

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Leniolisib (Joenja®)

Pharming Group BV

Modul 3 A

*Behandlung von APDS bei Erwachsenen und
Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab
45 kg*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	76
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	84
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	85
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	86

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	87
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Häufigkeit der klinischen Merkmale von APDS	23
Tabelle 3-2: Übersicht der identifizierten relevanten Studien zu Patientenzahlen von APDS.....	34
Tabelle 3-3: APDS-Patienten in Europa basierend auf Angaben des Registers der ESID	38
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 3-5: Herleitung der Zielpopulation von Leniolisib	40
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-7: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur APDS-Prävalenz.....	43
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	64
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	65
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	66
Tabelle 3-15: Nebenwirkungen.....	75
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP.....	78
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	85
Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	89

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Domänenstruktur der p110 δ - und p85 α -Proteine und Position beschriebener Mutationen.	15
Abbildung 3-2: Effekt einer aktivierenden PI3K δ -Mutation und daraus folgender PI3K δ -Hyperaktivität auf den anschließenden Signalweg sowie die B- und T-Zell-Entwicklung.	16
Abbildung 3-3: Schematischer Überblick der typischen Anzeichen, Symptome und betroffenen Organsysteme bei APDS	17
Abbildung 3-4: Beispielhafte Darstellung der derzeit zum Einsatz kommenden symptomatischen Behandlungsoptionen für APDS-Patienten	26
Abbildung 3-5: Flowchart Literaturrecherche.....	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AID	Activation-Induced cytidine Deaminase (aktivierungsinduzierte Cytidindesaminase)
AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
AKT	AKT Serin/Threonin Kinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilenzahl)
APDS	Aktiviertes Phosphoinositid-3-Kinase-Delta-Syndrom
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BCR	B Cell Receptor (B-Zell-Rezeptor)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CD5L	CD5-like protein
CHL	Classical Hodgkin Lymphoma (Klassisches Hodgkin-Lymphom)
CMV	Cytomegalievirus
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure (Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)
CrCL	Kreatinin-Clearance
CT	Computertomographie
CVID	Common Variable Immunodeficiency (Variables Immundefektsyndrom)
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DNB	Doppelt-Negative B-Zellen
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
ESID	European Society for Immunodeficiencies (Europäischen Gesellschaft für Immundefekte)
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.
FcμR	IgM-Fc-Rezeptor
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
GVHD	Graft-Versus-Host-Disease (Graft-versus-Host-Erkrankung)
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IEI	Inborn Error of Immunity (Angeborene Störung der Immunität)
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IRT	Immunoglobulin Replacement Therapy (Immunglobulin-Ersatztherapie)
ITP	Immunthrombozytopenie
IU	International Unit
IUIS	International Union of Immunological Societies (Internationale Vereinigung der Immunologischen Gesellschaften)
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
MAH	Marketing Authorization Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OAT	Organischen Anionentransporter
OLE	Open-Label-Extensionsstudie

OPSI	Overwhelming Post-Splenectomy Infection Syndrome (Postsplenektomie-Syndrom)
p110 δ	Katalytische Untereinheit der PI3K δ
p85 α	Regulatorische Untereinheit der PI3K δ
PI3K α	Phosphoinositid-3-Kinase alpha
PI3K β	Phosphoinositid-3-Kinase beta
PI3K δ	Phosphoinositid-3-Kinase delta
PID	Primäre Immundefizienz
PID-NET Register	Deutsches Register für primäre Immundefekte
<i>PIK3CD</i>	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase-katalytische Delta-Untereinheit
<i>PIK3R1</i>	Phosphoinositid-3-Kinase-regulatorische Untereinheit 1
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat
PIP ₃	Phosphatidylinositol-3,4,5-Trisphosphat
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagement-Plan
S6K	Ribosomale Protein-S6-Kinase
SCAR	Severe Cutaneous Adverse Reactions (schwere kutane Nebenwirkungen)
SGB	Sozialgesetzbuch
TCR	T Cell Receptor (T-Zell-Rezeptor)
UGT1A1	UDP-Glucuronosyltransferase 1A1
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
VZV	Varizella-Zoster-Virus
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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

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

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

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Leniolisib (Handelsname: Joenja®) ist indiziert zur Behandlung von APDS (aktiviertes Phosphoinositid-3-Kinase-Delta-Syndrom) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg [1].

Leniolisib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Medicinal Product) gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999. Am 19.10.2020 erhielt Leniolisib die Orphan Drug Designation

(EU/3/20/2339) zur Behandlung des APDS durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) [2]. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens am 01.05.2026 bestätigt [3].

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Leniolisib durch die Zulassung als Orphan Drug damit als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind daher nicht zu erbringen. Die Bestimmung einer zVT ist somit nicht erforderlich. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist laut G-BA für die Anzahl der Patienten¹ und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nummer 1 Satz 2 der VerfO).

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Leniolisib wird auf der Grundlage der Zulassungsstudie CCDZ173X2201 bestimmt [4].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 14.06.2022 (Vorgangsnummer 2022-B-079) stattgefunden [5]. 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 [4]. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Leniolisib werden die Ergebnisse der Studie im Modul 4A präsentiert.

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

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dokuments die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in diesem Abschnitt basieren auf der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 14.06.2022 [5], der Orphan Drug Designation [2], der Fachinformation [1], der Verordnung des Europäischen Parlaments und Rates, dem SGB V sowie der VerfO des G-BA.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pharming Technologies B.V. 2026. Fachinformation Joenja® - Stand: Mai 2026.
2. European Medicines Agency (EMA) 2021. Public summary of opinion on orphan designation *Leniolisib for the treatment of activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome (APDS)*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-20-2339>.
3. European Medicines Agency (EMA) 2026. Orphan Maintenance Assessment Report: Leniolisib.
4. Novartis 2022. Clinical Study Report CCDZ173X2201. Study of efficacy and safety of CDZ173 in patients with Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome/ p110δ-activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency. Version 1.0.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-079 Leniolisib zur Behandlung des aktivierten PI3Kδ-Syndroms (APDS).

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

APDS - eine seltene primäre Immundefizienz mit hoher Morbidität und Mortalität

APDS ist eine seltene, äußerst schwere und potenziell lebensbedrohliche monogenetische primäre Immundefizienz (PID), die auch als angeborene Störung der Immunität (Inborn Error of Immunity, IEI) bezeichnet wird [1-6]. 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 [1-4; 6]. Gemäß des Expertenkomitees der Internationalen Vereinigung der Immunologischen Gesellschaften (International Union of Immunological Societies, IUIS) wird APDS in der Hauptgruppe III „Überwiegende Antikörperdefizienz“ klassifiziert [7]. Die Erkrankung wurde das erste Mal im Jahr 2013 beschrieben [1]. 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 % [8-10]. Das durchschnittliche Sterbealter wird dabei auf unter 45 Jahre geschätzt [11].

Im Allgemeinen werden IEI durch Störungen in der Entwicklung sowie in der Funktion von Komponenten des Immunsystems hervorgerufen. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von mehr als 485 Erkrankungen, von denen der Großteil monogenetisch determinierte Immundefekte sind. Aus den unterschiedlichen Erscheinungsformen eines IEI resultieren kumulative Beeinträchtigungen und ein hoher Behandlungsbedarf [7; 12-14].

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 [4; 6; 8; 15-20]. 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 [10; 21]. Unbehandelt ist APDS prognostisch mit einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert [12; 13; 22; 23].

