

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Leniolisib (Joenja®)

Pharming Group B.V.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	8
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Nebenwirkungen	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APDS	Aktiviertes Phosphoinositid-3-Kinase-Delta-Syndrom
ASK	Arzneistoffkatalog
BID	Bis In Die (zweimal täglich)
CIQ	Classroom Impairment Questions
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IEI	Inborn Error of Immunity (Angeborene Störung der Immunität)
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IRT	Immunoglobulin Replacement Therapy (Immunglobulin-Ersatztherapie)
IUIS	International Union of Immunological Societies (Internationale Vereinigung der Immunologischen Gesellschaften)
MCID	Minimal Clinically Important Difference
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
MW	Mittelwert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OLE	Open-Label-Extensionsstudie
PCS	Physical Component Summary (Physische Summenskala)
PI3K α	Phosphoinositid-3-Kinase alpha
PI3K β	Phosphoinositid-3-Kinase beta
PI3K δ	Phosphoinositid-3-Kinase delta
PID	Primäre Immundefizienz
PGA	Physician's Global Assessment
PtGA	Patient's Global Assessment
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relative Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SPD	Sum of the Product of the Diameters (Summe der Produkte der Durchmesser)
VerfO	Verfahrensordnung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pharming Group B.V.
Anschrift:	Darwinweg 24 2333 CR Leiden Niederlande

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pharming Group B.V.
Anschrift:	Darwinweg 24 2333 CR Leiden Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Leniolisib
Handelsname:	Joenja®
ATC-Code:	L03AX22
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43503
Pharmazentralnummer (PZN)	18435402
ICD-10-GM-Code	D81.8
Alpha-ID	I127567: APDS [Activated phosphoinositide 3-Kinase-Delta-Syndrom] (Orpha-Kennnummer 397596) I136618: APDS [Activated phosphoinositide 3-Kinase-Delta-Syndrom] Typ 1 (Orpha-Kennnummer 693661) I136619: APDS [Activated phosphoinositide 3-Kinase-Delta-Syndrom] Typ 2 (Orpha-Kennnummer 693681)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung des aktivierten Phosphoinositid 3-Kinase- Delta- Syndroms (APDS) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg.	21.05.2026	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg mit APDS	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 14.06.2022 (Vorgangsnummer 2022-B-079) stattgefunden. Im Rahmen der Nutzenbewertung als Orphan Drug erfolgt keine Bestimmung einer zVT entsprechend den gesetzlichen Vorgaben. Die Bewertung wird auf Grundlage der Zulassungsstudie CCDZ173X2201 vorgenommen. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Leniolisib werden die Ergebnisse der Studie im Modul 4 präsentiert.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der randomisierten, dreifach verblindeten, placebokontrollierten, multizentrischen Phase III-Zulassungsstudie CCDZ173X2201. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von 70 mg Leniolisib oral (BID) gegenüber Placebo oral (BID) bei 31 Patienten mit APDS. Die Studiendauer betrug 12 Wochen.

Die **Lymphadenopathie** (Lymphknotenschwellung) bedingt durch erhöhte Lymphoproliferation ist eine der wichtigsten Krankheitsmanifestationen bei APDS. Die Lymphoproliferation kann dabei im Laufe der Erkrankung zu malignen Lymphomen fortschreiten und steht in Verbindung mit verschiedenen Folgeerkrankungen. So können aus der Lymphadenopathie im weiteren Verlauf eine Vielzahl von Symptomen entstehen, zu denen neben der mechanischen Kompression umgebender Gewebe Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust zählen. Die hiläre Lymphadenopathie kann so gravierend sein, dass die Lymphknoten auf die Bronchien drücken oder diese okkludieren und eine poststenotische Retentionspneumonie folgt.

Die Quantifizierung der Lymphadenopathie kann durch eine Erfassung der Größe der betroffenen Lymphknoten erfolgen. Für den Endpunkt „Lymphadenopathie“ wurde die Größe der Lymphknoten in Form von Index- und Nicht-Indexläsionen evaluiert, deren Auswahl auf Faktoren wie Größe und Messbarkeit der Läsionen beruhte. Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung in Form einer Verkleinerung der Lymphknoten unter Leniolisib gegenüber Placebo. So war der Behandlungsunterschied in Bezug auf die Veränderung der log10-transformierten Summe der Produkte der Durchmesser (Sum of the Product of the Diameters, SPD) der Indexläsionen zu Baseline klinisch relevant verbessert zugunsten von Leniolisib (Hedges' g: -1,75 [-2,696; -0,806]). Die erhebliche Verbesserung der Lymphadenopathie bestätigte sich auch in der Veränderung der Quadratwurzel der Produkte der Durchmesser der Indexläsionen zu Baseline (Hedges' g: -1,43 [-2,315; -0,537]).

Weiterhin wurde unter Leniolisib auch eine erhebliche, klinisch relevante prozentuale Verkleinerung des 3D-Volumens der Indexläsionen (Hedges' g: -1,98 [-2,983; -0,977]) und eine beträchtliche, klinisch relevante Verkleinerung des 3D-Volumens der Indexläsionen (Hedges' g: -1,27 [-2,171; -0,365]) zu Baseline gegenüber Placebo erreicht. Außerdem konnte Leniolisib das log10-transformierte 3D-Volumen der Nicht-Indexläsionen (Hedges' g: -1,44 [-

2,364; -0,516]) zu Baseline gegenüber Placebo klinisch relevant senken. Es besteht in Bezug auf die Verbesserung der Lymphadenopathie ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Die kontinuierliche Reduktion der erhöhten Lymphoproliferation bei APDS-Patienten bestätigt sich auch durch anhaltende Effekte in den Langzeitbeobachtungsdaten bis zu Tag 252 aus der Open-Label-Extensionsstudie (OLE) CCDZ173X2201E1 (Daten siehe Anhang 4-G).

