GBA
Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Leniolisib (D-1350)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. November 2026
von 11:37 Uhr bis 12:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pharming Group BV**:

Frau Dr. Herrmann

Frau Dr. Assmann

Frau Ruhtz

Herr Osburg

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGFI)**:

Herr Prof. Dr. Grimbacher

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)**:

Herr Prof. Dr. Baumann

Frau Prof. Dr. Schütz

Angemeldete Teilnehmende des **Universitätsklinikums Freiburg**:

Frau Dr. Maccari

Angemeldeter Teilnehmender des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:37 Uhr

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie zur Anhörung zum Wirkstoff Leniolisib zur Behandlung von APDS. Es handelt sich um die Nutzenbewertung eines Orphans bei Markteinführung.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Ergebnisse der Bewertung der Fachberatung Medizin vom 1. Oktober 2026. Wir haben Stellungnahmen erhalten zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Pharming Group B.V., von der Deutschen Gesellschaft für Immunologie, der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, von Frau Dr. Maccari vom Universitätsklinikum Freiburg für das European Society for Immunodeficiencies Register, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie. Das ist heute unsere Beratungsgrundlage.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Pharming Group BV müssten anwesend sein Frau Dr. Herrmann, Frau Dr. Assmann, Frau Ruhtz und Herr Osburg, für die Deutsche Gesellschaft für Immunologie Herr Professor Dr. Grimbacher, für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin Herr Professor Dr. Baumann und Frau Professor Dr. Schütz, für das Universitätsklinikum Freiburg Frau Dr. Maccari, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Dr. Herrmann (Pharming Group BV): Das übernehme ich.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Herrmann, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Herrmann (Pharming Group BV): Vielen Dank. Sehr geehrte Frau Vorsitzende, Frau Dr. Optendrenk! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute zur Nutzenbewertung von Leniolisib Stellung zu nehmen. Mein Name ist Dr. Kirsten Herrmann. Ich bin Senior Director Market Access International bei Pharming und verantworte die Dossiererstellung. Ich möchte gerne kurz das Team vorstellen: Das sind Frau Dr. Maike Assmann und Frau Ulrike Ruhtz, die beiden stehen für die Fragen zum Dossier und zur Stellungnahme zur Verfügung und Herr Tim Osburg für die Fragen zur Statistik.

Ich möchte mit dem Thema beginnen, das einen zentralen Stellenwert hat, nämlich der Lymphadenopathie. Für die Betroffenen ist die Lymphadenopathie nicht nur ein Messwert. Vergrößerte Lymphknoten schmerzen, erschweren das Schlucken und engen die Atemwege ein. Bei jedem neuen Knoten steht ein Angstgefühl im Raum. Ist das ein Lymphom, also eine maligne Erkrankung?

Zwei Fragen stehen für uns daher heute im Mittelpunkt: Welche Krankheitslast ist mit APDS verbunden und was leistet Leniolisib, um diese Krankheitslast zu lindern, auch für die 12 Wochen über die RCT-Phase hinaus? APDS ist ein ausgesprochen seltener, schwerer und angeborener Immundefekt. Das Immunsystem ist zugleich zu schwach und zu aktiv. Zu schwach heißt: wiederkehrende Infektionen, vor allem die der Lunge, bis hin zu bleibenden Schäden wie Bronchiektasen. Zu aktiv heißt: eine chronische Lymphoproliferation mit vergrößerten Lymphknoten bei 87 Prozent der Patienten im ESID-Register und einer vergrößerten Milz.

Maligne Lymphome treten bei 8 bis 23 Prozent der Betroffenen auf und gelten als häufigste Todesursache bei APDS. Auffällige Lymphknoten führen deshalb oft zu Biopsien unter Narkose. Die Lymphoproliferation ist bei APDS also kein Bildbefund am Rande, sondern sie ist Kern der Erkrankung. Bisher wird APDS nur symptomatisch mit Immunglobulin, Antibiotika und Off Label mit Immunsuppressiva wie Sirolimus behandelt. Die Stammzelltransplantation bringt ein hohes Risiko mit sich und kommt nur für wenige Patienten infrage.

Leniolisip setzt nun als erste und einzige zugelassene Therapie gezielt an der Ursache an. Es hemmt selektiv die bei der APDS überaktive Phosphoinositid-3-Kinase-Delta. Die randomisierte verblindete Phase-III-Studie zeigt, dass dieser Ansatz wirkt - und zwar schnell. Lymphknoten und Milz bilden sich gegenüber Placebo signifikant zurück. Die Patienten haben das selbst gespürt. Im Patient-Global-Assessment, das auch der GBA als patientenrelevant anerkennt, zeigt sich ein signifikanter Vorteil. Die Verträglichkeit von Leniolisib lag auf Placeboniveau und kein Patient brach die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab.