Die retrospektiv durchgeführten Studien von Okano *et al.* und Elkaim *et al.* hatten zum Ziel, die klinischen Manifestationen, Laborbefunde, Prognosen und Behandlungen des APDS zu analysieren. Im Alter von 30 Jahren liegt die Überlebensrate in der Allgemeinbevölkerung bei 99,1 % [24], während die Studien für APDS-Patienten lediglich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 70–86 % berichteten. Zudem ist eine mit zunehmendem Alter sinkende Überlebenswahrscheinlichkeit zu beobachten (87 % im Alter von 20 Jahren vs. 68 % im Alter von 40 und 50 Jahren) [11; 22; 23; 25]. Ab einem Alter von 30 Jahren zeigten Okano *et al.*, dass nur noch 39,6 % der APDS-Patienten ereignisfrei sind, wobei die Ereignisse sowohl den Tod der Patienten, die Durchführung einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) und eine schwere Lymphoproliferation, die eine Behandlung mit Rituximab oder einem chirurgischen Eingriff notwendig macht, umfassen. Aus Elkaim *et al.* geht zudem ein Lymphomrisiko der APDS-Studienpopulation in Höhe von 78 % hervor, verglichen mit einem Lebenszeitrisiko von etwa 2,2 % in der Allgemeinbevölkerung [22; 25–27]. Eine neuere von Mahendran *et al.* durchgeführte Untersuchung hatte ebenfalls zum Ziel, die Überlebensraten von APDS-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zu analysieren. Dabei zeigte sich eine verkürzte mediane Gesamtüberlebenszeit von 64 Jahren, elf Jahre unterhalb der Lebenserwartung der globalen Bevölkerung, sowie eine um bis zu 28 % geringere Überlebenswahrscheinlichkeit. Auffällig war, dass die Divergenz bereits in der Adoleszenz einsetzte und bis ins Erwachsenenalter anhielt, was die erhebliche Morbidität und das erhöhte Sterberisiko bei APDS unterstreicht [28]. Darüber hinaus werteten Jamee *et al.* in einer systematischen Übersichtsarbeit demografische Daten von 243 APDS-Patienten aus. Die häufigsten Todesursachen waren Malignome (z. B. Lymphome und akute myeloische Leukämie), Herz- und Atemstillstand, Darmperforation, septischer Schock, Multiorganversagen und Lungenblutungen [14].

Monogenetische Ursachen für die Hyperaktivierung des PIK3d Signalweges

APDS ist eine autosomal-dominant vererbte monogenetische Erkrankung, wonach nur ein mutiertes Allel eines Elternteils erforderlich ist, damit sich die Erkrankung manifestiert. Die genetische Veränderung kann in einigen Fällen auch durch *de novo* Mutationen oder Keimbahnmosaik hervorgehoben werden und somit das erste Mal in der Familie auftreten [1; 22; 29]. Als Ursache für APDS gelten Gain-of-Function-Mutationen im Gen der Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase-katalytischen Delta-Untereinheit (*PIK3CD*) und Loss-of-Function-Mutationen der Phosphoinositid-3-Kinase-regulatorischen Untereinheit 1 (*PIK3RI*). Letzteres resultiert in einem Gain-of-Function Effekt auf *PIK3CD*.

PIK3CD kodiert für die katalytische Untereinheit (p110 δ) und *PIK3RI* für die regulatorische Untereinheit (p85 α) der Phosphoinositid-3-Kinase δ (PI3K δ) [1; 29-33] (siehe Abbildung 3-1).

Je nach betroffenem Gen bzw. PI3K δ -Untereinheit wird zwischen zwei Formen des APDS, APDS1 und APDS2, unterschieden. So wird APDS1 durch Mutationen des Gens *PIK3CD* und APDS2 durch Mutationen des Gens *PIK3RI* verursacht [31; 34]. Beide Genmutationstypen führen gleichsam zu einer Überaktivierung der PI3K δ (siehe Abbildung 3-1), die regulierenden und deregulierenden Signalweg lassen sich Abbildung 3-2 entnehmen). Aufgrund dessen wird keine Unterscheidung innerhalb der auf den Immundefekt gezielten Therapie vorgenommen, selbst wenn das APDS2 aufgrund der Interaktion der regulatorischen Untereinheit mit weiteren katalytischen Einheiten einen zusätzlichen extrahämatopoietischen Phänotyp haben kann.

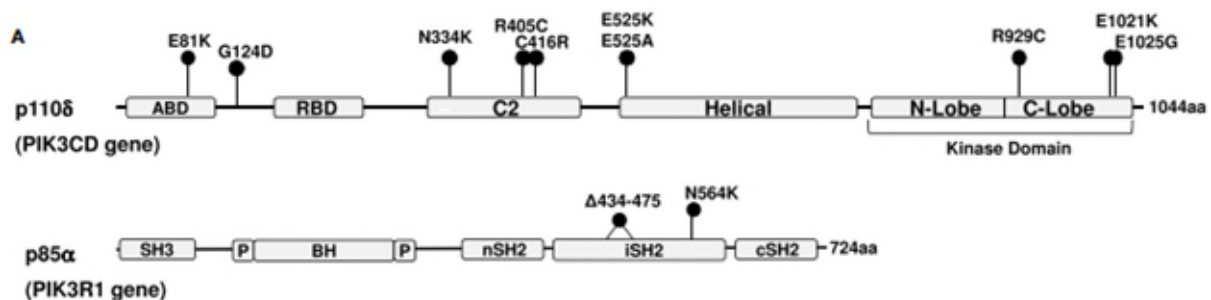


Abbildung 3-1: Domänenstruktur der p110 δ - und p85 α -Proteine und Position beschriebener Mutationen.

Modifiziert nach [16].

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Lipidkinase PI3K ist Teil des PI3K/AKT (AKT Serin/Threonin Kinase)/mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)/ribosomale Protein-S6-Kinase (S6K)-Signalweges [35]. Sie vermittelt die nachgeschaltete Signalübertragung diverser Immunrezeptoren einschließlich des T-Zell-Rezeptors (T cell receptor, TCR), B-Zell-Rezeptors (B cell receptor, BCR), kostimulatorischer Moleküle und Zytokinrezeptoren [36-38]. Der Subtyp PI3K δ wird vorwiegend in Zellen des hämatopoetischen Systems exprimiert, vor allem in Leukozyten [35]. Durch die Phosphorylierung der Serin/Threonin-Kinase AKT werden zahlreiche Funktionen der Zellen des adaptiven (B-Zellen, T- Zellen sowie des angeborenen Immunsystems (neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Mastzellen) reguliert [36-38].

Die Untereinheit p110 δ der PI3K δ katalysiert die Phosphorylierung von Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat (PIP₂) zu Phosphatidylinositol-3,4,5-Trisphosphat (PIP₃). Die regulatorische Untereinheit p85 α stabilisiert das Enzym, reguliert seine Aktivität und rekrutiert es an die Plasmamembran [39] (siehe Abbildung 3-2).

Aufgrund APDS-verursachender Mutationen in *PIK3CD* oder *PIK3RI* kommt es zu einer erhöhten Aktivität der PI3K δ und somit einer Hyperaktivierung des PI3K/AKT/mTOR/S6K-Signalweges in Leukozyten, wodurch eine Vielzahl nachgeschalteter zellulärer Prozesse wie Proliferation, Differenzierung und Funktion beeinflusst werden [1; 22; 29; 31].