Die **Splenomegalie** (Milzvergrößerung) sowie **Hepatomegalie** (Lebervergrößerung) sind weitere durch die erhöhte Lymphoproliferation verursachte Krankheitsmanifestationen bei APDS-Patienten. Eine Spleno- und/oder Hepatomegalie kann Patienten auf vielfältige Weise beeinträchtigen. Typische Symptome sind abdominelle Beschwerden, Inappetenz und Müdigkeit, da die vergrößerte Milz bzw. Leber bei Mahlzeiten auf den Magen drückt. Zudem können diese Symptome mit einer Verstärkung bestehender Zytopenien einhergehen, was das Risiko für Infektionen erhöht. Besonders zu beachten ist, dass die Milz stark durchblutet und lediglich von einer dünnen Bindegewebskapsel umgeben ist. Bei zunehmender Vergrößerung wird diese Kapsel gedehnt, wodurch das Risiko einer Ruptur mit potenziell lebensgefährlichen Blutungen steigt. Unter Leniolisib zeigte sich eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen in der Verkleinerung des 3D-Milzvolumens gegenüber Baseline (Hedges' g: -1,43 [-2,315; -0,554]) während im Placebo-Arm das Milzvolumen zugenommen hat, zu sehen anhand der statistisch signifikanten Vergrößerung der Milzgröße um 20 % (Relatives Risiko (RR): 0,10 [0,011; 0,898]; p = 0,0394). Dieser Vorteil für Leniolisib bestätigte sich auch in der Veränderung der bi-dimensionalen Milzgröße (Hedges' g: -1,13 [-1,975; -0,283]). Die kontinuierliche Abnahme der Splenomegalie gemessen anhand des 3D-Milzvolumens sowie anhand der bi-dimensionalen Milzgröße wird auch durch Daten aus der Extensionsstudie CCDZ173X2201E1 gestützt (Daten siehe Anhang 4-G). Auch für die Splenomegalie zeigt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Hinsichtlich der Veränderung der bi-dimensionalen Lebergröße gegenüber Baseline zeigte sich eine statistisch signifikante Verkleinerung, was potenziell klinisch relevanten Symptomen wie Bauchschmerzen, abdominaler Distension und Diarrhö vorbeugen kann.

Die konstitutive Rekonstitution des adaptiven Immunsystems unter Leniolisib führt zu einer **Verbesserung des Immunphänotyps**, welche vorrangig mittels des Anteils der naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen gemessen wird. Die naiven B-Zellen sind reife B-Zellen, die noch keinen Kontakt zu ihrem Antigen hatten, und ein entscheidender Bestandteil des Immunsystems. So weisen viele APDS-Patienten eine erhöhte Anzahl an unreifen transitionalen B-Zellen und gleichzeitig eine Verringerung der Anzahl an reifen naiven und Gedächtnis-B-Zellen auf. Dies deutet auf eine gestörte Differenzierung, Proliferation und Reifung von B-Zellen bei APDS-Patienten hin. Normalerweise produzieren B-Zellen Antikörper, welche als Teil des humoralen Immunsystems fungieren. Viele APDS-Patienten zeigen deshalb, einhergehend mit der Dysfunktion der B-Zellen, erhöhte Titer von Antikörpern des Isotyps Immunglobulin M (IgM) sowie erniedrigte Titer der Antikörpertypen IgG und IgA. Dies beeinträchtigt die Fähigkeit der Patienten Infektionen abzuwehren stark. Unter Leniolisib hat sich der prozentuale Anteil der naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen gegenüber Placebo erheblich und klinisch relevant verbessert (Hedges' g: 2,04 [1,034; 3,051]). Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

anhaltende Rekonstitution des adaptiven Immunsystems bestätigt sich auch durch Langzeitbeobachtungsdaten aus der OLE CCDZ173X2201E1 (Daten siehe Anhang 4-G), in denen weiterhin ein Anstieg des Anteils der naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen beobachtet werden konnte. Es besteht ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Auch die IgM-Titer verbesserten sich unter Leniolisib, wohingegen sich unter Placebo IgM nicht auf das Normalniveau verringerte (Leniolisib: Mittelwert (MW) (Standardabweichung [Standard Deviation, SD]) 3,47 (4,388) vs. 1,57 (1,562) zu Tag 85 gegenüber Placebo: MW (SD) 4,02 (4,528) vs. 3,97 (4,323) zu Tag 85; Hedges' g: -1,07 [-1,871; -0,262]). Auch der mittlere Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungseffekt unterstützt diese Beobachtung (Hedges' g: -1,20 [-2,018; -0,383]). Es besteht ein klinisch relevanter **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für die IgG-Titer konnte eine signifikante, aber nicht klinisch relevante Veränderung beobachtet werden.

