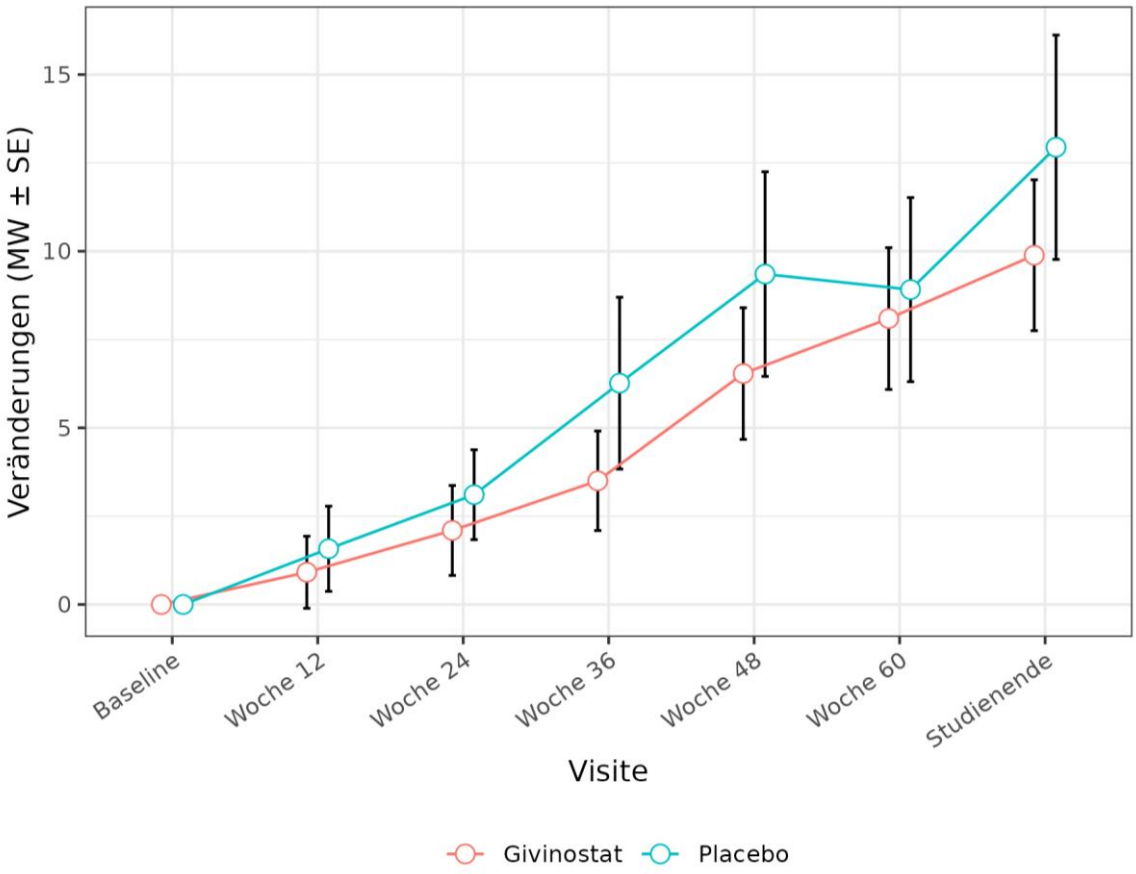
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

11.5.2. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



11.6. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)

11.6.1. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)			
Baseline			

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	-
MW (SD)	6,97 (7,616)	6,88 (7,536)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	-
MW (SD)	16,26 (20,316)	20,88 (22,879)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -0,69 [-3,703; 2,315] 0,6492 Hedges' g -0,07 [-0,393; 0,245]
MW (SD)	1,15 (9,656)	1,96 (9,061)	
LS MW (SE)	1,19 (0,882)	1,88 (1,238)	
95 %-KI	[-0,554; 2,928]	[-0,564; 4,327]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -0,30 [-3,676; 3,086] 0,8633 Hedges' g -0,03 [-0,347; 0,291]
MW (SD)	1,74 (10,735)	2,36 (11,725)	
LS MW (SE)	1,85 (0,991)	2,14 (1,391)	
95 %-KI	[-0,108; 3,805]	[-0,604; 4,891]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -1,42 [-5,625; 2,793] 0,5074 Hedges' g -0,11 [-0,427; 0,211]
MW (SD)	2,98 (11,927)	4,72 (16,161)	
LS MW (SE)	3,09 (1,233)	4,50 (1,732)	
95 %-KI	[0,652; 5,522]	[1,083; 7,923]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	111/118 (94)	57/61 (93)	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	6,21 (16,757)	9,62 (18,697)	LS MD -2,94 [-8,556; 2,685] 0,3039
LS MW (SE)	6,37 (1,651)	9,31 (2,308)	
95 %-KI	[3,111; 9,631]	[4,747; 13,865]	Hedges' g -0,17 [-0,488; 0,152]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -1,60 [-7,755; 4,549] 0,6075
MW (SD)	7,93 (18,578)	10,24 (20,575)	
LS MW (SE)	8,17 (1,803)	9,77 (2,531)	
95 %-KI	[4,607; 11,727]	[4,771; 14,769]	Hedges' g -0,08 [-0,403; 0,235]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -3,79 [-10,100; 2,523] 0,2376
MW (SD)	9,30 (19,653)	14,00 (21,034)	
LS MW (SE)	9,61 (1,849)	13,40 (2,597)	
95 %-KI	[5,955; 13,259]	[8,267; 18,524]	Hedges' g -0,19 [-0,512; 0,127]

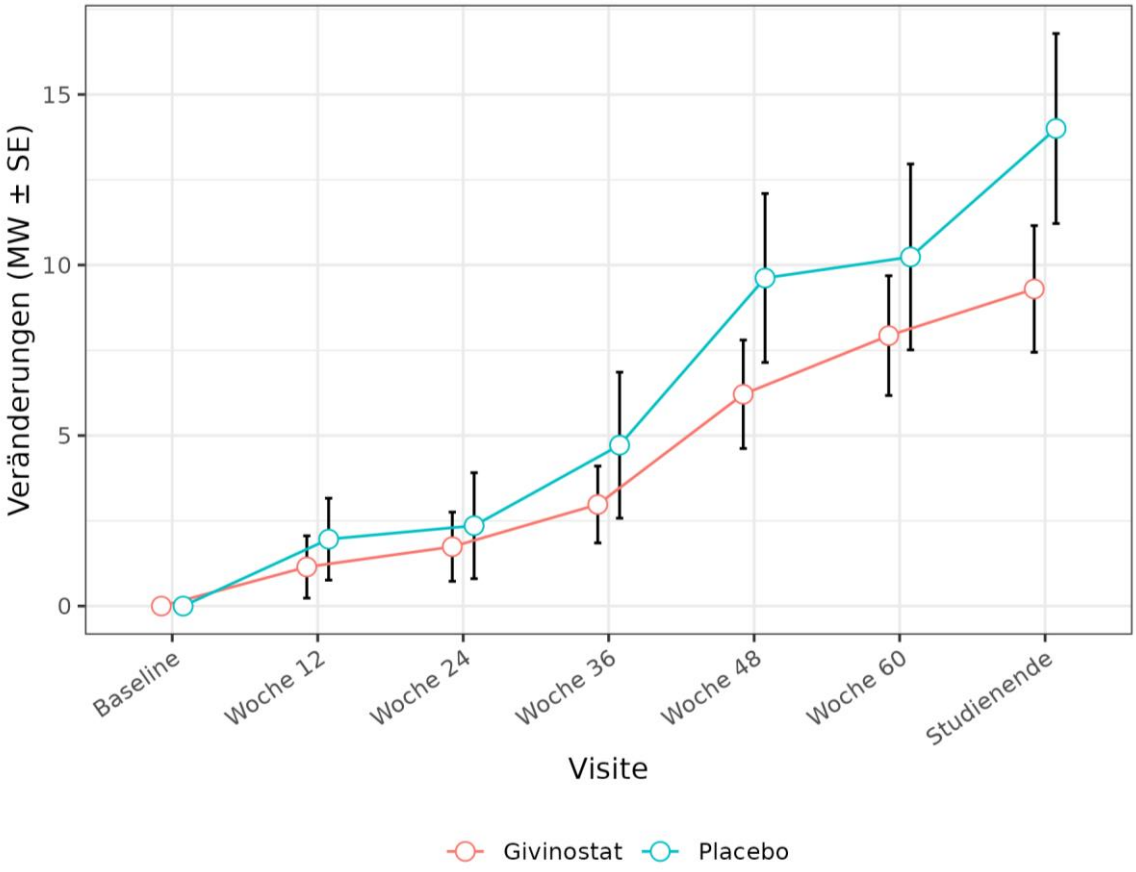
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

11.6.2. Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



11.7. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72

11.7.1. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	0,19 (0,071)	0,19 (0,067)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	0,15 (0,088)	0,12 (0,079)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,00 [-0,010; 0,018] 0,5776 Hedges' g 0,09 [-0,221; 0,397]
MW (SD)	-0,00 (0,045)	-0,00 (0,043)	
LS MW (SE)	-0,00 (0,004)	-0,00 (0,006)	
95 %-KI	[-0,008; 0,008]	[-0,016; 0,007]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,02 [0,001; 0,035] 0,0412 Hedges' g 0,32 [0,013; 0,635]
MW (SD)	-0,01 (0,055)	-0,03 (0,058)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,005)	-0,03 (0,007)	
95 %-KI	[-0,017; 0,003]	[-0,039; -0,011]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,01 [-0,012; 0,023]
MW (SD)	-0,02 (0,058)	-0,03 (0,055)	

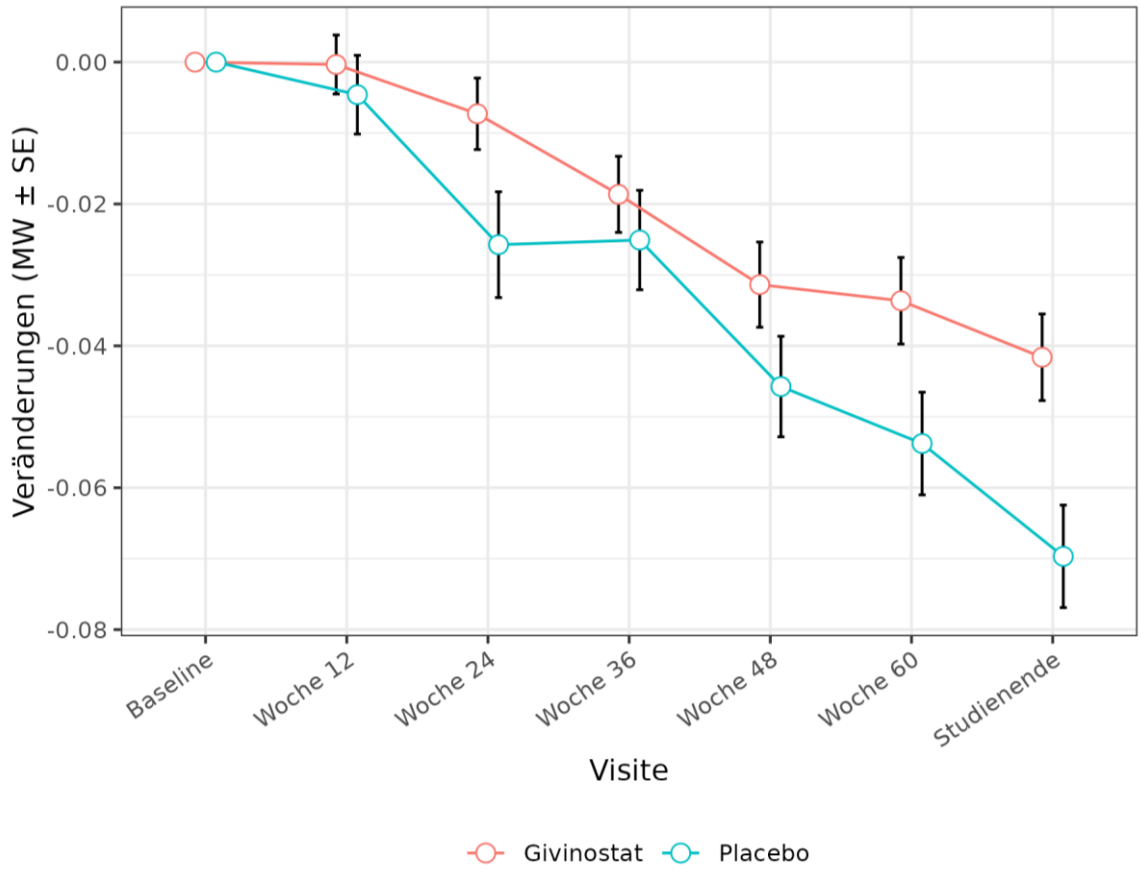
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-0,02 (0,005)	-0,02 (0,007)	0,5264
95 %-KI	[-0,029; -0,009]	[-0,038; -0,011]	Hedges' g 0,10 [-0,209; 0,409]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,01 [-0,006; 0,031] 0,1839
MW (SD)	-0,03 (0,065)	-0,05 (0,055)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,006)	-0,04 (0,008)	
95 %-KI	[-0,043; -0,021]	[-0,060; -0,029]	Hedges' g 0,21 [-0,100; 0,521]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,02 [-0,001; 0,038] 0,0602
MW (SD)	-0,03 (0,066)	-0,05 (0,057)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,006)	-0,05 (0,008)	
95 %-KI	[-0,045; -0,023]	[-0,068; -0,037]	Hedges' g 0,30 [-0,013; 0,609]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,03 [0,007; 0,046] 0,0077
MW (SD)	-0,04 (0,066)	-0,07 (0,056)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,006)	-0,07 (0,008)	
95 %-KI	[-0,053; -0,031]	[-0,084; -0,053]	Hedges' g 0,42 [0,112; 0,737]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

11.7.2. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



11.7.3. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	0,19 (0,068)	0,19 (0,063)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	85/118 (72)	44/61 (72)	-
MW (SD)	0,18 (0,077)	0,15 (0,066)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,00 [-0,013; 0,018] 0,7790
MW (SD)	-0,00 (0,042)	-0,00 (0,042)	
LS MW (SE)	0,00 (0,005)	-0,00 (0,007)	
95 %-KI	[-0,009; 0,010]	[-0,014; 0,011]	Hedges' g 0,05 [-0,279; 0,372]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	101/118 (86)	55/61 (90)	LS MD 0,02 [0,003; 0,034] 0,0220
MW (SD)	-0,00 (0,045)	-0,02 (0,054)	
LS MW (SE)	-0,00 (0,005)	-0,02 (0,007)	
95 %-KI	[-0,013; 0,006]	[-0,035; -0,009]	Hedges' g 0,39 [0,055; 0,717]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	101/118 (86)	50/61 (82)	LS MD 0,01 [-0,005; 0,027] 0,1949
MW (SD)	-0,01 (0,049)	-0,02 (0,045)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,005)	-0,02 (0,007)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-0,021; -0,002]	[-0,035; -0,009]	Hedges' g 0,22 [-0,117; 0,563]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	84/118 (71)	43/61 (70)	LS MD 0,01 [-0,002; 0,032] 0,0830 Hedges' g 0,32 [-0,045; 0,694]
MW (SD)	-0,02 (0,048)	-0,03 (0,044)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,005)	-0,03 (0,007)	
95 %-KI	[-0,029; -0,010]	[-0,048; -0,021]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	81/118 (69)	40/61 (66)	LS MD 0,02 [0,002; 0,036] 0,0273 Hedges' g 0,42 [0,042; 0,807]
MW (SD)	-0,02 (0,054)	-0,04 (0,053)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,005)	-0,04 (0,007)	
95 %-KI	[-0,033; -0,014]	[-0,057; -0,029]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	85/118 (72)	44/61 (72)	LS MD 0,03 [0,011; 0,044] 0,0014 Hedges' g 0,60 [0,225; 0,968]
MW (SD)	-0,03 (0,057)	-0,06 (0,052)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,005)	-0,06 (0,007)	
95 %-KI	[-0,044; -0,024]	[-0,075; -0,048]	

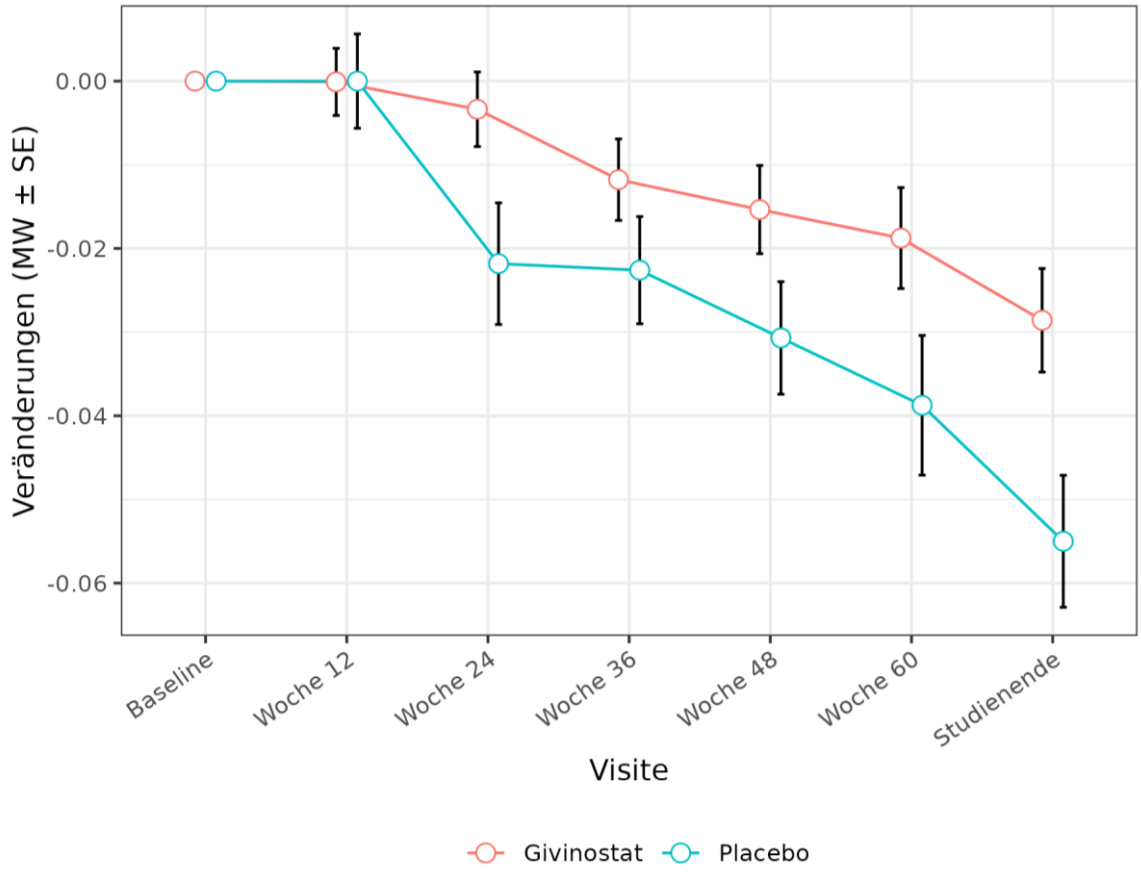
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

11.7.4. Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



12. Gehfähigkeit mittels 10 MWT ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF) und die Gehfähigkeit mittels 6MWT zu Baseline (Sensitivitätsanalysen)

12.1. Anteil der Patienten die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72)

12.1.1. Anteil der Patienten die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo	RR	OR	ARR
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern					
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	59/118 (50 %)	16/61 (26 %)	1,92 [1,272; 3,013] 0,0032	2,87 [1,478; 5,804] 0,0024	0,24 [0,095; 0,380] 0,0024
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	82/118 (69 %)	57/61 (93 %)	0,74 [0,633; 0,876] 0,0005	0,15 [0,043; 0,416] 0,0009	-0,24 [-0,343; -0,136] 0,0001

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

12.1.2. Anteil der Patienten die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo	RR	OR	ARR
Anteil Patienten die sich um 1/3 der SD (Sekunde) verändern					

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo	RR	OR	ARR
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	51/118 (43 %)	16/61 (26 %)	1,65 [1,065; 2,641] 0,0318	2,16 [1,107; 4,382] 0,0271	0,17 [0,028; 0,312] 0,0339
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	75/118 (64 %)	52/61 (85 %)	0,75 [0,618; 0,911] 0,0041	0,30 [0,128; 0,653] 0,0037	-0,22 [-0,341; -0,093] 0,0029

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

12.1.3. Anteil der Patienten die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Interaktionstest

Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Altersgruppe 1	
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	0,3014
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	0,8090
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	0,9822
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	0,4415
Startdosis	

Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	0,9159
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	0,4650
LTBP4-Genotyp	
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	0,3071
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	0,2111
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

12.1.4. Anteil der Patienten die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verändern (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	18 (64 %)	5 (50 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,27 [0,673; 2,627] 0,4860	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	20 (71 %)	10 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,74 [0,567; 0,968] 0,0275	
> 7 Jahre			
	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	41 (46 %)	11 (22 %)

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	RR [95 %-KI] p-Wert	2,08 [1,240; 3,687] 0,0090	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	62 (69 %)	47 (92 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,76 [0,632; 0,918] 0,0048	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	31 (48 %)	6 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,95 [1,020; 4,166] 0,0627	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	47 (72 %)	22 (92 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,80 [0,625; 1,026] 0,0779	
≥ Median			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	28 (53 %)	10 (27 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,92 [1,115; 3,473] 0,0260	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	35 (66 %)	35 (95 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,70 [0,553; 0,874] 0,0025	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	28 (51 %)	7 (26 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,91 [1,034; 3,850] 0,0545	

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	36 (65 %)	25 (93 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,70 [0,535; 0,916] 0,0107	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	31 (49 %)	9 (26 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,85 [1,052; 3,468] 0,0445	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	46 (73 %)	32 (94 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,78 [0,631; 0,954] 0,0177	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	9 (53 %)	4 (33 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,54 [0,615; 4,339] 0,3849	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	15 (88 %)	10 (83 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,03 [0,751; 1,433] 0,8394	
VTTT			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	10 (40 %)	4 (36 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,10 [0,440; 2,753] 0,8494	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	17 (68 %)	11 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,70 [0,524; 0,941] 0,0179	

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verändern			
Andere			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden*	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	27 (47 %)	4 (14 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,32 [1,285; 8,554] 0,0131	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	40 (70 %)	27 (96 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,73 [0,577; 0,933] 0,0129	
Fehlend			
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	13 (68 %)	4 (40 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,66 [0,759; 4,025] 0,2368	
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	10 (53 %)	9 (90 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,59 [0,320; 1,095] 0,1059	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

12.2. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72)

12.2.1. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72): Analyse

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,72 [1,073; 2,886] 0,0317	2,20 [1,108; 4,563] 0,0282	0,17 [0,031; 0,306] 0,0303
Ja (%) Nein (%)	47 (40 %) 71 (60 %)	14 (23 %) 47 (77 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					
"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.					
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."					

12.2.2. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,52 [0,930; 2,589] 0,1097	1,81 [0,904; 3,775] 0,1018	0,13 [-0,010; 0,263] 0,0916
Ja (%) Nein (%)	42 (36 %) 76 (64 %)	14 (23 %) 47 (77 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	118	61	RR	OR	ARR
"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben. *Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."*					

12.2.3. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72): Interaktionstest

Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72): Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Altersgruppe 1	0,3198
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,5372
Startdosis	0,6981
LTBP4-Genotyp	0,5051
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

12.2.4. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse		Behandlungsarm	
		Givinostat	Placebo
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72)			
	Ereignisse, n (%)	14 (50 %)	5 (50 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,02 [0,482; 2,355] 0,9687	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	28 (31 %)	9 (18 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,76 [0,904; 3,438] 0,0959	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	18 (28 %)	5 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,33 [0,555; 3,183] 0,5338	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	24 (45 %)	9 (24 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,86 [1,015; 3,601] 0,0569	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	20 (36 %)	7 (26 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,37 [0,683; 2,999] 0,3992	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	22 (35 %)	7 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,67 [0,829; 3,692] 0,1762	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	5 (29 %)	3 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,21 [0,335; 5,095] 0,7753	
VTTT*	N	25	11

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72)			
	Ereignisse, n (%)	8 (32 %)	4 (36 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,88 [0,334; 2,318] 0,8079	
Andere*	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	19 (33 %)	4 (14 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,33 [0,877; 6,209] 0,0894	
Fehlend	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	10 (53 %)	3 (30 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,84 [0,664; 6,122] 0,2821	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

12.3. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72)

12.3.1. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72): Analyse

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72)					

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,74 [0,607; 0,909] 0,0042	0,31 [0,136; 0,662] 0,0036	-0,22 [-0,345; -0,090] 0,0034
Ja (%) Nein (%)	73 (62 %) 45 (38 %)	51 (84 %) 10 (16 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

12.3.2. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,73 [0,582; 0,925] 0,0091	0,38 [0,182; 0,755] 0,0072	-0,21 [-0,350; -0,073] 0,0057
Ja (%) Nein (%)	66 (56 %) 52 (44 %)	47 (77 %) 14 (23 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."					

12.3.3. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72): Interaktionstest

Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72): Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Altersgruppe 1	0,9774
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,1698
Startdosis	0,1872
LTBP4-Genotyp	0,4479
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

12.3.4. Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	17 (61 %)	8 (80 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,73 [0,435; 1,256] 0,2452	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	56 (62 %)	43 (84 %)

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72)			
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,76 [0,604; 0,947] 0,0156	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	45 (69 %)	20 (83 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,84 [0,634; 1,117] 0,2219	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	28 (53 %)	31 (84 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,63 [0,459; 0,854] 0,0040	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	29 (53 %)	22 (81 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,63 [0,444; 0,903] 0,0130	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	44 (70 %)	29 (85 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,81 [0,639; 1,036] 0,0943	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	12 (71 %)	8 (67 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,04 [0,609; 1,807] 0,8899	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	17 (68 %)	11 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,70 [0,524; 0,941] 0,0179	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	33 (58 %)	25 (89 %)

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72)			
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,65 [0,478; 0,893] 0,0087	
Fehlend	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	11 (58 %)	7 (70 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,85 [0,435; 1,683] 0,6303	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

12.4. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72

12.4.1. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	5,56 (1,337)	5,30 (1,031)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	6,96 (5,784)	8,66 (9,895)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,30 [-0,556; -0,041] 0,0232 Hedges' g -0,36 [-0,674; -0,051]
MW (SD)	-0,19 (0,950)	0,16 (0,644)	
LS MW (SE)	-0,17 (0,075)	0,12 (0,105)	
95 %-KI	[-0,324; -0,026]	[-0,084; 0,332]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,26 [-0,562; 0,047] 0,0974 Hedges' g -0,26 [-0,574; 0,047]
MW (SD)	0,09 (1,081)	0,41 (0,744)	
LS MW (SE)	0,11 (0,089)	0,37 (0,125)	
95 %-KI	[-0,063; 0,290]	[0,124; 0,617]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,43 [-0,742; -0,124] 0,0063 Hedges' g -0,44 [-0,750; -0,125]
MW (SD)	0,16 (0,980)	0,67 (1,074)	
LS MW (SE)	0,19 (0,091)	0,62 (0,127)	
95 %-KI	[0,007; 0,365]	[0,370; 0,870]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD -0,37 [-0,814; 0,073] 0,1013 Hedges' g -0,26 [-0,572; 0,050]
MW (SD)	0,48 (1,503)	0,95 (1,245)	
LS MW (SE)	0,51 (0,130)	0,88 (0,181)	
95 %-KI	[0,256; 0,770]	[0,525; 1,241]	

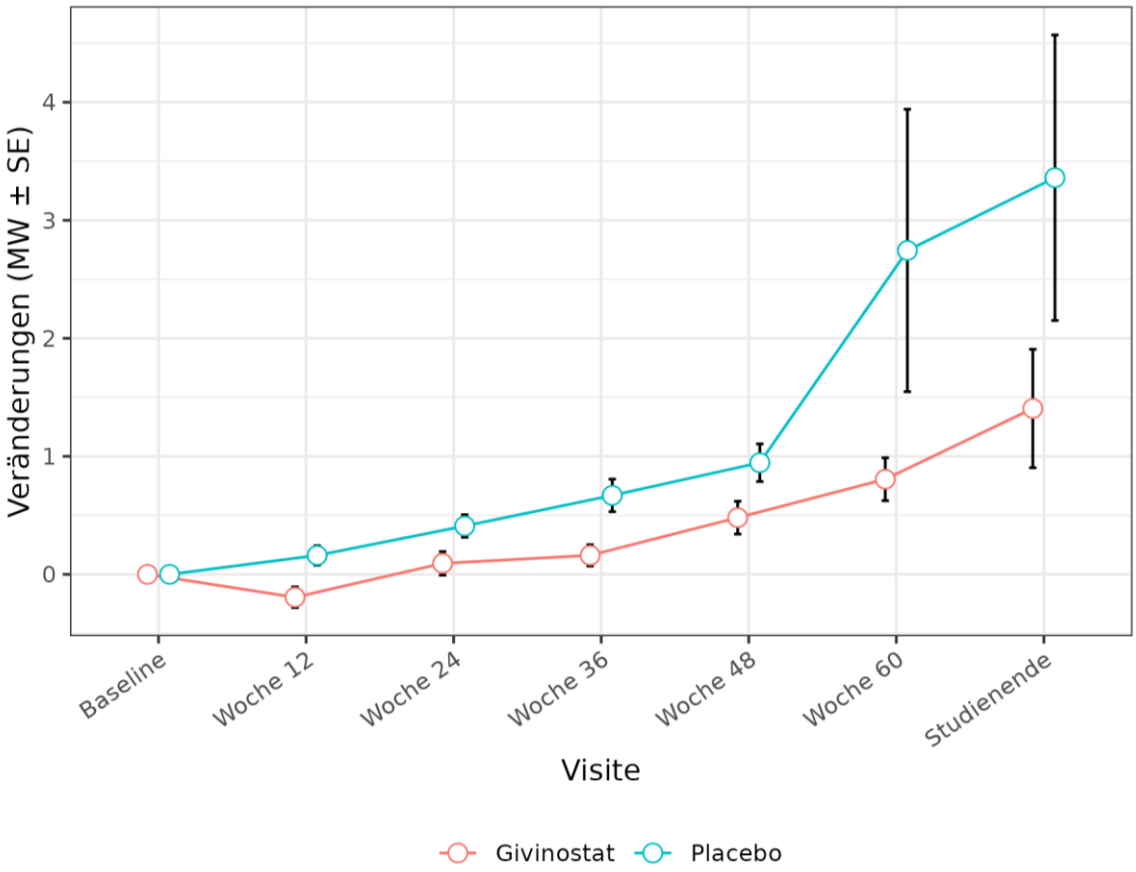
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -1,99 [-3,760; -0,214] 0,0283 Hedges' g -0,35 [-0,661; -0,039]
MW (SD)	0,81 (1,974)	2,74 (9,346)	
LS MW (SE)	0,79 (0,520)	2,78 (0,726)	
95 %-KI	[-0,237; 1,816]	[1,343; 4,210]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -2,04 [-4,215; 0,129] 0,0650 Hedges' g -0,29 [-0,604; 0,017]
MW (SD)	1,41 (5,453)	3,36 (9,448)	
LS MW (SE)	1,38 (0,637)	3,42 (0,889)	
95 %-KI	[0,118; 2,632]	[1,663; 5,174]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

12.4.2. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



12.4.3. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	5,54 (1,330)	5,30 (1,031)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	104/118 (88)	55/61 (90)	-
MW (SD)	6,45 (3,207)	6,95 (2,931)	
Veränderung zu Woche 12			

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
n/N (%)	110/118 (93)	58/61 (95)	LS MD -0,29 [-0,767; 0,185] 0,2304 Hedges' g -0,19 [-0,514; 0,124]
MW (SD)	-0,15 (0,904)	0,15 (0,644)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,142)	0,14 (0,196)	
95 %-KI	[-0,428; 0,128]	[-0,244; 0,525]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD -0,28 [-0,760; 0,200] 0,2524 Hedges' g -0,19 [-0,511; 0,134]
MW (SD)	0,14 (1,037)	0,40 (0,756)	
LS MW (SE)	0,11 (0,143)	0,39 (0,197)	
95 %-KI	[-0,175; 0,388]	[-0,000; 0,774]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD -0,49 [-0,969; -0,002] 0,0490 Hedges' g -0,33 [-0,654; 0,000]
MW (SD)	0,19 (0,933)	0,67 (1,127)	
LS MW (SE)	0,16 (0,143)	0,65 (0,199)	
95 %-KI	[-0,119; 0,443]	[0,256; 1,040]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD -0,43 [-0,926; 0,062] 0,0864 Hedges' g -0,29 [-0,632; 0,042]
MW (SD)	0,43 (1,437)	0,98 (1,303)	
LS MW (SE)	0,48 (0,148)	0,92 (0,202)	
95 %-KI	[0,193; 0,776]	[0,520; 1,313]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	48/61 (79)	

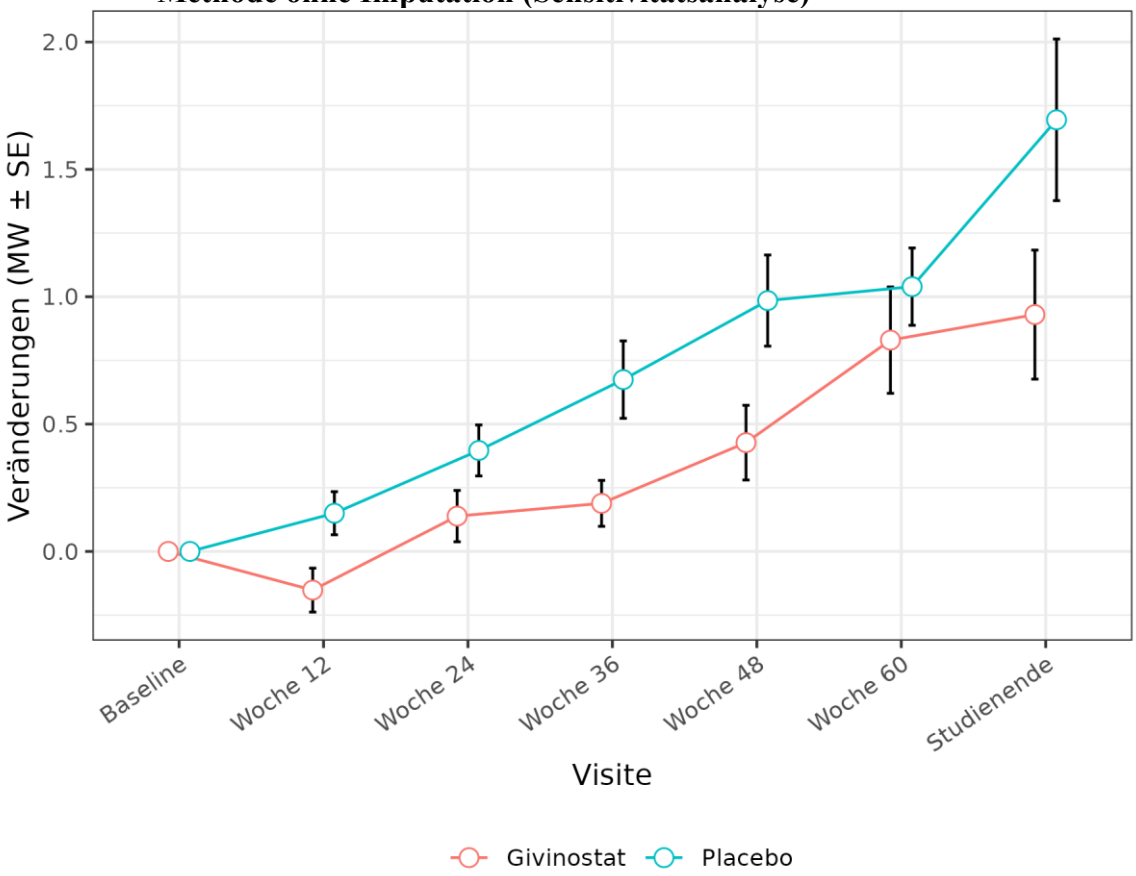
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	0,83 (2,067)	1,04 (1,052)	LS MD -0,13 [-0,637; 0,368] 0,5981 Hedges' g -0,09 [-0,438; 0,253]
LS MW (SE)	0,87 (0,147)	1,00 (0,208)	
95 %-KI	[0,579; 1,157]	[0,594; 1,412]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	104/118 (88)	55/61 (90)	LS MD -0,72 [-1,203; -0,233] 0,0038 Hedges' g -0,48 [-0,816; -0,154]
MW (SD)	0,93 (2,583)	1,69 (2,353)	
LS MW (SE)	1,02 (0,144)	1,74 (0,199)	
95 %-KI	[0,733; 1,300]	[1,343; 2,127]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