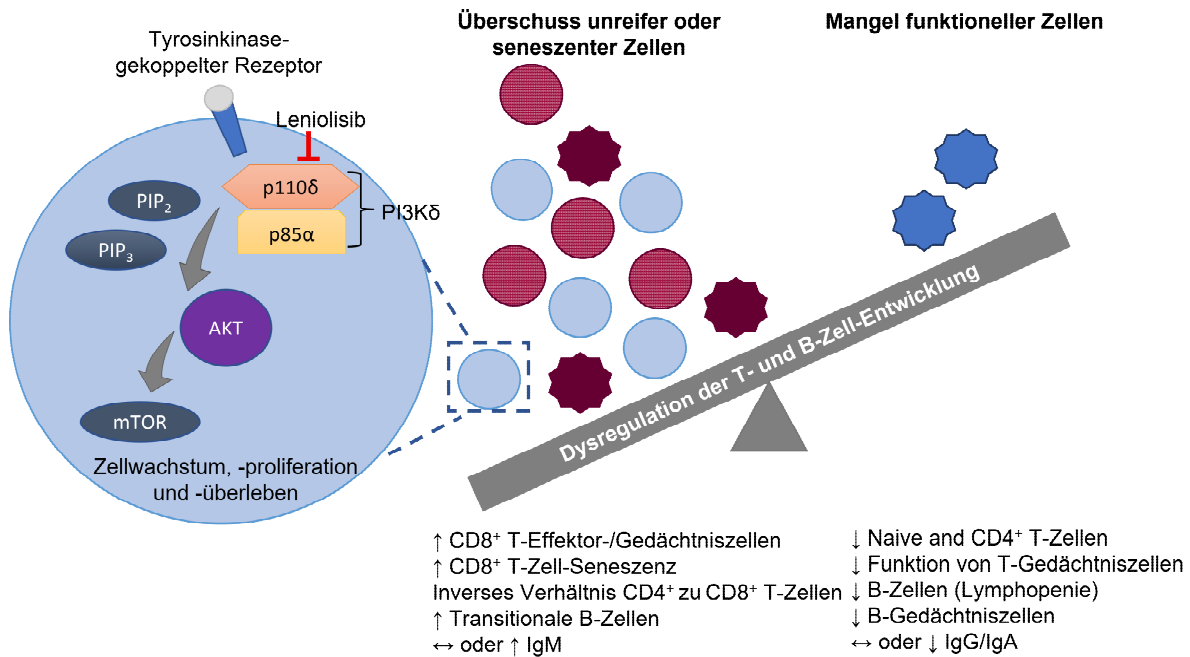


Abbildung 3-2: Effekt einer aktivierenden PI3K δ -Mutation und daraus folgender PI3K δ -Hyperaktivität auf den anschließenden Signalweg sowie die B- und T-Zell-Entwicklung.

Modifiziert nach: [12; 14; 22; 35; 39-41].

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

So wird in Abbildung 3-2 ersichtlich, dass eine überaktive PI3K δ -Signalübertragung die Differenzierung und Funktion von B- und T-Zellen verändert, was zu einem Mangel an funktionellen B- und T-Zellen und einer Immundefizienz und Immundysregulation führt. Immunologisch geht dies häufig mit einer Dysgammaglobulinämie einher, welche sich insbesondere durch erhöhte Immunglobulin M (IgM)-Serumspiegel und therapeutisch relevante verringerte Serumspiegel von IgG und IgA (Hypogammaglobulinämie) auszeichnet [5; 12; 14; 22; 30; 42-45].

Irreversible Organschäden durch chronische Infektionen und Lymphoproliferation

APDS ist gekennzeichnet durch eine vielfältige Symptomlast [2; 14; 22]. Primär umfasst die klinische Präsentation häufige und schwere rezidivierende Infektionen der Mittelohren, Nasennebenhöhlen, sowie der oberen und unteren Atemwege. Besonders gefährlich für Patienten ist das daraus resultierende Risiko potenziell irreversibler klinischer Endorganschäden wie Hörverlust, Bronchiektasen oder Narben im Lungengewebe. Eine Überaktivierung der PI3K δ -Signalübertragung kann außerdem eine abnormale Lymphoproliferation (gut- und bösartig) stimulieren, was zu Lymphadenopathie (Lymphknotenschwellung) und nodulärer lymphatischer Hyperplasie und infolgedessen nicht selten zu einer rezidivierenden Pneumonie führt. Bis zum Alter von 10 Jahren entwickeln voraussichtlich 68 % der Patienten Infektionen sowie Lymphoproliferationen. Bis zum Alter von 40 Jahren liegt die kumulative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Bronchiektasen bei 88 %, für gastrointestinale Erkrankungen bei 45 % und für Autoimmunerkrankungen bei 44 %. Weiter steht APDS in Verbindung mit rheumatischen Autoimmun- und

Entzündungskrankheiten sowie einer aus der kumulativen Krankheitslast resultierenden Entwicklungsverzögerungen und Gedeihstörungen [1; 11; 14; 16; 22; 29; 31] (Abbildung 3-3):

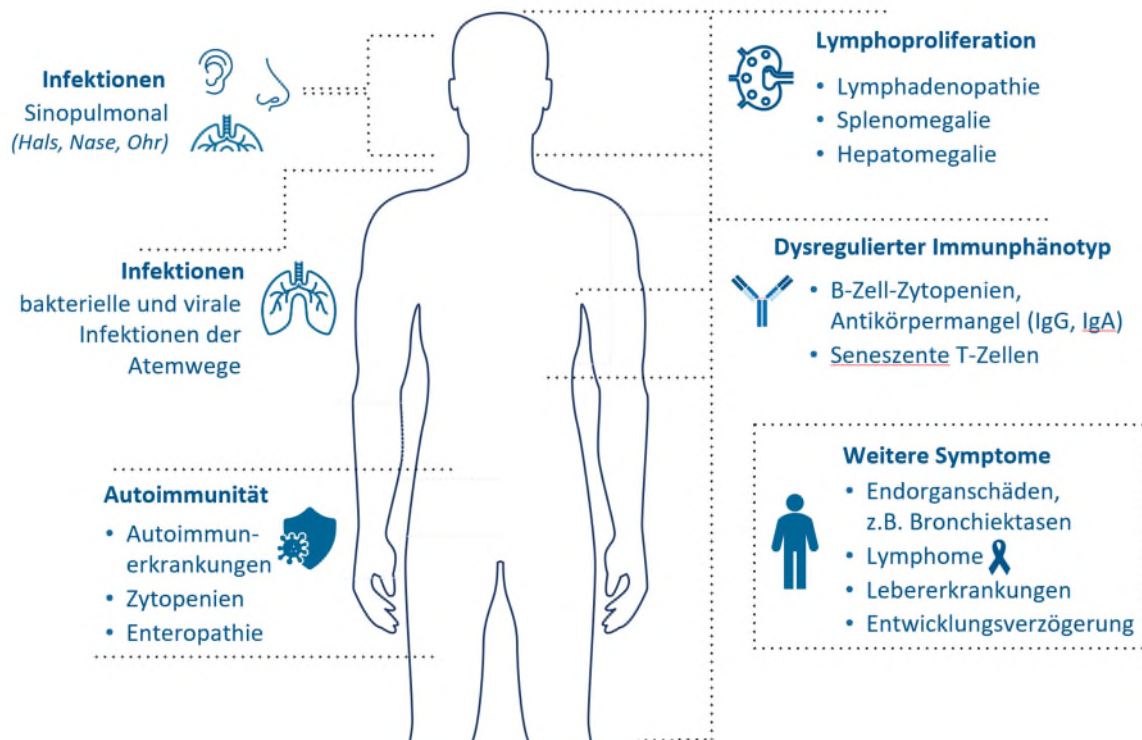


Abbildung 3-3: Schematischer Überblick der typischen Anzeichen, Symptome und betroffenen Organsysteme bei APDS

Modifiziert nach: [2; 41].