Weiterhin konnte Leniolisib **systemische inflammatorische Komponenten** bei APDS-Patienten senken. Dies zeigt sich anhand der für alle Studienzeitpunkte beobachteten klinisch relevanten Reduktion des Biomarkers β 2-Mikroglobulin unter Leniolisib gegenüber der Kontrollgruppe (Hedges' g: -1,15 [-1,996; -0,300]). Dies wird durch den mittleren Behandlungseffekt bestätigt (Hedges' g: -1,48 [-2,337; -0,621]). Die Rekonstitution des adaptiven Immunsystems und die anhand inflammatorischer Biomarker gemessene verringerte Entzündungsaktivität unter Leniolisib deuten darauf hin, dass mit Leniolisib behandelte APDS-Patienten weniger entzündliche Vorgänge durch z. B. Infektionen aufweisen. Deshalb werden klinisch relevante Effekte bezüglich inflammatorischer Biomarker als patientenrelevant angesehen. Es besteht ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Das Auftreten von **Infektionen** wird bei APDS-Patienten durch die Störung des Immunsystems begünstigt und kann Patienten stark beeinträchtigen. So wurde berichtet, dass wiederkehrende Atemwegsinfektionen bei fast allen APDS-Patienten (92 % – 100 %) auftreten und im Krankheitsverlauf die Entstehung von Endorganschäden wie Bronchiektasen begünstigen. Unter Leniolisib ließ sich, einhergehend mit der Rekonstitution des Immunsystems, eine geringere adjustierte jährliche Infektionsrate als unter Placebo beobachten. Dies bedeutet eine Reduktion der annualisierten Infektionsrate unter Leniolisib um 20 % (LS Ratio: 0,80 [0,293; 2,162]; $p = 0,6544$). Bezüglich des **Einsatzes einer Immunglobulin-Ersatztherapie** (Immunoglobulin Replacement Therapy, IRT) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Leniolisib und Placebo. Die Abnahme des Infektionsgeschehens korrelierte jedoch mit einer deutlichen Reduktion des **Antibiotikaeinsatzes** unter Leniolisib im Vergleich zu Placebo, messbar durch eine um 43 % reduzierte annualisierte Rate des Antibiotikaeinsatzes (LS Ratio: 0,75 [0,202; 2,783] 0,6672). Eine reduzierte Verwendung von Antibiotika birgt deutliche Vorteile für Patienten, da Antibiotika zahlreiche Nebenwirkungen hervorrufen können und ihr übermäßiger Einsatz zur Ausbildung antimikrobieller Resistenzen und einer Beeinträchtigung des Mikrobioms in Form einer Dysbiose führen kann. Insgesamt bietet Leniolisib also deutliche Vorteile für Patienten, die durch reduzierte Infektionen Komplikationen wie Endorganschäden sowie Nebenwirkungen aufgrund symptomatischer Behandlungen vermeiden können.

Zusätzlich wurden auch die Patienten untersucht, die in der OLE CCDZ173X2201E1 erstmalig Leniolisib erhielten (Anhang 4-G).

Für die in der OLE CCDZ173X2201E1 mit Leniolisib behandelten Patienten, die in der randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT)-Phase der Studie CCDZ173X2201 Placebo erhielten, konnte eine erhebliche, klinisch relevante **Reduktion der annualisierten Infektionsrate** beobachtet werden (LS Ratio: 0,02 [0,003; 0,116] $p < 0,0001$). Somit bestätigte sich die Bedeutung der Wiederherstellung der Immunkompetenz durch Rekonstitution des Immunsystems bei APDS-Patienten mit langfristiger Leniolisib-Exposition. In der OLE CCDZ173X2201E1 konnte unter Leniolisib weiterhin eine erhebliche Abnahme der **Atemwegsinfektionen und Infektionen der oberen Atemwege** beobachtet werden (LS Ratio: 0,05 [0,008; 0,295] $p = 0,0010$). Eine Reduktion der Atemwegsinfektionen ist von besonderer Relevanz für APDS-Patienten, da rezidivierende Infektionen der Atemwege im Krankheitsverlauf oft irreversible strukturelle Lungenschäden bedingen.

In Übereinkunft mit der Reduktion des Infektionsgeschehens profitierten die Patienten im Leniolisib-Arm der OLE CCDZ173X2201E1 von einer erheblichen, klinisch relevanten Reduktion des supportiven IRT-Einsatzes (LS Ratio: 0,05 [0,011; 0,251] $p = 0,0002$). Dies deutet zusammen mit den verbesserten IgM-Titern und der beobachteten Rekonstitution des adaptiven Immunsystems darauf hin, dass sich unter Leniolisib die B-Zell-Funktion verbessert. Die B-Zellen der APDS-Patienten nehmen somit durch Leniolisib u. a. eine für die Infektabwehr adäquate Antikörperproduktion wieder auf, welche eine Reduktion der IRT bedingt. Deshalb kann durch Leniolisib die Belastung durch invasive Behandlungsmöglichkeiten wie eine intravenöse oder subkutane IRT verringert werden.

Weiterhin konnte eine klinisch relevante Abnahme des Antibiotikaeinsatzes und der annualisierten Rate des Antibiotikaeinsatzes (LS Ratio: 0,06 [0,009; 0,406] $p = 0,0040$) gezeigt werden.