Einige Aspekte der Nutzenbewertung möchte ich ansprechen, erstens die Lymphadenopathie: Wir begrüßen, dass der GBA sie als eine der relevantesten Manifestationen des APDS bezeichnet und ihre Erhebung als valide anerkennt. Die erreichte Größenreduktion liegt genau in dem Bereich, den ein internationales Delphi-Panel von APDS-Experten als klinisch bedeutsam definiert hat. Die EMA bewertet die Rückbildung ausdrücklich als klinisch relevant. Wir erachten daher die Rückbildung der Lymphadenopathie als einen patientenrelevanten Endpunkt und bitten zu prüfen, diese geeignet im Beschluss zu berücksichtigen.

Zweitens die Infektion: Die angesprochenen Unterschiede der Ereigniszahlen sind methodisch erklärt. Die Wirksamkeitsauswertung umfasst die 84 Tage verblindeter Behandlung, die Sicherheitsauswertung und zusätzlich die Nachbeobachtung. Dass dieser Effekt in der Behandlungspraxis trägt, zeigen die Langzeitdaten und die klinische Erfahrung.

Drittens, und das ist uns besonders wichtig, die Langzeitdaten: Länger als 12 Wochen Placebo in der Zulassungsstudie wäre ethisch nicht vertretbar gewesen. Fast alle Teilnehmenden sind danach in die Extensionsstudie, also die Langzeitstudie, gewechselt und wurden dort bis zu 7 Jahre behandelt, im Median über vier Jahre. Die finale Auswertung von Rao et al. wurde ganz aktuell im Oktober publiziert und wir können sie gerne noch zur Verfügung stellen. Bei Abgabe der Stellungnahme hatten wir sie noch nicht zur Verfügung.

Nach dem Wechsel von Placebo auf Leniolisib sank die Infektionsrate um 98 Prozent, der Anteil mit Antibiotika von 90 auf 44 Prozent und insgesamt nahm die Infektionsrate mit jedem Behandlungsjahr um rund 25 Prozent ab. 37 Prozent der Patienten konnten ihre Immunglobulin-Ersatztherapie reduzieren oder sogar beenden. Lymphknoten und Milz bleiben verkleinert, neue Sicherheitssignale traten nicht auf.

Der Vergleich mit Patienten unter Standardtherapie aus dem ESID-Register zeigt in dieselbe Richtung, rund zwei Drittel weniger Atemwegsinfektionen. Bei einer so seltenen Erkrankung beantworten nur diese Langzeitdaten die Frage, die für die Patienten am meisten zählt. Hält die Wirkung an? Bleiben diese Daten unberücksichtigt, werden Orphan Drugs strukturell benachteiligt. Wir bitten Sie, diese Evidenz in der Gesamtschau zu würdigen.

Zur zweiten Frage vom Anfang: Was bedeutet APDS für die Betroffenen? Wiederkehrende Infektionen, bleibende Organschäden, eine chronische Lymphoproliferation, ein hohes Lymphomrisiko, oft von Kindheit an. Was verändert Leniolisib für Sie? Es setzt erstmals an der Ursache an, verkleinert Lymphknoten und Milz innerhalb weniger Wochen. Die Patienten spüren das. Über die Jahre sinken Infektionen, Antibiotika- und Immunglobulinbedarf. Durch die Kontrolle der Lymphoproliferation wirkt es zudem einem zentralen Treiber des Lymphomrisikos entgegen. Auf der Basis von Dossier und

Stellungnahme sehen wir daher einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Leniolisib. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf den Austausch.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Herrmann, für diese Einführung. – Ich beginne mit einer Frage an die Kliniker. Wie wird der unter Leniolisib beobachtete Vorteil beim Endpunkt Lymphadenopathie, gemessen anhand einer Verringerung des Durchmessers der Indexläsionen in der Bildgebung, vor dem Hintergrund der klinischen Heterogenität des APDS aus Ihrer Sicht eingeordnet? – Herr Professor Grimbacher, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimbacher (DGFI): Ich bin Arzt in Freiburg, einem Referenzzentrum für Patienten mit Immundefekten und behandle dort Patienten mit APDS. Ich möchte dazu beitragen, dass ich schon seit Bekanntwerden der Erkrankung meinen Medizinstudenten in diesem Erkrankungsbild als Prototyp einer Erkrankung, die nicht nur Autoimmunität und Inflammation, sondern auch Immundefizienz in einem Patienten vereint, einen Case-Report eines dreizehnjährigen Jungen vorstelle, bei dem die Milz bis ins kleine Becken reicht. Der kann nicht Fußball spielen, weil er das Risiko hat, dass diese Milz bei einem Zusammenstoß rupturiert.