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

APDS hat dabei erhebliche Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen. Insbesondere multiple Krankheitsmanifestationen wie Lymphome, chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder Bronchiektasen führen zu besonders starken Beeinträchtigungen. Wiederkehrende Infektionen, chronische Müdigkeit und Atemwegserkrankungen spielen dabei eine besondere Rolle, da diese direkt einen Einfluss auf die Fähigkeit zu arbeiten, der Teilhabe an sozialen Interaktion und körperlichen Aktivität haben [46].

Infektionen bei APDS: Von sinopulmonalen Infektionen bis zu lebensbedrohlichen Komplikationen

Das durch die Störung des Immunsystems verursachte Auftreten von Infektionen beeinträchtigt APDS-Patienten stark. Häufig stellen Infektionen die ersten klinischen Manifestationen dar und treten bei fast allen APDS-Patienten auf. Hierbei dominieren wiederkehrende Atemwegsinfektionen in der Frühphase der Erkrankung (über 92 % der Patienten) [5; 12; 13; 22; 47]. In erster Linie führen rezidivierende sinopulmonale Infektionen wie Otitis media, Sinusitis und Bronchitis zu Komplikationen beim APDS. Schwere Infektionsverläufe können somit im Krankheitsverlauf zu irreversiblen Endorganschäden führen. Besonders

schwerwiegend sind Pneumonien, die zu strukturellen Lungenschäden, wie Bronchiektasen führen [12-14; 22; 43].

Auch verschiedene atypische bzw. opportunistische Erreger können bei APDS-Patienten nachgewiesen werden, d. h. solche Erreger, die bei Immungesunden nicht zu einer Erkrankung führen. In diesem Zusammenhang berichteten Coulter *et al.* über eine anhaltende lokale granulomatöse Entzündung der Haut, nach der Impfung mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) bei APDS-Patienten [12; 44]. Zudem sind Patienten mit APDS besonders anfällig für schwere und anhaltende bakterielle, virale und Pilzinfektionen. Zu den Pathogenen gehören oft das Epstein-Barr-Virus (EBV), das Cytomegalievirus (CMV), das Varizella-Zoster-Virus (VZV), humane Papillomaviren, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus und Candida albicans [12-14; 22; 47]. So können EBV-Infektionen bei immundefizienten Personen zu chronischen EBV-Infektionen führen, wodurch ein hohes Risiko für eine B-Zell-Transformation durch dieses onkogene Virus entsteht [47]. Außerdem kann eine persistierende Antigenpräsentation in Kombination mit einer inadäquaten T-Zell-vermittelten Zytotoxizität nach EBV-Infektion bei APDS-Patienten hyperinflammatorische Komplikationen wie eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) hervorrufen [2; 48]. Die HLH ist eine lebensbedrohliche systemische Erkrankung, die in Kombination mit einer inadäquaten T-Zell-vermittelten Zytotoxizität häufig (ca. 41 %) tödlich verläuft [48; 49].

Hörverlust, Nasennebenhöhlenschäden und Bronchiektasen: Die irreversiblen Folgen von Infektionen bei APDS

Aufgrund chronisch-rezidivierender und schwerer Otitis media und Sinusitis sowie bronchopulmonaler Infektionen unterliegen APDS-Patienten einer erhöhten Gefahr, irreversible Endorganschäden zu erleiden [44]. Etwa 50 % - 60 % der APDS-Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf eine Bronchiektasie, d. h. eine irreversible Strukturschädigung in Form einer Aussackung der Bronchien und Bronchiolen [5; 12], wie sie beispielsweise bei Mukoviszidose auftreten und ausführlich in der S2K-Leitlinie für „Management erwachsener Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung“ beschrieben wird [50]. In den Aussackungen sammelt sich vermehrt zäher Bronchialschleim oder Eiter an, der sich nicht oder nur schwer abhusten lässt. Der Schleim bietet wiederum einen idealen Nährboden für Bakterien, was die Symptomatik verstärkt. Die klinischen Symptome sind quälender produktiver Husten, Bluthusten, Atemnot, Müdigkeit/Fatigue, Gewichtsverlust und gehäufte infektiöse Exazerbationen [2; 51]. Fast die Hälfte der APDS-Patienten (47 %) weist zudem eine gestörte Lungenfunktion auf [5]. Durch die zunehmende Destruktion der Lunge sind Bronchiektasen und die damit assoziierten Lungenparenchymschäden lebensbegrenzend, was die Notwendigkeit einer Primärprävention verdeutlicht [12; 51].

Darüber hinaus kann APDS zu weiteren Organkomplikationen wie dem Anschwellen der Nasennebenhöhlen oder Anschwellen der Nasenmuscheln mit konsekutiver Mundatmung (schlecht für Infektionsabwehr, Geruchs- und Geschmackssinn und ggf. Entwicklung des Gesichtsschädels) oder – durch rezidivierende Mittelohrentzündungen – auch zu einem permanenten Hörverlust führen [12; 44; 52]. Bedingt durch einen Verschluss der Eustachischen Röhre während chronisch-rezidivierender Otitiden, können sich aus einer

Schallleitungsschwerhörigkeit Sprachverzögerungen manifestieren. Ein Hörverlust kann infolgedessen auch ursächlich für eine neurologisch-kognitive Entwicklungsbeeinträchtigung sein [21].

In der Summe resultieren aus einem APDS Endorganschäden irreversibler Natur und sind Ausdruck der Komplexität und Progressivität des Krankheitsverlaufs. Irreversible Schäden haben eine Auswirkung auf die Prognose und stellen eine zusätzliche Belastung für Patienten dar, weshalb sie wesentlich zu einer verminderten Lebensqualität und Lebensdauer beitragen [2; 12; 22; 51; 53; 54].

Lymphoproliferation bei APDS: progressives Krankheitsmerkmal mit schwerwiegenden klinischen Folgen

Die Lymphoproliferation ist eine der elementaren phänotypischen Ausprägungen des APDS und eine der frühesten und progressivsten Manifestationen [13; 14; 21], die eine Vielzahl von Symptomen verursacht. Eine Lymphoproliferation gilt nach den Infektionen als zweithäufigste Manifestation beim APDS [12-14]. Die Mehrheit der APDS-Patienten weist eine chronische, polyklonale, gutartige Lymphoproliferation auf (86 %) einschließlich persistierender Lymphadenopathie (Lymphknotenschwellung) und Splenomegalie (Milzvergrößerung) [5]. Die Lymphoproliferation ist oft zusätzlich durch Hepatomegalie (Lebervergrößerung) sowie extranodale Lymphoproliferation in der Bronchial- und Darmschleimhaut gekennzeichnet [12-14; 22]. Diese kann auch zu malignen, monoklonalen, Lymphomen fortschreiten [12-14; 22; 47] und wird für Folgeerkrankungen wie Infektionen (z. B. Lungenentzündung), Bronchiektasen und Obstruktionen verantwortlich gemacht [55; 56].

Die durch die erhöhte Lymphoproliferation verursachte **Lymphadenopathie** stellt eine der relevantesten klinischen Manifestationen des APDS dar [5; 12-14; 22; 47]. Im weiteren Verlauf können aus der Lymphadenopathie eine Vielzahl von Symptomen resultieren, zu denen neben der mechanischen Kompression umgebender Gewebe Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust zählen [57]. Beim APDS kann die hiläre Lymphadenopathie so gravierend sein, dass die Lymphknoten auf die Bronchien drücken oder diese okkludieren und eine poststenotische Retentionspneumonie bedingen [44; 55]. Eine Lymphadenopathie kann durch die Größe der betroffenen Lymphknoten quantifiziert werden, indem die Größe und das Volumen der Lymphknoten gemessen werden. Auf Basis der Cheson-Kriterien können so anhand der Größe und Lokalisation der Lymphknoten für die Beobachtung des Krankheitsverlaufes relevante Lymphknoten, sogenannte **Indexläsionen**, definiert und mit Hilfe der bildgebenden Verfahren der Sonographie, Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) ausgewertet werden [58].