Es besteht in Bezug auf die Infektionen, den Einsatz von IRT und den Antibiotikaeinsatz ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Bezüglich des Patient's Global Assessment (**PtGA**) und Physician's Global Assessment (**PGA**) sowie der Lebensqualitätsinstrumente Short Form-36 (**SF-36**) und Work Productivity and Activity Impairment (**WPAI**) plus Classroom Impairment Questions (**CIQ**) zeigten sich in der RCT-Phase der Studie CCDZ173X2201 keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Patienten unter Leniolisib und unter Placebo. Jedoch zeigte sich stringent, dass mehr Patienten unter der Leniolisib-Therapie eine Verbesserung ihrer Lebensqualität aufweisen, wohingegen Patienten unter Placebo eine Abnahme zeigten. Die Responderanalyse zur Verbesserung des PtGA-Scores zeigt, dass sich signifikant mehr Patienten unter Leniolisib zu Tag 29 um die Minimal Clinically Important Difference (MCID) von 15 % verbessern (RR: 5,24 [1,198; 22,904]; $p = 0,0276$). Diese Verbesserung zeigt eine erhebliche klinische Relevanz. Mögliche Gründe für die geringen beobachteten Unterschiede zwischen Leniolisib und Placebo sind vielfältig. So wurde die Studie nicht gepowert, um Unterschiede anhand des SF-36 und des WPAI-CIQ zu erfassen. In der OLE CCDZ173XX2201E1 zeigte sich, fortführend der Effekte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

aus der RCT-Phase, eine weitere kontinuierliche Verbesserung des PtGA- und des PGA-Scores und somit des APDS-bezogenen Wohlbefindens sowie der Krankheitsaktivität der Patienten gegenüber Baseline. Insgesamt beeinflusste Leniolisib auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten in der OLE (Daten siehe Anhang 4-G). Dies zeigte sich vor allem durch eine kontinuierliche Zunahme der körperlichen Gesundheit, abgebildet durch physische Summenskala (Physical Component Summary, PCS) des SF-36. Auch für die mittels WPAI-CIQ erfasste Beeinträchtigung der Aktivität zeigte sich eine kontinuierliche Verbesserung unter Leniolisib in den bereits in der RCT-Phase der Studie mit Leniolisib behandelten Patienten.

Für Leniolisib zeigt sich ein **günstiges Sicherheitsprofil**. Dies wird durch Ergebnisse der OLE CCDZ173X2201E1 bestätigt, in der keine neuen Sicherheitssignale beobachtet wurden. Es trat ein Todesfall auf, welcher jedoch nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Der verstorbene Patient wurde zuvor in der RCT-Phase der Studie mit Leniolisib behandelt.

Für Leniolisib ergibt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse daher ein **Anhaltspunkt** für einen **mindestens beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit APDS.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg mit APDS	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

APDS ist eine seltene, schwere und angeborene Störung der Immunität (Inborn Error of Immunity, IEI), bei der verschiedene Immunzellen (vor allem T- und B-Zellen) ihre Funktion

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nicht angemessen erfüllen und somit Infektionen mit Viren und Bakterien bei APDS-Erkrankten nicht ausreichend kontrollieren können. Die progressive, kumulative und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung geht mit wiederkehrenden sinopulmonalen Infektionen, Lymphoproliferation (Lymphadenopathie, Spleno- und/oder Hepatomegalie), Immundysregulation, autoimmun/autoinflammatorischen Komplikationen und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Endorganschäden (wie Bronchiektasie und Hörverlust) sowie hämatopoetischer Tumorprädisposition und der Entwicklung maligner Lymphome einher.

Es stehen für die Behandlung von APDS in Deutschland weder krankheitsspezifische Medikamente zur Verfügung noch gibt es einen standardisierten Behandlungsplan. Der derzeitige therapeutische Ansatz bei APDS umfasst somit lediglich eine symptomorientierte und überwiegend supportive Behandlung mittels antimikrobieller Therapie und Prophylaxe, IRT und Immunsuppressiva sowie verschiedene nicht-pharmakologische Interventionen wie z. B. Tonsillektomien, die nicht direkt an der Ursache ansetzen. Diese verschaffen den APDS-Patienten zwar eine vorübergehende Linderung, sie behandeln jedoch nur einzelne Symptome und können irreversible Schäden durch Krankheitsmanifestationen von APDS nicht verhindern. Zudem sind sie häufig mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden. Ferner ist zu bedenken, dass es den Einsatz von Antibiotika zu reduzieren gilt, um der Ausbildung antimikrobieller Resistenzen und einer Dysbiose entgegenzuwirken. Neben den symptomorientierten Therapieoptionen kann bei schwerwiegend betroffenen APDS-Patienten auch eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) in Erwägung gezogen werden, welche jedoch mit Mortalitäts- und Morbiditätsrisiken verbunden ist.