12.4.4. Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



12.5. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

12.5.1. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,90 (0,424)	1,96 (0,368)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	1,72 (0,550)	1,56 (0,528)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,08 [-0,002; 0,162] 0,0556 Hedges' g 0,30 [-0,006; 0,615]
MW (SD)	0,06 (0,288)	-0,03 (0,238)	
LS MW (SE)	0,06 (0,024)	-0,02 (0,034)	
95 %-KI	[0,008; 0,103]	[-0,091; 0,042]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,07 [-0,014; 0,161] 0,0977 Hedges' g 0,26 [-0,047; 0,573]
MW (SD)	-0,01 (0,303)	-0,11 (0,257)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,026)	-0,09 (0,036)	
95 %-KI	[-0,071; 0,030]	[-0,165; -0,024]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,15 [0,061; 0,230] 0,0008 Hedges' g 0,54 [0,222; 0,850]
MW (SD)	-0,03 (0,285)	-0,19 (0,273)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,025)	-0,18 (0,035)	
95 %-KI	[-0,081; 0,017]	[-0,246; -0,109]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 0,12 [0,018; 0,222] 0,0218 Hedges' g 0,37 [0,054; 0,678]
MW (SD)	-0,10 (0,358)	-0,25 (0,300)	
LS MW (SE)	-0,11 (0,030)	-0,23 (0,042)	
95 %-KI	[-0,169; -0,051]	[-0,312; -0,147]	

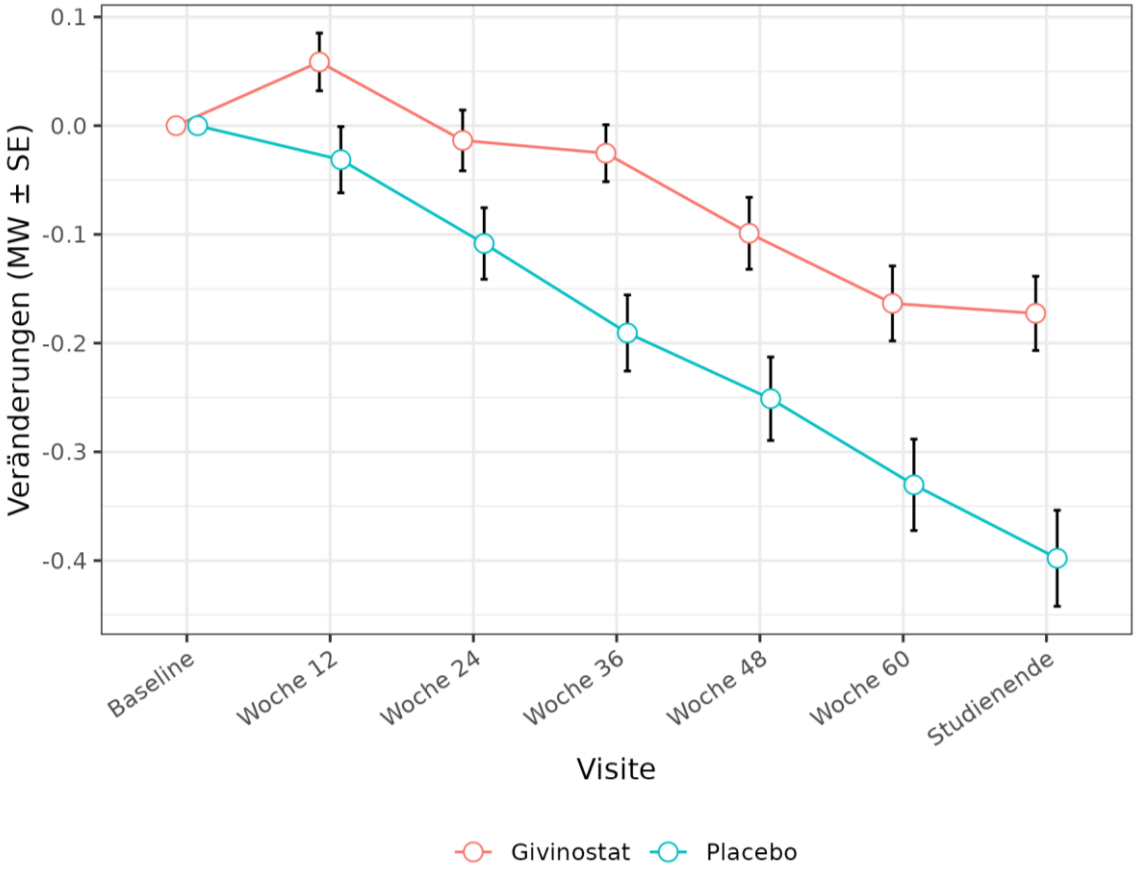
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,15 [0,038; 0,256] 0,0084
MW (SD)	-0,16 (0,374)	-0,33 (0,328)	
LS MW (SE)	-0,17 (0,032)	-0,32 (0,045)	
95 %-KI	[-0,233; -0,107]	[-0,406; -0,229]	Hedges' g 0,42 [0,109; 0,733]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,21 [0,100; 0,324] 0,0003
MW (SD)	-0,17 (0,371)	-0,40 (0,345)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,033)	-0,39 (0,046)	
95 %-KI	[-0,242; -0,112]	[-0,480; -0,298]	Hedges' g 0,59 [0,273; 0,903]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

12.5.2. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



12.5.3. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	1,90 (0,422)	1,96 (0,368)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	104/118 (88)	55/61 (90)	-

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	1,77 (0,550)	1,61 (0,484)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	110/118 (93)	58/61 (95)	LS MD 0,07 [-0,029; 0,159] 0,1727 Hedges' g 0,22 [-0,097; 0,541]
MW (SD)	0,05 (0,275)	-0,02 (0,235)	
LS MW (SE)	0,05 (0,028)	-0,02 (0,039)	
95 %-KI	[-0,005; 0,105]	[-0,091; 0,061]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	106/118 (90)	57/61 (93)	LS MD 0,09 [-0,009; 0,181] 0,0747 Hedges' g 0,29 [-0,029; 0,618]
MW (SD)	-0,01 (0,285)	-0,10 (0,255)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,028)	-0,10 (0,039)	
95 %-KI	[-0,068; 0,043]	[-0,175; -0,022]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	107/118 (91)	55/61 (90)	LS MD 0,16 [0,064; 0,254] 0,0011 Hedges' g 0,54 [0,214; 0,875]
MW (SD)	-0,02 (0,264)	-0,19 (0,283)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,028)	-0,18 (0,039)	
95 %-KI	[-0,075; 0,036]	[-0,256; -0,102]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	96/118 (81)	53/61 (87)	LS MD 0,14 [0,046; 0,239] 0,0040 Hedges' g 0,50 [0,157; 0,838]
MW (SD)	-0,06 (0,314)	-0,25 (0,305)	
LS MW (SE)	-0,08 (0,029)	-0,23 (0,039)	
95 %-KI	[-0,140; -0,026]	[-0,303; -0,148]	

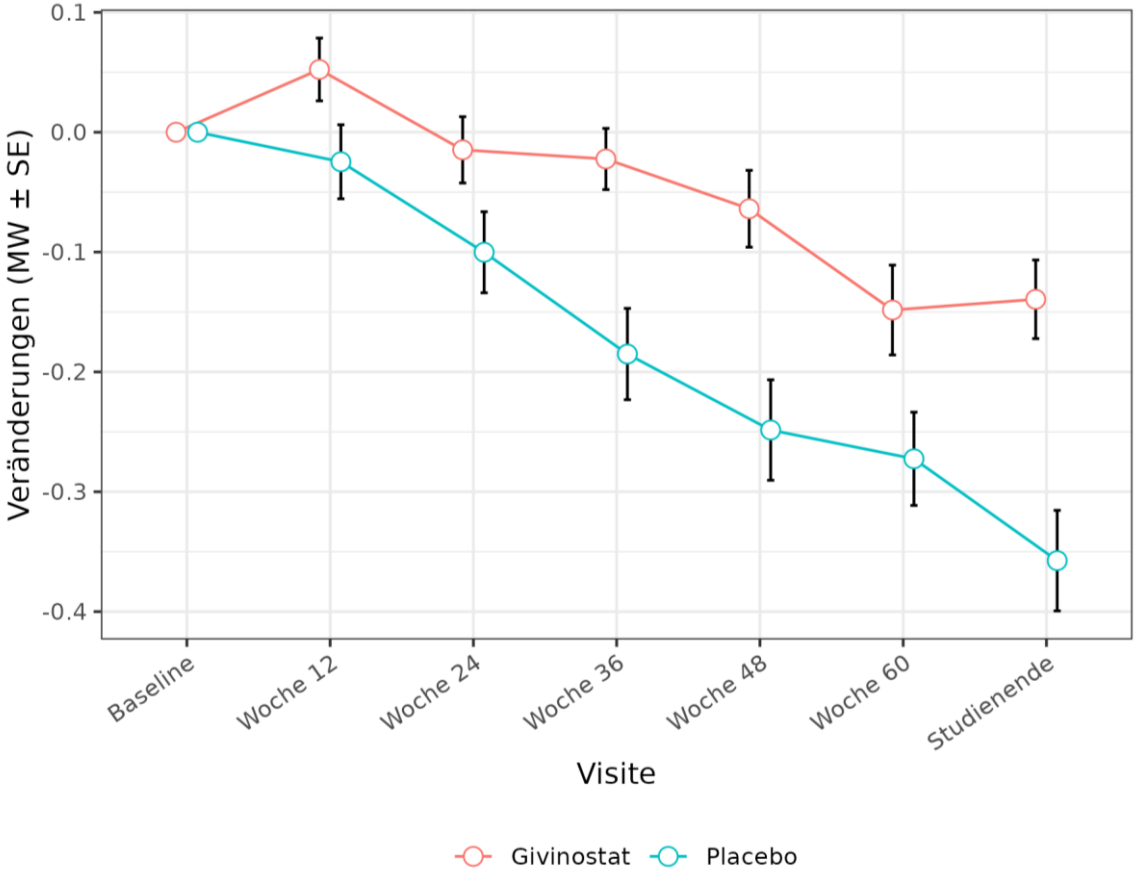
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	98/118 (83)	48/61 (79)	LS MD 0,09 [-0,005; 0,190] 0,0634 Hedges' g 0,33 [-0,022; 0,673]
MW (SD)	-0,15 (0,371)	-0,27 (0,269)	
LS MW (SE)	-0,17 (0,029)	-0,26 (0,040)	
95 %-KI	[-0,222; -0,109]	[-0,338; -0,179]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	104/118 (88)	55/61 (90)	LS MD 0,20 [0,101; 0,292] 0,0001 Hedges' g 0,68 [0,340; 1,011]
MW (SD)	-0,14 (0,334)	-0,36 (0,311)	
LS MW (SE)	-0,17 (0,028)	-0,36 (0,039)	
95 %-KI	[-0,221; -0,110]	[-0,438; -0,284]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

12.5.4. Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



13. Gehfähigkeit mittels 6MWT ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF) und die Gehfähigkeit mittels 10 MWT (Sensitivitätsanalysen)

13.1. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72)

13.1.1. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72): Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,48 [0,895; 2,551] 0,1423	1,74 [0,861; 3,661] 0,1324	0,10 [-0,034; 0,236] 0,1720
Ja (%) Nein (%)	39 (33 %) 79 (67 %)	14 (23 %) 47 (77 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

13.1.2. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)			

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Ja (%) Nein (%)	30 (25 %) 88 (75 %)	12 (20 %) 49 (80 %)	1,31 [0,737; 2,453] 0,3745	1,43 [0,677; 3,177] 0,3606	0,06 [-0,069; 0,184] 0,4589

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

13.1.3. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72): Interaktionstest

Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72): Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Altersgruppe 1	0,9561
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,9436
Startdosis	0,6947
LTBP4-Genotyp	0,1708

*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.*
NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.
Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

13.1.4. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	12 (43 %)	3 (30 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,50 [0,568; 4,918] 0,4578	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	27 (30 %)	11 (22 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,45 [0,793; 2,776] 0,2472	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	20 (31 %)	5 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,56 [0,705; 3,991] 0,3097	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	19 (36 %)	9 (24 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,45 [0,754; 2,961] 0,2815	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	20 (36 %)	6 (22 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,66 [0,796; 3,877] 0,2047	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	19 (30 %)	8 (24 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,43 [0,704; 3,108] 0,3451	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM	N	17	12

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72)			
	Ereignisse, n (%)	6 (35 %)	3 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,26 [0,383; 4,894] 0,7195	
VTTT	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	12 (48 %)	3 (27 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,05 [0,668; 9,010] 0,2701	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	17 (30 %)	4 (14 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,50 [1,001; 7,465] 0,0723	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	4 (21 %)	4 (40 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,53 [0,166; 1,671] 0,2797	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

13.2. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72)

13.2.1. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72): Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,91 [0,774; 1,074] 0,2655	0,62 [0,263; 1,360] 0,2461	-0,08 [-0,203; 0,039] 0,2537
Ja (%) Nein (%)	89 (75 %) 29 (25 %)	51 (84 %) 10 (16 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					
"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.					
Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."					

13.2.2. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72): Analyse mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,92 [0,763; 1,105] 0,3566	0,69 [0,321; 1,440] 0,3373	-0,08 [-0,206; 0,056] 0,3703
Ja (%) Nein (%)	84 (71 %) 34 (29 %)	48 (79 %) 13 (21 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben. *Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."*					

13.2.3. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72): Interaktionstest

Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72): Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Altersgruppe 1	0,8560
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,4934
Startdosis	0,7921
LTBP4-Genotyp	0,9532
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

13.2.4. Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72): Subgruppenanalyse

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72)			
	Ereignisse, n (%)	22 (79 %)	9 (90 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,87 [0,609; 1,255] 0,4412	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	67 (74 %)	42 (82 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,93 [0,769; 1,126] 0,4528	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	48 (74 %)	21 (88 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,86 [0,674; 1,116] 0,2590	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	41 (77 %)	30 (81 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,96 [0,772; 1,207] 0,7482	
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	40 (73 %)	22 (81 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,89 [0,683; 1,167] 0,3936	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	49 (78 %)	29 (85 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,92 [0,747; 1,140] 0,4476	
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	14 (82 %)	10 (83 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,98 [0,680; 1,414] 0,9019	
VTTT	N	25	11

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72)			
	Ereignisse, n (%)	17 (68 %)	9 (82 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,85 [0,513; 1,452] 0,5448	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	44 (77 %)	24 (86 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,92 [0,724; 1,166] 0,4759	
Fehlend	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	14 (74 %)	8 (80 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,86 [0,528; 1,428] 0,5628	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

13.3. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72

13.3.1. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	398,27 (70,934)	393,72 (61,435)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	349,45 (97,003)	330,96 (107,103)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 3,86 [-7,041; 14,762] 0,4855 Hedges' g 0,11 [-0,199; 0,419]
MW (SD)	-3,72 (40,005)	-6,58 (32,113)	
LS MW (SE)	-3,38 (3,210)	-7,24 (4,474)	
95 %-KI	[-9,713; 2,958]	[-16,069; 1,593]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 0,33 [-14,121; 14,772] 0,9645 Hedges' g 0,01 [-0,302; 0,316]
MW (SD)	-12,42 (55,302)	-11,56 (37,735)	
LS MW (SE)	-12,02 (4,253)	-12,34 (5,929)	
95 %-KI	[-20,412; -3,621]	[-24,045; -0,640]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -0,76 [-14,962; 13,448] 0,9163 Hedges' g -0,02 [-0,326; 0,293]
MW (SD)	-17,75 (51,828)	-17,24 (41,058)	
LS MW (SE)	-17,84 (4,182)	-17,08 (5,830)	
95 %-KI	[-26,092; -9,581]	[-28,586; -5,572]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	LS MD 9,01 [-5,703; 23,724]
MW (SD)	-20,03 (50,869)	-29,85 (46,749)	

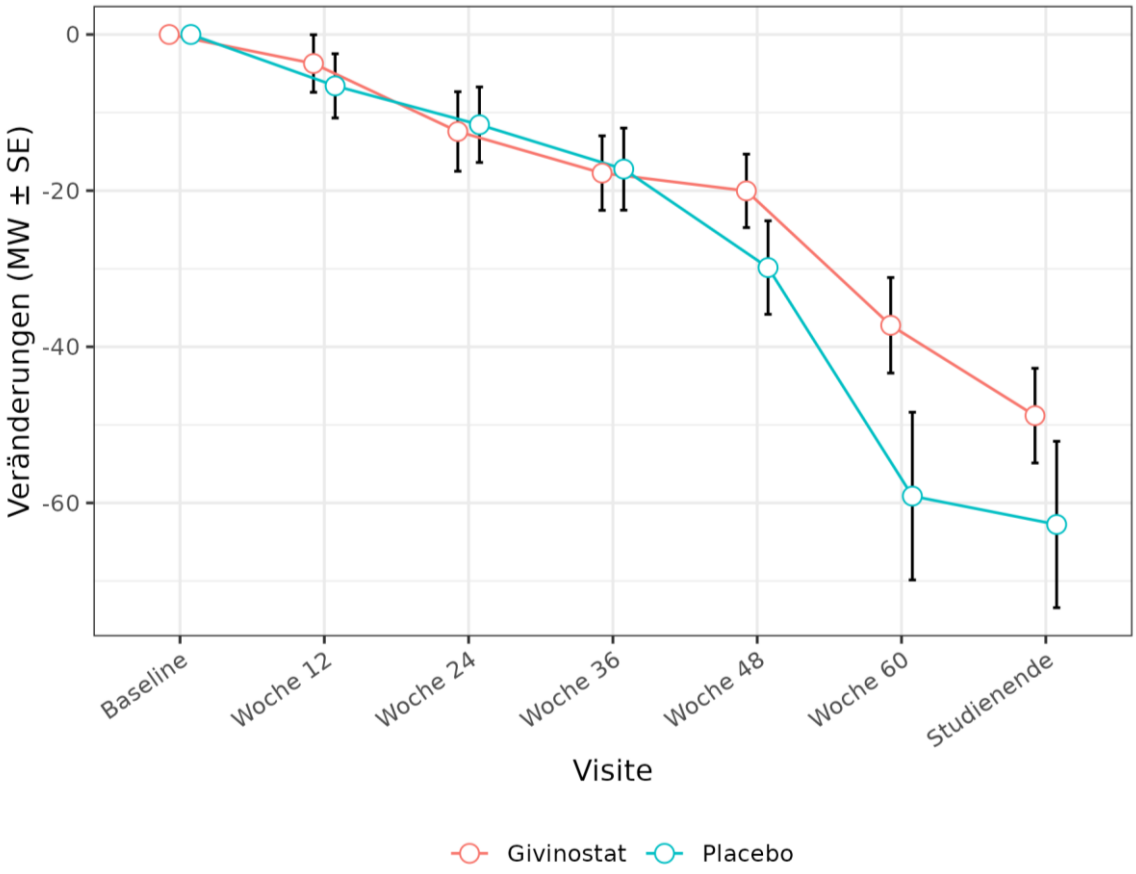
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-20,31 (4,341)	-29,32 (6,027)	0,2284
95 %-KI	[-28,876; -11,738]	[-41,214; -17,421]	Hedges' g 0,19 [-0,119; 0,501]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 21,05 [-1,462; 43,555] 0,0667
MW (SD)	-37,25 (66,439)	-59,12 (83,895)	
LS MW (SE)	-37,53 (6,627)	-58,58 (9,237)	
95 %-KI	[-50,610; -24,448]	[-76,808; -40,342]	Hedges' g 0,29 [-0,020; 0,601]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD 10,39 [-11,807; 32,586] 0,3568
MW (SD)	-48,82 (65,864)	-62,76 (83,225)	
LS MW (SE)	-50,03 (6,535)	-60,42 (9,109)	
95 %-KI	[-62,927; -37,128]	[-78,397; -42,437]	Hedges' g 0,15 [-0,164; 0,455]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

13.3.2. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



13.3.3. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	117/118 (99)	61/61 (100)	-
MW (SD)	398,87 (70,928)	393,72 (61,435)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	101/118 (86)	54/61 (89)	-

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	355,76 (96,220)	340,43 (93,093)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	111/118 (94)	57/61 (93)	LS MD -0,44 [-15,828; 14,956] 0,9556 Hedges' g -0,01 [-0,328; 0,310]
MW (SD)	-3,14 (36,944)	-4,11 (30,893)	
LS MW (SE)	-3,51 (4,559)	-3,08 (6,353)	
95 %-KI	[-12,475; 5,445]	[-15,564; 9,407]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	105/118 (89)	57/61 (93)	LS MD 1,33 [-14,162; 16,829] 0,8658 Hedges' g 0,03 [-0,295; 0,350]
MW (SD)	-11,66 (48,714)	-12,26 (37,156)	
LS MW (SE)	-12,84 (4,643)	-14,17 (6,358)	
95 %-KI	[-21,959; -3,712]	[-26,664; -1,674]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	105/118 (89)	55/61 (90)	LS MD -0,49 [-16,112; 15,126] 0,9506 Hedges' g -0,01 [-0,337; 0,316]
MW (SD)	-15,99 (44,361)	-17,96 (38,596)	
LS MW (SE)	-17,08 (4,646)	-16,59 (6,431)	
95 %-KI	[-26,214; -7,953]	[-29,228; -3,952]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	93/118 (79)	52/61 (85)	LS MD 9,45 [-6,563; 25,468] 0,2468 Hedges' g 0,20 [-0,139; 0,541]
MW (SD)	-20,75 (42,008)	-36,35 (44,988)	
LS MW (SE)	-23,84 (4,827)	-33,29 (6,547)	
95 %-KI	[-33,321; -14,353]	[-46,153; -20,426]	

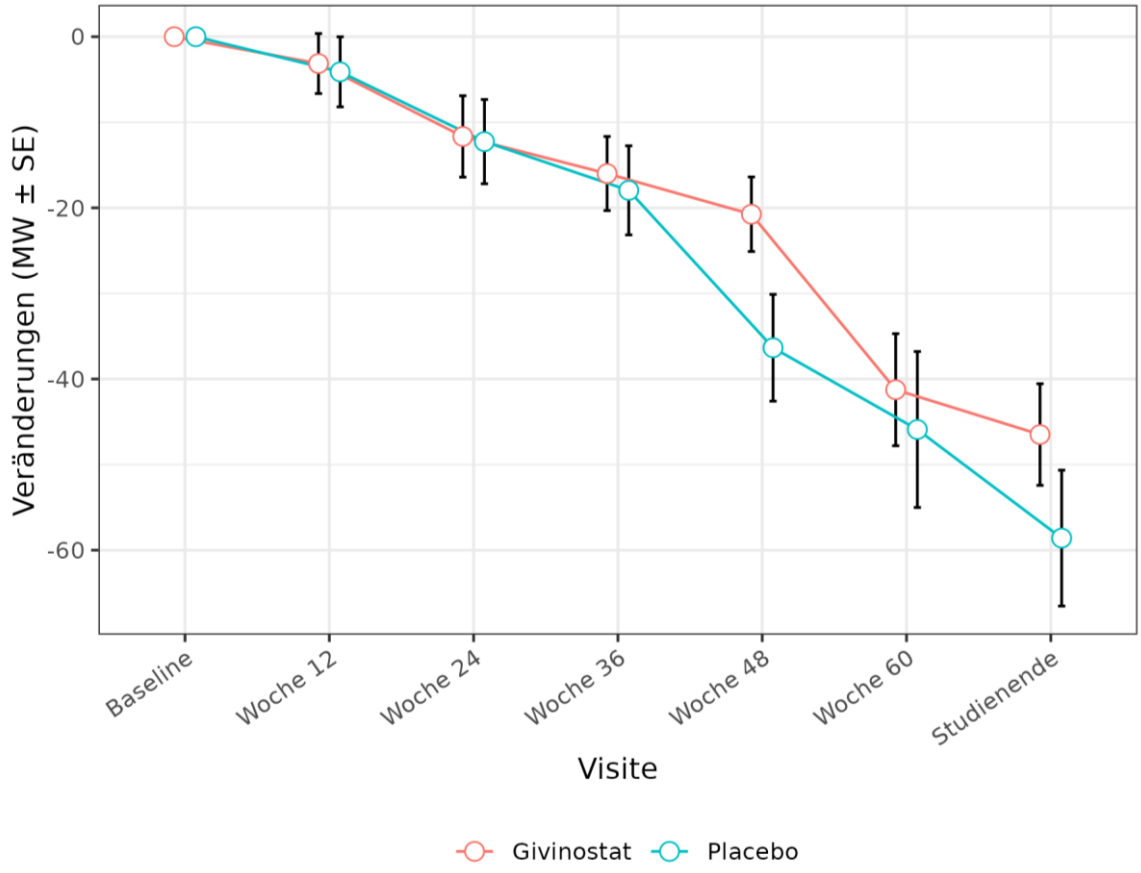
EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	97/118 (82)	48/61 (79)	LS MD 1,91 [-14,283; 18,108] 0,8166
MW (SD)	-41,25 (64,501)	-45,90 (63,136)	
LS MW (SE)	-43,50 (4,762)	-45,41 (6,711)	
95 %-KI	[-52,858; -34,147]	[-58,599; -32,231]	Hedges' g 0,04 [-0,305; 0,387]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	101/118 (86)	54/61 (89)	LS MD 11,90 [-3,840; 27,638] 0,1381
MW (SD)	-46,49 (59,644)	-58,59 (58,357)	
LS MW (SE)	-48,86 (4,700)	-60,76 (6,467)	
95 %-KI	[-58,094; -39,622]	[-73,466; -48,048]	Hedges' g 0,25 [-0,081; 0,582]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

13.3.4. Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)



13.4. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)

13.4.1. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)			
Baseline			
n/N (%)	90/118 (76)	42/61 (69)	-

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	394,08 (71,431)	395,74 (63,618)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	90/118 (76)	42/61 (69)	-
MW (SD)	347,34 (97,530)	332,25 (102,355)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	90/118 (76)	42/61 (69)	LS MD 8,48 [-4,745; 21,703] 0,2068 Hedges' g 0,24 [-0,131; 0,603]
MW (SD)	-2,09 (41,862)	-11,07 (29,885)	
LS MW (SE)	-2,25 (3,764)	-10,73 (5,514)	
95 %-KI	[-9,697; 5,202]	[-21,639; 0,186]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	90/118 (76)	42/61 (69)	LS MD 5,89 [-11,567; 23,355] 0,5053 Hedges' g 0,12 [-0,242; 0,491]
MW (SD)	-10,47 (55,320)	-15,94 (35,992)	
LS MW (SE)	-10,34 (4,970)	-16,23 (7,280)	
95 %-KI	[-20,175; -0,503]	[-30,642; -1,824]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	90/118 (76)	42/61 (69)	LS MD 2,58 [-14,307; 19,465] 0,7629 Hedges' g 0,06 [-0,310; 0,423]
MW (SD)	-16,19 (50,837)	-18,71 (38,742)	
LS MW (SE)	-16,17 (4,806)	-18,75 (7,041)	
95 %-KI	[-25,683; -6,659]	[-32,685; -4,816]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	89/118 (75)	42/61 (69)	LS MD 7,30 [-10,734; 25,335]
MW (SD)	-20,16 (53,434)	-27,61 (46,754)	

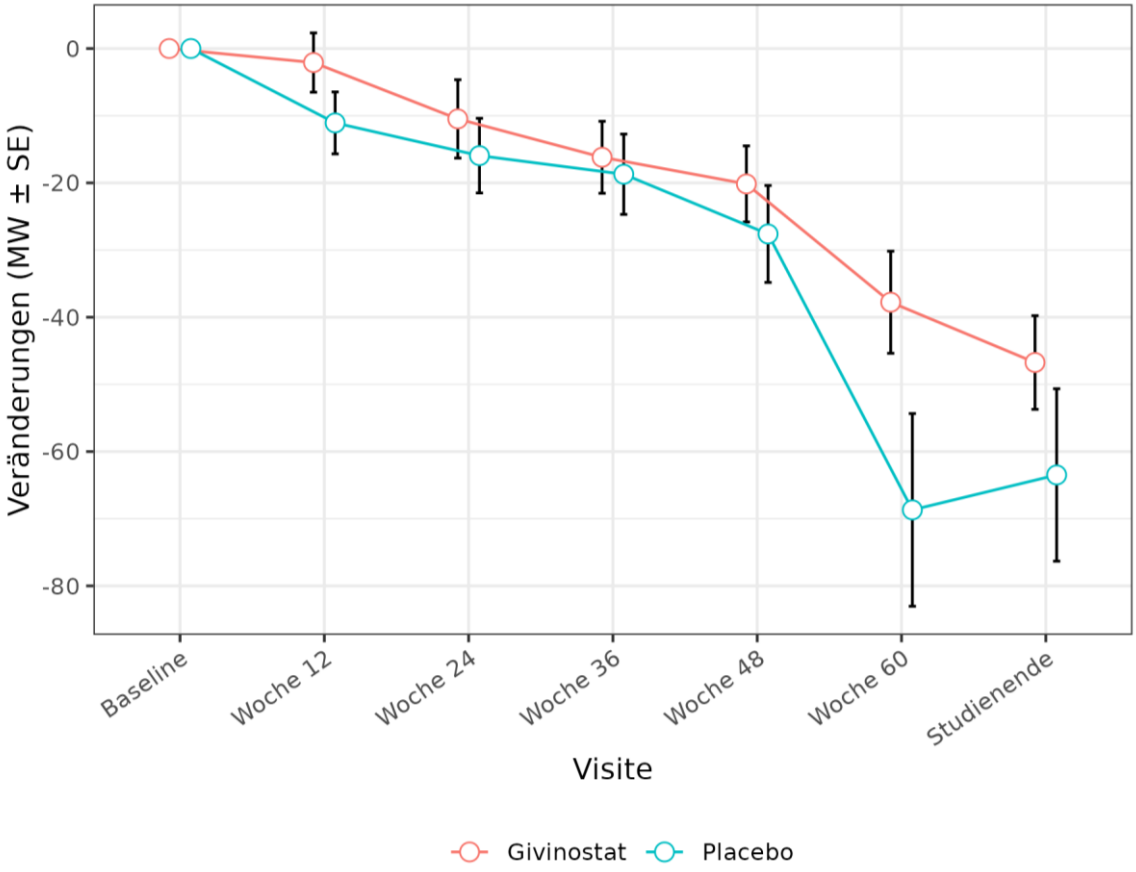
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-20,21 (5,149)	-27,51 (7,503)	0,4245
95 %-KI	[-30,396; -10,014]	[-42,357; -12,655]	Hedges' g 0,15 [-0,218; 0,517]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	90/118 (76)	42/61 (69)	LS MD 29,80 [0,586; 59,022] 0,0456
MW (SD)	-37,77 (72,089)	-68,69 (92,949)	
LS MW (SE)	-38,12 (8,316)	-67,93 (12,183)	
95 %-KI	[-54,582; -21,663]	[-92,037; -43,815]	Hedges' g 0,38 [0,006; 0,745]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	90/118 (76)	42/61 (69)	LS MD 15,73 [-10,891; 42,348] 0,2445
MW (SD)	-46,74 (66,134)	-63,48 (83,180)	
LS MW (SE)	-47,06 (7,577)	-62,79 (11,099)	
95 %-KI	[-62,059; -32,068]	[-84,759; -40,825]	Hedges' g 0,22 [-0,150; 0,585]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

13.4.2. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



13.5. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)

13.5.1. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse): Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	118	61	
Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)			
Baseline			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	-

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
MW (SD)	397,13 (71,877)	390,36 (61,494)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	-
MW (SD)	348,89 (99,256)	325,79 (108,514)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 5,26 [-6,040; 16,557] 0,3595 Hedges' g 0,15 [-0,170; 0,469]
MW (SD)	-3,21 (40,310)	-7,36 (32,489)	
LS MW (SE)	-2,83 (3,310)	-8,09 (4,648)	
95 %-KI	[-9,371; 3,701]	[-17,272; 1,086]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 1,29 [-13,695; 16,275] 0,8652 Hedges' g 0,03 [-0,291; 0,347]
MW (SD)	-12,29 (56,170)	-12,41 (37,701)	
LS MW (SE)	-11,89 (4,390)	-13,18 (6,165)	
95 %-KI	[-20,562; -3,225]	[-25,359; -1,009]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD -1,16 [-16,114; 13,788] 0,8781 Hedges' g -0,02 [-0,344; 0,294]
MW (SD)	-17,79 (53,018)	-16,96 (40,748)	
LS MW (SE)	-17,90 (4,380)	-16,74 (6,151)	
95 %-KI	[-26,552; -9,255]	[-28,887; -4,594]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	111/118 (94)	57/61 (93)	LS MD 8,42 [-6,936; 23,768]
MW (SD)	-19,88 (51,088)	-28,97 (48,137)	

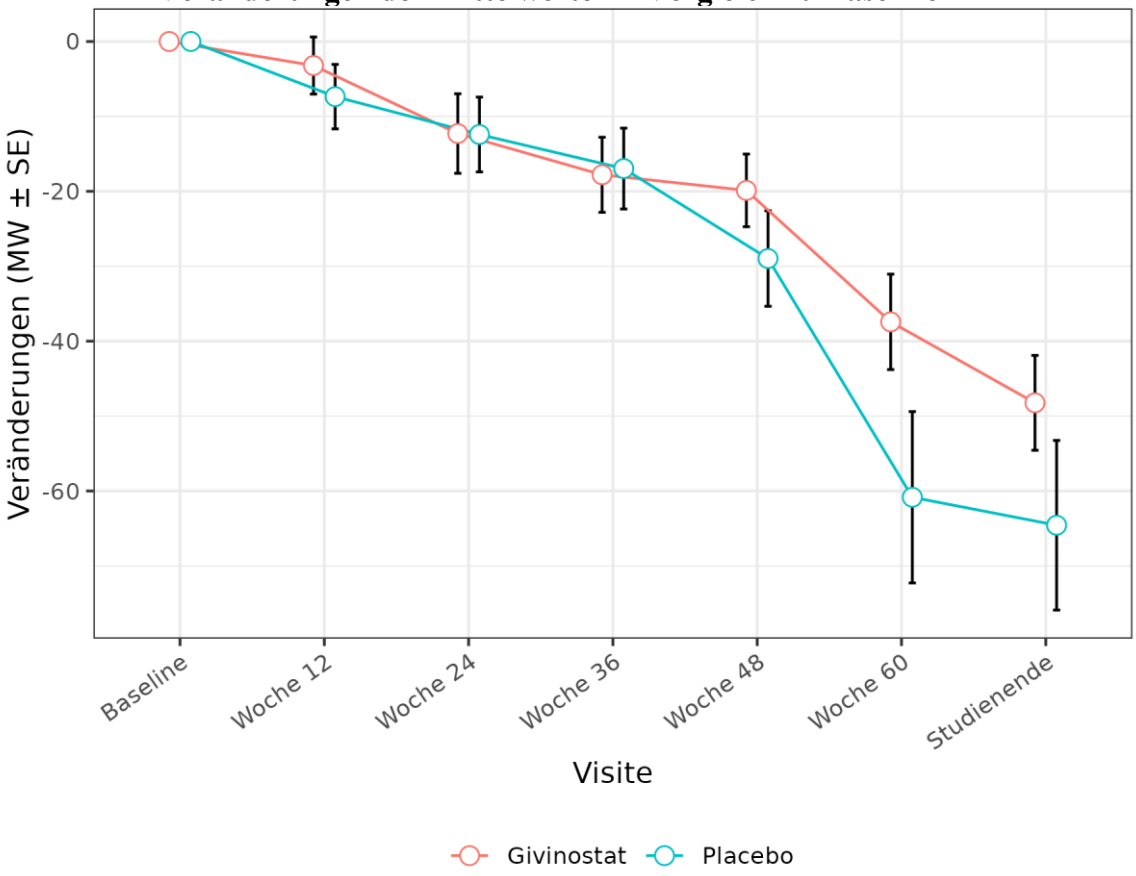
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	-20,11 (4,508)	-28,52 (6,305)	0,2806
95 %-KI	[-29,010; -11,203]	[-40,973; -16,072]	Hedges' g 0,18 [-0,144; 0,496]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 22,82 [-0,862; 46,501] 0,0588
MW (SD)	-37,43 (67,395)	-60,84 (86,331)	
LS MW (SE)	-37,63 (6,937)	-60,44 (9,743)	
95 %-KI	[-51,325; -23,926]	[-79,685; -41,205]	Hedges' g 0,31 [-0,011; 0,630]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	112/118 (95)	57/61 (93)	LS MD 12,24 [-11,074; 35,549] 0,3014
MW (SD)	-48,23 (67,010)	-64,57 (85,476)	
LS MW (SE)	-49,62 (6,829)	-61,85 (9,591)	
95 %-KI	[-63,101; -36,131]	[-80,793; -42,915]	Hedges' g 0,17 [-0,151; 0,488]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

13.5.2. Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



14. Verlust der Gehfähigkeit (LOA) ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT (Sensitivitätsanalysen)

14.1. Anteil der Patienten mit LOA

14.1.1. Anteil der Patienten mit LOA: Analyse

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten mit LOA*					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,26 [0,024; 2,794] 0,2685	0,25 [0,022; 2,838] 0,2678	-0,02 [-0,072; 0,023] 0,3221
Ja (%) Nein (%)	1 (1 %) 117 (99 %)	2 (3 %) 59 (97 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

15. Dauerhafter Verlust der Stehfähigkeit (PLOS) ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT (Sensitivitätsanalysen)

15.1. Zeit bis PLOS

15.1.1. Zeit bis PLOS: Analyse

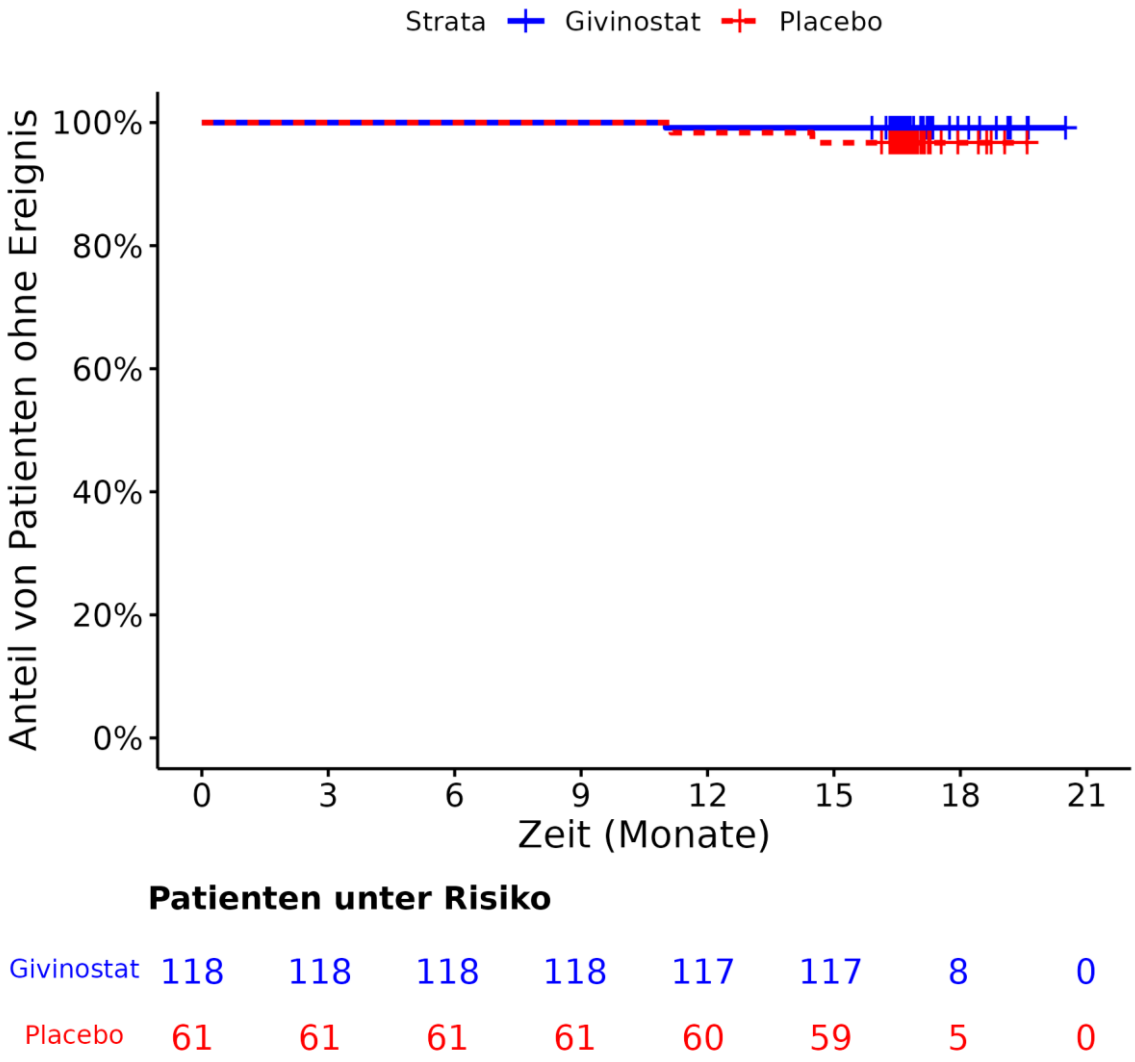
EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	**Proportional Hazard Annahme** **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis PLOS			
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,0988 0,23 [0,021; 2,558] 0,2328
Ereignisse (%)	1 (1 %)	2 (3 %)	
[Min, Max] (Monate)	[11,006; 20,501]	[11,138; 19,581]	
10. Perzentil (Monate)	NA	NA	
25. Perzentil (Monate)	NA	NA	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Monate)	NA	NA	
90. Perzentil (Monate)	NA	NA	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.