Geschwollene Lymphknoten beeinträchtigen Patienten direkt in ihrem Wohlbefinden, da diese schmerzhaft sein können [16; 44; 59]. Die gutartige Lymphoproliferation kann in eine bösartige Erkrankung mit malignen Lymphomen, wie dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom oder dem klassischen Hodgkin-Lymphom (CHL) oder Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) übergehen [12-14; 22]. Das mediane Alter der APDS-Patienten bei der Diagnose eines bösartigen Tumors liegt bei etwa 19 Jahren [5]. Malignome traten nach der Analyse von Jamee *et al.* bei 12,8 %

der APDS-Patienten auf und B-Zell-Lymphome sind dabei die häufigste Unterform (89 %) [14; 60]. In diesem Kontext berichteten Maccari *et al.*, dass 50 % der Lymphomfälle bei APDS mit einer EBV-Infektion assoziiert sind, was wiederum verdeutlicht, wie schädlich die erhöhte Infektionsanfälligkeit für diese Patienten ist [5]. Die Differenzierung zwischen gutartiger, polyklonaler Lymphoproliferation und malignen, monoklonalen Lymphomen stellt eine erhebliche diagnostische Herausforderung dar. Eine aktuelle Studie zeigte, dass 31 % der Patienten, die initial mit einem hämatologischen Malignom diagnostiziert wurden, nach Etablierung einer IEI-Diagnose als nicht-neoplastische bzw. reaktive lymphoproliferative Erkrankungen reklassifiziert wurden. Diese Fehlklassifikation ist klinisch hochrelevant, da sie zu unnötiger Exposition gegenüber Krebstherapien und deren assoziierten Toxizitäten führen kann. Die diagnostische Belastung ist beträchtlich, da 35 % der Patienten multiple Biopsien mit durchschnittlich etwa drei Eingriffen pro Patienten benötigten. APDS-Patienten machten dabei 40 % der genetisch definierten IEI-Fälle mit Lymphom aus [61]. Zudem geht aus der Auswertung des Literaturüberblicks nach Hanson und Bonnen hervor, dass Lymphome mit 48 % die häufigste Todesursache im Alter der 20 bis 39-jährigen APDS-Patienten darstellen, wodurch aufgezeigt wird, dass das Mortalitätsrisiko mit zunehmender Progression steigt [23].

Die in Verbindung mit der Lymphoproliferation stehende **Spleno- und/oder Hepatomegalie** beeinflusst die Patienten auf vielfältige Weise und korreliert mit Symptomlast wie abdominalen Beschwerden und Inappetenz, da die vergrößerte Milz bzw. Leber bei Mahlzeiten auf den Magen drückt. Weiterhin gehen diese Symptome häufig mit starker Müdigkeit und einer Verstärkung bestehender Zytopenien einher. Es ist zu beachten, dass die Milz sehr stark durchblutet und nur von einer dünnen Bindegewebskapsel umgeben ist. Wird diese Kapsel bei Vergrößerung gedehnt, wächst das Risiko einer Ruptur mit potentiell lebensgefährlichen Blutungen [62]. Weiterhin gehen eine Splenomegalie mit Milzinfarkten, Zytopenien und damit verbundenen Symptomen wie invasiven bakteriellen Infektionen und Blutungen einher [63]. Die klinische Relevanz der Splenomegalie wird durch eine e-Delphi-Konsensstudie mit 24 APDS-Experten unterstrichen, in der das Milzvolumen zusammen mit hämatologischen Parametern (Zytopenien) als wichtiger Behandlungsausgang identifiziert wird. Eine Reduktion des Milzvolumens um 20–25 % nach 3 Monaten wurde als klinisch bedeutsame Verbesserung definiert [64]. Auch die Leber kann neben dem Magen auf weitere innere Organe wie Darm oder Lunge drücken. Dabei kann es zu weiteren klinisch relevanten Symptomen wie u. a. Bauchschmerzen und Bauchdehnung (abdominale Distension) sowie Diarrhö kommen [65; 66].

Dysregulierter Immunphänotyp als Treiber von Immunschwäche und Lymphomrisiko

Die PI3K δ ist funktionell relevant für die Aktivierung von Leukozyten des adaptiven (insbesondere B-Zellen, in geringerem Maße T-Zellen) sowie des angeborenen Immunsystems (z. B. neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Mastzellen) [1; 29; 31]. Die überaktive PI3K δ -Signalgebung verändert jedoch durch anhaltende Aktivierung die Differenzierung von B- und T-Zellen. Deshalb verfügt die Mehrheit der APDS-Patienten über eine erhöhte Anzahl an unreifen transitionalen B-Zellen, bei gleichzeitiger Verringerung der Anzahl an naiven und Gedächtnis-B-Zellen (B-Zell-Zytopenie). Die naiven B-Zellen sind reife B-Zellen, die noch keinen Kontakt zu ihrem Antigen hatten, und ein entscheidender Bestandteil des Immunsystems. Die erhöhte Produktion unreifer transitionaler B-Zellen bei gleichzeitigem

Mangel naiver B-Zellen führt deshalb dazu, dass die B-Zellen nicht ausreichend auf Infektionen reagieren können und früher als gewöhnlich absterben. Bei APDS zeigen naive B-Zellen unter Stimulation einen intrinsisch erhöhten Zelltod, zugleich jedoch eine gesteigerte Aktivierung mit vergrößerter Zellgröße und erhöhter Expression von Aktivierungsmarkern. Dies fördert auch die Differenzierung in extrafollikulärer doppelt-negative B-Zellen (DNB-Zellen), deren Frequenz positiv mit den Serum-IgM-Spiegeln korreliert und relevant für eine Antikörper-vermittelte Autoimmunität sein kann [67]. Bei den T-Zellen führt die chronische PI3K δ -Überaktivierung zur vorzeitigen Akkumulation seneszenten T-Zellen mit eingeschränkter Proliferationskapazität, was zusätzlich zum Mangel an funktionell kompetenten T-Zellen und zur Immundefizienz beiträgt [68]. Der Mangel an funktionellen B- und T-Zellen macht es für APDS-Patienten somit schwierig, bakterielle und virale Infektionen abzuwehren, was schließlich vermehrt zu schweren und langanhaltenden Infektionen führt [1; 22]. Zusätzlich resultiert daraus ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Autoimmunität. Bei der erhöhten B-Zell-Proliferation in Kombination mit einer verminderten Funktion des Immunsystems besteht außerdem ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von B-Zell-Lymphomen [69]. APDS-Patienten sind prädisponiert für verschiedene Arten von B-Zell-Lymphomen einschließlich des CHL, des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms und des Marginalzonen-B-Zell-Lymphoms [70]. Darüber hinaus ist die B-Zell-Dysregulation verbunden mit weiteren klinischen Manifestationen, wie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [30].