Leniolisib ist ein spezifischer Enzyminhibitor, der selektiv das Enzym PI3K δ hemmt und verbessert als erste kausale Behandlungsoption die eingeschränkte Immunkompetenz bei APDS-Patienten gezielt. Somit reduziert Leniolisib unmittelbar die Krankheits- bzw. Symptomlast, wodurch einem erheblichen ungedeckten Behandlungsbedarf entgegengewirkt wird. Im Gegensatz zu den derzeit bestehenden symptomorientierten Therapieoptionen bietet Leniolisib die Möglichkeit durch Präzisionsmedizin die zugrundeliegende Pathophysiologie von APDS zu behandeln. Demnach setzt das Wirkprinzip von Leniolisib direkt bei der Krankheitsursache an, indem es die genetisch bedingte Überaktivierung des Enzyms PI3K δ wieder auf ein normales Niveau zurückführt. Eine Behandlung mit Leniolisib wird in der National Institute for Health and Care Excellence (NICE)-Leitlinie für APDS-Patienten ab 12 Jahren empfohlen.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass Leniolisib die bestehende Dysregulation des Immunsystems verbessert und folglich zu einer Abnahme der Lymphoproliferation beiträgt. Dies manifestiert sich in der klinisch relevanten Verringerung der Lymphadenopathie, welche eine der wichtigsten klinischen Manifestationen von APDS ist. Über die Volumenreduktion der Lymphknoten hinaus könnte die verminderte Lymphoproliferation auch dazu beitragen, das bei APDS-Patienten erhöhte Lymphomrisiko zu senken.

Weiterhin senkt Leniolisib systemische inflammatorische Komponenten und bedingt einen Anstieg des Anteils der naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen mit einhergehender klinisch relevanter Verringerung des IgM-Spiegels auf ein Normalniveau. Dies verbessert die Funktion

des Immunsystems und somit die Fähigkeit zur Infektabwehr, die sich in reduzierten Infektionsraten widerspiegelt. So zeigten die Ergebnisse der OLE CCDZ173X2201E1 nach Behandlung mit Leniolisib für die Patienten, die zuvor Placebo erhielten, dass eine klinisch relevante Verringerung der Infektionen vorlag. Diese korrelierte mit einer Reduktion des IRT-Einsatzes sowie des Antibiotikaeinsatzes.

Zudem weist Leniolisib gleichzeitig ein günstiges Sicherheitsprofil auf.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich also eine deutliche Verbesserung der wichtigsten Krankheitsmanifestationen von APDS unter Leniolisib. Der Zusatznutzen von Leniolisib basiert auf klinisch relevanten Ergebnissen aus der Dimension „Morbidity“ mit den Endpunkten „Lymphadenopathie“, „Normalisierung des Immunphänotyps“, „Inflammatorische Biomarker“ sowie „Infektionen“, „Antibiotikaeinsatz“ und „IRT“. Die beobachteten, ausschließlich positiven Effekte von Leniolisib stellen einen relevanten Vorteil und einen entsprechenden Zusatznutzen für Patienten dar. Für Leniolisib ergibt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse daher ein **Anhaltspunkt** für einen **mindestens beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit APDS.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

APDS ist eine seltene, äußerst schwere und potenziell lebensbedrohliche monogenetische primäre Immundefizienz (PID), die auch als IEI bezeichnet wird. Die Erkrankung beeinträchtigt sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunität in einem Maße, das zu schwerwiegenden Komplikationen multipler Organsysteme führen kann, einschließlich chronischer Infektionen, Autoimmunerkrankungen und einem erhöhten Risiko für maligne Erkrankungen wie Lymphome. Gemäß des Expertenkomitees der Internationalen Vereinigung der Immunologischen Gesellschaften (International Union of Immunological Societies, IUIS) wird APDS in der Hauptgruppe III „Überwiegende Antikörperdefizienz“ klassifiziert. Die Erkrankung wurde das erste Mal im Jahr 2013 beschrieben. Die Prognose hängt stark von einer frühzeitigen Diagnose und einer gezielten Therapie ab. Ohne adäquate Behandlung liegt die Mortalitätsrate bei bis zu 16 %, wobei Lymphome die häufigste Todesursache darstellen, gefolgt von Infektionen. Im Laufe des Lebens liegt die Morbiditätsrate bei APDS-Patienten bei nahezu 100 %. Das durchschnittliche Sterbealter wird dabei auf unter 45 Jahre geschätzt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der IEI APDS ist durch eine Kombination von Immunschwäche und Immundysregulation charakterisiert. Diese manifestieren sich klinisch unter anderem in der erhöhten Anfälligkeit gegenüber zahlreichen akuten und rezidivierenden Infektionen sowie einer Lymphoproliferation, die mit Autoimmunität und insbesondere mit einem erhöhten Malignitätsrisiko (Lymphom) verbunden ist. Die ersten Symptome entwickeln sich typischerweise in der frühen Kindheit, wobei Infektionen bereits im ersten Lebensjahr auftreten, während sich eine Lymphoproliferation meist bis zum dritten Lebensjahr ausbildet. Im weiteren Verlauf kommen weitere autoimmune Symptome multipler Organsysteme und maligne Lymphoproliferationen hinzu. Aufgrund dieser komplexen und schrittweisen Entwicklung wird die Diagnose APDS häufig erst nach vielen Jahren gestellt, sodass Betroffene und ihre Angehörigen durchschnittlich über zehn Jahre auf eine eindeutige Diagnosestellung warten müssen. Unbehandelt ist APDS prognostisch mit einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert.