Für die Ereigniszeitanalysen wurden Cox Proportional Hazards Modelle gebildet. Das Modell wurde adjustiert nach Alter sowie dem Stratifizierungsfaktor begleitender Corticosteroid-Behandlung. Das Ausmaß des Behandlungsunterschieds wurde anhand des mit dem Modell berechneten HR geschätzt. Darüber hinaus wurden aus dem Modell das 95 %-KI für das HR sowie der dazugehörige p-Wert abgeleitet."

15.1.2. Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis PLOS



Patienten unter Risiko

Givinostat	118	118	118	118	117	117	8	0
Placebo	61	61	61	61	60	59	5	0

16. Sicherheit UE und Therapieabbrüche ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT zu Baseline (Sensitivitätsanalysen)

16.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE

16.1.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Analyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,02 [0,944; 1,101] 0,6254	1,40 [0,344; 5,122] 0,6177	0,01 [-0,059; 0,088] 0,7366
Ja (%) Nein (%)	112 (95 %) 6 (5 %)	57 (93 %) 4 (7 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.1.2. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Interaktionstest

Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,9193
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,7136
Startdosis	0,8645
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	0,6283
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

16.1.3. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	26 (93 %)	9 (90 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,04 [0,828; 1,314] 0,7501	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	86 (96 %)	48 (94 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,01 [0,936; 1,101] 0,7233	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.1.4. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	60 (92 %)	22 (92 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,01 [0,876; 1,164] 0,9108	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	52 (98 %)	35 (95 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,04 [0,960; 1,128] 0,3424	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.1.5. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Subgruppenanalyse Startdosis

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE			
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	54 (98 %)	26 (96 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,02 [0,947; 1,103] 0,5826	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	58 (92 %)	31 (91 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,01 [0,885; 1,148] 0,9151	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.1.6. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE			
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM*	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	17 (100 %)	12 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,01 [0,884; 1,156] 0,8808	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	23 (92 %)	11 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,94 [0,794; 1,120] 0,5155	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	54 (95 %)	25 (89 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,06 [0,926; 1,212] 0,4097	
Fehlend	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	18 (95 %)	9 (90 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,02 [0,802; 1,306] 0,8700	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.2. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT

16.2.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Analyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**62 (53 %)**	**40 (66 %)**	**0,80 [0,618; 1,051] 0,1087**	**0,59 [0,305; 1,105] 0,1024**	**-0,13 [-0,280; 0,019] 0,1121**
Nasopharyngitis (PT)	31 (26 %)	19 (31 %)	0,84 [0,516; 1,388] 0,4831	0,78 [0,391; 1,561] 0,4718	-0,05 [-0,190; 0,092] 0,4884
Rhinitis (PT)	6 (5 %)	7 (11 %)	0,45 [0,145; 1,343] 0,1496	0,42 [0,128; 1,324] 0,1348	-0,06 [-0,153; 0,025] 0,1358
Infektion der oberen Atemwege (PT)*	7 (6 %)	8 (13 %)	0,45 [0,172; 1,189] 0,1074	0,42 [0,144; 1,213] 0,1084	-0,07 [-0,167; 0,023] 0,1379
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)*	**20 (17 %)**	**0 (0 %)**	**21,36 [1,314; 347,284] 0,0311**	**25,60 [1,521; 430,947] 0,0242**	**0,17 [0,102; 0,237] < 0,0001**
Thrombozytopenie (PT)*	19 (16 %)	0 (0 %)	20,32 [1,248; 330,913] 0,0341	24,11 [1,430; 406,468] 0,0270	0,16 [0,095; 0,227] < 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)*	**21 (18 %)**	**3 (5 %)**	**3,62 [1,124; 11,654] 0,0309**	**4,19 [1,196; 14,649] 0,0249**	**0,13 [0,041; 0,217] 0,0041**

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Hypertriglyzeridämie (PT)*	14 (12 %)	1 (2 %)	7,24 [0,975; 53,749] 0,0526	8,08 [1,036; 62,960] 0,0458	0,10 [0,036; 0,169] 0,0026
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	**11 (9 %)**	**4 (7 %)**	**1,52 [0,532; 5,270] 0,4642**	**1,58 [0,509; 5,998] 0,4539**	**0,03 [-0,054; 0,109] 0,7767**
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	**31 (26 %)**	**17 (28 %)**	**0,91 [0,552; 1,555] 0,7334**	**0,88 [0,439; 1,806] 0,7264**	**-0,02 [-0,154; 0,122] 0,8596**
Kopfschmerzen (PT)	28 (24 %)	14 (23 %)	1,01 [0,578; 1,823] 0,9787	1,01 [0,488; 2,159] 0,9782	0,01 [-0,123; 0,138] 1,0000
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	**32 (27 %)**	**15 (25 %)**	**1,16 [0,688; 2,034] 0,5846**	**1,24 [0,603; 2,649] 0,5653**	**0,03 [-0,109; 0,160] 0,8580**
Husten (PT)	13 (11 %)	9 (15 %)	0,77 [0,345; 1,789] 0,5293	0,73 [0,292; 1,918] 0,5160	-0,04 [-0,143; 0,068] 0,4793
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	**79 (67 %)**	**29 (48 %)**	**1,43 [1,093; 1,889] 0,0114**	**2,34 [1,238; 4,478] 0,0093**	**0,19 [0,043; 0,345] 0,0155**
Abdominalschmerz (PT)	25 (21 %)	9 (15 %)	1,47 [0,749; 3,099] 0,2874	1,61 [0,711; 3,922] 0,2708	0,06 [-0,051; 0,180] 0,3236

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Schmerzen Oberbauch (PT)	17 (14 %)	7 (11 %)	1,33 [0,595; 3,284] 0,5066	1,40 [0,558; 3,861] 0,4917	0,03 [-0,073; 0,131] 0,6504
Diarrhö (PT)	43 (36 %)	11 (18 %)	2,05 [1,195; 3,752] 0,0141	2,68 [1,290; 5,949] 0,0109	0,18 [0,054; 0,314] 0,0156
Erbrechen (PT)	34 (29 %)	8 (13 %)	2,29 [1,202; 4,816] 0,0190	2,90 [1,280; 7,283] 0,0153	0,16 [0,039; 0,275] 0,0248
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	**26 (22 %)**	**10 (16 %)**	**1,33 [0,703; 2,697] 0,3989**	**1,43 [0,651; 3,364] 0,3856**	**0,06 [-0,063; 0,176] 0,4349**
Ausschlag (PT)	11 (9 %)	1 (2 %)	6,03 [1,169; 109,104] 0,0871	6,76 [1,239; 126,570] 0,0734	0,08 [0,015; 0,138] 0,0612
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	**34 (29 %)**	**21 (34 %)**	**0,83 [0,529; 1,337] 0,4423**	**0,76 [0,390; 1,503] 0,4285**	**-0,06 [-0,201; 0,088] 0,4953**
Arthralgie (PT)*	10 (8 %)	1 (2 %)	5,17 [0,677; 39,450] 0,1130	5,56 [0,694; 44,456] 0,1059	0,07 [0,009; 0,128] 0,0242
Rückenschmerzen (PT)	6 (5 %)	8 (13 %)	0,40 [0,137; 1,095] 0,0769	0,36 [0,111; 1,093] 0,0722	-0,08 [-0,174; 0,013] 0,0776
Myalgie (PT)	11 (9 %)	2 (3 %)	3,02 [0,806;	3,29 [0,832;	0,06 [-0,008;

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
			19,630] 0,1537	22,013] 0,1341	0,129] 0,2237
Schmerz in einer Extremität (PT)*	8 (7 %)	7 (11 %)	0,59 [0,225; 1,552] 0,2895	0,56 [0,193; 1,628] 0,2915	-0,05 [-0,139; 0,045] 0,3216
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	**31 (26 %)**	**12 (20 %)**	**1,42 [0,802; 2,640] 0,2477**	**1,61 [0,757; 3,613] 0,2298**	**0,07 [-0,062; 0,193] 0,3614**
Fieber (PT)	15 (13 %)	5 (8 %)	1,69 [0,687; 4,878] 0,2832	1,85 [0,657; 6,146] 0,2712	0,05 [-0,046; 0,137] 0,4576
Untersuchungen (SOC)	**51 (43 %)**	**9 (15 %)**	**2,91 [1,676; 5,478] 0,0005**	**4,38 [2,048; 10,283] 0,0003**	**0,28 [0,159; 0,411] 0,0001**
Triglyzeride im Blut erhöht (PT)	14 (12 %)	3 (5 %)	2,51 [0,848; 10,261] 0,1361	2,79 [0,851; 12,665] 0,1235	0,07 [-0,010; 0,149] 0,1808
Thrombozytenzahl vermindert (PT)*	21 (18 %)	0 (0 %)	22,40 [1,380; 363,656] 0,0285	27,12 [1,614; 455,932] 0,0217	0,18 [0,109; 0,247] < 0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	**37 (31 %)**	**19 (31 %)**	**1,02 [0,647; 1,652] 0,9289**	**1,03 [0,530; 2,048] 0,9273**	**0,00 [-0,141; 0,145] 1,0000**

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Kontusion (PT)*	11 (9 %)	3 (5 %)	1,90 [0,549; 6,541] 0,3162	1,99 [0,533; 7,410] 0,3107	0,04 [-0,031; 0,120] 0,2556
Sturz (PT)	15 (13 %)	13 (21 %)	0,60 [0,300; 1,222] 0,1544	0,53 [0,231; 1,240] 0,1392	-0,09 [-0,205; 0,033] 0,1917

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.2.2. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Interaktionstest

Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT mit SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,9999
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,9999
Startdosis	0,9999
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	1,0000
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT mit PT Thrombozytopenie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,9999
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,9999
Startdosis	0,9999
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	1,0000
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT mit SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,3427
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,0210
Startdosis	0,0192
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	NB
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT mit PT Hypertriglyzeridämie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,6114
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,2080
Startdosis	NB
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	NB
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT mit SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,8355
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,6312
Startdosis	0,8705
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	0,2237
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT mit PT Diarrhö: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,5082
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,5045
Startdosis	0,1699
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	0,2322
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT mit PT Erbrechen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,7359
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,7517
Startdosis	0,7609
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	0,1008
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT mit PT Arthralgie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	NB
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	NB
Startdosis	NB
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	NB
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT mit SOC Untersuchungen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,6999
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,0028
Startdosis	0,0016
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	0,4132
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT mit PT Thrombozytenzahl vermindert: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	1,0000
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,9999
Startdosis	0,9999
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	NB
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

16.2.3. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
Altersgruppe 1			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	3 (11 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,66 [0,149; 47,336] 0,5169	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	17 (19 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	20,00 [1,228; 325,751] 0,0351	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	3 (11 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,66 [0,149; 47,336] 0,5169	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	16 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	18,86 [1,155; 307,870] 0,0390	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	4 (14 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,41 [0,200; 58,320] 0,4037	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	17 (19 %)	3 (6 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,21 [0,988; 10,433] 0,0519	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypertriglyzeridämie (PT)			

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	2 (7 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,90 [0,099; 36,453] 0,6844	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	12 (13 %)	1 (2 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,80 [0,910; 50,794] 0,0613	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	19 (68 %)	5 (50 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,41 [0,761; 2,837] 0,3083	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	60 (67 %)	24 (47 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,43 [1,052; 1,963] 0,0266	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	10 (36 %)	1 (10 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,83 [0,474; 291,283] 0,3378	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	33 (37 %)	10 (20 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,87 [1,007; 3,471] 0,0469	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen (PT)			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	10 (36 %)	2 (20 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,89 [0,560; 9,655] 0,3690	
> 7 Jahre	N	90	51

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	24 (27 %)	6 (12 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,44 [1,133; 5,997] 0,0349	
Untersuchungen (SOC)			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	11 (39 %)	1 (10 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,05 [0,958; 41,517] 0,1265	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	40 (44 %)	8 (16 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,74 [1,509; 5,439] 0,0023	
Untersuchungen: Thrombozytenzahl vermindert (PT)			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	5 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,17 [0,251; 69,348] 0,3240	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	16 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	18,86 [1,155; 307,870] 0,0390	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.2.4. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	14 (22 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	10,98 [0,681; 177,307] 0,0910	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	6 (11 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	9,15 [0,531; 157,574] 0,1275	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	13 (20 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	10,23 [0,631; 165,662] 0,1016	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	6 (11 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	9,15 [0,531; 157,574] 0,1275	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	14 (22 %)	3 (12 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,72 [0,542; 5,473] 0,3621	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	7 (13 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	10,56 [0,621; 179,311] 0,1027	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypertriglyzeridämie (PT)			

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	10 (15 %)	1 (4 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,69 [0,499; 27,327] 0,2024	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	4 (8 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,33 [0,351; 114,199] 0,2127	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	45 (69 %)	13 (54 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,30 [0,901; 1,921] 0,1783	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	34 (64 %)	16 (43 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,49 [0,995; 2,261] 0,0614	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	22 (34 %)	5 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,74 [0,789; 4,485] 0,2064	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	21 (40 %)	6 (16 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,46 [1,185; 5,695] 0,0253	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen (PT)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	16 (25 %)	3 (12 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,04 [0,756; 7,261] 0,2074	
≥ Median	N	53	37

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	18 (34 %)	5 (14 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,54 [1,104; 6,778] 0,0437	
Untersuchungen (SOC)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	25 (38 %)	7 (29 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,30 [0,673; 2,739] 0,4633	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	26 (49 %)	2 (5 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	8,76 [3,129; 37,345] 0,0006	
Untersuchungen: Thrombozytenzahl vermindert (PT)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	7 (11 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,68 [0,337; 95,845] 0,2303	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	14 (26 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	20,41 [1,255; 331,749] 0,0337	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.2.5. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Startdosis

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
Startdosis			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	12 (22 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	12,50 [0,768; 203,525] 0,0756	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	8 (13 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	9,30 [0,553; 156,323] 0,1215	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	12 (22 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	12,50 [0,768; 203,525] 0,0756	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	7 (11 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	8,20 [0,483; 139,410] 0,1457	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	12 (22 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	12,50 [0,768; 203,525] 0,0756	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	9 (14 %)	3 (9 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,62 [0,469; 5,585] 0,4544	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	41 (75 %)	14 (52 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,44 [1,014; 2,101] 0,0506	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	38 (60 %)	15 (44 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,36 [0,907; 2,093] 0,1504	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	29 (53 %)	5 (19 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,86 [1,426; 6,555] 0,0076	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	14 (22 %)	6 (18 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,33 [0,567; 3,486] 0,5283	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen (PT)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	20 (36 %)	5 (19 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,09 [0,931; 5,418] 0,1000	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	14 (22 %)	3 (9 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,57 [0,920; 9,481] 0,1059	
Untersuchungen (SOC)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	30 (55 %)	1 (4 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	14,31 [3,997; 115,383] 0,0014	
	N	63	34

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	Ereignisse, n (%)	21 (33 %)	8 (24 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,39 [0,709; 2,945] 0,3587	
Untersuchungen: Thrombozytenzahl vermindert (PT)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	16 (29 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	16,50 [1,027; 265,082] 0,0475	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	5 (8 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,02 [0,343; 105,630] 0,2217	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.2.6. Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
***LTBP4*-Genotyp**			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
IAAM*	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	4 (24 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,50 [0,382; 110,511] 0,1967	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	4 (16 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,15 [0,243; 71,135] 0,3308	
Andere*	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	11 (19 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	11,50 [0,702; 188,380] 0,0866	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	1 (5 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,65 [0,073; 37,176] 0,7655	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
IAAM*	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	3 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,06 [0,285; 89,704] 0,2728	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	4 (16 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,15 [0,243; 71,135] 0,3308	
Andere*	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	11 (19 %)	0 (0 %)

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
	RR [95 %-KI] p-Wert	11,50 [0,702; 188,380] 0,0866	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	1 (5 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,65 [0,073; 37,176] 0,7655	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	11 (65 %)	7 (58 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,07 [0,573; 2,053] 0,8381	
VTTT	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	15 (60 %)	7 (64 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,91 [0,485; 1,813] 0,7888	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	39 (68 %)	12 (43 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,67 [1,092; 2,626] 0,0245	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	14 (74 %)	3 (30 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,46 [0,918; 6,571] 0,0731	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	6 (35 %)	3 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,33 [0,400; 5,254] 0,6593	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	7 (28 %)	2 (18 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,54 [0,379; 6,260] 0,5576	
Andere	N	57	28

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	24 (42 %)	6 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,94 [0,947; 4,411] 0,0923	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	6 (32 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	7,15 [0,443; 115,338] 0,1663	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen (PT)			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	6 (35 %)	3 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,33 [0,400; 5,254] 0,6593	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	6 (24 %)	3 (27 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,88 [0,268; 2,895] 0,8443	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	16 (28 %)	2 (7 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,04 [1,644; 23,070] 0,0148	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	6 (32 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	7,15 [0,443; 115,338] 0,1663	
Untersuchungen (SOC)			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	7 (41 %)	3 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,59 [0,516; 5,885] 0,4510	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	11 (44 %)	2 (18 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,42 [0,640; 9,144] 0,1939	

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	25 (44 %)	2 (7 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,12 [2,087; 27,626] 0,0055	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	8 (42 %)	2 (20 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,11 [0,547; 8,097] 0,2823	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.3. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE

16.3.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Analyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,02 [0,935; 1,116] 0,6447	1,33 [0,383; 4,212] 0,6353	0,01 [-0,068; 0,097] 0,7656
Ja (%) Nein (%)	110 (93 %) 8 (7 %)	56 (92 %) 5 (8 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.3.2. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Interaktionstest

Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,9218
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,5542
Startdosis	0,3387
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	0,4554
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

16.3.3. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	26 (93 %)	9 (90 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,04 [0,828; 1,314] 0,7501	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	84 (93 %)	47 (92 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,02 [0,921; 1,121] 0,7548	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.3.4. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	59 (91 %)	22 (92 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,99 [0,854; 1,158] 0,9272	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	51 (96 %)	34 (92 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,05 [0,947; 1,170] 0,3485	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.3.5. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Subgruppenanalyse Startdosis

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE			
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	54 (98 %)	25 (93 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,06 [0,969; 1,170] 0,2001	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	56 (89 %)	31 (91 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,97 [0,843; 1,129] 0,7331	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.3.6. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE			
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM*	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	16 (94 %)	12 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,95 [0,799; 1,138] 0,6084	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	23 (92 %)	11 (100 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,94 [0,794; 1,120] 0,5155	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	53 (93 %)	24 (86 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,09 [0,935; 1,283] 0,2700	
Fehlend	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	18 (95 %)	9 (90 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,02 [0,802; 1,306] 0,8700	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.4. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT

16.4.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Analyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**59 (50 %)**	**38 (62 %)**	**0,80 [0,608; 1,068] 0,1290**	**0,61 [0,318; 1,137] 0,1219**	**-0,12 [-0,274; 0,028] 0,1542**
Nasopharyngitis (PT)	31 (26 %)	19 (31 %)	0,84 [0,516; 1,388] 0,4831	0,78 [0,391; 1,561] 0,4718	-0,05 [-0,190; 0,092] 0,4884
Rhinitis (PT)	6 (5 %)	7 (11 %)	0,45 [0,145; 1,343] 0,1496	0,42 [0,128; 1,324] 0,1348	-0,06 [-0,153; 0,025] 0,1358
Infektion der oberen Atemwege (PT)*	6 (5 %)	8 (13 %)	0,39 [0,141; 1,067] 0,0662	0,35 [0,117; 1,075] 0,0664	-0,08 [-0,174; 0,013] 0,0921
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)*	**17 (14 %)**	**0 (0 %)**	**18,24 [1,115; 298,173] 0,0414**	**21,21 [1,253; 358,970] 0,0340**	**0,14 [0,081; 0,207] < 0,0001**
Thrombozytopenie (PT)*	16 (14 %)	0 (0 %)	17,19 [1,049; 281,804] 0,0458	19,80 [1,167; 335,922] 0,0384	0,14 [0,074; 0,197] < 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)*	**17 (14 %)**	**3 (5 %)**	**2,93 [0,893; 9,608] 0,0758**	**3,25 [0,915; 11,578] 0,0680**	**0,09 [0,011; 0,178] 0,0256**

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Hypertriglyzeridämie (PT)*	11 (9 %)	1 (2 %)	5,69 [0,752; 43,023] 0,0920	6,17 [0,777; 48,950] 0,0848	0,08 [0,015; 0,138] 0,0141
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	**30 (25 %)**	**17 (28 %)**	**0,89 [0,531; 1,515] 0,6493**	**0,85 [0,420; 1,734] 0,6402**	**-0,02 [-0,162; 0,113] 0,7236**
Kopfschmerzen (PT)	27 (23 %)	14 (23 %)	0,97 [0,555; 1,771] 0,9276	0,97 [0,464; 2,069] 0,9259	-0,00 [-0,131; 0,129] 1,0000
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	**32 (27 %)**	**14 (23 %)**	**1,25 [0,730; 2,229] 0,4303**	**1,38 [0,660; 2,990] 0,4050**	**0,04 [-0,091; 0,174] 0,5923**
Husten (PT)	13 (11 %)	7 (11 %)	1,01 [0,427; 2,566] 0,9885	1,01 [0,381; 2,880] 0,9881	-0,00 [-0,103; 0,093] 1,0000
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	**76 (64 %)**	**28 (46 %)**	**1,41 [1,069; 1,894] 0,0184**	**2,18 [1,161; 4,137] 0,0160**	**0,19 [0,033; 0,337] 0,0249**
Abdominalschmerz (PT)	22 (19 %)	9 (15 %)	1,26 [0,630; 2,703] 0,5326	1,32 [0,578; 3,242] 0,5214	0,04 [-0,074; 0,152] 0,6773
Schmerzen Oberbauch (PT)	16 (14 %)	6 (10 %)	1,47 [0,623; 3,922] 0,4054	1,56 [0,595; 4,621] 0,3887	0,04 [-0,060; 0,134] 0,6321

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Diarrhö (PT)	39 (33 %)	11 (18 %)	1,82 [1,051; 3,368] 0,0430	2,23 [1,072; 4,956] 0,0384	0,15 [0,022; 0,279] 0,0363
Erbrechen (PT)	31 (26 %)	8 (13 %)	2,10 [1,084; 4,475] 0,0396	2,56 [1,124; 6,484] 0,0334	0,13 [0,015; 0,248] 0,0556
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	**24 (20 %)**	**9 (15 %)**	**1,35 [0,688; 2,862] 0,4032**	**1,45 [0,639; 3,549] 0,3892**	**0,06 [-0,059; 0,171] 0,4204**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	**33 (28 %)**	**16 (26 %)**	**1,07 [0,647; 1,833] 0,7922**	**1,10 [0,549; 2,274] 0,7871**	**0,02 [-0,120; 0,154] 0,8610**
Arthralgie (PT)*	10 (8 %)	1 (2 %)	5,17 [0,677; 39,450] 0,1130	5,56 [0,694; 44,456] 0,1059	0,07 [0,009; 0,128] 0,0242
Rückenschmerzen (PT)	6 (5 %)	7 (11 %)	0,46 [0,154; 1,330] 0,1493	0,42 [0,128; 1,348] 0,1419	-0,06 [-0,153; 0,025] 0,1358
Myalgie (PT)*	10 (8 %)	2 (3 %)	2,58 [0,585; 11,427] 0,2122	2,73 [0,579; 12,882] 0,2057	0,05 [-0,015; 0,119] 0,1300
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	**30 (25 %)**	**10 (16 %)**	**1,67 [0,907; 3,290] 0,1171**	**1,99 [0,898; 4,766] 0,1025**	**0,09 [-0,031; 0,212] 0,1897**

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Fieber (PT)	14 (12 %)	4 (7 %)	2,02 [0,767; 6,535] 0,1883	2,27 [0,742; 8,699] 0,1809	0,05 [-0,032; 0,138] 0,3068
Untersuchungen (SOC)	**45 (38 %)**	**7 (11 %)**	**3,31 [1,756; 6,970] 0,0007**	**4,72 [2,083; 12,206] 0,0005**	**0,27 [0,148; 0,385] 0,0001**
Triglyzeride im Blut erhöht (PT)	10 (8 %)	3 (5 %)	1,80 [0,568; 7,630] 0,3585	1,90 [0,547; 8,880] 0,3486	0,04 [-0,038; 0,110] 0,5470
Thrombozytenzahl vermindert (PT)*	20 (17 %)	0 (0 %)	21,36 [1,314; 347,284] 0,0311	25,60 [1,521; 430,947] 0,0242	0,17 [0,102; 0,237] < 0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	**33 (28 %)**	**19 (31 %)**	**0,92 [0,571; 1,510] 0,7319**	**0,88 [0,449; 1,772] 0,7249**	**-0,03 [-0,173; 0,110] 0,7289**
Kontusion (PT)*	11 (9 %)	3 (5 %)	1,90 [0,549; 6,541] 0,3162	1,99 [0,533; 7,410] 0,3107	0,04 [-0,031; 0,120] 0,2556
Sturz (PT)	14 (12 %)	12 (20 %)	0,61 [0,295; 1,275] 0,1812	0,55 [0,233; 1,306] 0,1685	-0,08 [-0,194; 0,037] 0,1823

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.					
Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."					

16.4.2. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Interaktionstest

Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT mit SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,9999
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,9999
Startdosis	0,9999
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	1,0000
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT mit PT Thrombozytopenie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,9999
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,9999
Startdosis	0,9999
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	1,0000
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT mit SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,2758
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,0108
Startdosis	0,0101
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	NB
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT mit PT Hypertriglyzeridämie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	NB
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	NB
Startdosis	NB
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	NB
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT mit SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,4829
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,5542
Startdosis	0,9056
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	0,2631
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT mit PT Diarrhö: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,6378
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,3169
Startdosis	0,1394
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	0,3318
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT mit PT Erbrechen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,7440
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,7985
Startdosis	0,6212
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	0,1150
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT mit PT Arthralgie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	NB
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	NB
Startdosis	NB
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	NB
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT mit SOC Untersuchungen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,8134
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,0192
Startdosis	0,0136
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	0,7808
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT mit PT Thrombozytenzahl vermindert: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	1,0000
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,9999
Startdosis	0,9999
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	NB
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

16.4.3. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
Altersgruppe 1			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	2 (7 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,90 [0,099; 36,453] 0,6844	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	15 (17 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	17,71 [1,082; 289,989] 0,0435	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	2 (7 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,90 [0,099; 36,453] 0,6844	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	14 (16 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	16,57 [1,009; 272,110] 0,0489	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	4 (14 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,41 [0,200; 58,320] 0,4037	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	13 (14 %)	3 (6 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,46 [0,734; 8,214] 0,1451	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	16 (57 %)	5 (50 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,22 [0,611; 2,665] 0,5956	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	60 (67 %)	23 (45 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,49 [1,094; 2,072] 0,0147	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	8 (29 %)	1 (10 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,16 [0,401; 174,182] 0,3914	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	31 (34 %)	10 (20 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,76 [0,941; 3,280] 0,0767	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen (PT)			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	9 (32 %)	2 (20 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,75 [0,502; 9,282] 0,4376	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	22 (24 %)	6 (12 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,27 [1,033; 5,651] 0,0577	
Untersuchungen (SOC)			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	11 (39 %)	1 (10 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,05 [0,958; 41,517] 0,1265	
> 7 Jahre	N	90	51

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	34 (38 %)	6 (12 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,07 [1,532; 6,985] 0,0040	
Untersuchungen: Thrombozytenzahl vermindert (PT)			
6 bis 7 Jahre*	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	5 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,17 [0,251; 69,348] 0,3240	
> 7 Jahre*	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	15 (17 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	17,71 [1,082; 289,989] 0,0435	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.4.4. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	12 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	9,47 [0,582; 154,018] 0,1141	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	5 (9 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	7,74 [0,441; 135,864] 0,1622	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	11 (17 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	8,71 [0,533; 142,377] 0,1290	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	5 (9 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	7,74 [0,441; 135,864] 0,1622	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	10 (15 %)	3 (12 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,23 [0,370; 4,096] 0,7480	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	7 (13 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	10,56 [0,621; 179,311] 0,1027	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	44 (68 %)	13 (54 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,25 [0,864; 1,870] 0,2509	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	32 (60 %)	15 (41 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,51 [0,981; 2,366] 0,0707	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	18 (28 %)	5 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,33 [0,555; 3,183] 0,5338	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	21 (40 %)	6 (16 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,46 [1,185; 5,695] 0,0253	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen (PT)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	15 (23 %)	3 (12 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,93 [0,705; 6,964] 0,2506	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	16 (30 %)	5 (14 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,28 [0,964; 6,276] 0,0821	
Untersuchungen (SOC)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	21 (32 %)	5 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,51 [0,685; 3,838] 0,3469	
≥ Median	N	53	37

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	24 (45 %)	2 (5 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	8,11 [2,818; 36,169] 0,0012	
Untersuchungen: Thrombozytenzahl vermindert (PT)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	7 (11 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,68 [0,337; 95,845] 0,2303	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	13 (25 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	19,00 [1,165; 309,957] 0,0384	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.4.5. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse Startdosis

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
Startdosis			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	10 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	10,50 [0,638; 172,761] 0,0996	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	7 (11 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	8,20 [0,483; 139,410] 0,1457	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	10 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	10,50 [0,638; 172,761] 0,0996	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	6 (10 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	7,11 [0,413; 122,510] 0,1778	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	11 (20 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	11,50 [0,703; 188,141] 0,0864	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	6 (10 %)	3 (9 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,08 [0,288; 4,047] 0,9171	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	39 (71 %)	14 (52 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,39 [0,962; 2,057] 0,0913	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	37 (59 %)	14 (41 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,42 [0,926; 2,234] 0,1219	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	27 (49 %)	5 (19 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,67 [1,316; 6,206] 0,0138	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	12 (19 %)	6 (18 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,08 [0,445; 2,620] 0,8756	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen (PT)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	17 (31 %)	5 (19 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,82 [0,777; 4,938] 0,2005	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	14 (22 %)	3 (9 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,57 [0,920; 9,481] 0,1059	
Untersuchungen (SOC)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	26 (47 %)	1 (4 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	12,59 [3,331; 115,176] 0,0035	
	N	63	34

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	Ereignisse, n (%)	19 (30 %)	6 (18 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,68 [0,778; 4,094] 0,2153	
Untersuchungen: Thrombozytenzahl vermindert (PT)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	15 (27 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	15,50 [0,962; 249,690] 0,0529	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	5 (8 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,02 [0,343; 105,630] 0,2217	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.4.6. Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
***LTBP4*-Genotyp**			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
IAAM*	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	4 (24 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,50 [0,382; 110,511] 0,1967	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	2 (8 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,31 [0,120; 44,459] 0,5916	
Andere*	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	11 (19 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	11,50 [0,702; 188,380] 0,0866	
Fehlend	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] NA	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
IAAM*	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	3 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,06 [0,285; 89,704] 0,2728	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	2 (8 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,31 [0,120; 44,459] 0,5916	
Andere*	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	11 (19 %)	0 (0 %)

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
	RR [95 %-KI] p-Wert	11,50 [0,702; 188,380] 0,0866	
Fehlend	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] NA	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	10 (59 %)	6 (50 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,14 [0,557; 2,447] 0,7246	
VTTT	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	14 (56 %)	7 (64 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,91 [0,475; 1,860] 0,7958	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	39 (68 %)	12 (43 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,67 [1,092; 2,626] 0,0245	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	13 (68 %)	3 (30 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,28 [0,843; 6,168] 0,1041	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	5 (29 %)	3 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,14 [0,313; 4,830] 0,8450	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	7 (28 %)	2 (18 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,54 [0,379; 6,260] 0,5576	
Andere*	N	57	28

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	23 (40 %)	6 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,88 [0,866; 4,093] 0,1099	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	4 (21 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,95 [0,293; 83,678] 0,2709	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen (PT)			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	6 (35 %)	3 (25 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,33 [0,400; 5,254] 0,6593	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	5 (20 %)	3 (27 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,73 [0,212; 2,543] 0,6376	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	14 (25 %)	2 (7 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,65 [1,474; 21,973] 0,0230	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	6 (32 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	7,15 [0,443; 115,338] 0,1663	
Untersuchungen (SOC)			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	6 (35 %)	2 (17 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,20 [0,574; 12,085] 0,2992	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	11 (44 %)	2 (18 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,42 [0,640; 9,144] 0,1939	

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	21 (37 %)	2 (7 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,86 [1,622; 22,459] 0,0165	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	7 (37 %)	1 (10 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,68 [0,524; 25,905] 0,1913	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.5. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE

16.5.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Analyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,23 [0,774; 2,022] 0,3931	1,36 [0,692; 2,763] 0,3779	0,06 [-0,081; 0,202] 0,4990
Ja (%) Nein (%)	40 (34 %) 78 (66 %)	17 (28 %) 44 (72 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.5.2. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Interaktionstest

Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,6592
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,5541
Startdosis	0,2087
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	0,0945
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1-Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

16.5.3. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Subgruppenanalyse Altersgruppe 1

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	9 (32 %)	3 (30 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,03 [0,346; 3,870] 0,9572	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	31 (34 %)	14 (27 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,30 [0,766; 2,276] 0,3490	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.5.4. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Subgruppenanalyse Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	24 (37 %)	9 (38 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,06 [0,578; 2,066] 0,8546	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	16 (30 %)	8 (22 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,31 [0,633; 2,907] 0,4800	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.5.5. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Subgruppenanalyse Startdosis

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE			
Startdosis			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	22 (40 %)	6 (22 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,69 [0,818; 3,914] 0,1859	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	18 (29 %)	11 (32 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,89 [0,467; 1,735] 0,7138	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.5.6. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE: Subgruppenanalyse *LTBP4*-Genotyp

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE			
***LTBP4*-Genotyp**			
IAAM	N	17	12
	Ereignisse, n (%)	4 (24 %)	6 (50 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,47 [0,144; 1,404] 0,1931	
VTTT*	N	25	11
	Ereignisse, n (%)	9 (36 %)	4 (36 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,99 [0,387; 2,535] 0,9849	
Andere	N	57	28
	Ereignisse, n (%)	19 (33 %)	6 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,66 [0,761; 4,021] 0,2316	
Fehlend*	N	19	10
	Ereignisse, n (%)	8 (42 %)	1 (10 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,21 [0,610; 29,087] 0,1452	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.6. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT

16.6.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT: Analyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	118	61	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	12 (10 %)	3 (5 %)	2,24 [0,700; 10,087] 0,2191	2,47 [0,727; 11,425] 0,1838	0,05 [-0,024; 0,129] 0,2703
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)*	5 (4 %)	7 (11 %)	0,37 [0,122; 1,115] 0,0769	0,34 [0,104; 1,125] 0,0769	-0,07 [-0,160; 0,015] 0,1062

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.7. Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE

16.7.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE: Analyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE*					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	2,58 [0,309; 21,635] 0,3878	2,65 [0,303; 23,246] 0,3844	0,03 [-0,022; 0,074] 0,2961
Ja (%) Nein (%)	5 (4 %) 113 (96 %)	1 (2 %) 60 (98 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.8. Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE

16.8.1. Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE: Analyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE*					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	2,07 [0,453; 9,439] 0,3541	2,15 [0,441; 10,431] 0,3497	0,04 [-0,029; 0,099] 0,2849
Ja (%) Nein (%)	8 (7 %) 110 (93 %)	2 (3 %) 59 (97 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.9. Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE

16.9.1. Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE: Analyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE*					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	4,69 [0,257; 85,696] 0,3014	4,83 [0,256; 91,269] 0,2972	0,03 [0,001; 0,067] 0,0415
Ja (%) Nein (%)	4 (3 %) 114 (97 %)	0 (0 %) 61 (100 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

16.10. Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT – deskriptive Darstellung, n(%)

16.10.1. Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT – deskriptive Darstellung, n(%): Analyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**	
	Givinostat	**Placebo**
N	**118**	**61**
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT – deskriptive Darstellung, n(%)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)*	**1 (1 %)**	**0 (0 %)**
Hypertriglyzeridämie (PT)*	1 (1 %)	0 (0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)*	**2 (2 %)**	**0 (0 %)**
Abdominalschmerz (PT)*	1 (1 %)	0 (0 %)
Diarrhö (PT)*	1 (1 %)	0 (0 %)
Untersuchungen (SOC)*	**1 (1 %)**	**0 (0 %)**
Triglyzeride im Blut erhöht (PT)*	1 (1 %)	0 (0 %)

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden als Nonresponder imputiert. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 % KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet."