Dann zeige ich ein Bild der poststenotischen Pneumonie. Dieses CT-Bild zeigt, dass die Lymphknoten auf die Bronchien drücken. Die Lymphknoten drücken deshalb auf die Bronchien, weil sie so groß sind und dann poststenotisch eine Pneumonie verursachen. Das heißt, diese Pneumonie ist nicht nur aufgrund des Antikörpermangels verursacht, sondern durch die Lymphoproliferation, die die Ventilation des nachgeschalteten Lungengewebes verhindert. Nur die Hemmung der Lymphoproliferation macht die Bronchien wieder auf, sodass die Lunge ventiliert werden kann und dieser Junge anschließend besser dasteht.

Diese beiden Punkte, die Milzvergrößerung und die Reduktion der Lymphknotengröße parahilär, also die hilären Lymphknoten, sind ein Grundbedarf der Besserung dieser Erkrankung. Das zum Standpunkt der Lymphoproliferation. Es ist nicht nur bei diesem Jungen nachgewiesen, sondern auch bei anderen Studienteilnehmern, dass Leniolisib insbesondere die Lymphoproliferation hemmt, was diese Symptome bessern kann.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Baumann, bitte.

Herr Prof. Dr. Baumann (DGKJ): Ich vertrete die Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin zusammen mit Frau Professor Schütz. Lymphoproliferation haben wir im Kindesalter auch als eines der Hauptprobleme. Ich möchte das an zwei Patienten deutlich machen: Ich hatte ein dreizehnjähriges Mädchen, gleich alt wie bei Professor Grimbacher, mit chronischem Husten seit dem Kleinkindalter. Wir haben dieses Mädchen bronchoskopiert und sahen neben den hilären Lymphknoten, die man radiologisch erkannte, eine ausgeprägte Lymphoproliferation der Bronchialschleimhaut. Das war assoziiert mit dem chronischen Husten; denn unter der immunmodulierenden Therapie mit Leniolisib verschwand die Lymphoproliferation der Bronchialschleimhaut und der Husten hörte auf. Das ging synchron einher.

Der zweite Patient war ein elfjähriger Junge, der sich mit einem Non-Hodgkin-Lymphom präsentierte, zumindest glaubten wir das. Wir haben ihn so behandelt und es stellte sich im Nachhinein heraus, dass er kein Non-Hodgkin-Lymphom, sondern ein APDS als Grunderkrankung hatte. Das weist darauf hin, dass die Lymphoproliferation mit vergrößerten Lymphknoten die Vorstufe bei der Mehrzahl der Patienten, die ein Lymphom entwickeln, darstellt. Wir müssen bei APDS-Patienten, solange diese Lymphknotenvergrößerung vorliegt, immer gewahr sein, dass sich daraus ein Lymphom entwickelt, mit den dazu erforderlichen Maßnahmen, also Biopsien, Lymphknoten-Exstirpation. Das ist ein Schwebezustand, den wir sehr ungern längere Zeit begleiten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Feistel, bitte.

Frau Dr. Feistel: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Die Erkrankung ist extrem selten. Ich wollte fragen, ob die Kliniker ausführen könnten, wie sich die Infektionen bei dieser Erkrankung darstellen, besonders vom Ausmaß und der Dauer der Infektion. Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Baumann, bitte.

Herr Prof. Dr. Baumann (DGKJ): Die Infektionen sind in der Regel chronisch, am Beispiel der Dreizehnjährigen, die seit dem Kleinkindalter durchgehend chronisch produktiven Husten hatte, Haemophilus influenzae und Pneumokokken-Infektion als Mischinfektion, und zwar dauerhaft und das auch unter Dauerantibiotikatherapie, die wir in vielen Varianten durchgeführt hatten. Das ist das Häufigste und fängt üblicherweise im jungen Kleinkindalter an. Im Alter von zehn Jahren haben über 90 Prozent der APDS-Patienten einen chronischen Husten.

Im zweiten Lebensjahrzehnt kommen Diarrhöen dazu, zum Teil infektiöser Natur, zum Teil autoimmuner Natur. Bei den Infektionen sind das chronische CMV-Infektionen, die ausgesprochen schwierig zu behandeln sind. Hier haben wir mit unserer antiviralen Therapie große Schwierigkeiten mit der Resistenzentwicklung.