Patienten in der Zielpopulation von Leniolisib weisen klinisch eine Vielfalt an Symptomen auf und benötigen einen präzisen, nebenwirkungsarmen Therapieansatz. Die bisher verfügbaren Therapieoptionen, welche nicht explizit für APDS zugelassen sind, adressieren nicht die zugrundeliegende Pathophysiologie, die Überaktivierung der PI3K δ , sondern wirken entweder substitutiv (z. B. IRT), symptomlindernd (z. B. antimikrobielle Prophylaxe) oder modulierend auf nachgeschaltete Signalwege (z. B. mTOR-Inhibitoren). Im Gegensatz zu mTOR-Inhibitoren, die downstream im PI3K δ /AKT/mTOR-Signalweg wirken, hemmt Leniolisib als selektiver PI3K δ -Inhibitor direkt das ursächlich überaktive Enzym. Dieser kausale Therapieansatz normalisiert die durch die Mutation verursachte PI3K δ -Überaktivierung und adressiert damit die pathophysiologische Grundlage der Erkrankung. Als selektiver PI3K δ -Inhibitor mit einer krankheitsmodifizierenden Wirkung schließt Leniolisib eine relevante Therapielücke für eine kleine Patientenpopulation, welche bisher keine kausale Therapiemöglichkeit besaß und nur symptomorientiert oder modulierend behandelt werden konnte. Aus diesem Grund ist Leniolisib indiziert zur Behandlung von APDS bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht ab 45 kg.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keine allgemein anerkannten Behandlungsleitlinien für APDS in Deutschland. Es existierte bis zur Zulassung von Leniolisib auch keine auf die Krankheitsursache ausgerichtete Standardtherapie, die für die Behandlung des APDS zugelassen war. Der bisherige therapeutische Ansatz bei APDS umfasst die oft parallellaufenden Behandlungsoptionen wie die antimikrobielle Therapie und Prophylaxe, IRT, Immunsuppressiva (u. a. mTOR-Inhibitoren) sowie die allogene HSZT. Die überwiegend symptomorientierten bzw. modulierenden Behandlungsoptionen verschaffen den APDS-Patienten zwar eine vorübergehende Linderung, sie behandeln jedoch nur einzelne Symptome und können irreversible Schäden durch Krankheitsmanifestationen des APDS nicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gänzlich verhindern. Zudem sind sie häufig mit unerwünschten zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden. Insgesamt adressierten die bisherigen Therapieoptionen nicht direkt die PI3K δ -Überaktivierung als pathophysiologische Grundlage der Erkrankung und waren nicht krankheitsmodifizierend, da sie nicht spezifisch auf das PI3K δ -Enzym bei APDS abzielten.

In der Zusammenschau der bisher zur Anwendung kommenden Therapieoptionen und der vielfältigen Symptomlast von APDS-Patienten, zeigte sich ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf an zugelassenen spezifischen Behandlungsmethoden der heterogenen Krankheitsmanifestationen. Diese umfassen sowohl die Immunschwäche und die Lymphoproliferation als auch die irreversiblen Organschäden sowie das langfristig erhöhte Lymphomrisiko. Vor diesem Hintergrund bestand die Notwendigkeit an einer kausalen, zielgerichteten und an der Pathophysiologie orientierten Therapieoption, die direkt an der PI3K δ -Überaktivierung ansetzt.

Selektive PI3K δ -Inhibitoren, als spezifische Enzyminhibitoren, stellen eine geeignete neue Therapieform zur Behandlung des APDS dar, da sie im Gegensatz zu den bestehenden Therapieoptionen direkt an der pathophysiologischen Grundlage der Erkrankung ansetzen und dabei eine höhere Wirksamkeit und weniger Nebenwirkungen aufweisen. Während mTOR-Inhibitoren downstream im PI3K δ /AKT/mTOR-Signalweg wirken und lediglich nachgeschaltete Effekte modulieren, hemmt Leniolisib als selektiver PI3K δ -Inhibitor direkt das ursächlich überaktive Enzym. Bei Leniolisib handelt es sich um einen Inhibitor der zweiten Generation, der eine höhere Selektivität bietet und demzufolge einen Vorteil gegenüber Inhibitoren der ubiquitär exprimierten PI3K α - und β -Isoformen hat, indem mögliche Nebenwirkungen vermieden werden. Leniolisib ist ein oral bioverfügbarer, niedermolekularer, selektiver PI3K δ -Inhibitor und stellt die erste kausale, APDS-spezifische Behandlungsmöglichkeit dar. Weiterhin sind durch den Wirkmechanismus von Leniolisib positive Behandlungseffekte für die verschiedenen Ausprägungen des APDS gleichermaßen zu erwarten. Durch die orale Einnahme ist zudem eine einfache Therapiemöglichkeit geschaffen worden, welche sich gut in das alltägliche Leben der Patienten integriert und keine Einschnitte in der Lebensqualität erwarten lässt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg mit APDS	27 – 85
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung APDS bei jugendlichen und erwachsenen Patienten	Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg mit APDS	Beträchtlich	27 – 85
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg mit APDS	655.932,74 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung APDS bei jugendlichen und erwachsenen Patienten	Leniolisib (Joenja®)	Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg mit APDS	655.932,74 €
Nicht zutreffend				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung wurden der Fachinformation entnommen (Stand: Mai 2026).