17. Sicherheit Anthropometrische Daten ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT zu Baseline (Sensitivitätsanalysen)

17.1. Change from Baseline: Gewicht

17.1.1. Change from Baseline: Gewicht: Analyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Change from Baseline: Gewicht			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	31,22 (8,885)	32,58 (10,752)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	-
MW (SD)	33,96 (9,739)	37,49 (12,000)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	114/118 (97)	60/61 (98)	LS MD -0,10 [-0,747; 0,541] 0,7532 Hedges' g -0,05 [-0,363; 0,263]
MW (SD)	0,02 (0,650)	0,25 (0,538)	
LS MW (SE)	0,09 (0,192)	0,19 (0,265)	
95 %-KI	[-0,288; 0,464]	[-0,330; 0,712]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	112/118 (95)	59/61 (97)	LS MD -0,42 [-1,067; 0,227] 0,2033 Hedges' g -0,20 [-0,521; 0,112]
MW (SD)	0,02 (0,716)	0,49 (0,825)	
LS MW (SE)	0,03 (0,193)	0,45 (0,267)	
95 %-KI	[-0,345; 0,412]	[-0,070; 0,977]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	112/118 (95)	56/61 (92)	LS MD -0,77 [-1,423; -0,114] 0,0214 Hedges' g -0,38 [-0,699; -0,052]
MW (SD)	-0,02 (0,935)	0,83 (1,038)	
LS MW (SE)	0,02 (0,193)	0,79 (0,271)	
95 %-KI	[-0,355; 0,402]	[0,259; 1,324]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	112/118 (95)	58/61 (95)	LS MD -0,94 [-1,587; -0,288] 0,0048 Hedges' g -0,46 [-0,778; -0,136]
MW (SD)	0,14 (1,044)	1,14 (1,290)	
LS MW (SE)	0,19 (0,193)	1,12 (0,268)	
95 %-KI	[-0,194; 0,564]	[0,596; 1,649]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	109/118 (92)	58/61 (95)	LS MD -1,31 [-1,960; -0,656] 0,0001 Hedges' g -0,64 [-0,966; -0,314]
MW (SD)	0,48 (1,537)	1,86 (1,995)	
LS MW (SE)	0,50 (0,195)	1,80 (0,268)	
95 %-KI	[0,113; 0,877]	[1,276; 2,330]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	109/118 (92)	55/61 (90)	LS MD -1,48 [-2,142; -0,824] < 0,0001 Hedges' g -0,73 [-1,062; -0,394]
MW (SD)	0,89 (1,891)	2,43 (2,254)	
LS MW (SE)	0,88 (0,195)	2,36 (0,273)	
95 %-KI	[0,497; 1,261]	[1,827; 2,898]	
Veränderung zu Woche 48			

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
n/N (%)	101/118 (86)	54/61 (89)	LS MD -1,64 [-2,306; -0,971] < 0,0001 Hedges' g -0,81 [-1,154; -0,468]
MW (SD)	1,54 (2,465)	3,25 (2,670)	
LS MW (SE)	1,56 (0,199)	3,20 (0,275)	
95 %-KI	[1,171; 1,954]	[2,662; 3,740]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	102/118 (86)	54/61 (89)	LS MD -1,52 [-2,190; -0,857] < 0,0001 Hedges' g -0,75 [-1,094; -0,413]
MW (SD)	2,14 (3,106)	3,64 (3,410)	
LS MW (SE)	2,13 (0,199)	3,65 (0,275)	
95 %-KI	[1,741; 2,522]	[3,116; 4,194]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD -1,72 [-2,368; -1,067] < 0,0001 Hedges' g -0,84 [-1,168; -0,508]
MW (SD)	2,97 (3,642)	4,68 (3,858)	
LS MW (SE)	2,95 (0,193)	4,67 (0,268)	
95 %-KI	[2,570; 3,330]	[4,140; 5,194]	

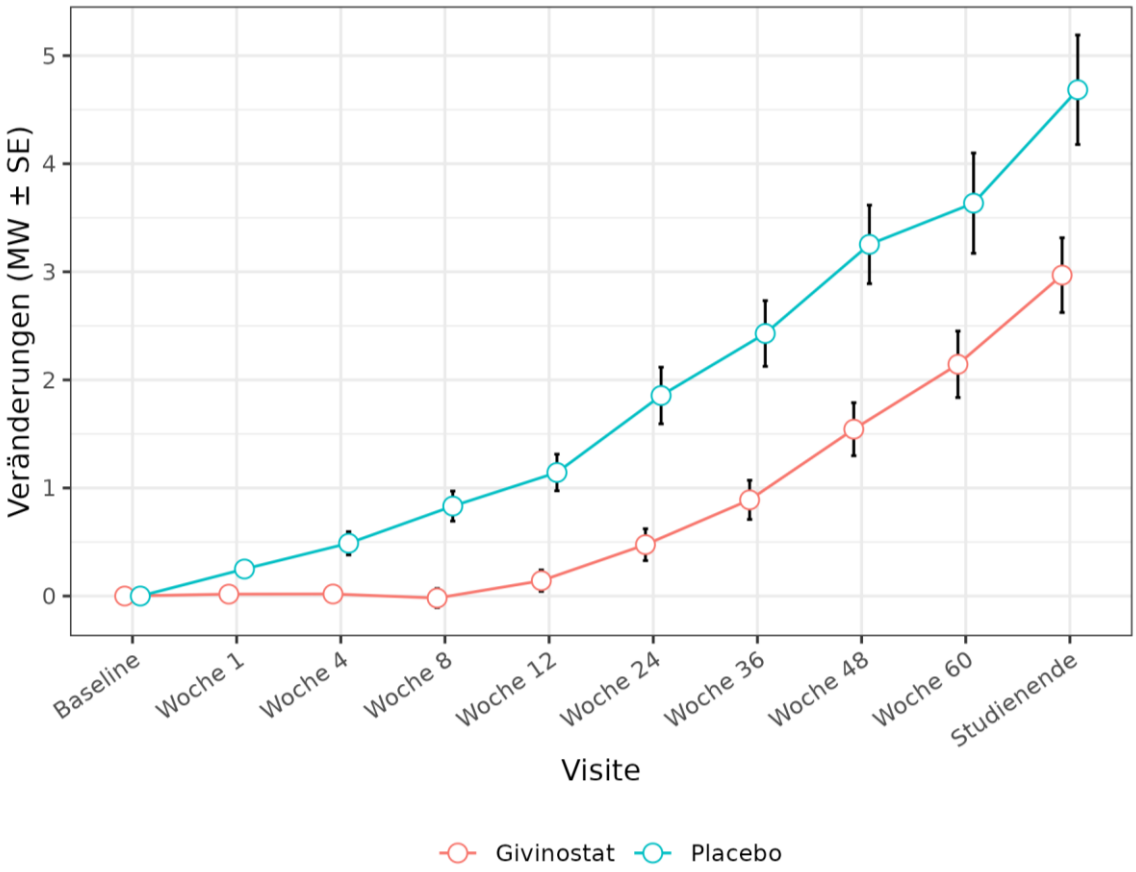
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."			

17.1.2. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



17.1.3. Change from Baseline: Gewicht: Interaktionstest

Change from Baseline: Gewicht: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,3664
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,6781
Startdosis	0,4978
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	0,5263
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1 Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

17.1.4. Change from Baseline: Gewicht: Subgruppenanalyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
Change from Baseline: Gewicht			
Altersgruppe 1: 6 bis 7 Jahre			
Baseline			
n/N (%)	28/28 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	24,06 (4,562)	24,98 (5,063)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	27/28 (96)	10/10 (100)	-
MW (SD)	27,91 (7,260)	29,86 (7,427)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	27/28 (96)	10/10 (100)	LS MD 0,03 [-1,282; 1,333] 0,9694
MW (SD)	-0,03 (0,729)	0,23 (0,455)	
LS MW (SE)	0,07 (0,336)	0,05 (0,561)	
95 %-KI	[-0,592; 0,739]	[-1,062; 1,158]	Hedges' g 0,01 [-0,711; 0,740]
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	26/28 (93)	10/10 (100)	LS MD -0,27 [-1,586; 1,039] 0,6808
MW (SD)	0,07 (0,560)	0,50 (0,680)	
LS MW (SE)	0,04 (0,341)	0,32 (0,561)	
95 %-KI	[-0,630; 0,719]	[-0,792; 1,428]	Hedges' g -0,15 [-0,883; 0,577]
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	27/28 (96)	10/10 (100)	LS MD -0,69 [-1,993; 0,621] 0,3009
MW (SD)	0,17 (0,729)	1,04 (0,873)	
LS MW (SE)	0,17 (0,336)	0,86 (0,561)	
95 %-KI	[-0,494; 0,837]	[-0,252; 1,968]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,38 [-1,114; 0,349]
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	28/28 (100)	10/10 (100)	LS MD -0,84 [-2,138; 0,468] 0,2071 Hedges' g -0,46 [-1,194; 0,266]
MW (SD)	0,31 (0,871)	1,39 (0,955)	
LS MW (SE)	0,37 (0,332)	1,21 (0,561)	
95 %-KI	[-0,285; 1,030]	[0,098; 2,318]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	27/28 (96)	9/10 (90)	LS MD -0,61 [-1,953; 0,729] 0,3685 Hedges' g -0,34 [-1,102; 0,416]
MW (SD)	0,90 (1,461)	1,86 (1,726)	
LS MW (SE)	0,94 (0,336)	1,55 (0,582)	
95 %-KI	[0,275; 1,606]	[0,402; 2,702]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	27/28 (96)	10/10 (100)	LS MD -0,46 [-1,766; 0,849] 0,4888 Hedges' g -0,26 [-0,984; 0,473]
MW (SD)	1,45 (1,476)	2,16 (1,732)	
LS MW (SE)	1,52 (0,337)	1,98 (0,561)	
95 %-KI	[0,854; 2,185]	[0,868; 3,088]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	25/28 (89)	10/10 (100)	LS MD -0,70 [-2,017; 0,614] 0,2935 Hedges' g -0,39 [-1,134; 0,346]
MW (SD)	2,28 (2,054)	3,22 (2,084)	
LS MW (SE)	2,34 (0,345)	3,04 (0,561)	
95 %-KI	[1,654; 3,020]	[1,928; 4,148]	
Veränderung zu Woche 60			

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
n/N (%)	25/28 (89)	9/10 (90)	LS MD -0,35 [-1,696; 1,002] 0,6121 Hedges' g -0,20 [-0,959; 0,568]
MW (SD)	2,76 (2,972)	3,21 (2,491)	
LS MW (SE)	2,81 (0,345)	3,16 (0,581)	
95 %-KI	[2,130; 3,496]	[2,010; 4,309]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	27/28 (96)	10/10 (100)	LS MD -0,80 [-2,104; 0,510] 0,2298 Hedges' g -0,44 [-1,178; 0,289]
MW (SD)	3,83 (3,625)	4,88 (3,414)	
LS MW (SE)	3,90 (0,337)	4,70 (0,561)	
95 %-KI	[3,235; 4,567]	[3,588; 5,808]	
Altersgruppe 1: > 7 Jahre			
Baseline			
n/N (%)	90/90 (100)	51/51 (100)	-
MW (SD)	33,44 (8,737)	34,07 (10,968)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	84/90 (93)	48/51 (94)	-
MW (SD)	35,91 (9,667)	39,08 (12,212)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	87/90 (97)	50/51 (98)	LS MD -0,03 [-0,776; 0,714] 0,9342 Hedges' g -0,01 [-0,362; 0,333]
MW (SD)	0,03 (0,628)	0,25 (0,557)	
LS MW (SE)	0,12 (0,228)	0,16 (0,301)	
95 %-KI	[-0,323; 0,572]	[-0,436; 0,748]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	86/90 (96)	49/51 (96)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
MW (SD)	0,00 (0,759)	0,49 (0,857)	LS MD -0,36 [-1,109; 0,389] 0,3457 Hedges' g -0,17 [-0,520; 0,183]
LS MW (SE)	0,06 (0,229)	0,42 (0,303)	
95 %-KI	[-0,392; 0,506]	[-0,179; 1,013]	
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	85/90 (94)	46/51 (90)	LS MD -0,70 [-1,460; 0,060] 0,0708 Hedges' g -0,33 [-0,691; 0,031]
MW (SD)	-0,08 (0,988)	0,79 (1,073)	
LS MW (SE)	0,01 (0,229)	0,71 (0,309)	
95 %-KI	[-0,440; 0,461]	[0,103; 1,319]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	84/90 (93)	48/51 (94)	LS MD -0,88 [-1,633; -0,124] 0,0226 Hedges' g -0,41 [-0,772; -0,055]
MW (SD)	0,09 (1,094)	1,09 (1,352)	
LS MW (SE)	0,16 (0,230)	1,04 (0,305)	
95 %-KI	[-0,291; 0,613]	[0,439; 1,639]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	82/90 (91)	49/51 (96)	LS MD -1,41 [-2,161; -0,654] 0,0003 Hedges' g -0,66 [-1,026; -0,300]
MW (SD)	0,33 (1,544)	1,86 (2,056)	
LS MW (SE)	0,38 (0,232)	1,79 (0,304)	
95 %-KI	[-0,075; 0,837]	[1,192; 2,385]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	82/90 (91)	45/51 (88)	LS MD -1,68 [-2,446; -0,914]
MW (SD)	0,70 (1,982)	2,49 (2,367)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
LS MW (SE)	0,70 (0,232)	2,38 (0,312)	< 0,0001
95 %-KI	[0,248; 1,160]	[1,771; 2,996]	Hedges' g -0,80 [-1,173; -0,419]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	76/90 (84)	44/51 (86)	LS MD -1,83 [-2,605; -1,051] < 0,0001
MW (SD)	1,30 (2,551)	3,26 (2,807)	
LS MW (SE)	1,34 (0,238)	3,17 (0,314)	
95 %-KI	[0,878; 1,812]	[2,555; 3,790]	Hedges' g -0,87 [-1,263; -0,487]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	77/90 (86)	45/51 (88)	LS MD -1,75 [-2,517; -0,973] < 0,0001
MW (SD)	1,95 (3,141)	3,72 (3,582)	
LS MW (SE)	1,95 (0,237)	3,69 (0,312)	
95 %-KI	[1,480; 2,410]	[3,077; 4,303]	Hedges' g -0,83 [-1,215; -0,450]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	84/90 (93)	48/51 (94)	LS MD -1,92 [-2,676; -1,166] < 0,0001
MW (SD)	2,69 (3,626)	4,64 (3,976)	
LS MW (SE)	2,68 (0,230)	4,60 (0,306)	
95 %-KI	[2,224; 3,129]	[3,997; 5,198]	Hedges' g -0,90 [-1,276; -0,533]
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median			
Baseline			
n/N (%)	65/65 (100)	24/24 (100)	-
MW (SD)	34,98 (8,950)	39,06 (11,860)	
Absolute Werte zum Studienende			

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
n/N (%)	58/65 (89)	22/24 (92)	-
MW (SD)	38,44 (9,402)	44,57 (13,021)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	61/65 (94)	23/24 (96)	LS MD -0,26 [-1,302; 0,787] 0,6279 Hedges' g -0,12 [-0,599; 0,361]
MW (SD)	-0,06 (0,676)	0,39 (0,667)	
LS MW (SE)	0,04 (0,275)	0,30 (0,451)	
95 %-KI	[-0,497; 0,585]	[-0,586; 1,189]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	59/65 (91)	23/24 (96)	LS MD -0,77 [-1,813; 0,280] 0,1505 Hedges' g -0,35 [-0,840; 0,130]
MW (SD)	-0,06 (0,802)	0,80 (0,797)	
LS MW (SE)	-0,06 (0,278)	0,71 (0,451)	
95 %-KI	[-0,608; 0,486]	[-0,182; 1,593]	
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	60/65 (92)	21/24 (88)	LS MD -0,99 [-2,060; 0,076] 0,0686 Hedges' g -0,46 [-0,962; 0,043]
MW (SD)	-0,04 (1,056)	1,12 (1,067)	
LS MW (SE)	0,02 (0,276)	1,01 (0,464)	
95 %-KI	[-0,526; 0,562]	[0,096; 1,924]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	59/65 (91)	22/24 (92)	LS MD -1,08 [-2,137; -0,021] 0,0456 Hedges' g -0,50 [-0,996; -0,004]
MW (SD)	0,19 (1,171)	1,31 (1,304)	
LS MW (SE)	0,24 (0,278)	1,32 (0,457)	
95 %-KI	[-0,306; 0,788]	[0,420; 2,220]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	58/65 (89)	22/24 (92)	LS MD -1,07 [-2,130; -0,008] 0,0484 Hedges' g -0,50 [-0,993; 0,001]
MW (SD)	0,59 (1,547)	1,71 (1,602)	
LS MW (SE)	0,60 (0,280)	1,67 (0,458)	
95 %-KI	[0,053; 1,154]	[0,771; 2,573]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	58/65 (89)	20/24 (83)	LS MD -1,53 [-2,616; -0,449] 0,0057 Hedges' g -0,71 [-1,235; -0,193]
MW (SD)	1,08 (2,018)	2,65 (2,230)	
LS MW (SE)	1,07 (0,280)	2,60 (0,472)	
95 %-KI	[0,519; 1,621]	[1,675; 3,531]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	49/65 (75)	20/24 (83)	LS MD -1,33 [-2,434; -0,230] 0,0180 Hedges' g -0,63 [-1,163; -0,100]
MW (SD)	1,86 (2,575)	3,21 (3,055)	
LS MW (SE)	1,89 (0,296)	3,22 (0,473)	
95 %-KI	[1,308; 2,473]	[2,293; 4,153]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	50/65 (77)	20/24 (83)	LS MD -1,05 [-2,146; 0,053] 0,0622 Hedges' g -0,50 [-1,021; 0,030]
MW (SD)	2,67 (3,199)	3,65 (4,098)	
LS MW (SE)	2,61 (0,294)	3,66 (0,473)	
95 %-KI	[2,033; 3,190]	[2,728; 4,588]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	58/65 (89)	22/24 (92)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
MW (SD)	3,43 (3,626)	4,80 (4,319)	LS MD -1,47 [-2,534; -0,412] 0,0067 Hedges' g -0,68 [-1,186; -0,181]
LS MW (SE)	3,37 (0,280)	4,85 (0,458)	
95 %-KI	[2,823; 3,923]	[3,945; 5,748]	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median			
Baseline			
n/N (%)	53/53 (100)	37/37 (100)	-
MW (SD)	26,60 (6,292)	28,38 (7,531)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	53/53 (100)	36/37 (97)	-
MW (SD)	29,06 (7,544)	33,16 (9,056)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	53/53 (100)	37/37 (100)	LS MD 0,02 [-0,797; 0,835] 0,9634 Hedges' g 0,01 [-0,410; 0,430]
MW (SD)	0,10 (0,614)	0,16 (0,426)	
LS MW (SE)	0,14 (0,265)	0,12 (0,317)	
95 %-KI	[-0,384; 0,659]	[-0,506; 0,743]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	53/53 (100)	36/37 (97)	LS MD -0,15 [-0,971; 0,668] 0,7164 Hedges' g -0,08 [-0,502; 0,345]
MW (SD)	0,10 (0,604)	0,29 (0,791)	
LS MW (SE)	0,14 (0,265)	0,29 (0,320)	
95 %-KI	[-0,384; 0,659]	[-0,340; 0,919]	
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	52/53 (98)	35/37 (95)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
MW (SD)	0,01 (0,781)	0,66 (0,994)	LS MD -0,62 [-1,444; 0,208] 0,1419 Hedges' g -0,32 [-0,751; 0,112]
LS MW (SE)	0,03 (0,266)	0,65 (0,323)	
95 %-KI	[-0,490; 0,559]	[0,018; 1,288]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	53/53 (100)	36/37 (97)	LS MD -0,87 [-1,689; -0,049] 0,0379 Hedges' g -0,45 [-0,876; -0,019]
MW (SD)	0,09 (0,888)	1,04 (1,290)	
LS MW (SE)	0,13 (0,265)	0,99 (0,320)	
95 %-KI	[-0,395; 0,647]	[0,365; 1,625]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	51/53 (96)	36/37 (97)	LS MD -1,50 [-2,320; -0,672] 0,0004 Hedges' g -0,77 [-1,216; -0,331]
MW (SD)	0,35 (1,531)	1,94 (2,218)	
LS MW (SE)	0,38 (0,268)	1,87 (0,320)	
95 %-KI	[-0,149; 0,905]	[1,245; 2,504]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	51/53 (96)	35/37 (95)	LS MD -1,54 [-2,365; -0,707] 0,0003 Hedges' g -0,80 [-1,243; -0,348]
MW (SD)	0,67 (1,731)	2,30 (2,291)	
LS MW (SE)	0,68 (0,268)	2,21 (0,323)	
95 %-KI	[0,148; 1,203]	[1,575; 2,847]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	52/53 (98)	34/37 (92)	LS MD -1,92 [-2,750; -1,087]
MW (SD)	1,25 (2,343)	3,28 (2,465)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
LS MW (SE)	1,25 (0,266)	3,17 (0,326)	< 0,0001
95 %-KI	[0,728; 1,777]	[2,529; 3,813]	Hedges' g -0,99 [-1,452; -0,536]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	52/53 (98)	34/37 (92)	LS MD -1,97 [-2,798; -1,136] < 0,0001
MW (SD)	1,64 (2,957)	3,63 (3,001)	
LS MW (SE)	1,67 (0,266)	3,64 (0,326)	
95 %-KI	[1,147; 2,196]	[2,997; 4,280]	Hedges' g -1,02 [-1,479; -0,560]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	53/53 (100)	36/37 (97)	LS MD -2,05 [-2,870; -1,229] < 0,0001
MW (SD)	2,46 (3,627)	4,61 (3,610)	
LS MW (SE)	2,50 (0,265)	4,55 (0,320)	
95 %-KI	[1,977; 3,019]	[3,917; 5,177]	Hedges' g -1,06 [-1,507; -0,603]
Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	55/55 (100)	27/27 (100)	-
MW (SD)	30,91 (7,393)	29,89 (8,130)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	50/55 (91)	27/27 (100)	-
MW (SD)	33,86 (8,162)	34,77 (9,493)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	55/55 (100)	27/27 (100)	LS MD -0,16 [-1,122; 0,795] 0,7372
MW (SD)	0,09 (0,643)	0,19 (0,475)	
LS MW (SE)	0,07 (0,279)	0,24 (0,398)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
95 %-KI	[-0,477; 0,620]	[-0,548; 1,019]	Hedges' g -0,08 [-0,539; 0,382]
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	54/55 (98)	27/27 (100)	LS MD -0,40 [-1,362; 0,560] 0,4120
MW (SD)	0,08 (0,710)	0,41 (0,832)	
LS MW (SE)	0,06 (0,281)	0,46 (0,398)	
95 %-KI	[-0,496; 0,609]	[-0,326; 1,241]	Hedges' g -0,19 [-0,655; 0,271]
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	54/55 (98)	27/27 (100)	LS MD -0,84 [-1,799; 0,123] 0,0872
MW (SD)	-0,12 (0,829)	0,65 (1,071)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,281)	0,69 (0,398)	
95 %-KI	[-0,700; 0,405]	[-0,093; 1,474]	Hedges' g -0,40 [-0,868; 0,064]
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	53/55 (96)	27/27 (100)	LS MD -1,13 [-2,098; -0,172] 0,0211
MW (SD)	0,02 (0,931)	1,12 (1,288)	
LS MW (SE)	0,03 (0,282)	1,16 (0,398)	
95 %-KI	[-0,525; 0,586]	[0,381; 1,948]	Hedges' g -0,55 [-1,017; -0,074]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	53/55 (96)	27/27 (100)	LS MD -1,96 [-2,926; -1,000] 0,0001
MW (SD)	0,35 (1,623)	2,25 (2,339)	
LS MW (SE)	0,33 (0,282)	2,29 (0,398)	
95 %-KI	[-0,229; 0,883]	[1,507; 3,074]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,94 [-1,431; -0,457]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	52/55 (95)	27/27 (100)	LS MD -1,75 [-2,719; -0,789] 0,0004 Hedges' g -0,85 [-1,329; -0,361]
MW (SD)	0,78 (1,838)	2,48 (2,456)	
LS MW (SE)	0,77 (0,284)	2,52 (0,398)	
95 %-KI	[0,207; 1,326]	[1,737; 3,304]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	50/55 (91)	27/27 (100)	LS MD -2,04 [-3,013; -1,075] < 0,0001 Hedges' g -0,99 [-1,483; -0,494]
MW (SD)	1,49 (2,587)	3,45 (2,593)	
LS MW (SE)	1,45 (0,288)	3,49 (0,398)	
95 %-KI	[0,884; 2,017]	[2,711; 4,278]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	49/55 (89)	26/27 (96)	LS MD -1,89 [-2,864; -0,907] 0,0002 Hedges' g -0,92 [-1,415; -0,417]
MW (SD)	2,22 (3,193)	3,97 (3,232)	
LS MW (SE)	2,18 (0,290)	4,06 (0,403)	
95 %-KI	[1,607; 2,748]	[3,270; 4,856]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	50/55 (91)	27/27 (100)	LS MD -1,79 [-2,755; -0,817] 0,0003 Hedges' g -0,86 [-1,352; -0,375]
MW (SD)	3,17 (4,014)	4,88 (3,846)	
LS MW (SE)	3,13 (0,288)	4,92 (0,398)	
95 %-KI	[2,568; 3,701]	[4,137; 5,704]	
Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)			

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
Baseline			
n/N (%)	63/63 (100)	34/34 (100)	-
MW (SD)	31,49 (10,060)	34,72 (12,145)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	61/63 (97)	31/34 (91)	-
MW (SD)	34,05 (10,931)	39,85 (13,531)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	59/63 (94)	33/34 (97)	LS MD -0,13 [-1,005; 0,746] 0,7711 Hedges' g -0,06 [-0,489; 0,363]
MW (SD)	-0,05 (0,655)	0,30 (0,587)	
LS MW (SE)	0,08 (0,263)	0,21 (0,356)	
95 %-KI	[-0,440; 0,596]	[-0,492; 0,907]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	58/63 (92)	32/34 (94)	LS MD -0,53 [-1,408; 0,356] 0,2414 Hedges' g -0,26 [-0,691; 0,175]
MW (SD)	-0,04 (0,724)	0,55 (0,827)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,265)	0,51 (0,359)	
95 %-KI	[-0,537; 0,505]	[-0,196; 1,217]	
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	58/63 (92)	29/34 (85)	LS MD -0,81 [-1,706; 0,095] 0,0793 Hedges' g -0,40 [-0,847; 0,053]
MW (SD)	0,08 (1,021)	1,00 (0,993)	
LS MW (SE)	0,16 (0,265)	0,96 (0,371)	
95 %-KI	[-0,364; 0,678]	[0,234; 1,692]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	59/63 (94)	31/34 (91)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
MW (SD)	0,25 (1,132)	1,16 (1,313)	LS MD -0,85 [-1,735; 0,038] 0,0605 Hedges' g -0,42 [-0,855; 0,023]
LS MW (SE)	0,30 (0,263)	1,15 (0,363)	
95 %-KI	[-0,217; 0,820]	[0,436; 1,864]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	56/63 (89)	31/34 (91)	LS MD -0,81 [-1,698; 0,088] 0,0770 Hedges' g -0,40 [-0,840; 0,046]
MW (SD)	0,60 (1,456)	1,51 (1,600)	
LS MW (SE)	0,63 (0,268)	1,43 (0,363)	
95 %-KI	[0,099; 1,154]	[0,717; 2,146]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	57/63 (90)	28/34 (82)	LS MD -1,32 [-2,228; -0,408] 0,0046 Hedges' g -0,65 [-1,115; -0,189]
MW (SD)	0,99 (1,949)	2,38 (2,085)	
LS MW (SE)	0,96 (0,267)	2,28 (0,375)	
95 %-KI	[0,435; 1,484]	[1,540; 3,016]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	51/63 (81)	27/34 (79)	LS MD -1,33 [-2,260; -0,401] 0,0051 Hedges' g -0,67 [-1,146; -0,189]
MW (SD)	1,60 (2,363)	3,06 (2,780)	
LS MW (SE)	1,65 (0,276)	2,98 (0,380)	
95 %-KI	[1,102; 2,189]	[2,228; 3,724]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	53/63 (84)	28/34 (82)	LS MD -1,27 [-2,192; -0,356]
MW (SD)	2,07 (3,052)	3,32 (3,597)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
LS MW (SE)	2,06 (0,273)	3,33 (0,376)	0,0067
95 %-KI	[1,523; 2,597]	[2,595; 4,073]	Hedges' g -0,63 [-1,104; -0,166]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	61/63 (97)	31/34 (91)	LS MD -1,72 [-2,609; -0,839] 0,0002
MW (SD)	2,80 (3,332)	4,52 (3,923)	
LS MW (SE)	2,78 (0,261)	4,50 (0,363)	
95 %-KI	[2,262; 3,288]	[3,784; 5,214]	Hedges' g -0,84 [-1,291; -0,392]
LTBP4-Genotyp: IAAM			
Baseline			
n/N (%)	17/17 (100)	12/12 (100)	-
MW (SD)	33,04 (8,488)	30,82 (10,037)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	17/17 (100)	9/12 (75)	-
MW (SD)	36,12 (10,683)	36,22 (13,003)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	17/17 (100)	12/12 (100)	LS MD 0,21 [-1,956; 2,378] 0,8465
MW (SD)	0,48 (0,601)	0,17 (0,571)	
LS MW (SE)	0,44 (0,693)	0,23 (0,830)	
95 %-KI	[-0,940; 1,824]	[-1,424; 1,886]	Hedges' g 0,07 [-0,668; 0,811]
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	16/17 (94)	12/12 (100)	LS MD -0,44 [-2,621; 1,741] 0,6889
MW (SD)	0,07 (0,723)	0,28 (0,982)	
LS MW (SE)	-0,10 (0,705)	0,34 (0,830)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
95 %-KI	[-1,505; 1,305]	[-1,315; 1,995]	Hedges' g -0,15 [-0,900; 0,600]
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	16/17 (94)	11/12 (92)	LS MD -0,58 [-2,791; 1,633] 0,6037
MW (SD)	0,29 (1,137)	0,82 (1,572)	
LS MW (SE)	0,19 (0,706)	0,77 (0,850)	
95 %-KI	[-1,212; 1,599]	[-0,922; 2,466]	Hedges' g -0,20 [-0,969; 0,571]
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	15/17 (88)	11/12 (92)	LS MD -0,97 [-3,201; 1,267] 0,3916
MW (SD)	0,27 (0,979)	1,06 (1,782)	
LS MW (SE)	0,31 (0,720)	1,28 (0,852)	
95 %-KI	[-1,122; 1,743]	[-0,420; 2,975]	Hedges' g -0,33 [-1,118; 0,450]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	16/17 (94)	11/12 (92)	LS MD -1,31 [-3,526; 0,909] 0,2435
MW (SD)	0,67 (2,050)	1,94 (2,939)	
LS MW (SE)	0,66 (0,706)	1,97 (0,853)	
95 %-KI	[-0,745; 2,070]	[0,272; 3,670]	Hedges' g -0,45 [-1,227; 0,330]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	16/17 (94)	10/12 (83)	LS MD -1,18 [-3,430; 1,077] 0,3017
MW (SD)	0,96 (2,232)	2,19 (3,329)	
LS MW (SE)	0,96 (0,706)	2,13 (0,878)	
95 %-KI	[-0,451; 2,363]	[0,387; 3,879]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,41 [-1,205; 0,393]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	16/17 (94)	9/12 (75)	LS MD -1,67 [-3,968; 0,624] 0,1513 Hedges' g -0,58 [-1,415; 0,255]
MW (SD)	1,75 (3,187)	3,54 (3,769)	
LS MW (SE)	1,74 (0,706)	3,42 (0,907)	
95 %-KI	[0,337; 3,151]	[1,615; 5,216]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	16/17 (94)	10/12 (83)	LS MD -1,36 [-3,609; 0,898] 0,2347 Hedges' g -0,47 [-1,270; 0,334]
MW (SD)	2,59 (4,618)	4,00 (4,069)	
LS MW (SE)	2,59 (0,706)	3,94 (0,878)	
95 %-KI	[1,180; 3,995]	[2,197; 5,689]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	17/17 (100)	9/12 (75)	LS MD -1,68 [-3,960; 0,597] 0,1459 Hedges' g -0,58 [-1,405; 0,247]
MW (SD)	3,08 (5,755)	4,56 (4,755)	
LS MW (SE)	3,05 (0,693)	4,73 (0,906)	
95 %-KI	[1,666; 4,430]	[2,929; 6,530]	
LTBP4-Genotyp: VTTT			
Baseline			
n/N (%)	25/25 (100)	11/11 (100)	-
MW (SD)	30,49 (8,304)	33,35 (9,367)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	22/25 (88)	11/11 (100)	-