Neben der vermehrten Bildung IgM-produzierender Zellpopulationen wie DNB-Zellen trägt auch ein gestörter Immunglobulin-Klassenwechsel zur Hyper-IgM-Konstellation bei. Die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen PI3K δ -Überaktivierung und IgM-Dysregulation sowie deren klinische Relevanz werden im Folgenden näher erläutert. Immunologisch geht die veränderte Differenzierung von B- und T-Zellen häufig mit einer Hyper-IgM-Konstellation einher, welches sich durch erhöhte IgM-Serumspiegel und verringerte Serumspiegel von IgG und IgA auszeichnet. Diese Konstellation ähnelt serologisch den klassischen Hyper-IgM-Syndromen, APDS wird jedoch als eigenständige kombinierte Immundefizienz mit dysregulierter PI3K δ -Signaltransduktion eingeordnet. Dem Muster liegt ein gestörter Klassenwechsel zugrunde, wodurch B-Zellen nicht effizient von der IgM-Produktion auf andere Immunglobulinklassen umschalten. Bei erhaltener Plasmazell-Differenzierung führt dies zur Bildung IgM-sezernierender Zellen. Da das hierfür relevante Enzym AID auch für die Affinitätsreifung erforderlich ist, können zusätzlich Defekte in der Bildung hochaffiner Antikörper auftreten, was die erhöhte Infektanfälligkeit weiter erklärt [67].

Über seine klassische Rolle als früher, niedrigaffiner Antikörper des angeborenen Immunsystems hinaus erfüllt IgM essenzielle immunregulatorische Funktionen. Natürliches IgM trägt maßgeblich zur Aufrechterhaltung der Immuntoleranz bei, indem es apoptotische Zellen effizient entfernt, und tolerogene Signale über den IgM-Fc-Rezeptor (Fc μ R) vermittelt. Mechanistisch inhibiert die Kreuzvernetzung von B-Zell-Rezeptor (BCR) und Fc μ R auf unreifen autoreaktiven B-Zellen den BCR-vermittelten PI3K-AKT-Signalweg, wodurch die negative Selektion autoreaktiver B-Zellen gefördert wird. Störungen dieser Achse sind mit einer erhöhten Inzidenz autoimmuner Erkrankungen assoziiert, was die Bedeutung funktionell

intakten IgM für die Kontrolle autoreaktiver Immunantworten unterstreicht [71]. Ein weiterer zentraler Aspekt der regulatorischen Funktion von IgM ist seine Rolle als Trägermolekül für das CD5-like protein (CD5L). CD5L ist spezifisch über die J-Kette an pentameres IgM gebunden und wird so systemisch verteilt. Über diese Assoziation entfaltet CD5L antiinflammatorische und metabolisch regulierende Effekte insbesondere auf myeloide Zellen, wodurch überschießende Entzündungsreaktionen begrenzt werden [72]. Entsprechend ist intaktes, J-Ketten-haltiges IgM nicht nur ein Antikörper, sondern ein zentraler Bestandteil regulatorischer Immunnetzwerke [5].

Mechanistisch lässt sich die bei APDS vorliegende funktionelle IgM-Störung unter anderem durch eine veränderte IgM-Assemblierung erklären. Die chronische direkte B-Zell-Aktivierung infolge der PI3Kδ-Überaktivierung begünstigt die Bildung von hexamerem IgM. Diese IgM-Form ist hoch komplementaktivierend, bindet keine J-Kette, kann weder CD5L transportieren noch FcμR-vermittelte regulatorische Signale auslösen und entfaltet damit potenziell proinflammatorische Effekte [73]. Demgegenüber ist pentameres IgM funktionell mit Immuntoleranz, inflammatorischer Kontrolle und Gewebekomöostase verknüpft. Die zentrale Bedeutung von IgM für die Prävention autoimmuner Erkrankungen wird zusätzlich durch Beobachtungen bei selektivem IgM-Mangel gestützt, der mit einer deutlich erhöhten Prävalenz von Autoimmunerkrankungen assoziiert ist [74]. Darüber hinaus konnte experimentell gezeigt werden, dass IgM aktiv die Differenzierung von Th17-Zellen reguliert, einem T-Zell-Subtyp, der eine Schlüsselrolle in der Pathogenese zahlreicher Autoimmun- und autoinflammatorischer Erkrankungen spielt. Eine intakte IgM-Achse trägt somit wesentlich zur Begrenzung Th17-vermittelter Entzündungsreaktionen bei [75].

Diese molekularen Mechanismen spiegeln sich auch in der klinischen Präsentation wider. Die klinische Phänotypisierung von APDS stützt die Annahme einer qualitativen IgM-Fehlfunktion. Registerdaten aus der ESID-Kohorte zeigen ein charakteristisches Muster aus Hyper-IgM, Autoimmunzytopenien, chronischer Entzündung und Lymphoproliferation. Dieses klinische Bild ist konsistent mit einer gestörten immunregulatorischen Wirkung von IgM und spricht gegen eine rein quantitative IgM-Abweichung als alleinige Ursache der Erkrankung [5]. Autoimmunität entsteht, wenn diese IgM-vermittelte regulatorische Funktion verloren geht – sei es durch Mangel, Fehlsteuerung oder, wie bei APDS, durch Überaktivierung des PI3K-Signalwegs. Die B-Zell-Funktion lässt sich also durch eine Bestimmung der verschiedenen Antikörper im Serum (IgE, IgM, IgA) messen [5; 12; 14; 22; 30; 41-45; 71].

Autoimmunität und chronische Entzündungen als begleitende Manifestationen bei APDS

Autoimmun- und Entzündungskrankheiten sind bei APDS ebenfalls relevant. Nach Infektionen sowie der Lymphoproliferation weisen 35 % der APDS-Patienten gastrointestinale Manifestationen in Form einer Enteropathie (entzündliche Erkrankung des Darms) auf. Diese Form der Krankheitsmanifestation äußert sich unter anderem durch chronische Entzündungen des Dün- oder Dickdarms, welche neben Schmerzen oft zu chronischen und schwerwiegenden Durchfällen mit Resorptionsstörung und Blutverlust und damit verbunden zu einer Gedeihstörung im Kindes- und Jugendalter bzw. ungewolltem Gewichtsverlust im Erwachsenenalter bis hin zur Kachexie (pathologischer extremer Gewichtsverlust) führt [5; 13].

Die chronische Aktivierung von PI3K δ bei APDS kann zur Produktion autoreaktiver B-Zellen und somit zu Auto-Antikörpern führen [76]. Etwas mehr als ein Viertel der Patienten (28 %) zeigt in einem medianen Alter von 10,5 Jahren eine Autoimmun- oder entzündliche Erkrankung [12-14; 22]. Hierzu zählen Zytopenien wie autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) und Immunthrombozytopenie (ITP), aber auch Erkrankungen anderer Organe wie Autoimmunthyreoiditis, Arthritis und Glomerulonephritis [12-14; 22; 25]. Autoimmunität ist somit eine schwere Manifestation des APDS und eine dann erforderliche immunsuppressive Therapie verstärkt die konstitutionell bestehende Immunschwäche.

Entwicklungsverzögerungen und Gedeihstörungen als Ausdruck der Multisystemerkrankung

Weitere nicht-infektiöse Komplikationen des APDS treten in Form von psychomotorischen Entwicklungsverzögerungen auf [12-14; 22]. Es wird von neuropsychiatrischen Entwicklungsverzögerungen, z. B. leichten kognitiven Störungen sowie einer Lernschwäche in 16 % der Patienten berichtet, die sich wahrscheinlich auf die Aktivität von PI3K δ im zentralen Nervensystem zurückführen lassen [5; 12; 22]. Bei Kindern und Jugendlichen zeigt außerdem eine globale Wachstums- und Entwicklungsstörung (32 %), die aus häufigen Infektionen, Lymphoproliferation und Magen-Darm-Entzündungen resultieren, die vielfältige Symptomlast des APDS an. Bei Erwachsenen ist ein ungewollter Gewichtsverlust in Kombination mit Diarrhö und ein deutlich reduziertes psychosoziales Leistungsniveau Ausdruck der medizinischen Konsequenzen eines APDS [2; 5; 13; 22; 77].