Dann gibt es die EBV-Infektion. Die ist bei der Mehrzahl der Patienten als niedrig replikative Infektion auch über längere Zeit gegeben und sie kann sich in eine hochreplikative Infektion wandeln. Das ist die Hauptrisikosituation für die Entwicklung von malignen B-Zell-Lymphomen, wobei die Lymphomentwicklung selbst nicht nur EBV-getriggert ist, das betrifft die B-Zellen, sondern auch andere Zellreihen betreffen kann. – Bitte ergänzt mich, Ihr habt sicher noch andere Erfahrungen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Professor Schütz, bitte.

Frau Prof. Dr. Schütz (DGKJ): Ich bin Kinderärztin und Immunologin und überblicke sieben Patientinnen und Patienten unter Leniolisib. Ergänzend zu der Infektanfälligkeit, darum geht es gerade, möchte ich sagen: Diese Infektionen sind manches Mal so, dass man die Patienten stationär aufnimmt. Ich habe zwei Patienten, die auch auf Intensivstation aufgenommen wurden. Sie haben diese chronische Natur, die zu Bronchiektasien führt, wo man trotz der Immunglobulin-Substitution mit Compliance der Patienten, was manches Mal ein Problem sein kann, aber bei den Patienten, von denen ich spreche, nicht war, ist das ein unaufhaltsames Problem. – Darf ich zu der Lymphoproliferation noch etwas sagen oder ist das schon vorbei?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Sie dürfen weiter ausführen.

Frau Prof. Dr. Schütz (DGKJ): Das kam noch nicht vor. Wir haben den Aspekt der großen Milz und der Lymphoproliferation, die worauf auch immer drückt, aber wir haben auch die Situation, dass diese Patienten extrem erschöpft sind. Konkret an dem Vater einer an einem Lymphom verstorbenen Patientin haben wir unter Leniolisib beobachtet, dass sein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom verschwunden ist. Davor war er alle zwei Jahre bei der HNO, weil die Adenoide, die Nasenpolypen, immer nachgewachsen sind. Danke schön.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Feistel, sind Ihre Fragen beantwortet?

Frau Dr. Feistel: Ich habe dazu eine Nachfrage. Frau Dr. Schütz hat das gerade angerissen. Es geht um den Einsatz von Antibiotika und der Immunglobulin-Ersatztherapie. Wie gestaltet sich das beim APDS?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Professor Schütz, bitte.

Frau Prof. Dr. Schütz (DGKJ): Die Immunglobulin-Substitutionstherapie wird bei den allermeisten Patientinnen und Patienten angewandt. Die Beobachtung ist: bei einem Teil der Patienten, über 50 Prozent unter Leniolisib, dass durch eine Erholung des Immunsystems, durch positive Einflussnahme auf die Dauerentzündung im Körper, die systemische

Dauerinflammation, messbar an bestimmten Immunzellen, bei manchen Patienten nicht mehr notwendig ist.

Es geht um eine Dauertherapie, die in der Regel subkutan appliziert wird, das heißt einmal die Woche, egal wie alt man ist, auch schon bei den kleinen Kindern. Mit der antibiotischen Therapie wird das unterschiedlich gehandhabt. Wie Herr Professor Baumann sagte, haben manche Patienten eine Dauerprophylaxe und andere bekommen im Infekt eine regelhafte antibiotische Therapie per os oder i.v., je nachdem ob es eine Lungenentzündung ist, die stationär behandelt werden muss.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Grimbacher, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimbacher (DGFI): Ich kann das nur unterstützen, was Catharina gesagt hat. Ich möchte noch zwei Ergänzungen hinzufügen: Erstens. Die Immunglobulin-Produkte enthalten kein IgA, das heißt, das mucosale Immunglobulin fehlt weiterhin. Da die Infekte häufig den oberen Respirationstrakt betreffen, wo das IgA besonders wichtig ist, ist die Immunglobulin-Ersatztherapie nicht ausreichend. Leniolisib ist das erste Medikament, das bei meinen antikörperdefizienten Patienten, wir diagnostizieren die häufig als CVID zuerst, Common Variable Immunodeficiency, die alle eine Immunglobulin-Ersatztherapie brauchen, weil sie keine spezifischen Antikörper gegen Pathogene bilden können, dazu führt, dass diese Patienten wieder Immunglobuline produzieren können.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Dr. Maccari, bitte.