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung primärer Immundefekte hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 70 mg Leniolisib zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden. Joenja ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange ein Nutzen beobachtet wird oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis um mehr als 6 Stunden versäumt wird, sollte der Patient die versäumte Dosis nicht einnehmen, sondern die Einnahme zum nächsten geplanten Zeitpunkt fortsetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Leniolisib erbricht, ist so schnell wie möglich eine weitere Tablette Leniolisib einzunehmen. Wenn der Patient mehr als 1 Stunde nach der Einnahme von Leniolisib erbricht, ist keine zusätzliche Dosis einzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Leniolisib bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 45 kg sind noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Es liegen keine Daten zu Patienten ab 65 Jahren vor. Für ältere Patienten werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Leniolisib wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Kreatinin-Clearance (CrCL) 15 bis 89 ml/min) nicht untersucht. Für Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

Beeinträchtigung der Leber

Leniolisib wurde bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion nicht untersucht. Die Anwendung von Leniolisib bei Patienten mit mittelstarker oder starker Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B oder C) wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Joenja kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten nicht zerteilen, zerkleinern oder zerkauen.

Magensäurehemmende Mittel (Antazida)

Bei Patienten mit Langzeitanwendung von lang wirksamen Antazida sollte das Antazidum entweder 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach Gabe von Leniolisib eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Immunbedingte unerwünschte Ereignisse

Bei Patienten, die andere PI3K δ -Inhibitoren zur Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen oder soliden Tumoren erhielten, traten schwerwiegende, mitunter tödliche immunbedingte unerwünschte Ereignisse wie schwere Infektionen, schwere kutane Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), Pneumonitis, schwere Diarrhö/Kolitis und Hepatotoxizität auf. Diese schwerwiegenden Ereignisse wurden bei Patienten mit APDS nicht mit der Anwendung von Joenja in Verbindung gebracht. Joenja ist nicht für die Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen oder soliden Krebstumoren zugelassen.

Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Therapie mit einem starken Cytochrom P450(CYP3A4)-Inhibitor führte zu einer Erhöhung der Leniolisib-Exposition. Die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit starken CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Anwendung

starker CYP3A4-Inhibitoren unumgänglich ist, wird empfohlen, Joenja 2 Tage vor der Gabe des CYP3A4-Inhibitors abzusetzen. Die Behandlung mit Joenja kann 7 Tage nach Absetzen des CYP3A4-Inhibitors wieder aufgenommen werden.

Kombination mit CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer verminderten Leniolisib-Exposition und damit zu einer verminderten Wirksamkeit von Leniolisib führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit starken und mittelstarken CYP3A4-Induktoren zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Kombination mit BCRP-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer erhöhten Leniolisib-Exposition und damit zu einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit starken Inhibitoren der BCRP(Breast Cancer Resistance Protein)-Transporter zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Kombination mit Substraten der organischen Anionentransporter (OAT)P1B1 und OATP1B3 und von BCRP (Breast Cancer Resistance Protein)

Bei gleichzeitiger Verabreichung erhöhte Leniolisib die systemische Exposition gegenüber Rosuvastatin um das Zweifache. Die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Kombination mit OAT3-Substraten

Bei OAT3-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Methotrexat) sollten Patienten auf Nebenwirkungen überwacht und Dosisanpassungen erwogen werden, falls eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist (siehe Abschnitt 4.5).

Substrate der UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1)

In vitro ist Leniolisib ein Inhibitor von UGT1A1. Obwohl eine relevante klinische Wechselwirkung nicht zu erwarten ist, ist die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit einem UGT1A1-Substrat zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Magensäurehemmende Mittel (Antazida)

Bei Patienten mit Langzeitanwendung von Antazida sollte das Antazidum entweder 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach Gabe von Joenja eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Reproduktionstoxizität

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Einnahme von Joenja und für 1 Woche nach der letzten Dosis hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Joenja wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden, nicht empfohlen. Vor Beginn der Behandlung

mit Joenja muss bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus überprüft werden.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Lactosegehalt

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natriumgehalt

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Leniolisib

CYP3A4-Inhibitoren

Leniolisib wird primär über den oxidativen Metabolismus (hauptsächlich Hydroxylierung und Dealkylierung) durch CYP-Isoenzyme (vorwiegend CYP3A4, 95,4 %) eliminiert. In einer Studie mit gesunden Erwachsenen führte die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib und Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, zu einem Anstieg der Leniolisib-Exposition um das 2-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Cobicistat, Danoprevir, Elvitegravir, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir, Ombitasvir, Paritaprevir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Tipranavir, Troleandomycin, Voriconazol) ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

CYP3A4-Induktoren

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen zwischen Leniolisib und starken und mittelstarken CYP3A4-Induktoren durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer verminderten Leniolisib-Exposition und damit zu einer verminderten Wirksamkeit von Leniolisib führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit starken und mittelstarken CYP3A4-Induktoren (z. B. Avasimib, Carbamazepin, Mitotan, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin, Johanniskraut, Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafenil, Nafcillin) zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

BCRP-Inhibitoren

Leniolisib ist ein Substrat von BCRP-Transportern. Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen zwischen Leniolisib und starken BCRP-Inhibitoren durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer erhöhten Leniolisib-Exposition und damit zu einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von

Leniolisib mit starken BCRP-Inhibitoren (z. B. Curcumin, Ciclosporin) zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Magensäurehemmende Mittel (Antazida)

Leniolisib weist eine pH-abhängige Löslichkeit auf, wobei die Löslichkeit bei höheren pH-Werten geringer ist. Lokal wirkende Antazida (z. B. Antazida auf Magnesium-, Aluminium- und Calziumbasis, Natriumbicarbonat) sollten 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach der Gabe von Leniolisib eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Arzneimittel, bei denen die Exposition durch Leniolisib verändert wird

OATP1B1-, OATP1B3- und BCRP-Substrate

Bei gleichzeitiger Verabreichung erhöhte Leniolisib die Exposition gegenüber Rosuvastatin um das 2-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit Arzneimitteln, die Substrate von OATP1B1, OATP1B3 und BCRP sind (z. B. Rosuvastatin, Pitavastatin, Letemovir), ist zu vermeiden.