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
MW (SD)	33,18 (8,273)	37,55 (10,309)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	25/25 (100)	11/11 (100)	LS MD -0,74 [-2,353; 0,865] 0,3601 Hedges' g -0,34 [-1,053; 0,375]
MW (SD)	-0,36 (0,640)	0,28 (0,490)	
LS MW (SE)	-0,39 (0,425)	0,36 (0,658)	
95 %-KI	[-1,232; 0,459]	[-0,953; 1,668]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	23/25 (92)	11/11 (100)	LS MD -0,63 [-2,251; 0,986] 0,4391 Hedges' g -0,29 [-1,014; 0,431]
MW (SD)	-0,18 (0,762)	0,37 (0,899)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,435)	0,45 (0,658)	
95 %-KI	[-1,048; 0,680]	[-0,862; 1,759]	
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	23/25 (92)	10/11 (91)	LS MD -1,22 [-2,866; 0,428] 0,1448 Hedges' g -0,57 [-1,322; 0,191]
MW (SD)	-0,35 (0,836)	0,83 (1,373)	
LS MW (SE)	-0,35 (0,435)	0,87 (0,677)	
95 %-KI	[-1,218; 0,511]	[-0,479; 2,210]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	25/25 (100)	9/11 (82)	LS MD -1,60 [-3,271; 0,075] 0,0609 Hedges' g -0,74 [-1,521; 0,048]
MW (SD)	0,07 (1,076)	1,68 (1,312)	
LS MW (SE)	0,05 (0,425)	1,64 (0,699)	
95 %-KI	[-0,800; 0,891]	[0,257; 3,030]	
Veränderung zu Woche 24			

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
n/N (%)	24/25 (96)	11/11 (100)	LS MD -2,37 [-3,990; -0,757] 0,0045 Hedges' g -1,09 [-1,849; -0,324]
MW (SD)	0,09 (1,788)	2,38 (1,977)	
LS MW (SE)	0,08 (0,431)	2,46 (0,658)	
95 %-KI	[-0,772; 0,941]	[1,147; 3,768]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	24/25 (96)	11/11 (100)	LS MD -2,59 [-4,207; -0,974] 0,0021 Hedges' g -1,19 [-1,958; -0,414]
MW (SD)	0,38 (2,184)	2,89 (1,534)	
LS MW (SE)	0,38 (0,431)	2,97 (0,658)	
95 %-KI	[-0,481; 1,233]	[1,656; 4,277]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	19/25 (76)	10/11 (91)	LS MD -2,69 [-4,372; -1,014] 0,0020 Hedges' g -1,27 [-2,113; -0,428]
MW (SD)	0,99 (2,747)	3,65 (1,773)	
LS MW (SE)	0,97 (0,463)	3,67 (0,677)	
95 %-KI	[0,056; 1,891]	[2,321; 5,012]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	20/25 (80)	10/11 (91)	LS MD -1,97 [-3,635; -0,296] 0,0216 Hedges' g -0,92 [-1,723; -0,124]
MW (SD)	2,00 (3,349)	3,83 (2,500)	
LS MW (SE)	1,88 (0,455)	3,85 (0,677)	
95 %-KI	[0,979; 2,784]	[2,501; 5,192]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	22/25 (88)	11/11 (100)	LS MD -0,99 [-2,616; 0,641]
MW (SD)	3,37 (3,585)	4,20 (3,068)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
LS MW (SE)	3,29 (0,443)	4,28 (0,658)	0,2309
95 %-KI	[2,409; 4,166]	[2,965; 5,586]	Hedges' g -0,46 [-1,190; 0,277]
LTBP4-Genotyp: Andere			
Baseline			
n/N (%)	57/57 (100)	28/28 (100)	-
MW (SD)	32,02 (9,890)	34,51 (12,408)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	54/57 (95)	28/28 (100)	-
MW (SD)	34,00 (10,705)	39,52 (12,965)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	53/57 (93)	27/28 (96)	LS MD 0,00 [-0,916; 0,922] 0,9944
MW (SD)	-0,02 (0,555)	0,24 (0,537)	
LS MW (SE)	0,13 (0,266)	0,12 (0,378)	
95 %-KI	[-0,397; 0,649]	[-0,621; 0,867]	Hedges' g 0,00 [-0,462; 0,465]
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	54/57 (95)	26/28 (93)	LS MD -0,62 [-1,541; 0,308] 0,1901
MW (SD)	-0,01 (0,649)	0,73 (0,789)	
LS MW (SE)	0,04 (0,264)	0,66 (0,382)	
95 %-KI	[-0,476; 0,565]	[-0,092; 1,414]	Hedges' g -0,31 [-0,785; 0,156]
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	54/57 (95)	25/28 (89)	LS MD -0,80 [-1,729; 0,136] 0,0939
MW (SD)	0,01 (0,835)	0,93 (0,717)	
LS MW (SE)	0,11 (0,264)	0,90 (0,387)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
95 %-KI	[-0,414; 0,627]	[0,141; 1,665]	Hedges' g -0,41 [-0,885; 0,072]
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	54/57 (95)	28/28 (100)	LS MD -0,87 [-1,778; 0,044] 0,0620
MW (SD)	0,11 (1,020)	1,07 (1,256)	
LS MW (SE)	0,14 (0,264)	1,01 (0,374)	
95 %-KI	[-0,380; 0,660]	[0,271; 1,744]	Hedges' g -0,44 [-0,901; 0,022]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	51/57 (89)	27/28 (96)	LS MD -1,22 [-2,147; -0,301] 0,0096
MW (SD)	0,49 (1,309)	1,79 (1,653)	
LS MW (SE)	0,51 (0,269)	1,74 (0,378)	
95 %-KI	[-0,016; 1,043]	[0,992; 2,482]	Hedges' g -0,63 [-1,103; -0,148]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	52/57 (91)	26/28 (93)	LS MD -1,60 [-2,531; -0,676] 0,0008
MW (SD)	0,84 (1,609)	2,45 (2,112)	
LS MW (SE)	0,79 (0,268)	2,39 (0,382)	
95 %-KI	[0,263; 1,316]	[1,641; 3,145]	Hedges' g -0,82 [-1,309; -0,331]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	50/57 (88)	27/28 (96)	LS MD -1,71 [-2,638; -0,787] 0,0003
MW (SD)	1,49 (2,242)	3,20 (2,827)	
LS MW (SE)	1,49 (0,271)	3,20 (0,378)	
95 %-KI	[0,952; 2,019]	[2,453; 3,943]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,88 [-1,366; -0,388]
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	51/57 (89)	25/28 (89)	LS MD -1,86 [-2,794; -0,917] 0,0001 Hedges' g -0,95 [-1,456; -0,450]
MW (SD)	1,85 (2,631)	3,58 (3,875)	
LS MW (SE)	1,82 (0,269)	3,68 (0,388)	
95 %-KI	[1,290; 2,350]	[2,913; 4,439]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	54/57 (95)	28/28 (100)	LS MD -2,66 [-3,576; -1,753] < 0,0001 Hedges' g -1,35 [-1,853; -0,847]
MW (SD)	2,30 (2,975)	5,01 (4,230)	
LS MW (SE)	2,28 (0,264)	4,95 (0,374)	
95 %-KI	[1,762; 2,803]	[4,210; 5,683]	
LTBP4-Genotyp: Fehlend			
Baseline			
n/N (%)	19/19 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	28,15 (6,083)	28,43 (7,256)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	18/19 (95)	10/10 (100)	-
MW (SD)	32,78 (7,588)	32,85 (10,046)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	19/19 (100)	10/10 (100)	LS MD -0,07 [-1,279; 1,132] 0,9036 Hedges' g
MW (SD)	0,22 (0,671)	0,32 (0,620)	
LS MW (SE)	0,21 (0,349)	0,29 (0,487)	
95 %-KI	[-0,481; 0,906]	[-0,680; 1,253]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,05 [-0,813; 0,719]
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	19/19 (100)	10/10 (100)	LS MD 0,10 [-1,110; 1,301] 0,8749 Hedges' g 0,06 [-0,705; 0,827]
MW (SD)	0,31 (0,794)	0,24 (0,521)	
LS MW (SE)	0,30 (0,349)	0,21 (0,487)	
95 %-KI	[-0,391; 0,995]	[-0,760; 1,173]	
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	19/19 (100)	10/10 (100)	LS MD -0,54 [-1,743; 0,668] 0,3777 Hedges' g -0,34 [-1,114; 0,429]
MW (SD)	0,04 (1,084)	0,60 (0,702)	
LS MW (SE)	0,03 (0,349)	0,57 (0,487)	
95 %-KI	[-0,665; 0,721]	[-0,400; 1,533]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	18/19 (95)	10/10 (100)	LS MD -0,63 [-1,842; 0,582] 0,3045 Hedges' g -0,40 [-1,184; 0,379]
MW (SD)	0,22 (1,188)	0,95 (0,635)	
LS MW (SE)	0,29 (0,356)	0,92 (0,487)	
95 %-KI	[-0,419; 0,991]	[-0,050; 1,883]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	18/19 (95)	9/10 (90)	LS MD -0,44 [-1,675; 0,805] 0,4877 Hedges' g -0,28 [-1,083; 0,525]
MW (SD)	0,79 (1,263)	1,30 (1,741)	
LS MW (SE)	0,75 (0,356)	1,18 (0,504)	
95 %-KI	[0,040; 1,453]	[0,182; 2,182]	
Veränderung zu Woche 36			

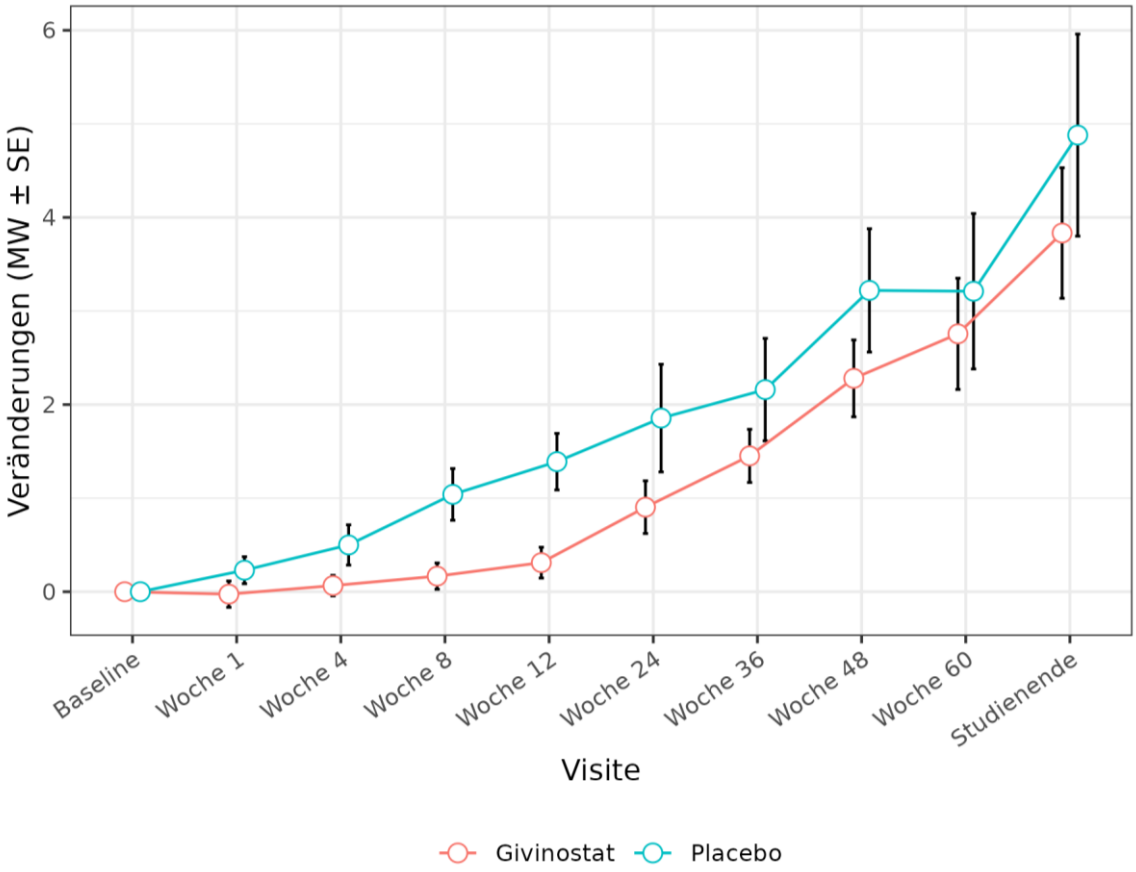
EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
n/N (%)	17/19 (89)	8/10 (80)	LS MD -0,27 [-1,552; 1,015] 0,6791 Hedges' g -0,17 [-1,015; 0,668]
MW (SD)	1,71 (1,805)	2,01 (2,245)	
LS MW (SE)	1,67 (0,364)	1,94 (0,527)	
95 %-KI	[0,949; 2,391]	[0,895; 2,983]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	16/19 (84)	8/10 (80)	LS MD -0,34 [-1,629; 0,954] 0,6058 Hedges' g -0,22 [-1,070; 0,633]
MW (SD)	2,16 (2,001)	2,61 (1,796)	
LS MW (SE)	2,26 (0,372)	2,60 (0,527)	
95 %-KI	[1,524; 2,999]	[1,556; 3,642]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	15/19 (79)	9/10 (90)	LS MD -0,33 [-1,597; 0,943] 0,6112 Hedges' g -0,21 [-1,040; 0,618]
MW (SD)	2,85 (2,387)	3,18 (2,418)	
LS MW (SE)	2,91 (0,381)	3,24 (0,505)	
95 %-KI	[2,158; 3,668]	[2,238; 4,241]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	18/19 (95)	10/10 (100)	LS MD -0,01 [-1,228; 1,198] 0,9808 Hedges' g -0,01 [-0,782; 0,764]
MW (SD)	4,37 (2,734)	4,42 (3,048)	
LS MW (SE)	4,37 (0,356)	4,39 (0,487)	
95 %-KI	[3,665; 5,078]	[3,420; 5,353]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

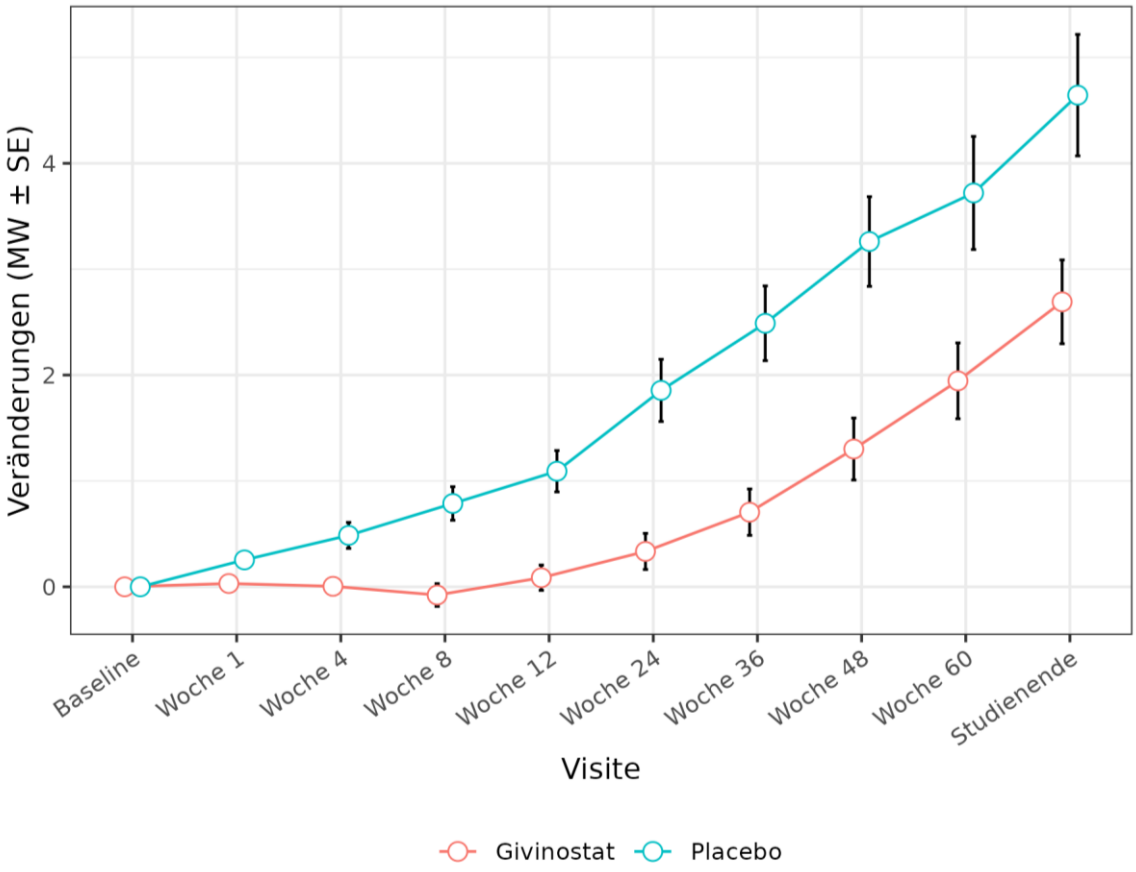
EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben. *Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."*			

17.1.5. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline der Subgruppen

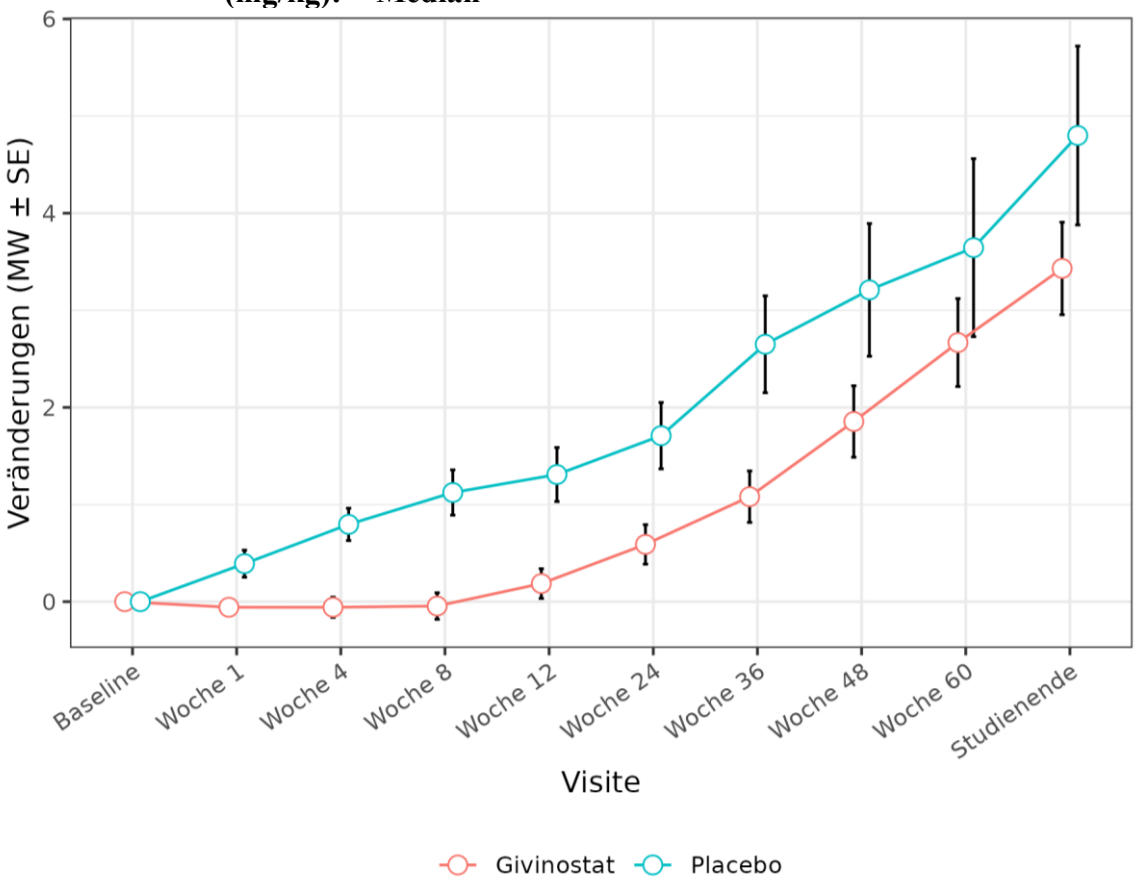
17.1.5.1. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe 1: 6 bis 7 Jahre



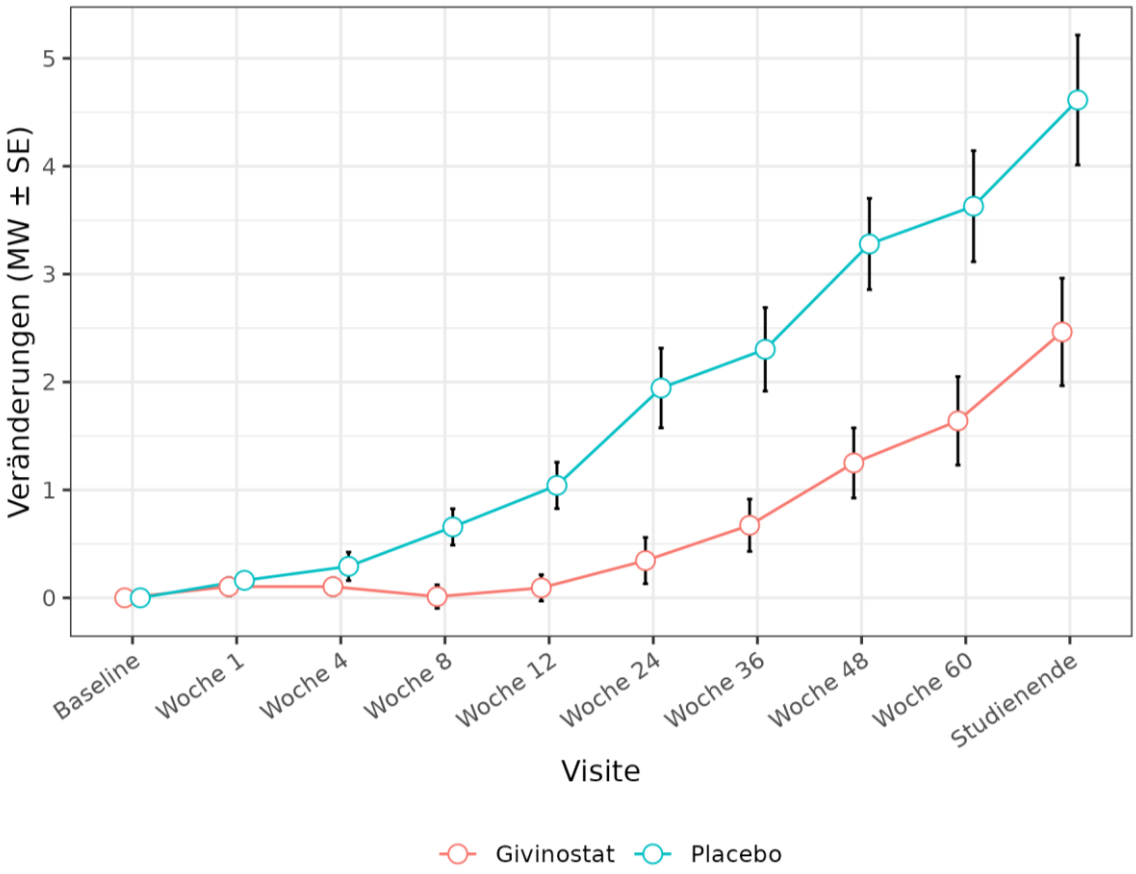
17.1.5.2. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe 1: > 7 Jahre



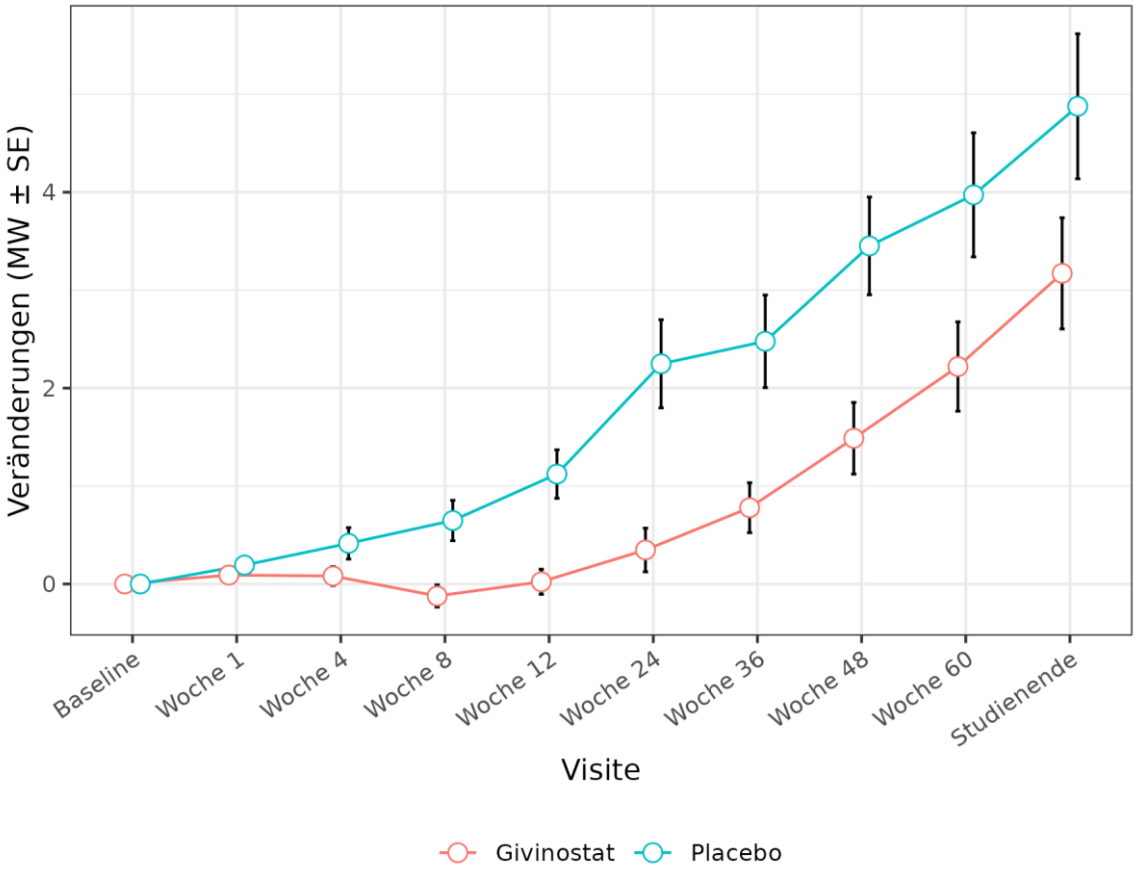
17.1.5.3. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median



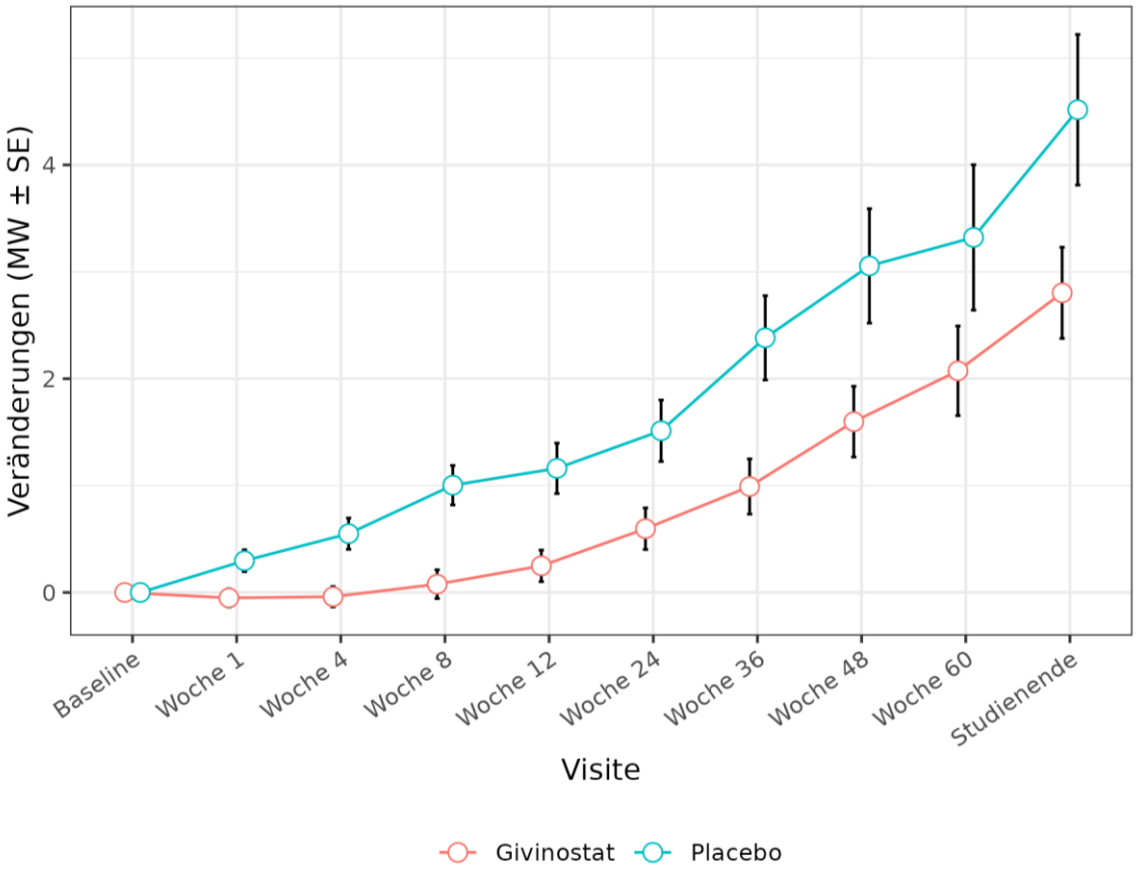
17.1.5.4. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median



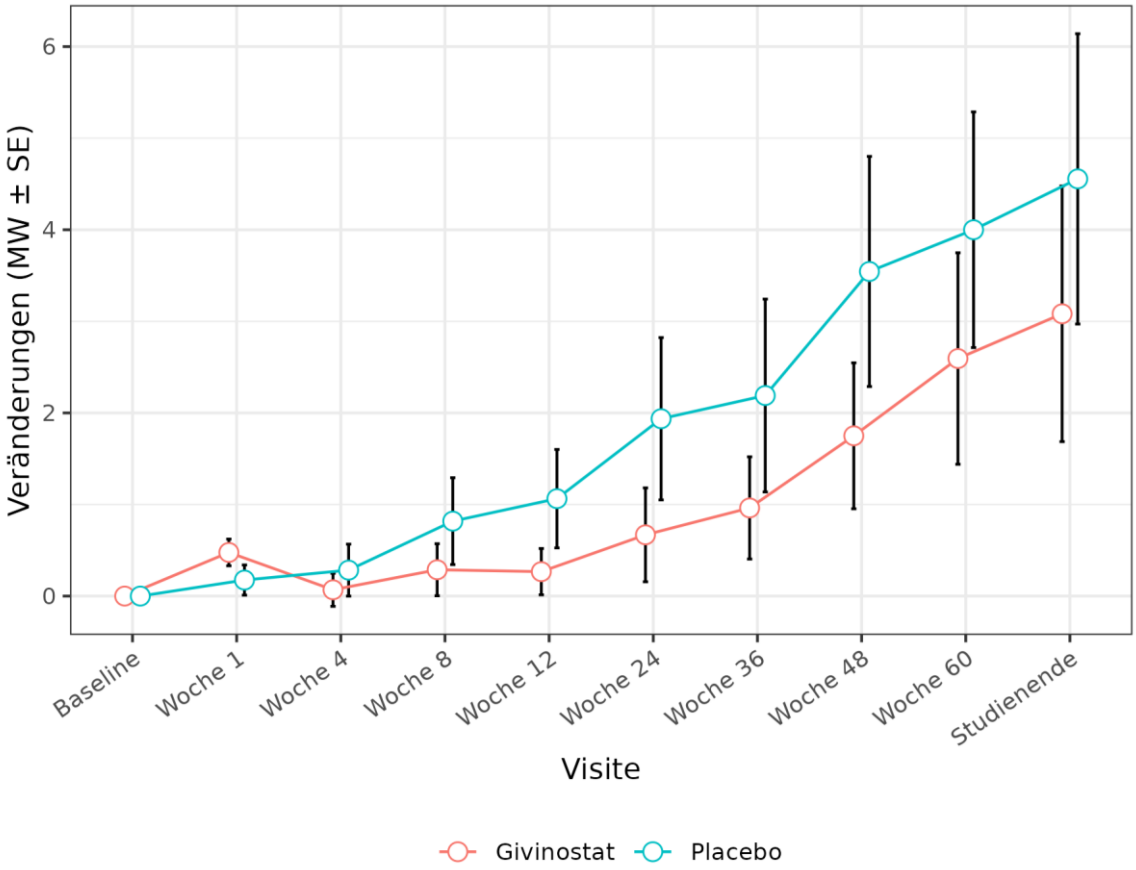
17.1.5.5. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)



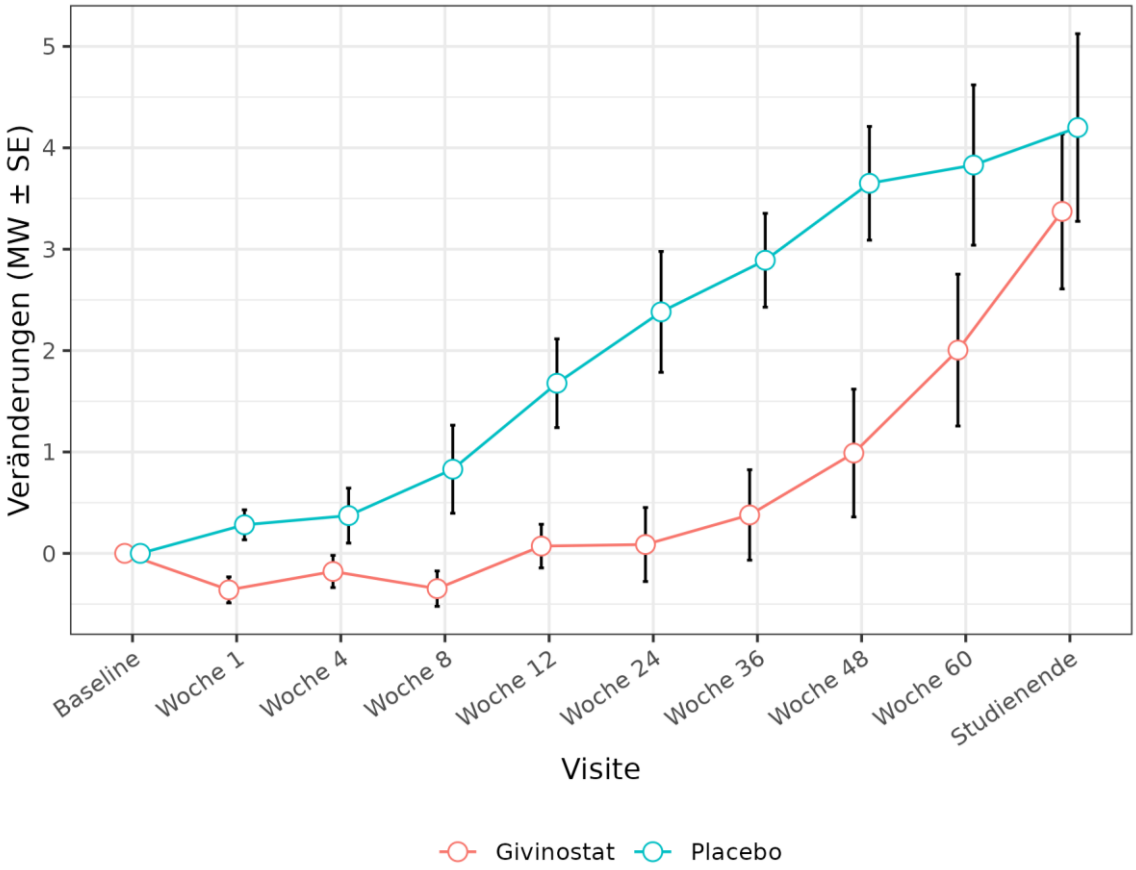
17.1.5.6. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)