Frau Dr. Maccari (Universitätsklinikum Freiburg): Ich leite zusammen mit Kollegen aus Frankreich und England das Europäische Register für diese seltene Erkrankung. Ich kann nur bestätigen, was die Kollegen gesagt haben. Als europäische Erfahrung: Rezidivierende respiratorische Infekte und chronische benigne Lymphoproliferation sind die häufigsten Manifestationen. Das heißt, es ist wahr, die Erkrankung ist heterogen, aber diese zwei Manifestationen betreffen über 80 Prozent aller Patienten mit der Erkrankung. Bezüglich der Therapie mit Immunglobulin-Substitution: Die ist sicherlich für die Patienten wichtig und hilfreich, aber die beeinflusst nicht die chronische benigne Lymphoproliferation, die, wie die Kollegen gesagt haben, eine große Rolle in der Bereitschaft für vor allem respiratorische Infekte vom oberen Trakt, die durchaus für die Patienten rezidivierend und häufig auch schwer zu behandeln sind.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Wir haben zwei Fragen, eine an den pharmazeutischen Unternehmer, in der es um den Antibiotikaeinsatz geht. In der Nutzenbewertung wird an der Erhebung kritisiert, dass jeder Tag einer Antibiotikaeinnahme als Ereignis gezählt wird, aber auch, dass viele Patienten bei Einschluss schon Antibiotika nahmen. Vielleicht können Sie zur Operationalisierung etwas sagen, weil es wichtig ist. Es gibt auch Kritik an der Infektionserhebung.

Die Frage an die Experten: Sie haben es kurz angedeutet. Uns interessiert die Relevanz der Splenomegalie, insbesondere Milzriss, oder aber auch der Hepatomegalie aus Ihrer Sicht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Assmann, bitte.

Frau Dr. Assmann (Pharming Group B.V.): Ich möchte zuerst auf die Frage zu den Antibiotika und den Infektionen eingehen. Es ist wahr, dass viele der Patienten bereits zu Einschluss in der Studie eine Antibiotikatherapie erhalten haben. Das ist der Symptomatik der Erkrankung geschuldet. Wir haben im Studienverlauf gesehen, dass eine 20-prozentige Reduktion der Antibiotikaeinnahme erfolgen konnte. Das begründen wir damit, dass die Infektionen in der Studie auch zurückgegangen sind.

Diese Daten werden durch die Langzeitbeobachtung aus der Open-Label-Extension-Phase der Studie ergänzt. Wir haben verschiedene Analysen im Dossier dargestellt. Zum einen haben wir Patienten miteinander verglichen, das heißt Patienten, die zunächst Placebo

erhalten haben und dann auf Leniolisib gewechselt sind, haben wir intraindividuell verglichen. Dort konnten wir eine statistisch signifikante Reduktion sowohl der Antibiotikaeinnahme als auch der Infektionen sehen.

Das wird weiter gestützt durch die Langzeitbeobachtung aus dieser Open-Label-Extension-Phase, die mittlerweile sieben Jahre berichtet hat. Da sehen wir eine jährliche Reduktion um 25 Prozent bei den Infektionen.

Bei den Antibiotika sind die Daten nicht mehr ganz so eindeutig, was aber auch dem klinischen Bild der Erkrankung geschuldet ist. Es gibt Patienten, die Endorganschäden haben, das wurde schon beschrieben, Lungenschäden. Diesen Patienten wird teilweise prophylaktisch weiterhin ein Antibiotikum gegeben.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Es gab noch eine Frage an die Kliniker. Haben Sie sie noch im Kopf, ansonsten stellt Frau Teupen sie noch einmal. Herr Professor Grimbacher, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimbacher (DGFI): Ja, ich habe sie im Kopf. Es ging um die Milzvergrößerung und das Risiko eines Milzrisses. Bei einer gewissen Größe der Milz habe ich als Internist gelehrt bekommen, dass Patienten keinen Kontaktsport machen, auf keinen Fall Motorrad fahren dürfen, weil sie beim Unfall lebensgefährlich bedroht sind. Wenn man nicht Motorrad fahren kann, dann fragt man sich, wie ist das bei einem Fahrradunfall? Beim Fahrradunfall kann ich genauso schwer verletzt werden. Es ist so, dass wir in Freiburg einen Mountainbiker hatten, der eine Splenomegalie hatte. Der ist im Schwarzwald gestürzt und hat überlebt. Aber er hatte die gerissene Milz. Die führt innerhalb von relativ kurzer Zeit zum Verbluten. Deshalb ist ein Patient, der eine Milz hat, die bis ins kleine Becken reicht, wie unser dreizehnjähriger Junge, nicht nur wirklich gefährdet, sondern auch psychologisch limitiert, wenn er gesagt bekommt, du darfst nicht vom Fahrrad fallen, weil deine Milz platzen könnte. Das ist etwas, was mit einem Patienten und einem Kind psychologisch Dinge anstellt, die wir dringend verhindern sollten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Sie haben alle betont, dass die Infektionen ein sehr wichtiges Symptom der Erkrankung darstellen. Insofern habe ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Weshalb waren die Infektionen nicht als Morbiditätsendpunkt präspezifiziert, sondern sind nur im Rahmen der UE-Erhebung erfolgt?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Dr. Assmann, bitte.