OAT3-Substrate

Leniolisib ist ein OAT3-Inhibitor und kann die systemische Exposition gegenüber OAT3-Substraten (z. B. Adefovir, Baricitinib, Bumetanid, Cefaclor, Cefprozim, Ciprofloxacin, Famotidin, Furosemid, Methotrexat, Oseltamivir-Carboxylat, Benzylpenicillin [Penicillin G], Tenofovir) erhöhen. Bei gleichzeitiger Verabreichung erhöhte Leniolisib die Exposition gegenüber Furosemid um das 1,4-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit Arzneimitteln, die Substrate von OAT3 mit geringer therapeutischer Breite sind (z. B. Methotrexat), ist zu vermeiden.

Substrate der UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1)

In vitro ist Leniolisib ein Inhibitor der UGT1A1. Obwohl eine relevante klinische Wechselwirkung nicht zu erwarten ist, ist die gleichzeitige Anwendung von Leniolisib mit einem UGT1A1-Substrat (z. B. Irinotecan) zu vermeiden.

Hormonelle Verhütungsmittel

Bei Anwendung von Leniolisib zusammen mit einer Einzeldosis eines oralen Kontrazeptivums, das Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthielt, erhöhte sich die Ethinylestradiol-Exposition um etwa 30 %, ohne dass sich dies auf die Levonorgestrel-Exposition auswirkte. Es ist unwahrscheinlich, dass der Anstieg der Ethinylestradiol-Exposition die Wirksamkeit eines oralen Kontrazeptivums mit einer Kombination aus Ethinylestradiol und Levonorgestrel verringert.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Joenja und für 1 Woche nach der letzten Dosis hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden. Tierexperimentelle Studien ergaben, dass Leniolisib zu Schädigungen des Fötus führen kann (siehe Abschnitt 5.3). Vor Beginn der Behandlung mit Joenja muss bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus überprüft werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Leniolisib bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Joenja wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Leniolisib/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Leniolisib in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Joenja unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Leniolisib auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben Auswirkungen auf männliche Fortpflanzungsorgane gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Leniolisib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Leniolisib waren Kopfschmerzen (32 %), Erbrechen (16 %), erhöhtes Gewicht (13 %) und Alopezie (11 %). Auf Grundlage von Labordaten aus den klinischen Studien kam es bei 33 % der Patienten zu einem Abnahme der Neutrophilenzahl.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Sicherheit von Leniolisib wurde bei 38 jugendlichen und erwachsenen Patienten mit APDS untersucht, die am placebokontrollierten Abschnitt der Studie 2201 teilnahmen, sowie in einer offenen Sicherheitsstudie. Von den 38 Patienten erhielten 37 mindestens 60 Wochen lang zweimal täglich 70 mg Leniolisib oral, und 84 % wurden 108 Wochen oder länger behandelt. Die mediane Dauer der Behandlung mit Leniolisib betrug etwa 4 Jahre, und 10 Patienten wurden länger als 5 Jahre mit Leniolisib behandelt.

Die folgende Liste der Nebenwirkungen basiert auf Erfahrungen aus klinischen Studien und auf Erfahrungen nach der Markteinführung. Die Nebenwirkungen in Tabelle 1-12 sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$) und selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge ihrer Häufigkeit aufgeführt.

Tabelle 1-12: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit*	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Sehr häufig
	Dyspepsie	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie	Sehr häufig
	Atopische Dermatitis**	Häufig
	Ausschlag	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Häufig
Untersuchungen	Gewicht erhöht	Sehr häufig
	Neutrophilenzahl erniedrigt	Sehr häufig

*Überempfindlichkeit: einschließlich Juckreiz, Hautrötung, Nesselsucht, Ausschlag, Atem- oder Schluckbeschwerden (aus der Anwendung von Joenja nach dem Inverkehrbringen)

**Atopische Dermatitis: umfasst Dermatitis atopisch und Ekzem

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Neutrophilenzahl erniedrigt*

Bei sieben (33 %) Patienten, die Leniolisib erhielten, verringerte sich die absolute Neutrophilenzahl (ANC) vorübergehend auf 500 bis 1 500 Zellen/ μl . Keiner der Patienten hatte einen ANC-Wert < 500 Zellen/ μl und es gab keine Berichte über eine Infektion im Zusammenhang mit Neutropenie.

Es wurde ein Fall mit Reduzierung der Neutrophilenzahl Grad 3 berichtet, die als mit Leniolisib in Zusammenhang stehend betrachtet wurde.

Überempfindlichkeit

Bei Anwendung von Joenja nach der Markteinführung wurden Überempfindlichkeitsreaktionen festgestellt.

Kinder und Jugendliche

In den klinischen Studien wurden dreizehn Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Leniolisib behandelt. Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen waren ähnlich wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung einer Überdosierung mit Leniolisib besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich der Überwachung der Vitalparameter sowie der Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.