Die verschiedenen APDS-Symptome entwickeln sich dabei über den Krankheitsverlauf unterschiedlich und existieren oft parallel. Eine entsprechende Übersicht über die Häufigkeiten der klinischen Merkmale kann der Tabelle 3-1 entnommen werden:

Tabelle 3-1: Häufigkeit der klinischen Merkmale von APDS

Klinische Merkmale	APDS
Chronische/wiederkehrende Atemwegsinfektionen [5]	85 - 95 %
Bronchiektasen [5]	26 - 60 %
Chronische Herpesinfektion [78]	22 - 46 %
Gutartige Lymphoproliferation [5]	86 %
Autoimmunität [14]	13 - 56 %
Enteropathie [5]	30 - 45 %
Lymphom [5]	8 - 23 %
Neuropsychiatrische Defizite [14]	17 %
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Diagnostische Herausforderungen in der Identifikation von APDS

Die frühe Diagnose von Patienten mit APDS ist für eine rechtzeitige Behandlung entscheidend, um der signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität entsprechend vorbeugen zu können [5; 44; 52].

Die APDS Diagnose erfolgt wie bei allen IEI zunächst symptomatisch über die pathologische Infektionsanfälligkeit und Immundysregulation [77]. Im Weiteren kann mittels Bestimmung der Immunglobulinspiegel sowie durch eine Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie aus einer Blutprobe, eine erste Diagnose im Sinne eines kombinierten Immundefekts gestellt werden, der nach aktueller IUIS-Klassifikation den überwiegenden Antikörperdefizienzen zugeordnet wird [8]. Eine definitive APDS-Diagnose erfordert den molekulargenetischen Nachweis einer pathogenen Mutation in *PIK3CD* oder *PIK3RI* (s.u.). APDS-Patienten durchleben häufig einen längeren klinischen Verlauf, bis sie eine eindeutige klinische Bestätigung der immunologischen Erkrankung erhalten [12-14]. Eine erste Vorstellung von APDS-Patienten erfolgt in der Regel aufgrund von Atemwegsinfektionen (65 %) oder einer durch die erhöhte Lymphoproliferation verursachten Organomegalie (15,8 %) [1; 14]. Jedoch sind Fehldiagnosen verbreitet, da APDS zum einen erst im Jahr 2013 als eigenständige Krankheit beschrieben und eingestuft wurde und damit die Wahrnehmung der Erkrankung in der Medizin noch eingeschränkt ist [1; 16; 29]. Zum anderen findet die erste Vorstellung aufgrund der Vielzahl der unterschiedlichen klinischen Manifestationen bei APDS oft nicht bei einem Spezialisten für angeborene Störungen der Immunität statt [12; 14; 22; 39]. Die häufigsten Primärdiagnosen vor der APDS-Diagnose sind das Hyper-IgM-Syndrom (28,2 %) und das maligne Lymphom (20,5 %). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des APDS beträgt 12-13 Jahre, obwohl bis zur Diagnosestellung durchschnittlich bis zu 10 Jahre vergehen können [10; 13; 14; 22].

Da APDS autosomal-dominant vererbt wird, sollte auch die medizinische und familiäre Vorgeschichte berücksichtigt werden. Neben der Diagnosestellung auf Basis von Anzeichen und Symptomen kann durch Labortests zusätzlich eine Veränderung der Lymphozytenzahl, d. h. der B- und T-Zellen, und deren weitere Differenzierung nachgewiesen werden. Die direkteste und spezifischste Methode zur Diagnose des APDS ist die Sequenzierung der Gene, welche die Untereinheiten p110 δ und p85 α (*PIK3CD* und *PIK3RI*) kodieren, und ein entsprechender monoallelischer Mutationsnachweis [2; 77; 79]. Funktionelle Tests, wie die Messung der PI3K δ -AKT-mTOR-Aktivität, können bei unklaren genetischen Varianten ergänzend eingesetzt werden, sind aber aktuell nur auf wissenschaftlicher Basis verfügbar [79].

Fehlende spezifische Behandlungsoptionen machen unzureichende symptomatische Maßnahmen erforderlich

Alle Patienten mit APDS müssen Einschränkungen in Bezug auf ihren Alltag hinnehmen, die mit der erhöhten Infektionsanfälligkeit in Verbindung stehen. Ein aktueller Impfschutz sollte immer gewährleistet sein, wobei eine eingeschränkte Impfantwort und einer relativen Kontraindikation gegen Lebendimpfungen bestehen. Eine Exposition gegenüber relevanten Bakterien, Viren und Pilzen sollte durch persönliche Hygiene, Lebensmittel- und Umwelthygiene, Vorsichtsmaßnahmen beim Schwimmen (Vermeidung von Seen/Teichen) oder beim Kontakt mit Schmutz, Erde, Tieren und infizierten Personen vermieden werden. Kontrollen der Lymphknoten und der Anzeichen eines Lymphoms (persistierendes Fieber, Nachtschweiß, Müdigkeit, Juckreiz und ungewollter Gewichtsverlust) sollten regelmäßig durchgeführt werden [80]. Bei schweren Verläufen oder der Progression der Erkrankung müssen oft auch Komplikationen behandelt werden, die unbehandelt die Mortalitätsrate

erhöhen würden [13; 14; 22; 81]. Die klinische Heterogenität des APDS macht eine individualisierte Behandlung notwendig, die auf die Bedürfnisse eines jeden Patienten ausgerichtet ist [13; 14; 80; 82].

Aufgrund der Seltenheit des APDS sowie der erstmaligen Beschreibung der Erkrankung im Jahr 2013 besteht ein Mangel an evidenzbasierten Daten. Für die Behandlung der an APDS erkrankten Patienten sind derzeit keine krankheitsspezifischen Medikamente in Deutschland zugelassen [13; 14; 80; 82]. Darüber hinaus gibt es keinen standardisierten Behandlungsplan für APDS. Die Therapie erfolgt daher symptomorientiert, da bislang keine direkt an der Ursache ansetzenden APDS-spezifischen Therapieoptionen zur Verfügung standen. Zu den wichtigsten Therapieoptionen zählen antimikrobielle Prophylaxe (z. B. antibakterielle, antivirale und antifungale Therapien), Immunglobulin-Ersatztherapie (IRT) als essenzielle Substitutionstherapie, Immunsuppressiva (z. B. Rituximab oder mTOR-Inhibitoren), chirurgische Eingriffe und die allogene HSZT [6; 8; 12; 13; 22; 79]. Mit Ausnahme der allogenen HSZT adressieren diese Therapieoptionen jedoch nicht die zugrundeliegende Ursache der Erkrankung, die Überaktivierung der PI3K δ , sondern wirken entweder substitutiv, symptomlindernd oder modulierend auf nachgeschaltete Signalwege [13; 29]. Infolgedessen werden Patienten im Krankheitsverlauf zwar durch supportive und substitutive Maßnahmen (z. B. IgG-Ersatztherapie, Antibiotikaprophylaxe) unterstützt, die pathophysiologische Grundlage der Erkrankung bleibt dabei jedoch unbehandelt. Trotz hoher Behandlungsraten, wobei bis zum 40. Lebensjahr 90 % der Patienten mindestens eine Therapie und 39 % mindestens drei verschiedene Therapien erhalten, bleibt die kumulative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten klinischer Manifestationen im Krankheitsverlauf hoch [11]. Im Detail setzen sich die verfügbaren Behandlungsoptionen, z. B. antimikrobielle Therapie und Prophylaxe, IRT, Immunsuppressiva, allogene HSZT sowie weitere Behandlungsoptionen, wie die Behandlung von Lymphomen, wie folgt zusammen (Abbildung 3-4):