Frau Dr. Assmann (Pharming Group B.V.): Es war so, dass die Erhebung der Infektionen als explorativer Endpunkt in der Studie vorgesehen war. Wir haben es genauer analysieren wollen. Die Infektionen wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse standardisiert erhoben. Das heißt, wir konnten uns auf ganz bestimmte Systemorganklassen und Preferred Terms beziehen und haben die standardisiert ausgewertet. Somit war eine Vergleichbarkeit für uns gegeben, die wir berichten konnten. Ganz konkret haben wir uns auf die Infektionen und parasitären Erkrankungen bezogen und darunter zum Beispiel die Atemwegsinfektionen ausgewertet.

Dabei haben wir uns immer die annualisierte Rate der Infektionen angeschaut, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Da sahen wir, dass Leniolisib vor allem in der Open-Label-Extension-Phase später wirklich signifikant die Infektionen reduziert. In der Erfassung in der RCT konnten wir lediglich diesen Trend beobachten. Insgesamt ist wichtig zu sagen, dass Leniolisib direkt Infektionen reduziert und damit potenziell zu Einsparungen bei Antibiotika oder Immunglobulin-Ersatztherapie führen kann.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Das muss man so zur Kenntnis nehmen. Ich habe eine zweite Frage, wenn ich die stellen darf. Sie richtet sich an die klinischen Stellungnehmer. Es geht um die Frage: Welche

Rolle spielen Immunsuppressiva in der Behandlung? Ein Teil der Patientinnen und Patienten ist auf eine immunsuppressive Behandlung angewiesen, wenn ich das richtig verstanden habe, circa 30 Prozent. Wie geht man in der Praxis vor? In der Studie waren solche Patienten ausgeschlossen. Würde man eine Behandlung beenden? Die wird wahrscheinlich doch notwendig sein. Wie ist das Vorgehen in der Praxis?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Grimbacher, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimbacher (DGFI): Autoimmunerkrankungen verlaufen meist in Schüben. Das heißt, wenn ein Patient, der kein Leniolisib erhält, eine Autoimmunerkrankung hat, dann würden wir ihn zum Beispiel bei einer Autoimmunthrombozytopenie erst einmal nach Leitlinien therapieren. Wenn dieser Schub vorbeigegangen ist, kann man die immunsuppressive Therapie wieder reduzieren. Bei einem Patienten, der Leniolisib bekommt, würde ich erwarten, dass das Immunsystem wieder so in die Homöstase kommt, dass er keine Autoimmun-Phänomene mehr hat. Ich weiß nicht, ob Maria-Elena vielleicht Daten aus dem Register hat, wie viele Autoimmun-Phänomene unter der laufenden Therapie mit Leniolisib neu auftreten. Das ist die Gretchenfrage.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Dr. Maccari, bitte.

Frau Dr. Maccari (Universitätsklinikum Freiburg): Die Frage kann ich nicht beantworten. Was wir aber erhoben haben, sind Daten, die zeigen, dass unter der Therapie mit Leniolisib deutlich weniger Steroidtherapie notwendig war. Das heißt andersherum: Die Therapie mit Leniolisib konnte dazu führen, dass die Notwendigkeit von Cortison zum Beispiel für akute Episoden von Autoimmunität deutlich geringer war und damit auch die bekannten Nebenwirkungen einer langfristigen Therapie mit Steroid.

Nur um sicher zu sein, dass wir die Frage richtig verstanden haben: Die Situation, wo man zum Beispiel Rapamycin und Leniolisib gleichzeitig gibt, haben wir im Register und in unserer klinischen Erfahrung nie.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Professor Schütz, bitte.

Frau Prof. Dr. Schütz (DGKJ): Einer meiner eigenen Patienten und einer, von dem ich weiß, sind ihre Darmentzündung, ihre Colitis, unter Leniolisib losgeworden. Wie Sie sagten, waren das die Patienten im Compassionate-Use-Modus. Das heißt, das ist das, was Professor Grimbacher gesagt hat: Wie zu erwarten, schlägt man zwei Fliegen mit einer Klappe.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Ich habe eine Nachfrage: Sie würden eine immunsuppressive Medikation vorher absetzen, wenn Sie mit der Therapie mit Leniolisib beginnen? Wenn ich es richtig verstanden habe, haben Sie bisher keine Erfahrungen mit einer kombinierten Anwendung.