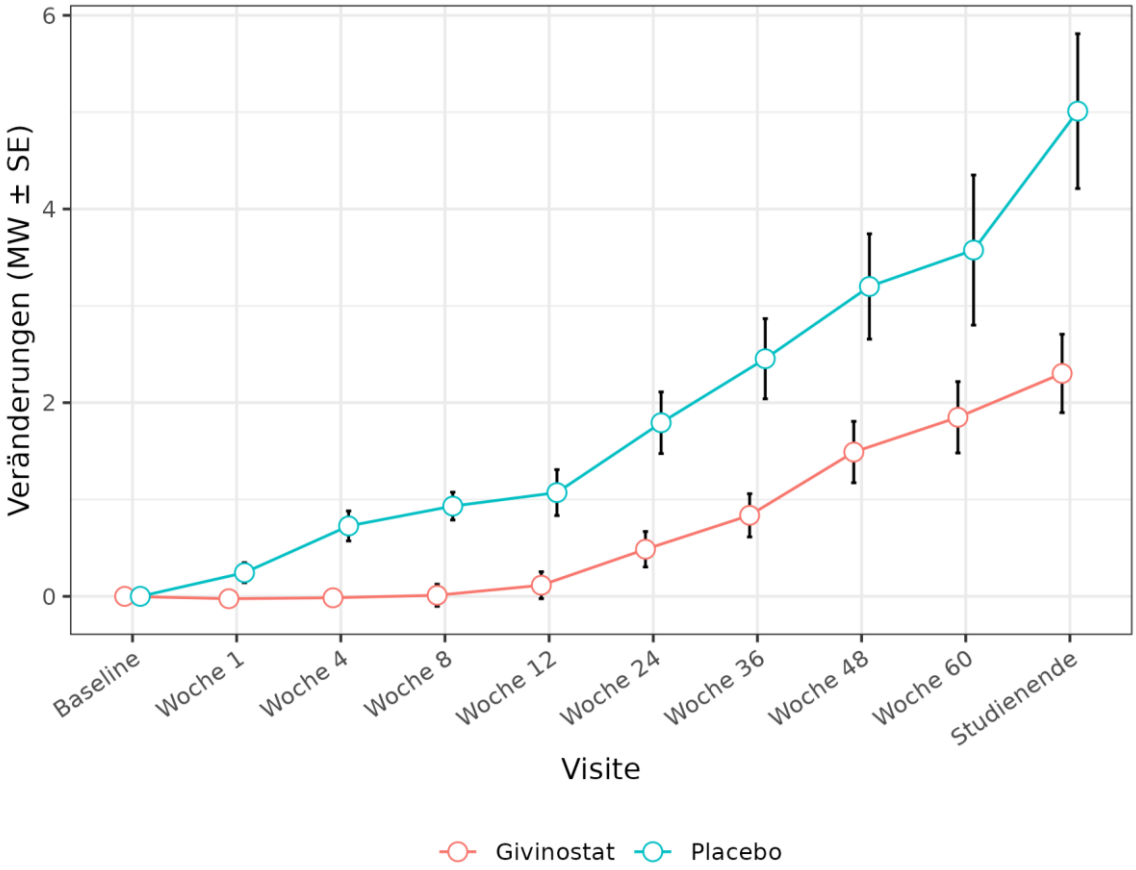
17.1.5.7. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: IAAM



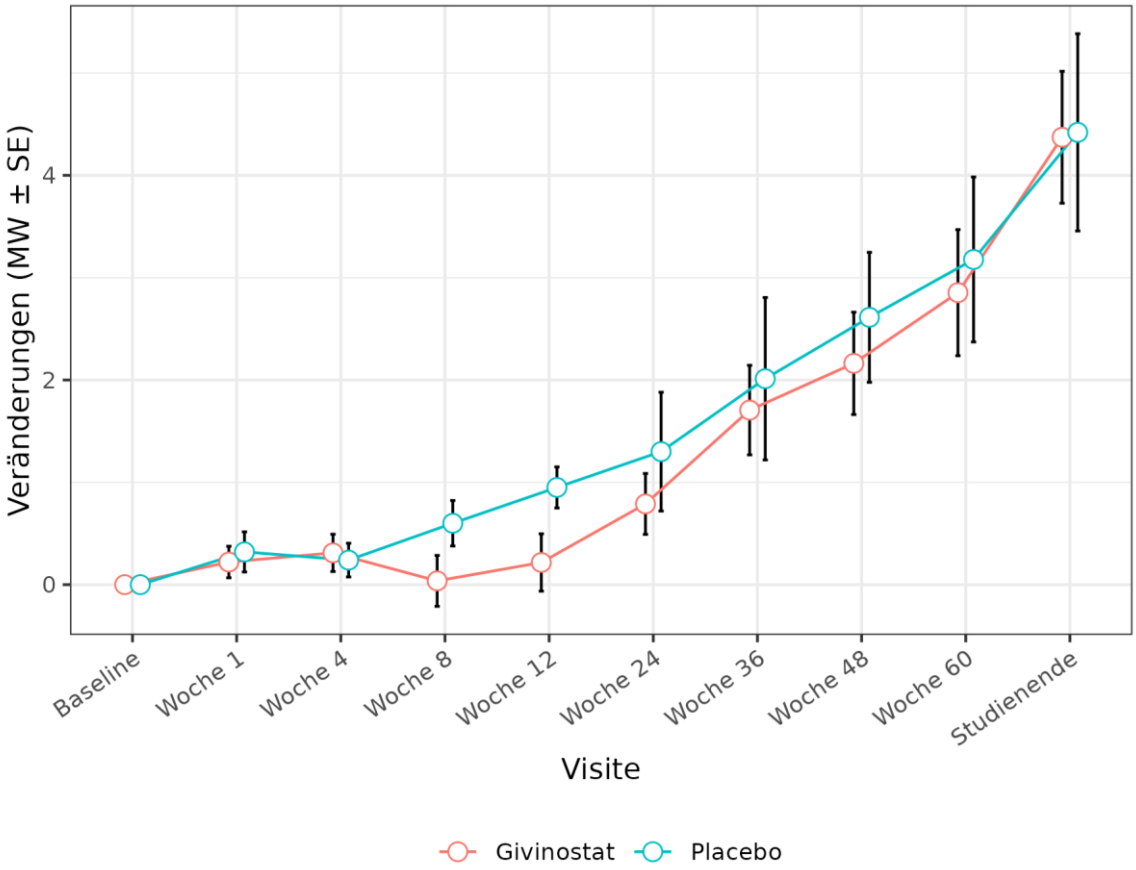
17.1.5.8. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: VTTT



17.1.5.9. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Andere



17.1.5.10. Change from Baseline: Gewicht Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Fehlend



17.2. Change from Baseline: Körpergröße

17.2.1. Change from Baseline: Körpergröße: Analyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Change from Baseline: Körpergröße			
Baseline			
n/N (%)	116/118 (98)	59/61 (97)	-
MW (SD)	125,09 (7,983)	126,81 (9,913)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	109/118 (92)	58/61 (95)	-
MW (SD)	129,01 (7,714)	131,33 (10,433)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	106/118 (90)	53/61 (87)	LS MD -0,18 [-0,942; 0,585] 0,6454 Hedges' g -0,08 [-0,407; 0,253]
MW (SD)	1,64 (1,669)	1,85 (1,562)	
LS MW (SE)	1,55 (0,224)	1,73 (0,315)	
95 %-KI	[1,112; 1,993]	[1,111; 2,352]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	100/118 (85)	54/61 (89)	LS MD -0,27 [-1,038; 0,493] 0,4833 Hedges' g -0,12 [-0,450; 0,212]
MW (SD)	2,80 (2,366)	3,02 (2,185)	
LS MW (SE)	2,65 (0,227)	2,92 (0,314)	
95 %-KI	[2,199; 3,093]	[2,301; 3,537]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	109/118 (92)	58/61 (95)	LS MD -0,42 [-1,173; 0,331] 0,2715
MW (SD)	3,82 (3,229)	4,29 (3,146)	
LS MW (SE)	3,86 (0,222)	4,28 (0,309)	

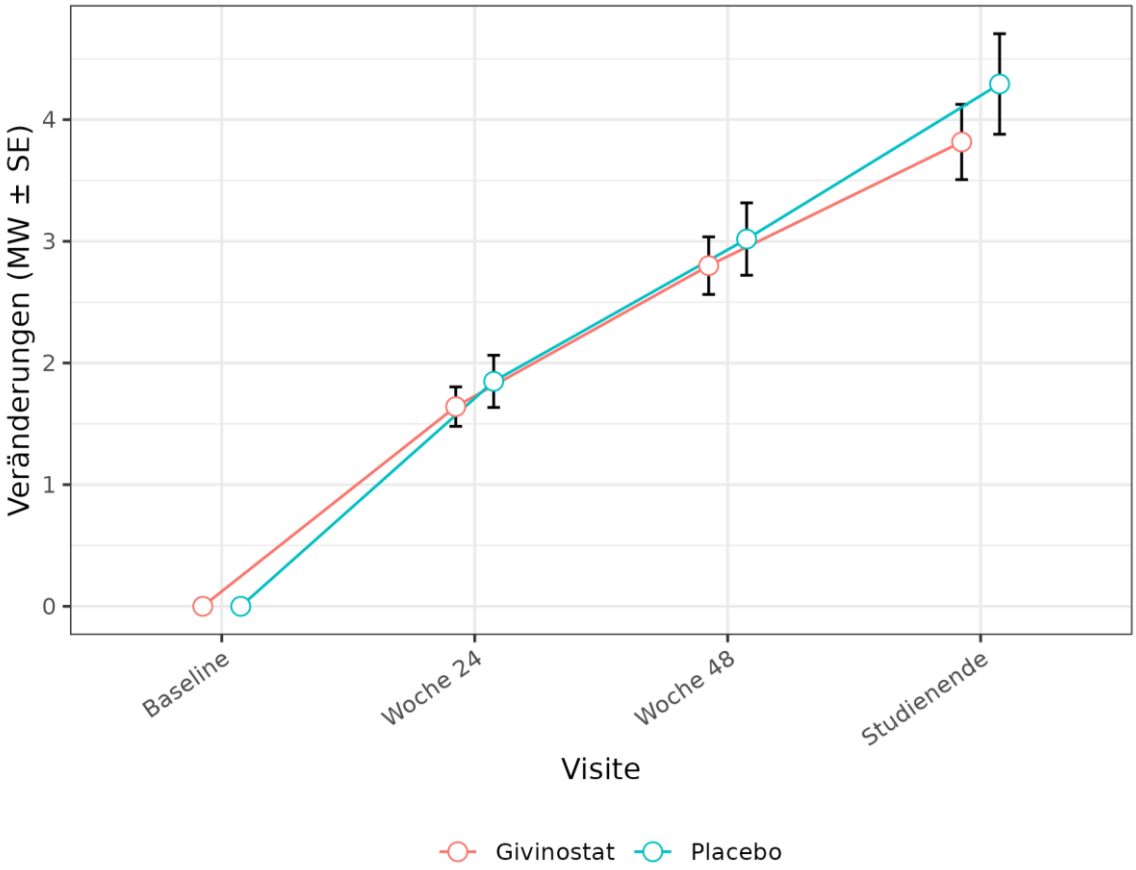
EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[3,423; 4,299]	[3,674; 4,890]	Hedges' g -0,18 [-0,499; 0,140]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

17.2.2. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



17.2.3. Change from Baseline: Körpergröße: Interaktionstest

Change from Baseline: Körpergröße: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,6866
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,4724
Startdosis	0,8177
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	0,5174
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1 Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

17.2.3.1. Change from Baseline: Körpergröße: Subgruppenanalyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
Change from Baseline: Körpergröße			
Altersgruppe 1: 6 bis 7 Jahre			
Baseline			
n/N (%)	28/28 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	117,11 (4,902)	118,20 (5,266)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	26/28 (93)	10/10 (100)	-
MW (SD)	123,42 (6,281)	124,40 (6,501)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	27/28 (96)	8/10 (80)	LS MD -0,05 [-2,016; 1,919] 0,9608
MW (SD)	2,37 (1,843)	2,75 (2,252)	
LS MW (SE)	2,33 (0,465)	2,38 (0,832)	
95 %-KI	[1,392; 3,265]	[0,708; 4,046]	Hedges' g -0,02 [-0,809; 0,769]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	25/28 (89)	10/10 (100)	LS MD 0,14 [-1,761; 2,048] 0,8800
MW (SD)	4,40 (2,814)	4,10 (2,183)	
LS MW (SE)	4,32 (0,474)	4,18 (0,789)	
95 %-KI	[3,368; 5,272]	[2,587; 5,765]	Hedges' g 0,06 [-0,675; 0,792]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	26/28 (93)	10/10 (100)	LS MD 0,11 [-1,790; 2,019] 0,9042
MW (SD)	6,38 (2,593)	6,20 (3,259)	
LS MW (SE)	6,39 (0,471)	6,28 (0,789)	
95 %-KI	[5,443; 7,337]	[4,687; 7,865]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,05 [-0,683; 0,775]
Altersgruppe 1: > 7 Jahre			
Baseline			
n/N (%)	88/90 (98)	49/51 (96)	-
MW (SD)	127,64 (7,050)	128,57 (9,743)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	83/90 (92)	48/51 (94)	-
MW (SD)	130,76 (7,305)	132,77 (10,563)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	79/90 (88)	45/51 (88)	LS MD -0,10 [-0,952; 0,746] 0,8114
MW (SD)	1,39 (1,539)	1,69 (1,379)	
LS MW (SE)	1,37 (0,256)	1,47 (0,342)	
95 %-KI	[0,866; 1,878]	[0,800; 2,150]	Hedges' g -0,04 [-0,411; 0,321]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	75/90 (83)	44/51 (86)	LS MD -0,41 [-1,270; 0,442] 0,3415
MW (SD)	2,27 (1,941)	2,77 (2,133)	
LS MW (SE)	2,15 (0,259)	2,57 (0,344)	
95 %-KI	[1,642; 2,665]	[1,889; 3,246]	Hedges' g -0,18 [-0,555; 0,191]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	83/90 (92)	48/51 (94)	LS MD -0,67 [-1,511; 0,169] 0,1169
MW (SD)	3,01 (2,990)	3,90 (3,005)	
LS MW (SE)	3,10 (0,254)	3,77 (0,338)	
95 %-KI	[2,603; 3,605]	[3,108; 4,441]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,29 [-0,644; 0,070]
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median			
Baseline			
n/N (%)	63/65 (97)	23/24 (96)	-
MW (SD)	127,49 (8,207)	130,57 (11,429)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	58/65 (89)	22/24 (92)	-
MW (SD)	131,17 (8,167)	135,00 (12,776)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	56/65 (86)	21/24 (88)	LS MD 0,25 [-1,115; 1,608] 0,7207
MW (SD)	1,66 (1,781)	1,43 (1,599)	
LS MW (SE)	1,47 (0,354)	1,22 (0,583)	
95 %-KI	[0,767; 2,169]	[0,066; 2,377]	Hedges' g 0,09 [-0,410; 0,594]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	48/65 (74)	20/24 (83)	LS MD -0,02 [-1,398; 1,367] 0,9824
MW (SD)	2,90 (2,587)	2,80 (2,783)	
LS MW (SE)	2,65 (0,365)	2,66 (0,588)	
95 %-KI	[1,924; 3,370]	[1,497; 3,828]	Hedges' g -0,01 [-0,528; 0,516]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	58/65 (89)	22/24 (92)	LS MD -0,11 [-1,461; 1,243] 0,8733
MW (SD)	3,47 (3,430)	3,68 (4,040)	
LS MW (SE)	3,55 (0,352)	3,66 (0,578)	
95 %-KI	[2,856; 4,249]	[2,516; 4,808]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,04 [-0,531; 0,451]
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median			
Baseline			
n/N (%)	53/53 (100)	36/37 (97)	-
MW (SD)	122,25 (6,737)	124,42 (8,097)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	51/53 (96)	36/37 (97)	-
MW (SD)	126,55 (6,395)	129,08 (8,104)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	50/53 (94)	32/37 (86)	LS MD -0,46 [-1,334; 0,408] 0,2950
MW (SD)	1,62 (1,550)	2,12 (1,497)	
LS MW (SE)	1,62 (0,276)	2,08 (0,341)	
95 %-KI	[1,074; 2,163]	[1,408; 2,755]	Hedges' g -0,24 [-0,682; 0,209]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	52/53 (98)	34/37 (92)	LS MD -0,48 [-1,340; 0,379] 0,2710
MW (SD)	2,71 (2,163)	3,15 (1,778)	
LS MW (SE)	2,64 (0,273)	3,12 (0,335)	
95 %-KI	[2,100; 3,178]	[2,456; 3,782]	Hedges' g -0,24 [-0,676; 0,191]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	51/53 (96)	36/37 (97)	LS MD -0,50 [-1,352; 0,354] 0,2494
MW (SD)	4,22 (2,969)	4,67 (2,438)	
LS MW (SE)	4,19 (0,274)	4,69 (0,330)	
95 %-KI	[3,652; 4,736]	[4,041; 5,345]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,25 [-0,680; 0,177]
Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	53/55 (96)	27/27 (100)	-
MW (SD)	125,30 (6,927)	125,22 (8,107)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	48/55 (87)	27/27 (100)	-
MW (SD)	130,02 (6,383)	130,00 (8,213)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	52/55 (95)	24/27 (89)	LS MD -0,31 [-1,240; 0,620] 0,5115
MW (SD)	1,90 (1,512)	2,25 (1,482)	
LS MW (SE)	1,84 (0,267)	2,15 (0,386)	
95 %-KI	[1,310; 2,365]	[1,384; 2,910]	Hedges' g -0,16 [-0,645; 0,324]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	50/55 (91)	27/27 (100)	LS MD -0,16 [-1,077; 0,749] 0,7228
MW (SD)	2,92 (2,346)	3,11 (1,888)	
LS MW (SE)	2,93 (0,270)	3,10 (0,372)	
95 %-KI	[2,398; 3,467]	[2,360; 3,833]	Hedges' g -0,08 [-0,553; 0,384]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	48/55 (87)	27/27 (100)	LS MD -0,28 [-1,194; 0,640] 0,5513
MW (SD)	4,48 (3,067)	4,78 (2,501)	
LS MW (SE)	4,49 (0,274)	4,76 (0,372)	
95 %-KI	[3,945; 5,028]	[4,026; 5,500]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,14 [-0,616; 0,329]
Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	63/63 (100)	32/34 (94)	-
MW (SD)	124,92 (8,825)	128,16 (11,165)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	61/63 (97)	31/34 (91)	-
MW (SD)	128,21 (8,587)	132,48 (12,058)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	54/63 (86)	29/34 (85)	LS MD -0,17 [-1,384; 1,041] 0,7799 Hedges' g -0,06 [-0,516; 0,386]
MW (SD)	1,39 (1,785)	1,52 (1,573)	
LS MW (SE)	1,26 (0,354)	1,44 (0,492)	
95 %-KI	[0,564; 1,965]	[0,462; 2,411]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	50/63 (79)	27/34 (79)	LS MD -0,49 [-1,715; 0,745] 0,4364 Hedges' g -0,19 [-0,657; 0,281]
MW (SD)	2,68 (2,403)	2,93 (2,480)	
LS MW (SE)	2,36 (0,360)	2,84 (0,499)	
95 %-KI	[1,644; 3,067]	[1,854; 3,828]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	61/63 (97)	31/34 (91)	LS MD -0,60 [-1,793; 0,595] 0,3222 Hedges' g
MW (SD)	3,30 (3,283)	3,87 (3,603)	
LS MW (SE)	3,31 (0,346)	3,91 (0,486)	
95 %-KI	[2,626; 3,995]	[2,947; 4,873]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,22 [-0,653; 0,214]
LTBP4-Genotyp: IAAM			
Baseline			
n/N (%)	17/17 (100)	10/12 (83)	-
MW (SD)	126,41 (7,408)	123,50 (9,095)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	16/17 (94)	9/12 (75)	-
MW (SD)	130,00 (6,175)	128,00 (9,055)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	16/17 (94)	10/12 (83)	LS MD -0,13 [-1,481; 1,228] 0,8521
MW (SD)	1,50 (1,789)	1,60 (0,699)	
LS MW (SE)	1,50 (0,416)	1,63 (0,529)	
95 %-KI	[0,670; 2,334]	[0,571; 2,687]	Hedges' g -0,07 [-0,864; 0,717]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	15/17 (88)	9/12 (75)	LS MD -0,77 [-2,179; 0,649] 0,2833
MW (SD)	1,87 (2,588)	2,67 (1,118)	
LS MW (SE)	1,83 (0,429)	2,60 (0,558)	
95 %-KI	[0,975; 2,691]	[1,482; 3,713]	Hedges' g -0,44 [-1,281; 0,394]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	16/17 (94)	9/12 (75)	LS MD -0,31 [-1,704; 1,078] 0,6542
MW (SD)	3,12 (3,500)	3,44 (3,127)	
LS MW (SE)	3,16 (0,416)	3,47 (0,554)	
95 %-KI	[2,325; 3,987]	[2,360; 4,578]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,18 [-1,001; 0,636]
LTBP4-Genotyp: VTTT			
Baseline			
n/N (%)	24/25 (96)	11/11 (100)	-
MW (SD)	123,96 (6,557)	125,36 (10,318)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	22/25 (88)	11/11 (100)	-
MW (SD)	127,73 (6,548)	129,55 (10,530)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	22/25 (88)	9/11 (82)	LS MD -0,86 [-3,872; 2,157] 0,5661
MW (SD)	1,64 (2,013)	2,44 (2,068)	
LS MW (SE)	1,18 (0,752)	2,04 (1,179)	
95 %-KI	[-0,350; 2,714]	[-0,363; 4,442]	Hedges' g -0,24 [-1,015; 0,541]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	19/25 (76)	10/11 (91)	LS MD -0,88 [-3,896; 2,136] 0,5561
MW (SD)	2,79 (2,226)	3,50 (1,958)	
LS MW (SE)	2,22 (0,760)	3,10 (1,173)	
95 %-KI	[0,674; 3,769]	[0,709; 5,494]	Hedges' g -0,25 [-1,017; 0,521]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	22/25 (88)	11/11 (100)	LS MD -0,32 [-3,322; 2,680] 0,8287
MW (SD)	3,59 (4,295)	4,18 (2,228)	
LS MW (SE)	3,71 (0,753)	4,03 (1,167)	
95 %-KI	[2,179; 5,248]	[1,652; 6,416]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,09 [-0,810; 0,638]
LTBP4-Genotyp: Andere			
Baseline			
n/N (%)	56/57 (98)	28/28 (100)	-
MW (SD)	125,59 (9,206)	130,21 (10,351)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	53/57 (93)	28/28 (100)	-
MW (SD)	129,25 (9,095)	134,46 (11,256)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	50/57 (88)	27/28 (96)	LS MD 0,53 [-0,489; 1,553] 0,3048 Hedges' g 0,25 [-0,220; 0,720]
MW (SD)	1,56 (1,358)	1,52 (1,528)	
LS MW (SE)	1,67 (0,294)	1,13 (0,413)	
95 %-KI	[1,083; 2,247]	[0,316; 1,950]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	50/57 (88)	27/28 (96)	LS MD 0,31 [-0,712; 1,333] 0,5496 Hedges' g 0,15 [-0,323; 0,614]
MW (SD)	2,66 (2,037)	2,67 (2,527)	
LS MW (SE)	2,73 (0,295)	2,42 (0,413)	
95 %-KI	[2,150; 3,316]	[1,607; 3,240]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	53/57 (93)	28/28 (100)	LS MD -0,06 [-1,070; 0,951] 0,9076 Hedges' g
MW (SD)	3,81 (2,595)	4,25 (3,597)	
LS MW (SE)	3,96 (0,290)	4,02 (0,409)	
95 %-KI	[3,391; 4,537]	[3,214; 4,832]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,03 [-0,486; 0,430]
LTBP4-Genotyp: Fehlend			
Baseline			
n/N (%)	19/19 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	123,89 (6,226)	122,20 (6,033)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	18/19 (95)	10/10 (100)	-
MW (SD)	129,00 (5,931)	127,50 (7,169)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	18/19 (95)	7/10 (70)	LS MD -0,93 [-3,087; 1,237] 0,3907
MW (SD)	2,00 (1,970)	2,71 (1,604)	
LS MW (SE)	1,92 (0,572)	2,85 (0,867)	
95 %-KI	[0,753; 3,089]	[1,088; 4,604]	Hedges' g -0,37 [-1,254; 0,507]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	16/19 (84)	8/10 (80)	LS MD -0,45 [-2,580; 1,684] 0,6714
MW (SD)	4,12 (2,895)	4,00 (2,000)	
LS MW (SE)	3,74 (0,587)	4,19 (0,838)	
95 %-KI	[2,549; 4,936]	[2,486; 5,895]	Hedges' g -0,18 [-1,034; 0,667]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	18/19 (95)	10/10 (100)	LS MD -1,03 [-3,110; 1,042] 0,3171
MW (SD)	4,72 (3,268)	5,30 (2,791)	
LS MW (SE)	4,65 (0,573)	5,69 (0,808)	
95 %-KI	[3,485; 5,823]	[4,037; 7,339]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,41 [-1,187; 0,376]

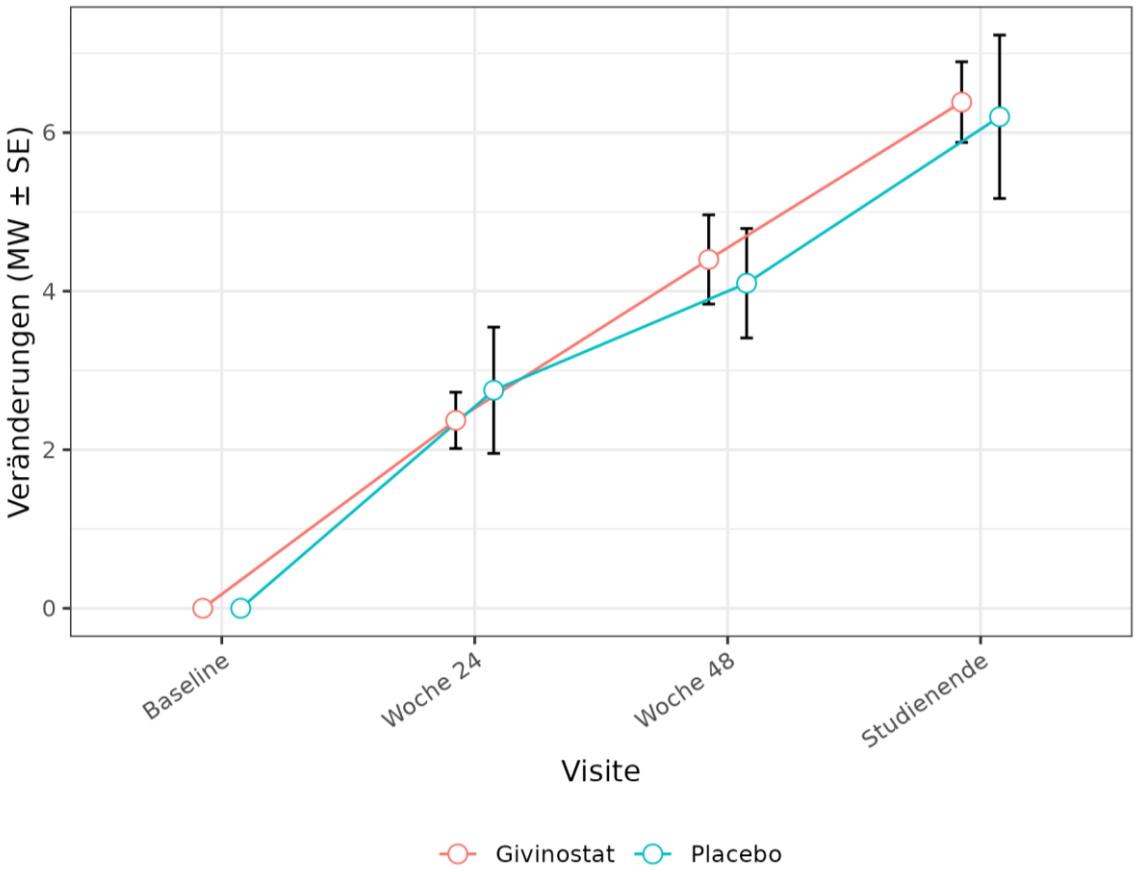
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

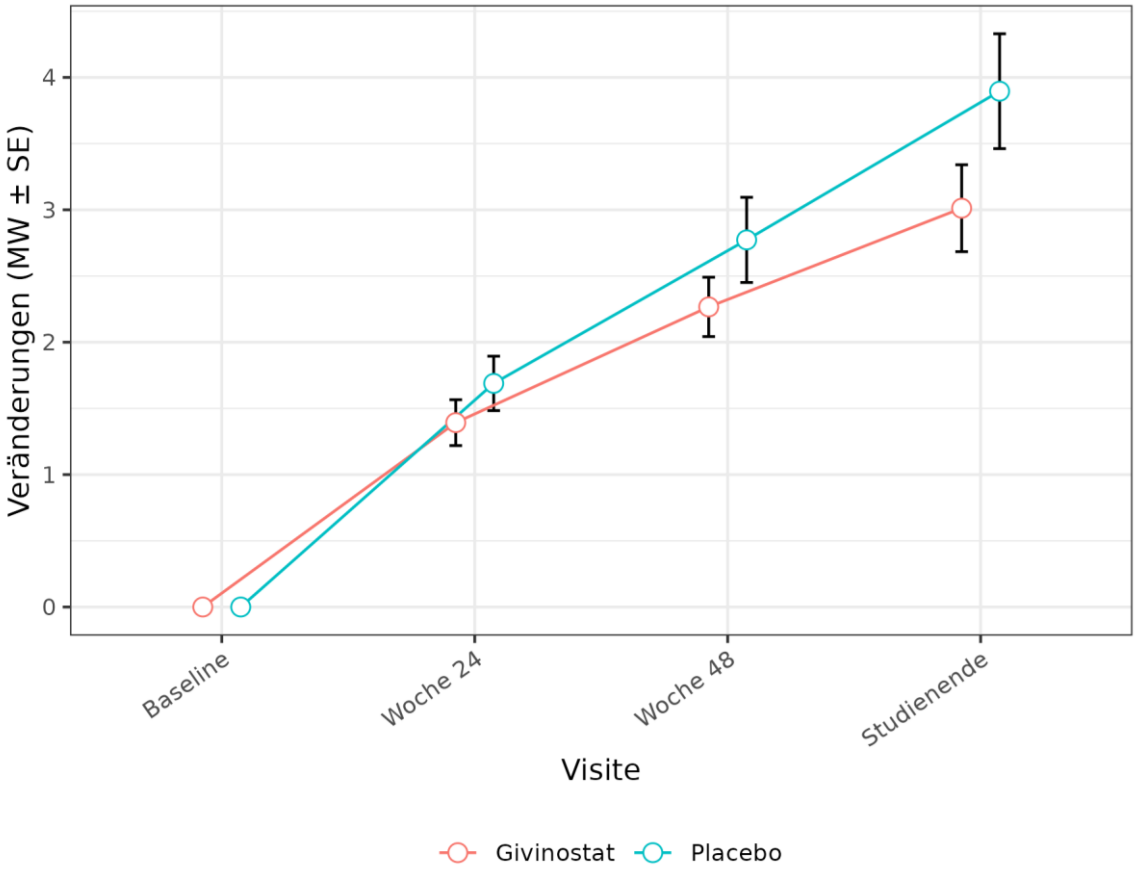
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

17.2.4. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline der Subgruppen

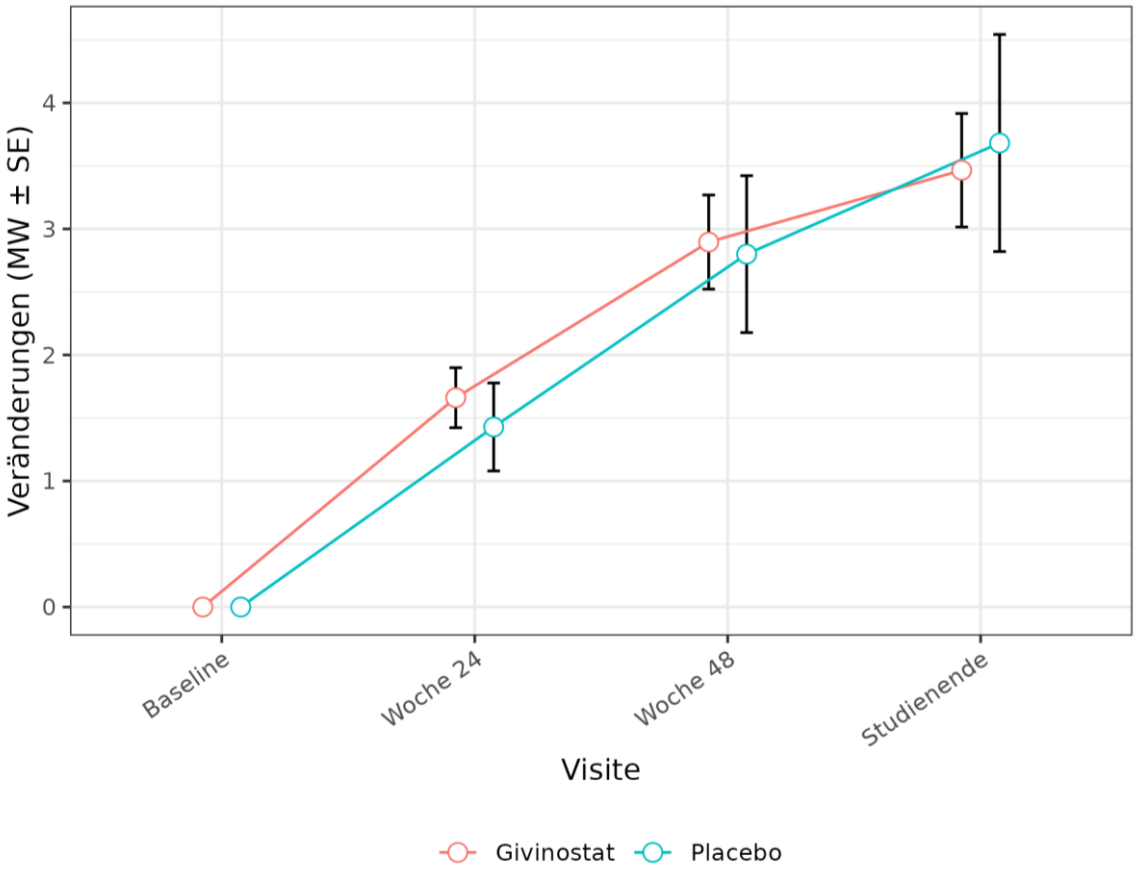
17.2.4.1. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe 1: 6 bis 7 Jahre



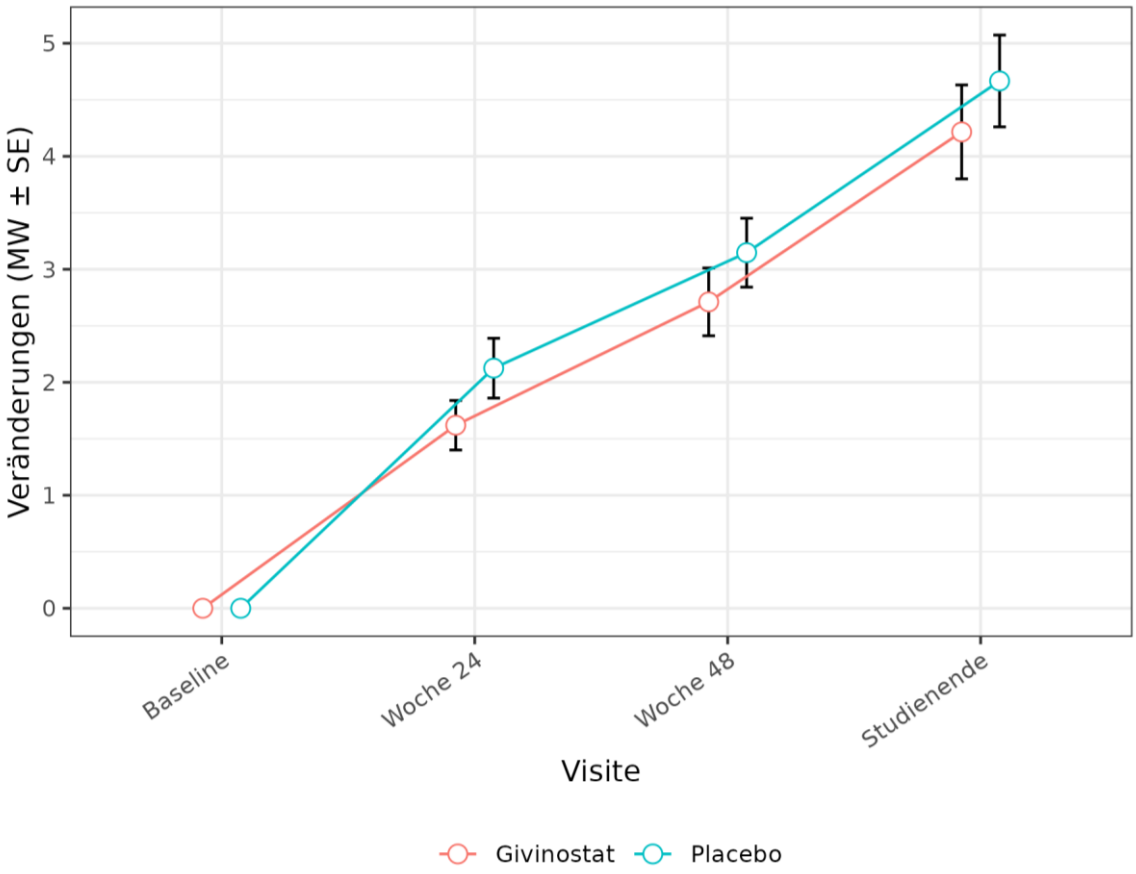
17.2.4.2. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe 1: > 7 Jahre