Frau Prof. Dr. Schütz (DGKJ): Doch. Ich wollte sagen, dass Patienten, die im Off-Label-Use und unter Immunsuppression waren, Beispiel Colitis, dieses Immunsuppressivum Cortison oder etwas anderes unter der Leniolisib-Therapie nicht mehr gebraucht haben, was auch nicht verwunderlich ist. Ich hoffe, ich habe es jetzt klar dargestellt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Dr. Maccari, bitte.

Frau Dr. Maccari (Universitätsklinikum Freiburg): Ich wollte das nur bestätigen. Die Erfahrung mit der Kombination Leniolisib und Cortison haben wir. Wir sehen eine Reduktion der Notwendigkeit unter Leniolisib. Die Erfahrung einer gleichzeitigen Therapie mit Rapamycin und Leniolisib haben wir nicht, weil wir klinisch nicht so vorgehen würden. Die beiden Medikamente zusammen würden wir nicht einsetzen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Fischer, bitte.

Herr Fischer: Ich habe zwei Fragen, wenn es möglich ist, zum einen zu den Infektionen und zum anderen zu den statistischen Auswertungen an den pharmazeutischen Unternehmer.

Bei den Infektionen wurde gerade darüber gesprochen, dass die im Rahmen der unerwünschten Ereignisse-Erfassung erhoben wurden. Berichtet wurden die einzelnen Ereignisse. Es waren zum Beispiel 13 für den Leniolisib-Arm. Dann wurde ein Mittelwert berichtet. Der war bei 2,69 für den Leniolisib-Arm. Vermutlich war das die annualisierte Infektionsrate. Letztendlich wurde noch ein Least-Squares-Mittelwert, also ein Schätzer, berichtet. Dieser weicht aber mit 49,12 sehr stark vom Mittelwert ab. Wir haben uns gefragt, woraus diese Abweichung resultiert bzw. welche anderen Variablen in diesen Least-Squares-Mittelwert mit eingehen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Osburg, bitte.

Herr Osburg (Pharming Group B.V.): Einmal zu der statistischen Auswertung: Welche Variablen genau in den Least-Squares eingeflossen sind, könnten wir bei Bedarf nachreichen. Wir haben das Ganze standardisiert ausgewertet, wie es laut Protokoll vorgesehen war.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Fischer, bitte.

Herr Fischer: Vielen Dank. Es wäre super, wenn Sie das nachreichen könnten. – Die zweite Frage zur Klarstellung: Aus den Ausführungen zu den statistischen Analysen im Dossier für die Post-hoc ausgewerteten binären-Endpunkte geht nicht hervor, dass eine Adjustierung erfolgt ist. In den schriftlichen Stellungnahmen berichten Sie, dass diese unter Einschluss der Kovariaten Glucocorticoide und die Immunoglobuline für die binären Endpunkte regelhaft erfolgt ist. Dann wurde adjustiert, analysiert, die Responder-Analysen. Können Sie das bestätigen? Das wäre der erste Punkt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Osburg, bitte.

Herr Osburg (Pharming Group B.V.): Wir haben in der Stellungnahme richtiggestellt, dass wir alle Endpunkte, soweit möglich, adjustiert haben. Die Adjustierung haben wir nur dann nicht vorgenommen, wenn das zugrundeliegende Modell nicht konvergiert ist. Wir arbeiten dort vor allem mit Multivariaten-Modellen. Wenn dort zu wenig Patienten in die einzelnen Analysen eingeschlossen wurden, mussten wir die Adjustierung aufheben, weil wir sonst die einzelnen Kovariaten nicht schätzen konnten.

Abgesehen davon haben wir geschaut, wie die Kovariaten zu Baseline überhaupt balanciert sind. Es wurde von Ihnen bestätigt, dass diese Balancierung bereits zu Baseline vorlag. Dementsprechend gehen wir in der Hinsicht auch von einer sehr geringen Verzerrung der Ergebnisse ohne Adjustierung aus.

Für die weiteren Analysen, abgesehen von den Responder-Analysen, sind wir genauso vorgegangen. Wenn eine Adjustierung möglich war, haben wir adjustiert und dort geschaut, wie die Balancierung zu Baseline aussah.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Fischer, bitte.

Herr Fischer: Letzte kurze Rückfrage: Auf die unerwünschten Ereignisse bzw. die Auswertungen sind Sie in der Stellungnahme nicht angegangen. Ist davon auszugehen, dass die Auswertungen für die unerwünschten Ereignisse in diesen Analysen auch für die Kovariaten, Glucocorticoide und Immunoglobuline adjustiert wurden?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Osburg, bitte.

Herr Osburg (Pharming Group B.V.): Auch dort haben wir die Adjustierung genauso beibehalten. Um das noch einmal klarzustellen: Die Adjustierung war von vornherein primärer Teil der Auswertungen. Wir haben dabei gesehen, wenn das Modell nicht konvergiert ist, mussten wir …. (akustisch unverständlich) Zusätzlich haben wir für die Bestimmung der Schätzer und der p-Werte geschaut, dass wir auf eine Methodik zurückgreifen, die von Fisher abweicht. Wir sind auf den Barnard-Test ausgewichen, der sich rein statistisch methodisch für geringe Fallzahlen bewährt hat, dass man wenigstens Ergebnisse bekommt, die interpretierbar bleiben und wir nicht nur nicht konvergierte

Ergebnisse haben, sondern auch wenn nicht adjustiert, trotzdem Schätzer berichtet wurden, die wir interpretieren können.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Fischer, bitte.

Herr Fischer: Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Gibt es weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, bitte ich den pharmazeutischen Unternehmer, abschließend Stellung zu nehmen. Ich gehe davon aus, Frau Herrmann, dass Sie das übernehmen. Sie haben das Wort.

Frau Dr. Herrmann (Pharming Group BV): Vielen Dank. Sehr geehrte Frau Dr. Optendrenk! Sehr geehrte Damen und Herren! Im Namen von Pharming möchte ich mich bei Ihnen für die konstruktive und offene Diskussion herzlich bedanken. Lassen Sie mich die heutige Anhörung kurz zusammenfassen: Leniolisib ist die erste und einzige zielgerichtete Therapie bei APDS. Sie hemmt die krankheitsursächliche Phosphoinositid-3-Kinase-Delta-Überaktivierung direkt und führt zu einer nachgewiesenen Rückbildung der Lymphoproliferation und über die Jahre zu weniger Infektionen bei einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil.

Wir haben gehört, wie schwer diese Erkrankung die Betroffenen belastet. Es wurden Beispiele von den Klinikern genannt, die die Situation, glaube ich, sehr gut beschreiben. Es gibt wiederkehrende Infektionen, die die Lunge Schritt für Schritt irreversibel schädigen, sowie Lymphknoten, Milzschwellungen, die unter anderem zu Schmerzen, Atemwegsobstruktionen und wiederholten Biopsien führen. Dazu kommt ein deutlich erhöhtes Lymphomrisiko. Die bisherige Versorgung ist überwiegend supportiv. Sie lindert Symptome, adressiert aber nicht die Ursache.

Lassen Sie mich drei Punkte aus der Diskussion aufgreifen: Erstens möchte ich zur Lymphoproliferation kommen: Dafür haben wir Beispiele aus der Praxis von den Klinikern gehört. Die nachgewiesene Rückbildung der Lymphadenopathie betrifft eine Krankheitsmanifestation, die unmittelbar mit Kompressionsbeschwerden und invasiver Diagnostik verbunden sein kann. Aus unserer Sicht sollte dieser klinische Zusammenhang bei der Bewertung berücksichtigt werden.

Zweitens zu den Infektionen: Hier haben wir besonders die Manifestationen diskutiert. Der Effekt zeigt konsistent in dieselbe Richtung in RCT, in Extensionsstudie, also Langzeitstudie und Registervergleich. Unterstrichen wird, dass 37 Prozent der betroffenen Patienten in der Extensionsstudie ihre Immunglobulin-Ersatztherapie beenden können.

Drittens zum Stellenwert in der Versorgung: Leniolisib ist die erste APDS-spezifische Behandlungsmöglichkeit. Wir haben die bestverfügbare Evidenz für eine sehr seltene Erkrankung vorgelegt: eine randomisierte, dreifach verblindete Studie, ergänzt durch Langzeitdaten über bis zu sieben Jahren, die zeigen, dass die Wirkung dauerhaft anhält. Für die Betroffenen, häufig Jugendliche und junge Erwachsene, bedeutet Leniolisib erstmals die Chance, ihre Erkrankung an der Ursache zu behandeln, statt nur ihre Folgen zu verwalten. Für sie geht es um weniger Infektionen, weniger Eingriffe und mehr Teilhabe an Schule, Ausbildung und Beruf.

Wir bitten Sie daher, diesen therapeutischen Fortschritt in Ihrer Bewertung zu würdigen und einen beträchtlichen Zusatznutzen für Leniolisib anzuerkennen. Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Herrmann. Herzlichen Dank an Sie alle für die sehr konstruktive und informative Diskussion und die Informationen, die Sie uns zur Verfügung gestellt haben. Explizit an die sachverständigen Kliniker herzlichen Dank, dass Sie heute hier waren. Ich darf die Anhörung schließen und wünsche Ihnen einen schönen Mittag. Bis zum nächsten Mal. Herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:22 Uhr