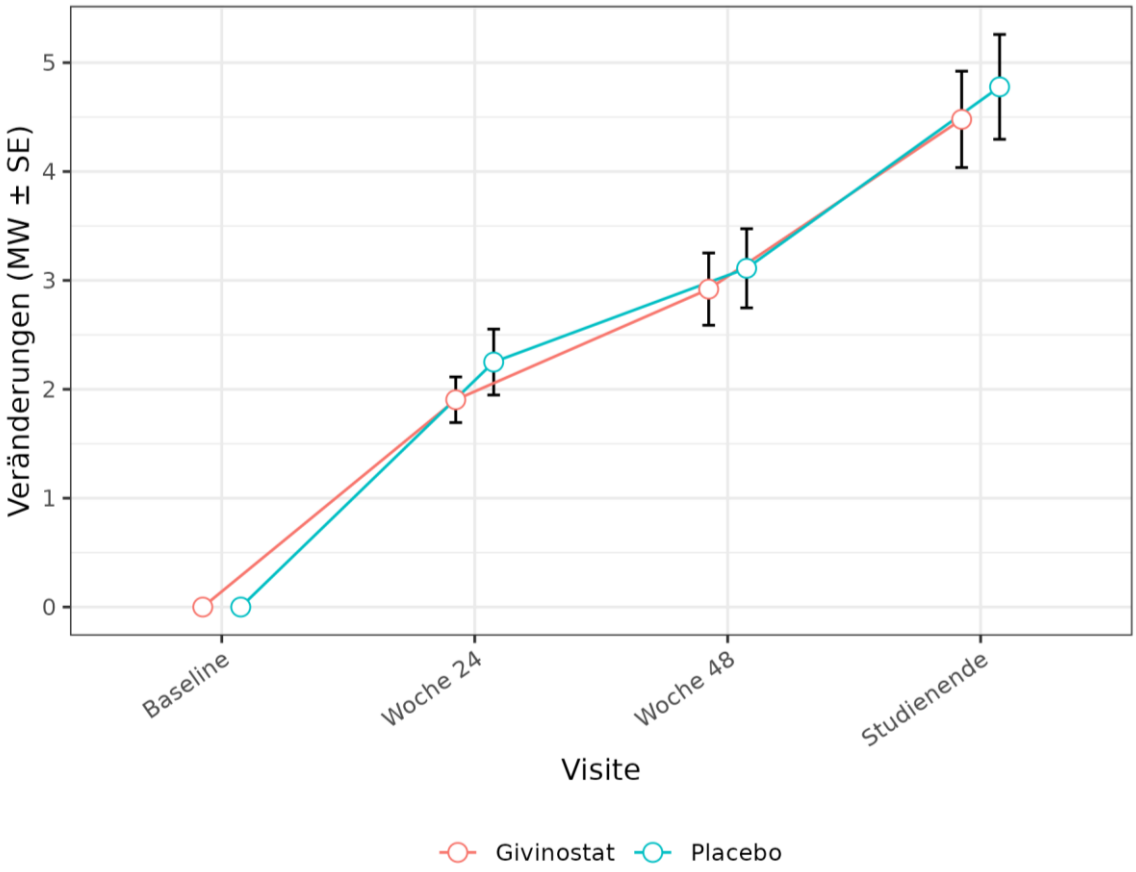
17.2.4.3. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median



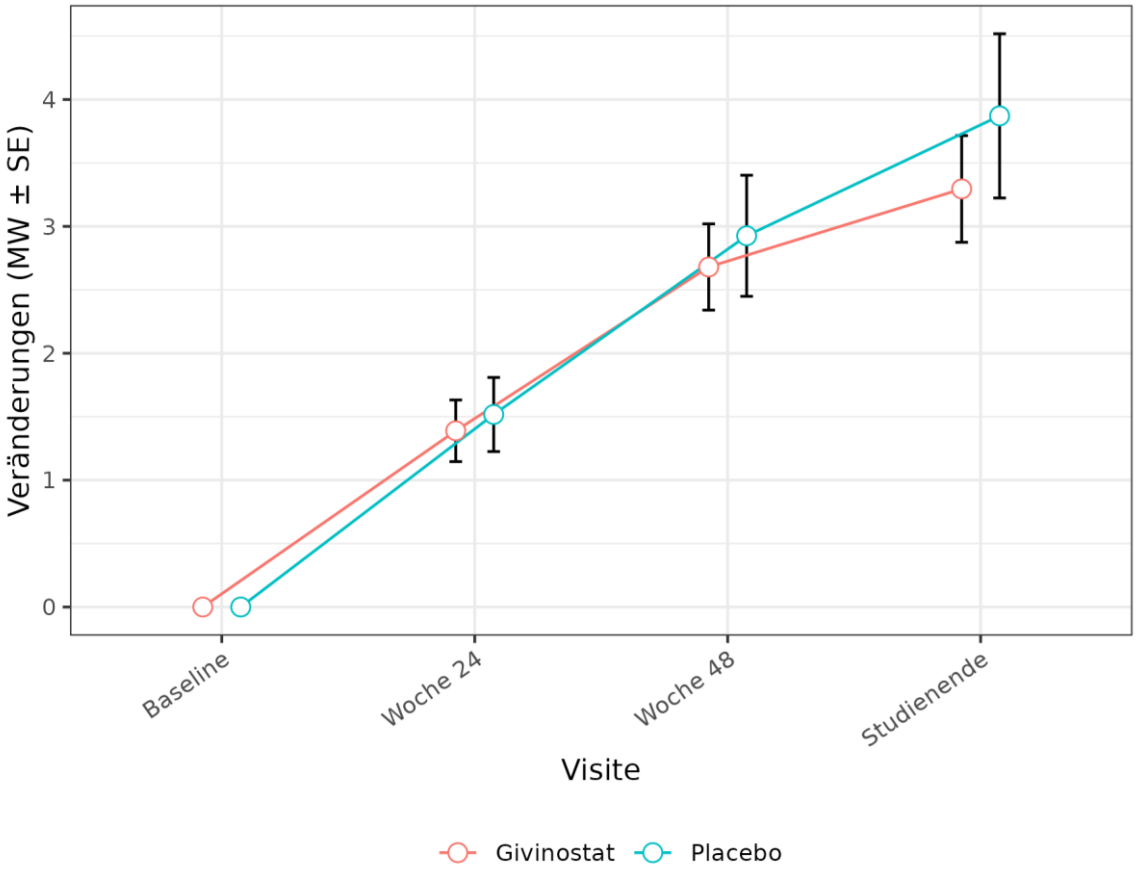
17.2.4.4. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median



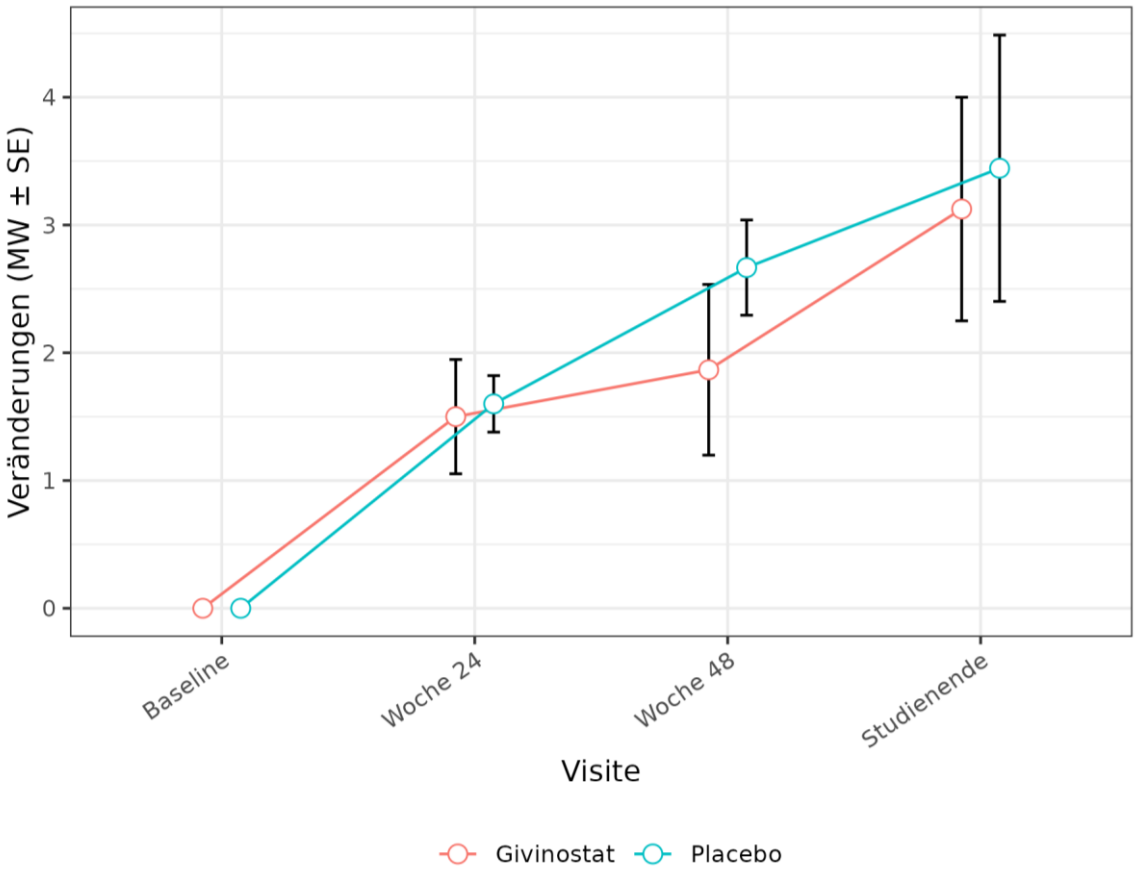
17.2.4.5. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)



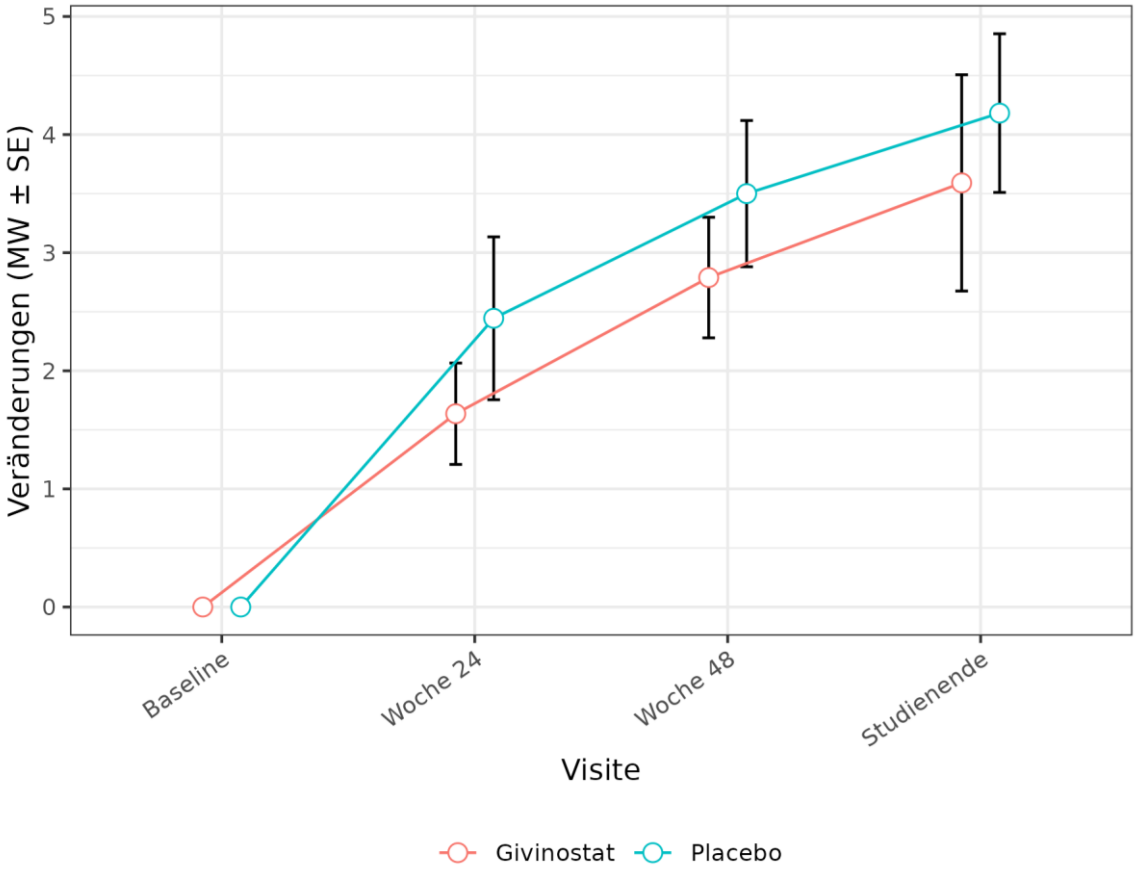
17.2.4.6. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)



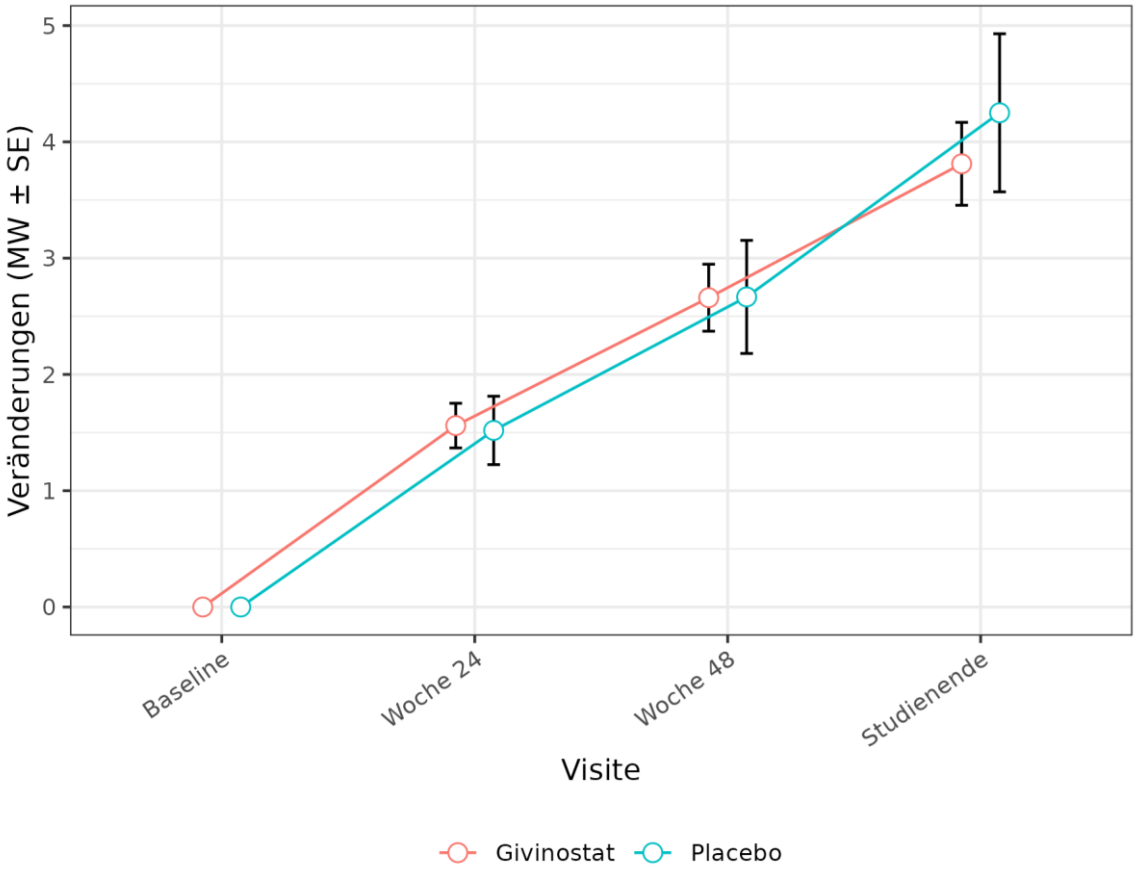
17.2.4.7. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: IAAM



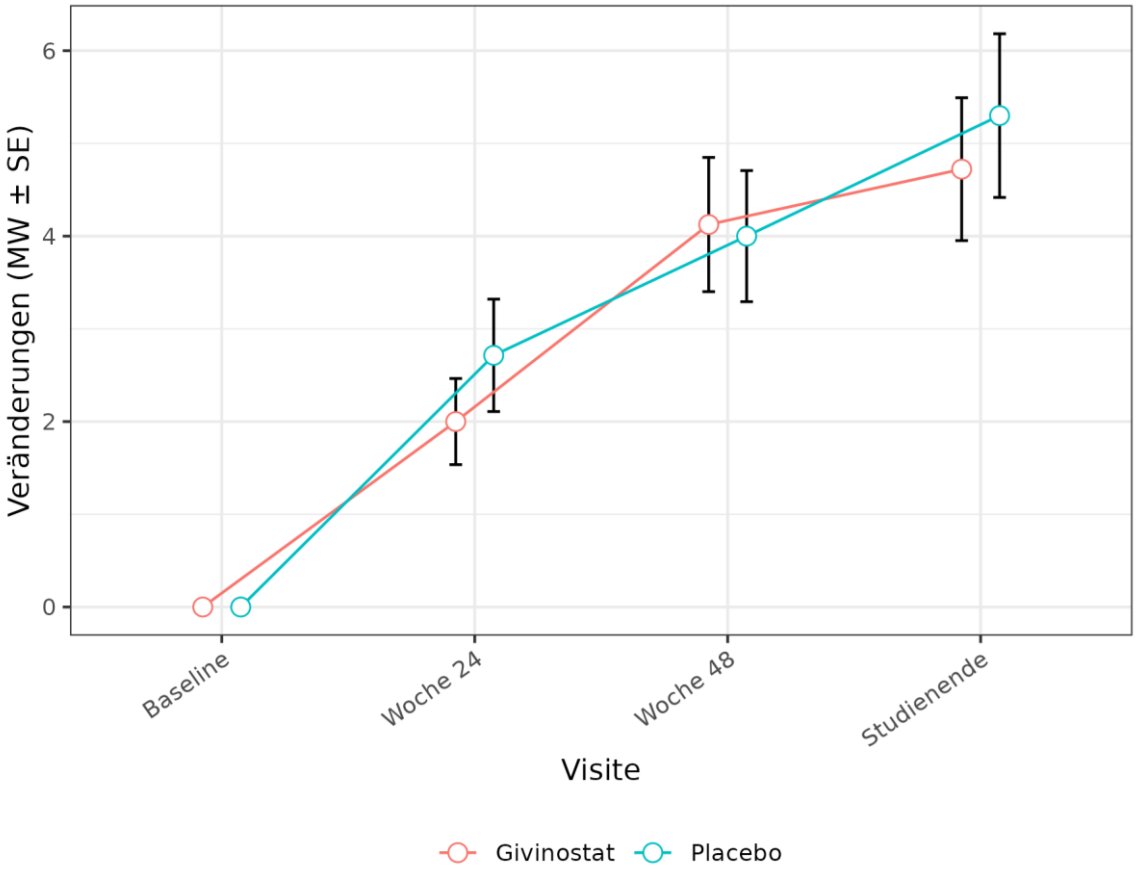
17.2.4.8. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: VTTT



17.2.4.9. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Andere



17.2.4.10. Change from Baseline: Körpergröße Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Fehlend



17.3. Change from Baseline: BMI

17.3.1. Change from Baseline: BMI: Analyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
N	**118**	**61**	
Change from Baseline: BMI			
Baseline			
n/N (%)	116/118 (98)	59/61 (97)	-
MW (SD)	21,59 (4,769)	23,09 (5,355)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	109/118 (92)	58/61 (95)	-
MW (SD)	20,15 (4,612)	21,43 (5,083)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	106/118 (90)	53/61 (87)	LS MD -0,01 [-0,252; 0,227] 0,9177 Hedges' g -0,02 [-0,347; 0,312]
MW (SD)	-0,52 (0,551)	-0,60 (0,488)	
LS MW (SE)	-0,52 (0,070)	-0,51 (0,099)	
95 %-KI	[-0,656; -0,381]	[-0,700; -0,312]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	100/118 (85)	54/61 (89)	LS MD 0,03 [-0,211; 0,269] 0,8098 Hedges' g 0,04 [-0,290; 0,372]
MW (SD)	-0,89 (0,800)	-0,99 (0,766)	
LS MW (SE)	-0,88 (0,071)	-0,90 (0,098)	
95 %-KI	[-1,015; -0,735]	[-1,098; -0,711]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	109/118 (92)	58/61 (95)	LS MD 0,11 [-0,126; 0,344] 0,3630
MW (SD)	-1,24 (1,073)	-1,45 (1,077)	
LS MW (SE)	-1,28 (0,069)	-1,39 (0,097)	

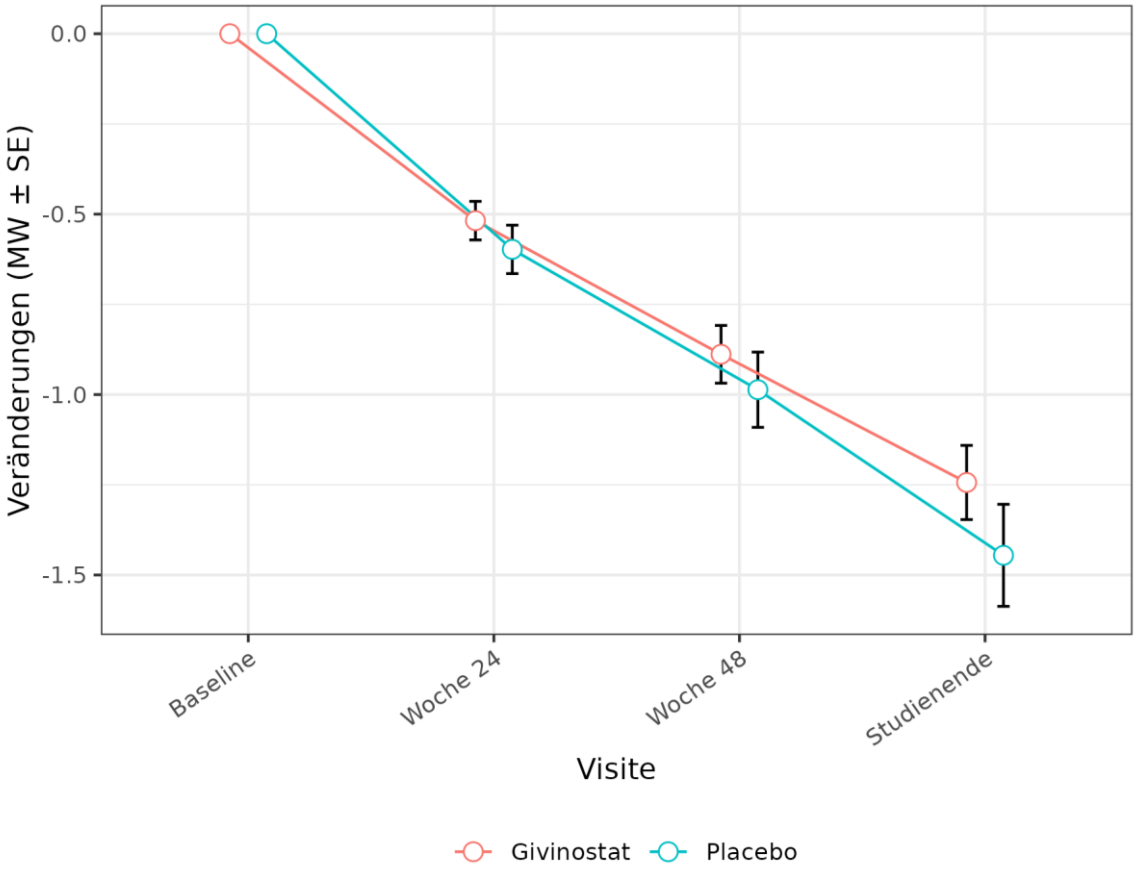
EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
95 %-KI	[-1,420; -1,146]	[-1,582; -1,202]	Hedges' g 0,15 [-0,170; 0,468]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

17.3.2. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline



17.3.3. Change from Baseline: BMI: Interaktionstest

Change from Baseline: BMI: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Abstammung	NB
Land	NB
Altersgruppe 1	0,4070
Gesamt-Compliance	NB
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	0,3944
Startdosis	0,9159
DMD-Mutation	NB
LTBP4-Genotyp	0,3913
Corticosteroid-Einnahmeschema	NB
SPP1 Genotyp	NB
*NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patient*innen oder zu wenige Ereignisse enthält.* *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

17.3.4. Change from Baseline: BMI: Subgruppenanalyse

EPIDYS Sicherheitspopulation	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
Change from Baseline: BMI			
Altersgruppe 1: 6 bis 7 Jahre			
Baseline			
n/N (%)	28/28 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	20,16 (4,519)	21,34 (5,104)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	26/28 (93)	10/10 (100)	-
MW (SD)	17,81 (3,745)	19,48 (5,548)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	27/28 (96)	8/10 (80)	LS MD -0,09 [-0,675; 0,494] 0,7564 Hedges' g -0,12 [-0,911; 0,668]
MW (SD)	-0,73 (0,655)	-0,80 (0,560)	
LS MW (SE)	-0,73 (0,141)	-0,64 (0,248)	
95 %-KI	[-1,014; -0,445]	[-1,137; -0,141]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	25/28 (89)	10/10 (100)	LS MD -0,14 [-0,711; 0,425] 0,6139 Hedges' g -0,19 [-0,928; 0,542]
MW (SD)	-1,37 (0,984)	-1,25 (0,524)	
LS MW (SE)	-1,36 (0,143)	-1,22 (0,237)	
95 %-KI	[-1,650; -1,074]	[-1,697; -0,741]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	26/28 (93)	10/10 (100)	LS MD -0,18 [-0,745; 0,391] 0,5335 Hedges' g
MW (SD)	-1,98 (0,977)	-1,86 (0,620)	
LS MW (SE)	-2,01 (0,142)	-1,83 (0,237)	
95 %-KI	[-2,295; -1,721]	[-2,309; -1,353]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,24 [-0,968; 0,496]
Altersgruppe 1: > 7 Jahre			
Baseline			
n/N (%)	88/90 (98)	49/51 (96)	-
MW (SD)	22,05 (4,781)	23,45 (5,385)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	83/90 (92)	48/51 (94)	-
MW (SD)	20,89 (4,631)	21,83 (4,947)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	79/90 (88)	45/51 (88)	LS MD -0,02 [-0,290; 0,244] 0,8652
MW (SD)	-0,44 (0,494)	-0,56 (0,473)	
LS MW (SE)	-0,47 (0,081)	-0,45 (0,108)	
95 %-KI	[-0,629; -0,311]	[-0,659; -0,234]	Hedges' g -0,03 [-0,398; 0,334]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	75/90 (83)	44/51 (86)	LS MD 0,09 [-0,185; 0,356] 0,5334
MW (SD)	-0,73 (0,661)	-0,93 (0,804)	
LS MW (SE)	-0,73 (0,082)	-0,82 (0,108)	
95 %-KI	[-0,893; -0,570]	[-1,031; -0,603]	Hedges' g 0,12 [-0,253; 0,492]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	83/90 (92)	48/51 (94)	LS MD 0,21 [-0,050; 0,478] 0,1113
MW (SD)	-1,01 (1,000)	-1,36 (1,135)	
LS MW (SE)	-1,06 (0,080)	-1,28 (0,106)	
95 %-KI	[-1,221; -0,907]	[-1,487; -1,069]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,29 [-0,066; 0,649]
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median			
Baseline			
n/N (%)	63/65 (97)	23/24 (96)	-
MW (SD)	23,36 (4,468)	25,70 (5,158)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	58/65 (89)	22/24 (92)	-
MW (SD)	22,19 (4,255)	24,16 (4,923)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	56/65 (86)	21/24 (88)	LS MD -0,19 [-0,614; 0,236] 0,3803 Hedges' g -0,23 [-0,730; 0,276]
MW (SD)	-0,56 (0,607)	-0,50 (0,496)	
LS MW (SE)	-0,54 (0,110)	-0,35 (0,182)	
95 %-KI	[-0,760; -0,325]	[-0,713; 0,006]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	48/65 (74)	20/24 (83)	LS MD -0,07 [-0,501; 0,365] 0,7574 Hedges' g -0,08 [-0,605; 0,438]
MW (SD)	-0,98 (0,875)	-0,99 (0,943)	
LS MW (SE)	-0,95 (0,115)	-0,88 (0,184)	
95 %-KI	[-1,172; -0,719]	[-1,241; -0,514]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	58/65 (89)	22/24 (92)	LS MD -0,02 [-0,441; 0,401] 0,9242 Hedges' g
MW (SD)	-1,23 (1,157)	-1,35 (1,444)	
LS MW (SE)	-1,29 (0,109)	-1,27 (0,180)	
95 %-KI	[-1,505; -1,073]	[-1,625; -0,913]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			-0,02 [-0,515; 0,467]
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median			
Baseline			
n/N (%)	53/53 (100)	36/37 (97)	-
MW (SD)	19,50 (4,274)	21,42 (4,841)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	51/53 (96)	36/37 (97)	-
MW (SD)	17,83 (3,871)	19,76 (4,471)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	50/53 (94)	32/37 (86)	LS MD 0,06 [-0,219; 0,331] 0,6893 Hedges' g 0,09 [-0,353; 0,535]
MW (SD)	-0,47 (0,482)	-0,66 (0,480)	
LS MW (SE)	-0,52 (0,086)	-0,58 (0,107)	
95 %-KI	[-0,690; -0,349]	[-0,787; -0,363]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	52/53 (98)	34/37 (92)	LS MD 0,07 [-0,205; 0,338] 0,6293 Hedges' g 0,11 [-0,326; 0,539]
MW (SD)	-0,80 (0,721)	-0,98 (0,657)	
LS MW (SE)	-0,83 (0,086)	-0,90 (0,106)	
95 %-KI	[-0,999; -0,661]	[-1,105; -0,688]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	51/53 (96)	36/37 (97)	LS MD 0,13 [-0,137; 0,402] 0,3335 Hedges' g
MW (SD)	-1,26 (0,981)	-1,50 (0,792)	
LS MW (SE)	-1,31 (0,086)	-1,44 (0,104)	
95 %-KI	[-1,478; -1,138]	[-1,645; -1,235]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,21 [-0,216; 0,640]
Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	53/55 (96)	27/27 (100)	-
MW (SD)	21,50 (4,832)	22,24 (5,155)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	48/55 (87)	27/27 (100)	-
MW (SD)	19,91 (4,523)	20,47 (4,848)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	52/55 (95)	24/27 (89)	LS MD 0,08 [-0,231; 0,389] 0,6140
MW (SD)	-0,58 (0,479)	-0,72 (0,478)	
LS MW (SE)	-0,58 (0,089)	-0,66 (0,128)	
95 %-KI	[-0,753; -0,402]	[-0,911; -0,403]	Hedges' g 0,12 [-0,361; 0,607]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	50/55 (91)	27/27 (100)	LS MD 0,01 [-0,297; 0,311] 0,9623
MW (SD)	-0,93 (0,830)	-0,98 (0,701)	
LS MW (SE)	-0,95 (0,090)	-0,95 (0,124)	
95 %-KI	[-1,124; -0,768]	[-1,198; -0,708]	Hedges' g 0,01 [-0,457; 0,479]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	48/55 (87)	27/27 (100)	LS MD 0,06 [-0,246; 0,365] 0,6990
MW (SD)	-1,45 (1,099)	-1,56 (0,791)	
LS MW (SE)	-1,47 (0,091)	-1,53 (0,124)	
95 %-KI	[-1,647; -1,287]	[-1,772; -1,282]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,09 [-0,379; 0,565]
Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)			
Baseline			
n/N (%)	63/63 (100)	32/34 (94)	-
MW (SD)	21,67 (4,754)	23,81 (5,495)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	61/63 (97)	31/34 (91)	-
MW (SD)	20,34 (4,710)	22,26 (5,213)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	54/63 (86)	29/34 (85)	LS MD -0,06 [-0,430; 0,308] 0,7450 Hedges' g -0,08 [-0,527; 0,376]
MW (SD)	-0,46 (0,610)	-0,50 (0,482)	
LS MW (SE)	-0,46 (0,107)	-0,39 (0,150)	
95 %-KI	[-0,668; -0,244]	[-0,691; -0,099]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	50/63 (79)	27/34 (79)	LS MD 0,09 [-0,290; 0,461] 0,6532 Hedges' g 0,11 [-0,360; 0,577]
MW (SD)	-0,85 (0,774)	-0,99 (0,839)	
LS MW (SE)	-0,80 (0,109)	-0,89 (0,152)	
95 %-KI	[-1,017; -0,585]	[-1,187; -0,586]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	61/63 (97)	31/34 (91)	LS MD 0,17 [-0,195; 0,530] 0,3628 Hedges' g
MW (SD)	-1,08 (1,034)	-1,35 (1,280)	
LS MW (SE)	-1,12 (0,104)	-1,29 (0,147)	
95 %-KI	[-1,328; -0,915]	[-1,580; -0,997]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,20 [-0,230; 0,636]
LTBP4-Genotyp: IAAM			
Baseline			
n/N (%)	17/17 (100)	10/12 (83)	-
MW (SD)	22,81 (6,137)	23,40 (6,495)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	16/17 (94)	9/12 (75)	-
MW (SD)	20,87 (5,810)	21,95 (6,548)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	16/17 (94)	10/12 (83)	LS MD 0,05 [-0,446; 0,544] 0,8434 Hedges' g 0,08 [-0,712; 0,868]
MW (SD)	-0,51 (0,631)	-0,55 (0,287)	
LS MW (SE)	-0,49 (0,151)	-0,54 (0,193)	
95 %-KI	[-0,799; -0,191]	[-0,932; -0,155]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	15/17 (88)	9/12 (75)	LS MD 0,22 [-0,292; 0,736] 0,3910 Hedges' g 0,35 [-0,479; 1,188]
MW (SD)	-0,65 (1,053)	-0,96 (0,397)	
LS MW (SE)	-0,66 (0,156)	-0,88 (0,202)	
95 %-KI	[-0,975; -0,351]	[-1,290; -0,479]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	16/17 (94)	9/12 (75)	LS MD 0,07 [-0,441; 0,574] 0,7937 Hedges' g
MW (SD)	-1,07 (1,362)	-1,18 (0,847)	
LS MW (SE)	-1,12 (0,151)	-1,19 (0,201)	
95 %-KI	[-1,427; -0,820]	[-1,594; -0,786]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,11 [-0,711; 0,923]
LTBP4-Genotyp: VTTT			
Baseline			
n/N (%)	24/25 (96)	11/11 (100)	-
MW (SD)	21,33 (4,514)	23,99 (4,503)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	22/25 (88)	11/11 (100)	-
MW (SD)	20,15 (4,033)	22,09 (4,133)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	22/25 (88)	9/11 (82)	LS MD 0,20 [-0,683; 1,087] 0,6460
MW (SD)	-0,51 (0,634)	-0,83 (0,620)	
LS MW (SE)	-0,43 (0,220)	-0,63 (0,346)	
95 %-KI	[-0,877; 0,016]	[-1,335; 0,070]	Hedges' g 0,19 [-0,587; 0,967]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	19/25 (76)	10/11 (91)	LS MD 0,29 [-0,601; 1,173] 0,5165
MW (SD)	-0,90 (0,799)	-1,25 (0,723)	
LS MW (SE)	-0,77 (0,224)	-1,06 (0,344)	
95 %-KI	[-1,227; -0,320]	[-1,759; -0,361]	Hedges' g 0,27 [-0,495; 1,044]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	22/25 (88)	11/11 (100)	LS MD 0,08 [-0,798; 0,959] 0,8533
MW (SD)	-1,24 (1,407)	-1,49 (0,771)	
LS MW (SE)	-1,30 (0,220)	-1,38 (0,340)	
95 %-KI	[-1,751; -0,857]	[-2,078; -0,691]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,07 [-0,650; 0,798]
LTBP4-Genotyp: Andere			
Baseline			
n/N (%)	56/57 (98)	28/28 (100)	-
MW (SD)	21,56 (4,697)	23,11 (5,502)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	53/57 (93)	28/28 (100)	-
MW (SD)	20,11 (4,744)	21,53 (5,219)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	50/57 (88)	27/28 (96)	LS MD -0,21 [-0,544; 0,122] 0,2128
MW (SD)	-0,50 (0,494)	-0,47 (0,468)	
LS MW (SE)	-0,54 (0,096)	-0,33 (0,135)	
95 %-KI	[-0,734; -0,353]	[-0,599; -0,066]	Hedges' g -0,30 [-0,774; 0,168]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	50/57 (88)	27/28 (96)	LS MD -0,15 [-0,487; 0,180] 0,3634
MW (SD)	-0,85 (0,700)	-0,82 (0,884)	
LS MW (SE)	-0,89 (0,097)	-0,73 (0,135)	
95 %-KI	[-1,077; -0,695]	[-0,999; -0,466]	Hedges' g -0,22 [-0,690; 0,248]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	53/57 (93)	28/28 (100)	LS MD 0,05 [-0,279; 0,380] 0,7627
MW (SD)	-1,21 (0,829)	-1,40 (1,279)	
LS MW (SE)	-1,26 (0,095)	-1,31 (0,133)	
95 %-KI	[-1,450; -1,075]	[-1,577; -1,049]	Hedges' g

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,07 [-0,386; 0,530]
LTBP4-Genotyp: Fehlend			
Baseline			
n/N (%)	19/19 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	20,95 (4,056)	21,74 (5,114)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	18/19 (95)	10/10 (100)	-
MW (SD)	19,64 (3,956)	19,95 (4,645)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	18/19 (95)	7/10 (70)	LS MD 0,24 [-0,387; 0,866] 0,4429 Hedges' g 0,33 [-0,545; 1,212]
MW (SD)	-0,59 (0,560)	-0,84 (0,505)	
LS MW (SE)	-0,58 (0,166)	-0,82 (0,253)	
95 %-KI	[-0,914; -0,238]	[-1,326; -0,305]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	16/19 (84)	8/10 (80)	LS MD 0,11 [-0,506; 0,723] 0,7226 Hedges' g 0,15 [-0,697; 1,003]
MW (SD)	-1,22 (0,798)	-1,25 (0,632)	
LS MW (SE)	-1,14 (0,171)	-1,25 (0,242)	
95 %-KI	[-1,487; -0,794]	[-1,740; -0,757]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	18/19 (95)	10/10 (100)	LS MD 0,30 [-0,297; 0,893] 0,3147 Hedges' g
MW (SD)	-1,50 (1,013)	-1,77 (0,969)	
LS MW (SE)	-1,50 (0,166)	-1,80 (0,232)	
95 %-KI	[-1,839; -1,162]	[-2,270; -1,326]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
			0,40 [-0,377; 1,186]

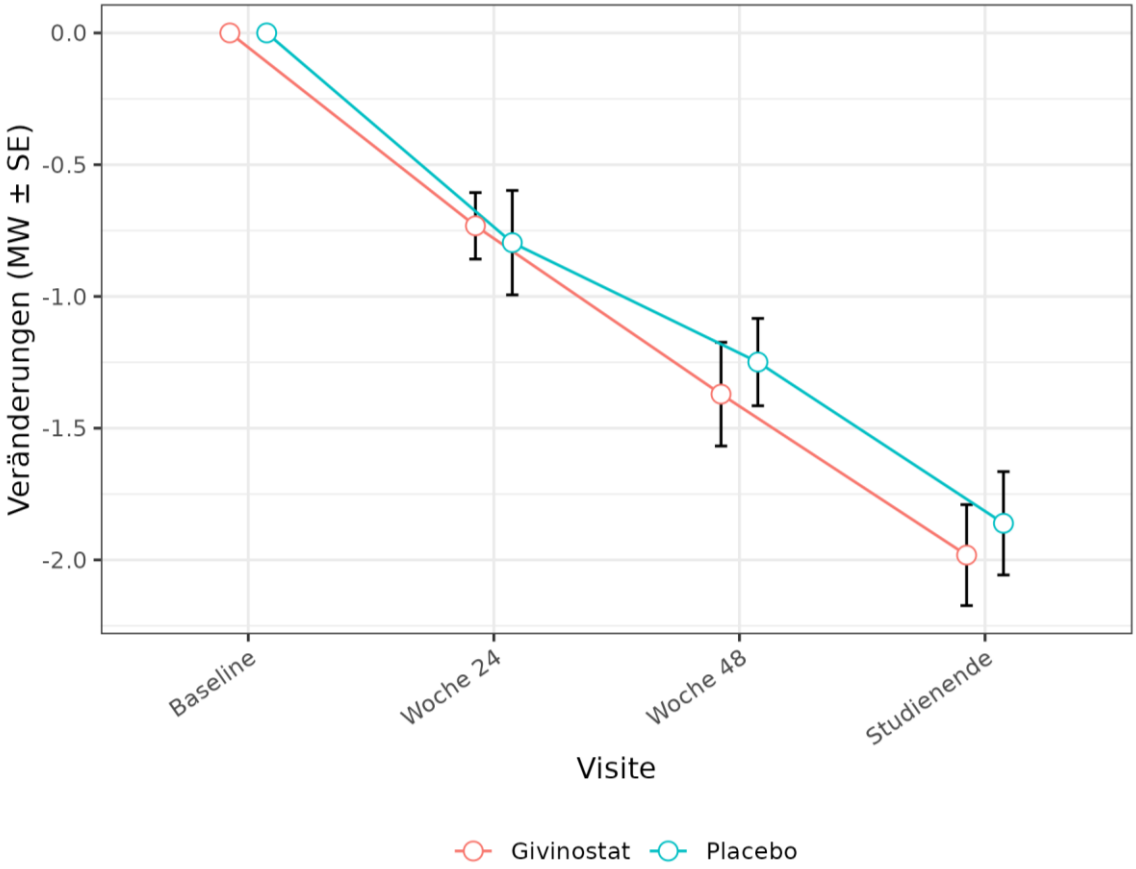
SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

"Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.

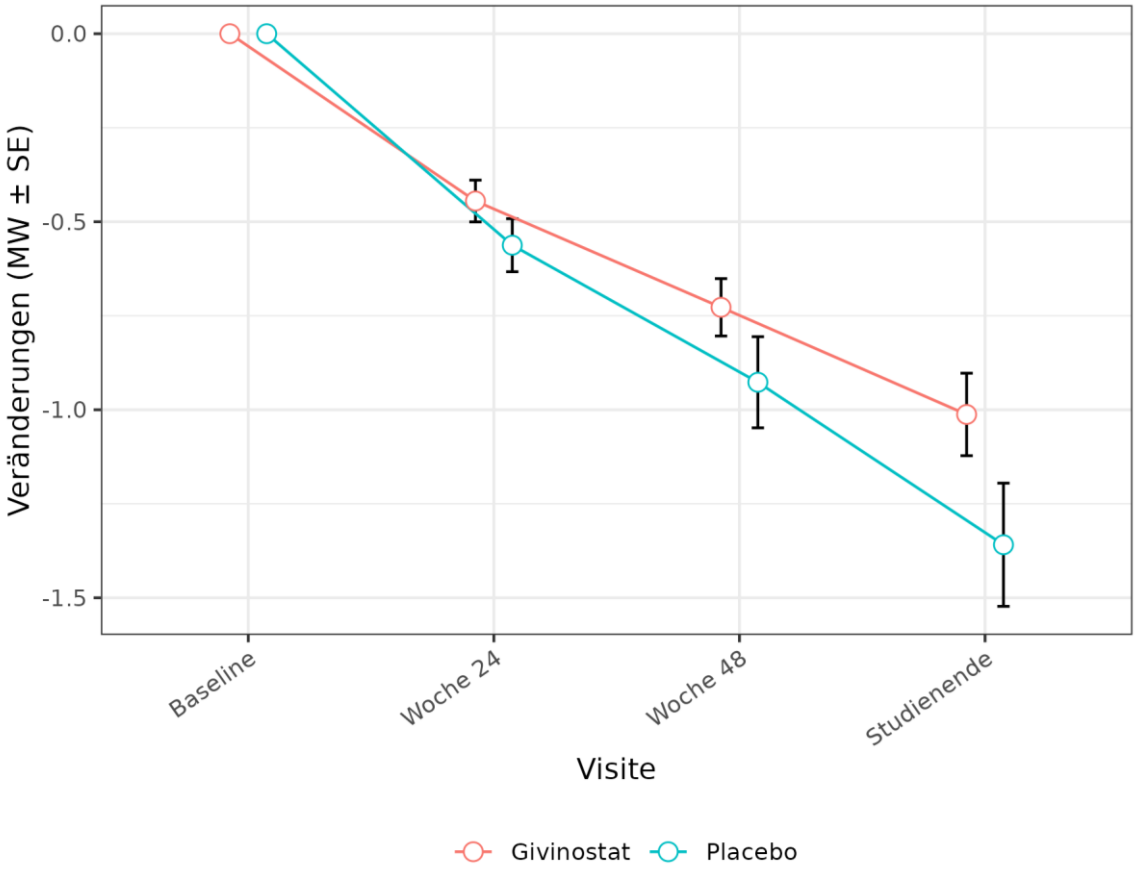
Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während der Baseline-Wert des Scores und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt."

17.3.5. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline der Subgruppen

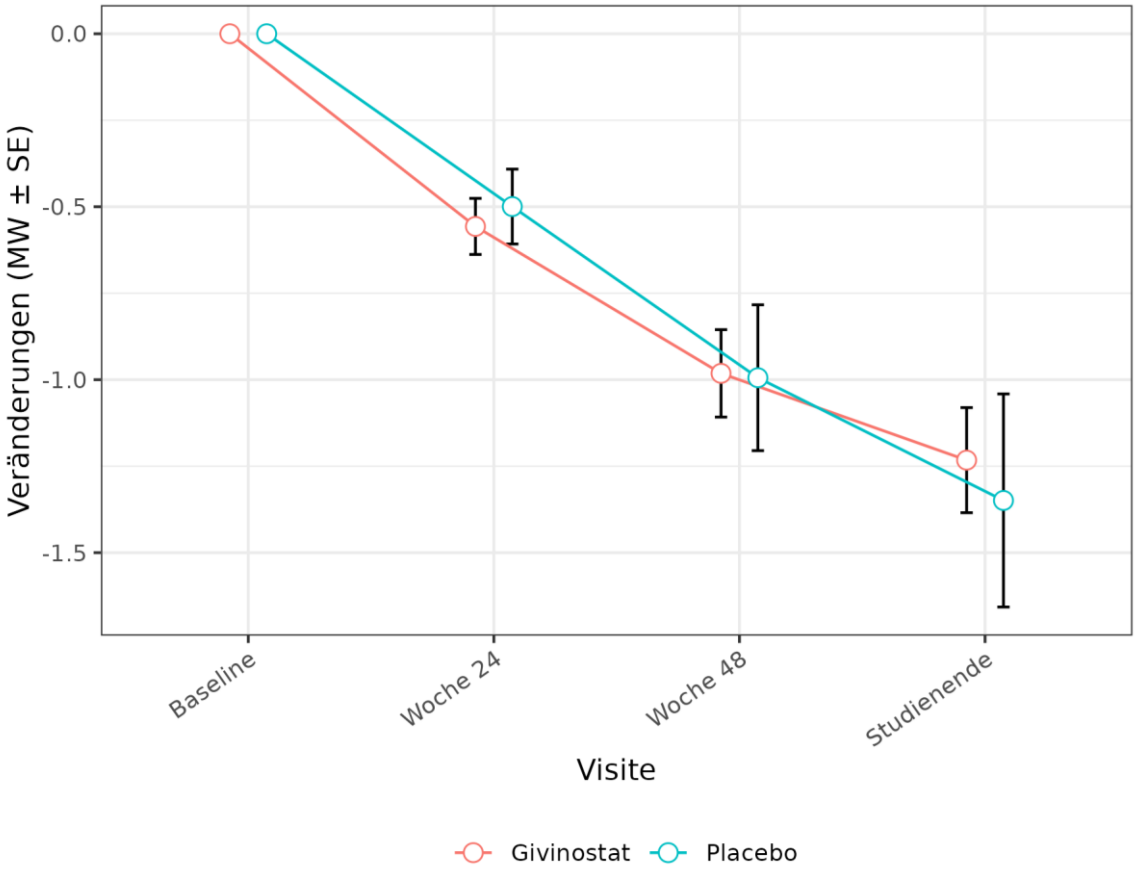
17.3.6. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe 1: 6 bis 7 Jahre



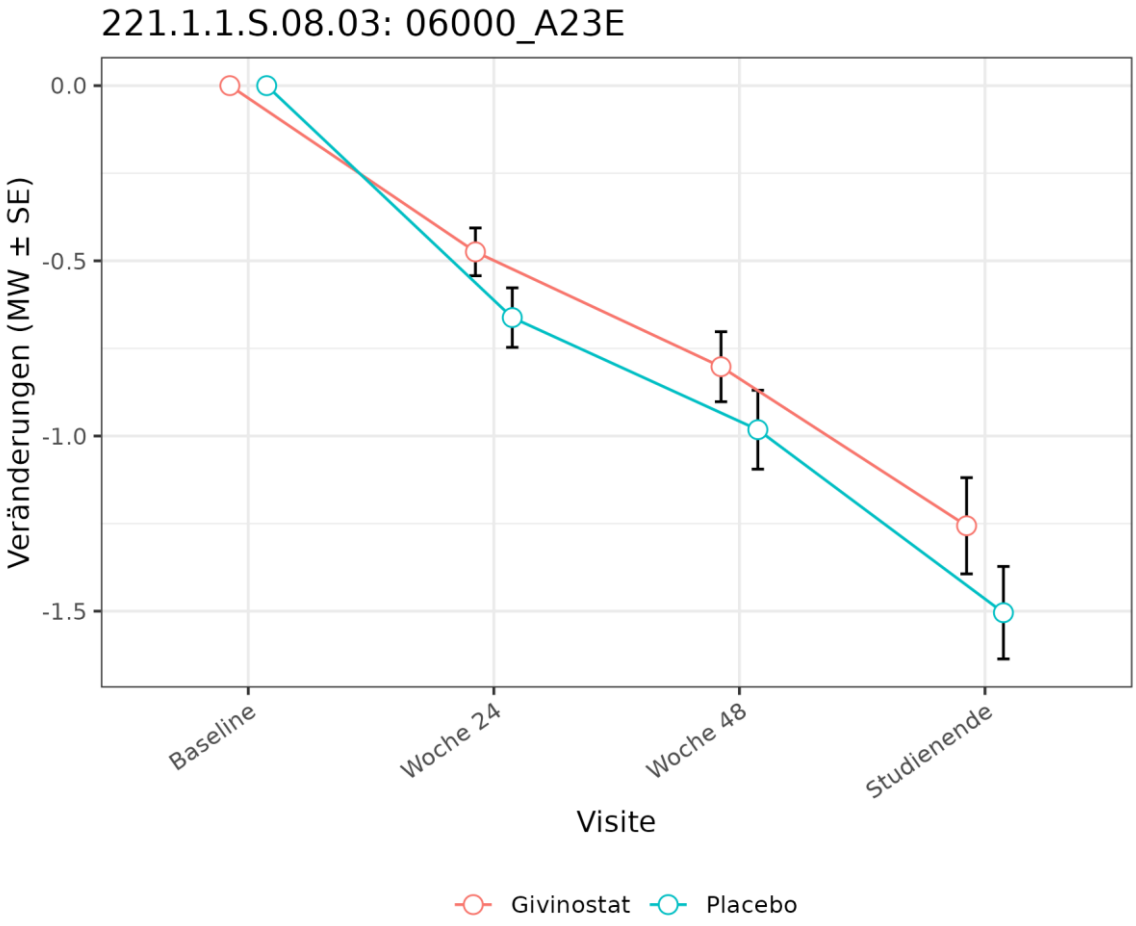
17.3.7. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Altersgruppe 1: > 7 Jahre



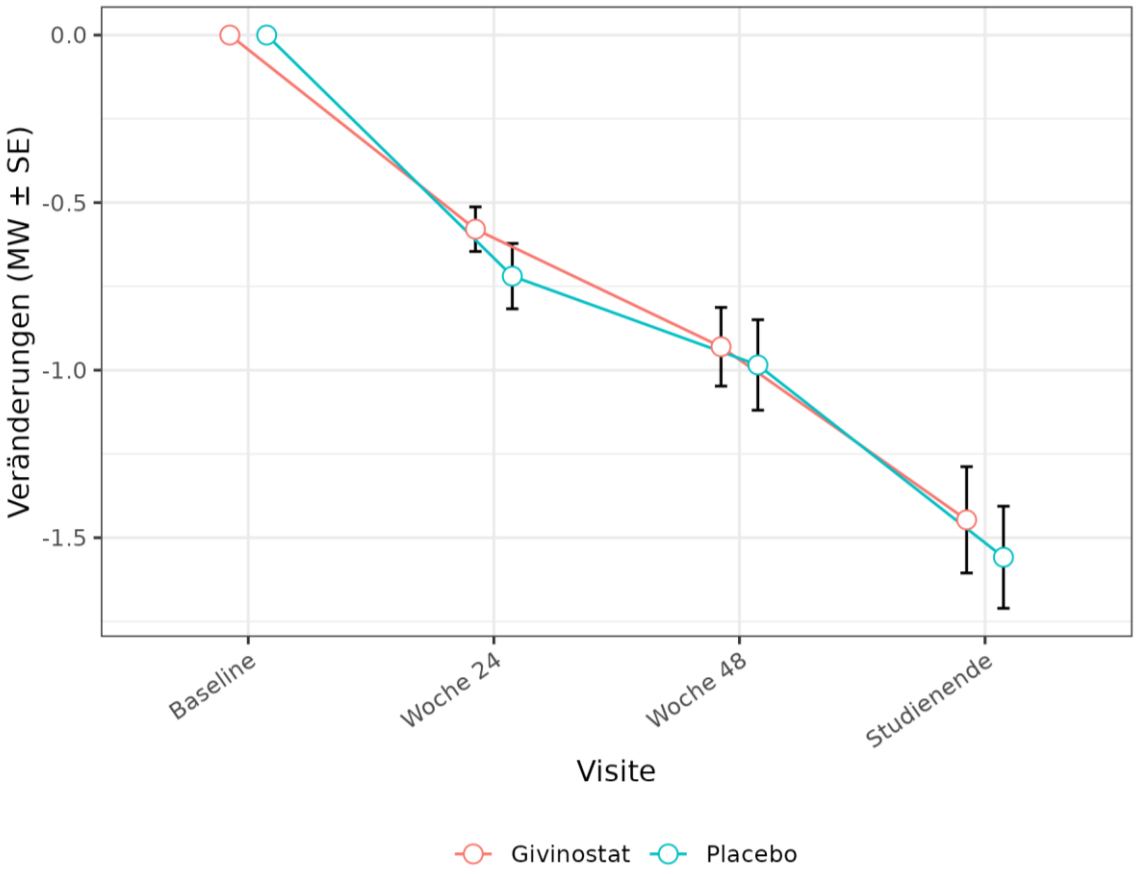
17.3.8. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median



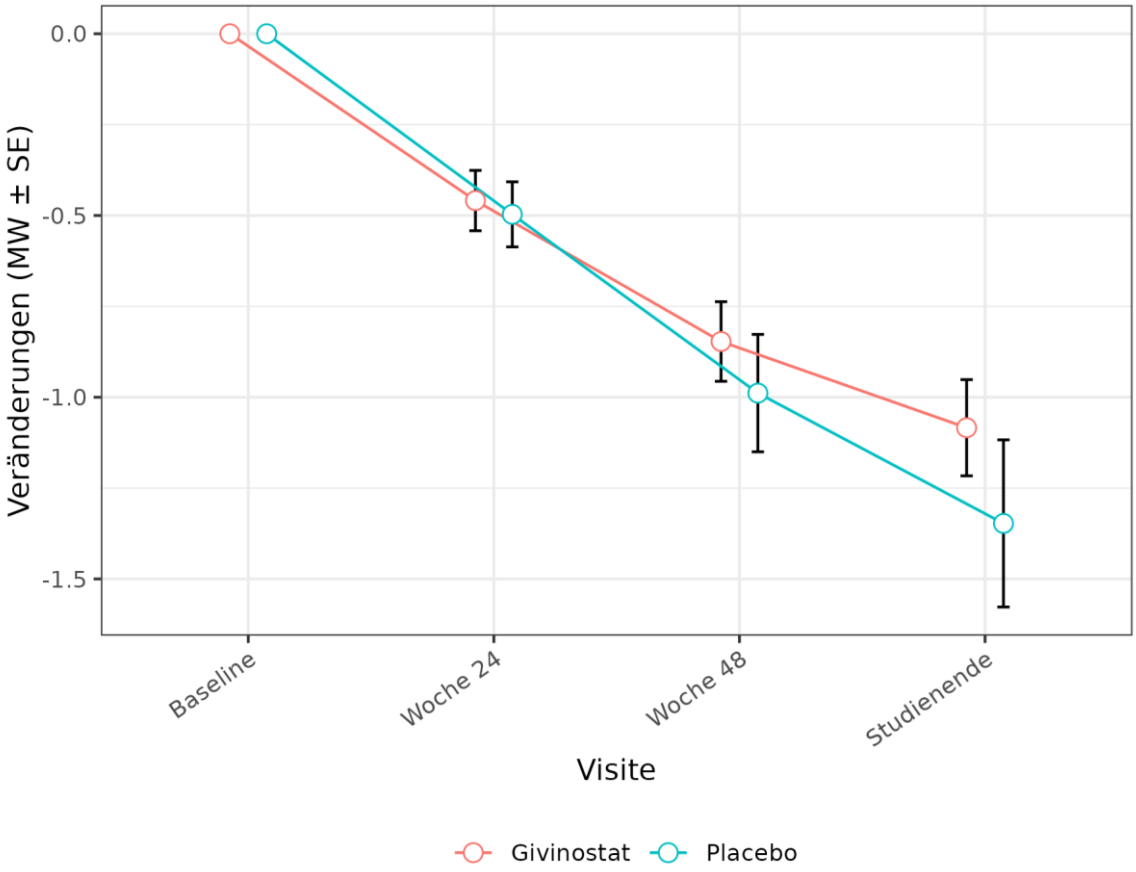
17.3.9. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median



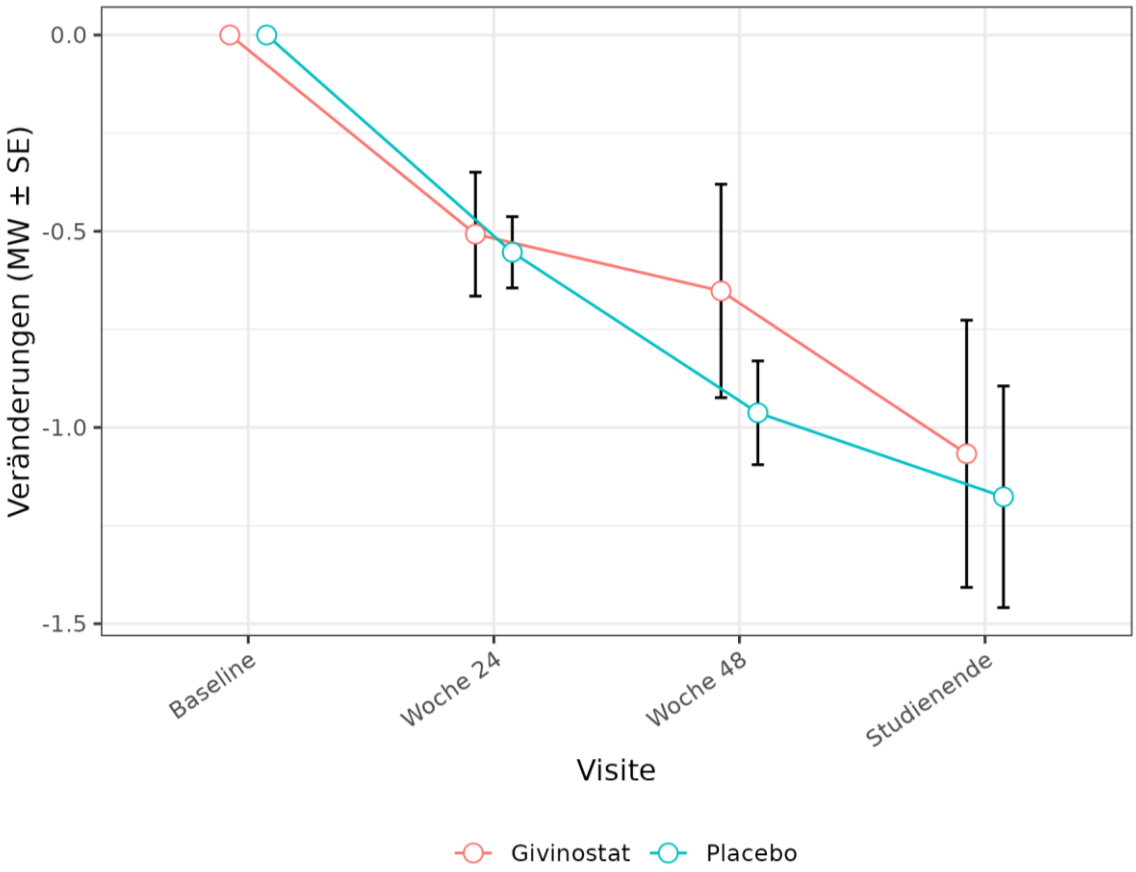
17.3.10. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)



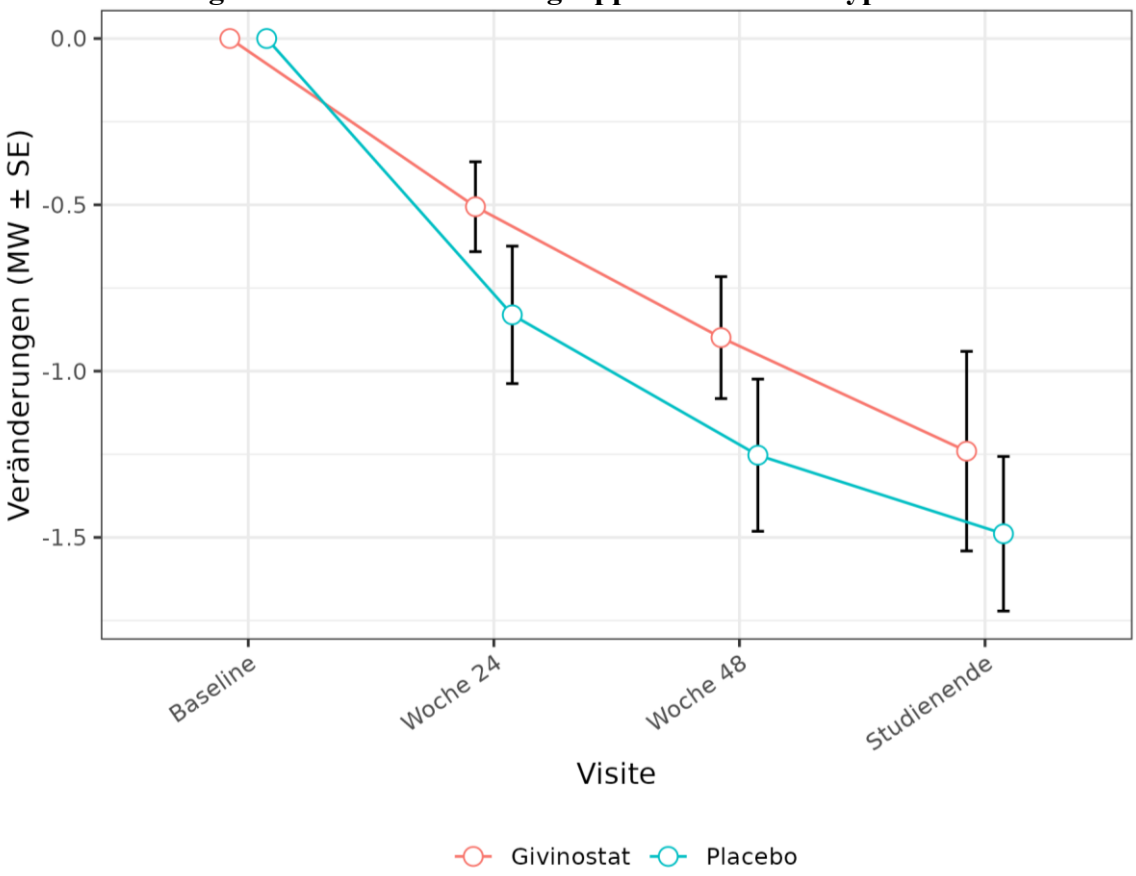
17.3.11. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Startdosis: Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)



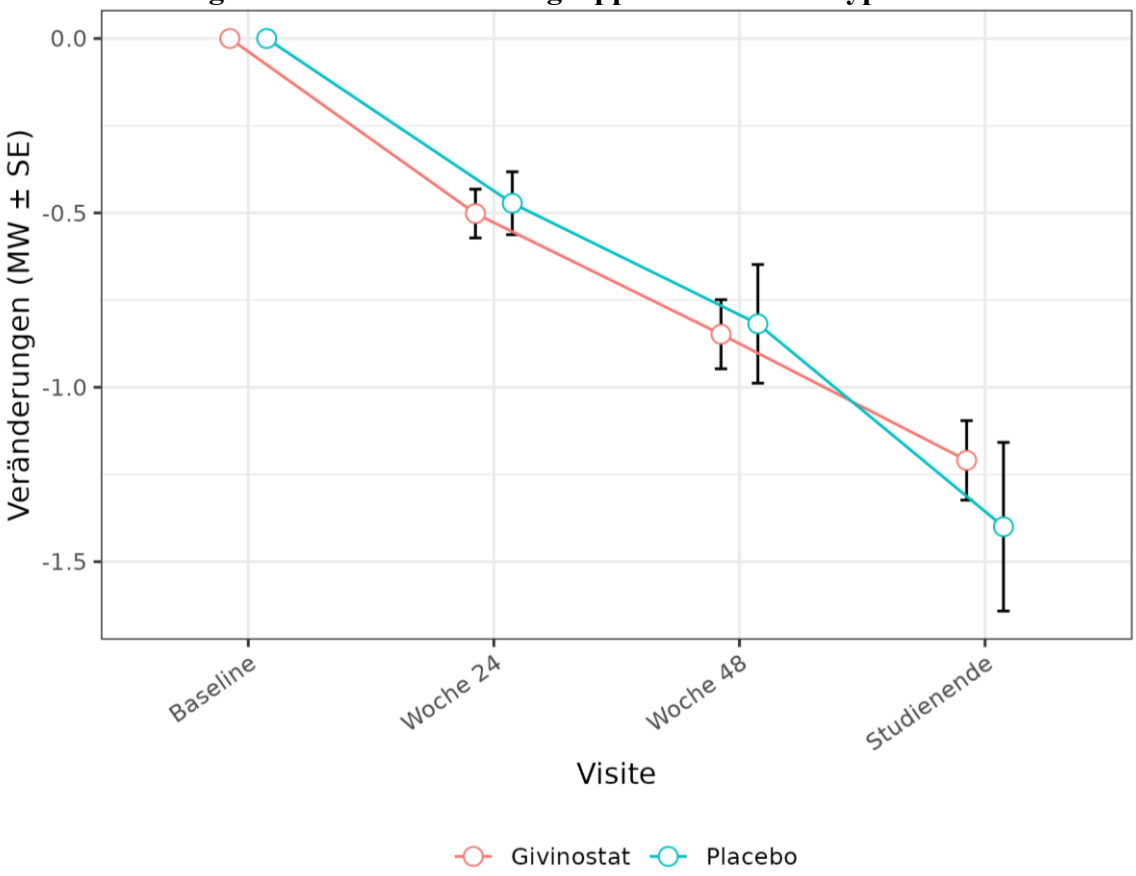
17.3.12. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: IAAM



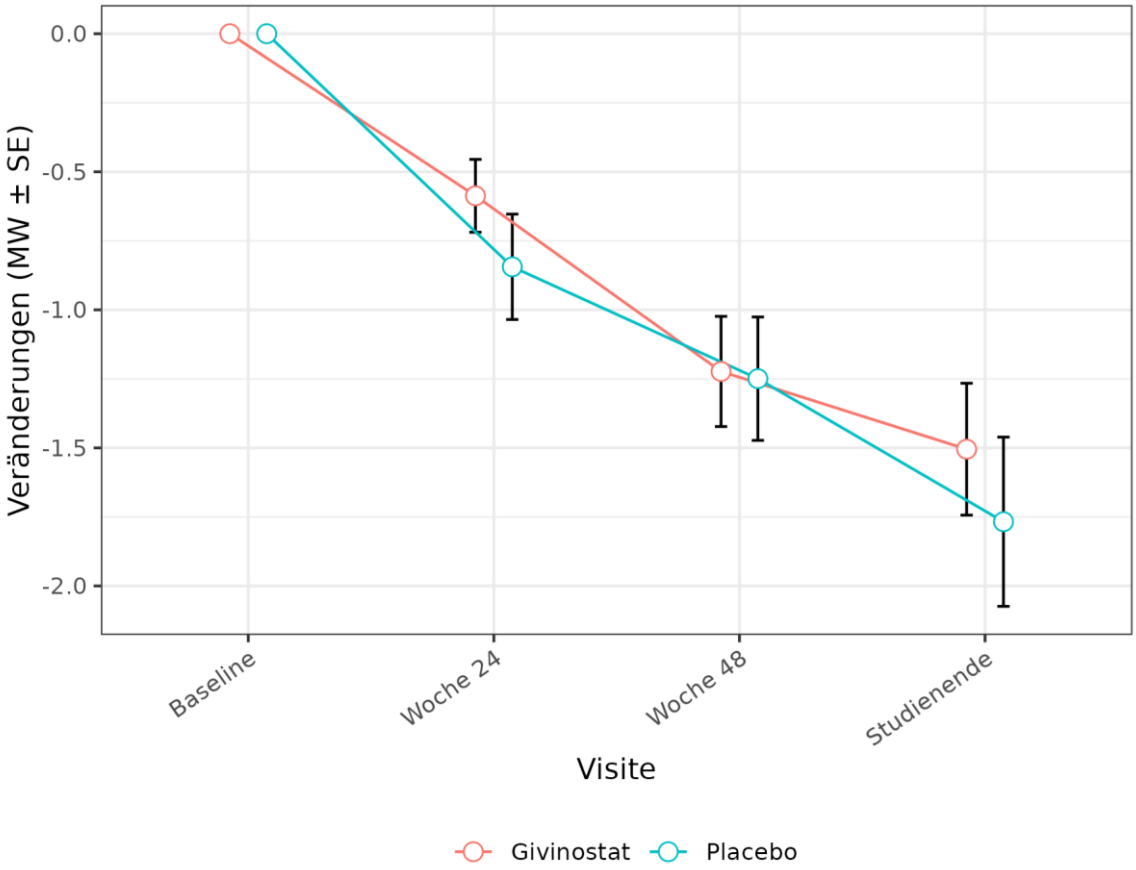
17.3.13. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: VTTT



17.3.14. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Andere



17.3.15. Change from Baseline: BMI Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe LTBP4-Genotyp: Fehlend



18. Rücklaufraten für die Analysen ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT zu Baseline (Sensitivitätsanalysen)

18.1. NSAA

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	Placebo n/N (%)
Rücklaufraten		
Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)		
Baseline	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 12	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 24	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 36	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 48	88/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 60	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
End of Study	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)		
Baseline	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 12	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Woche 24	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 36	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 48	111/118 (94 %)	57/61 (93 %)
Woche 60	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
End of Study	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
NSAA Item-Score "Gehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Vom Stuhl aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Auf einem Bein stehen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Rechts" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinaufsteigen - links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Treppenstufe hinuntersteigen - Links" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Kopf anheben" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Sich aufsetzen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Vom Boden aufstehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Auf den Fersen stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Springen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Auf dem rechten Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Auf dem linken Bein hüpfen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Laufen (10 m)" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
NSAA Item-Score "Stehen" im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

18.2. 4SC

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Rücklaufraten		
Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)		
Baseline	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 12	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 24	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 36	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 48	88/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 60	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
End of Study	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)		
Baseline	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 12	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 24	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 36	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 48	111/118 (94 %)	57/61 (93 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Woche 60	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
End of Study	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Geschwindigkeit (Stufen/Sekunde) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

18.3. RFTF

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Rücklaufraten		
Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72		

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)		
Baseline	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 12	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 24	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 36	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 48	88/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Woche 60	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
End of Study	89/118 (75 %)	40/61 (66 %)
Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)		
Baseline	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 12	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 24	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 36	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 48	111/118 (94 %)	57/61 (93 %)
Woche 60	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
End of Study	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

18.4. 10 MWT

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Rücklaufraten		
Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Geschwindigkeit (Meter/Sekunde) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

18.5. 6MWT

EPIDYS	Behandlungsarm	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Rücklaufraten		
Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72		
Baseline	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 12	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 24	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 36	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Woche 48	117/118 (99 %)	61/61 (100 %)
Woche 60	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
End of Study	118/118 (100 %)	61/61 (100 %)
Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)		
Baseline	90/118 (76 %)	42/61 (69 %)
Woche 12	90/118 (76 %)	42/61 (69 %)
Woche 24	90/118 (76 %)	42/61 (69 %)
Woche 36	90/118 (76 %)	42/61 (69 %)
Woche 48	89/118 (75 %)	42/61 (69 %)
Woche 60	90/118 (76 %)	42/61 (69 %)
End of Study	90/118 (76 %)	42/61 (69 %)
Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)		
Baseline	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 12	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 24	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Woche 36	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)

EPIDYS	**Behandlungsarm**	
	Givinostat n/N (%)	**Placebo n/N (%)**
Woche 48	111/118 (94 %)	57/61 (93 %)
Woche 60	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
End of Study	112/118 (95 %)	57/61 (93 %)
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		