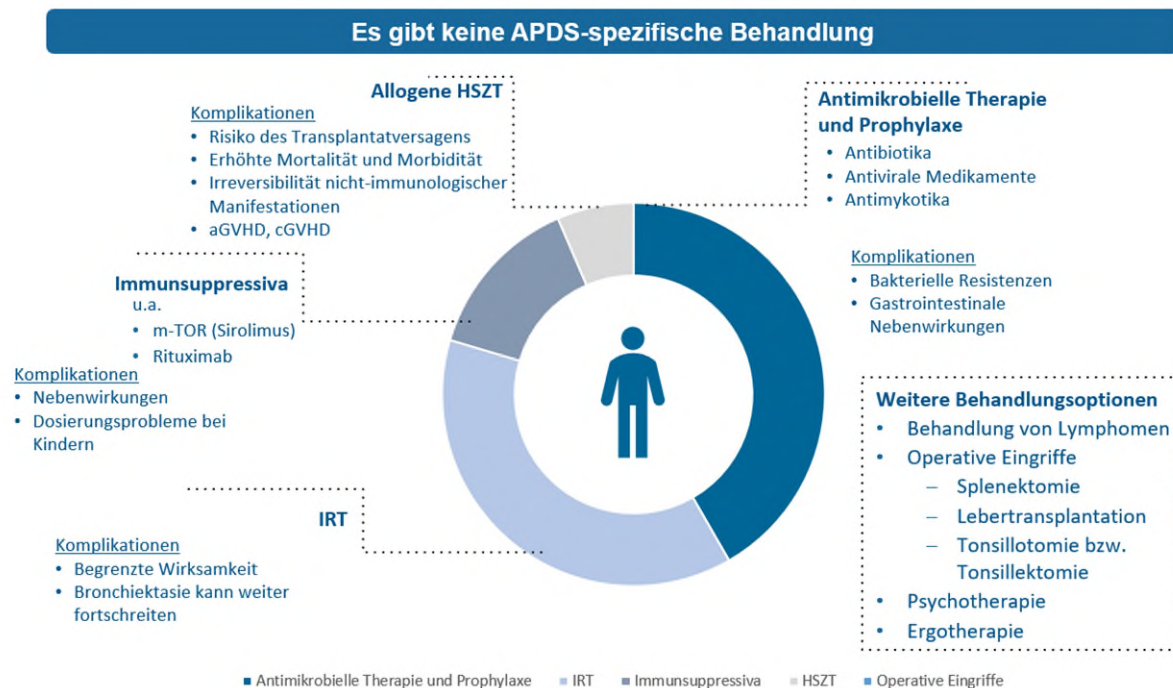


Abbildung 3-4: Beispielhafte Darstellung der derzeit zum Einsatz kommenden symptomatischen Behandlungsoptionen für APDS-Patienten

Modifiziert nach:[2; 12-14; 22; 30; 83-88].

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Antimikrobielle Therapie bedingt ein erhöhtes Risiko für Resistenzausbildung, einer Dysbiosis und Komplikationen

Eine umgehende Behandlung mit antibiotischen, antiviralen und antifungalen Medikamenten ist bei Infektionen von entscheidender Relevanz. Diese Therapieoption kommt bei etwa 61 – 79 % der APDS-Patienten zum Einsatz. Häufig wird eine antimikrobielle Prophylaxe mit einer IRT kombiniert, da der Einsatz einer intravenösen oder subkutanen IRT durch Ausgleich eines Antikörpermangels Infektionen verhindern kann [12; 13; 22; 83; 88]. Antibiotika können allerdings zahlreiche Nebenwirkungen hervorrufen, darunter gastrointestinale Komplikationen, wie Verdauungsprobleme (z. B. Dysbiose mit Durchfall). Darüber hinaus erhöht der übermäßige Einsatz von Antibiotika das Risiko antimikrobieller Resistenzen und mikrobiologischer Schäden in Form einer Dysbiosis. Infolgedessen können schwere Erkrankungen, erhöhte Sterblichkeitsraten und ein erhöhtes Risiko von Komplikationen und Krankenhauseinweisungen die Folge von antibiotikaresistenten Bakterien sein. Hinzu kommt, dass Durchbruchinfektionen im Falle von Antibiotikaresistenzen primär mit Reservesubstanzen behandelt werden müssen [87; 89; 90]. Auch bei der Behandlung mit antiviralen oder antifungalen Medikamenten sind verschiedene Nebenwirkungen zu erwarten. Häufig treten gastrointestinale Symptome, Kopfschmerzen, Schwindel, Fieber oder Hautreaktionen auf. Insbesondere bei längerfristiger oder hochdosierter Anwendung können – substanzspezifisch – relevante Organ- und Stoffwechselnebenwirkungen auftreten, etwa Leberfunktionsstörungen (v.a. unter systemischen Azol-Antimykotika und manchen antiviralen Regimen) oder metabolische Veränderungen wie Dyslipidämien und Lipodystrophie bei

bestimmten antiretroviralen Therapien; selten sind auch hormonelle Störungen bis hin zur Gynäkomastie beschrieben [91-93].

IRT als substitutive, aber unvollständige Behandlungsoption

Bei vielen APDS-Patienten wird der typische Antikörpermangel durch eine IRT behandelt (63 – 89 %), bei der polyvalentes IgG von gesunden Plasmaspendern verabreicht wird. Die Dosierung wird anhand einer Infektions-Anamnese des Patienten abgeleitet und an dessen Körpergewicht angepasst. Die Gabe erfolgt in der Regel ein Leben lang, kann aber in Abhängigkeit der Infektanfälligkeit des Patienten angepasst werden. Die IRT wird als mindestens drei- bis vierwöchentliche intravenöse oder etwa wöchentliche subkutane Infusion verabreicht und kann Infektionen verringern. Patienten mit einem vorhandenem pulmonalen Organschaden unterliegen außerdem einem höheren Bedarf an Immunglobulinen [5; 12; 13; 79; 83; 94]. Eine IRT ersetzt jedoch nur teilweise die Immunglobuline, die der Körper produzieren sollte, und stimuliert nicht das Immunsystem des Patienten, mehr Immunglobuline herzustellen. Darüber hinaus bietet eine IRT lediglich einen vorübergehenden und unvollständigen Schutz. Wiederholte Dosen sind in regelmäßigen Abständen erforderlich und eine IRT ist in der Regel ein Leben lang notwendig. Weiterhin adressiert eine IRT nicht die zugrundeliegende PI3Kδ-Überaktivierung und somit auch nicht die Aspekte der Immundysregulation wie Lymphoproliferation, Autoimmunität und Lymphome [30; 60; 88]. Zudem beeinflusst eine IRT nur das humorale Immunsystem, wohingegen die T-Zell-Immunität nicht gefördert wird und daher eine IRT beispielsweise keinen Effekt auf bestimmte virale Infektionen wie EBV und CMV hat. Sie verhindert außerdem keine weiteren Herpesvirusinfektionen, keine Magen-Darm-Infektionen und ist kaum bei Sinusitis oder Blepharitis (Augenentzündung) wirksam, da das für die Schleimhautimmunität erforderliche IgA nicht substituiert werden kann [30; 60; 88; 95]. Bei einigen Patienten wurde darüber hinaus beobachtet, dass eine IRT das Entwickeln einer Bronchiektasie nicht verhindern konnte [12; 22; 30; 88]. Weiterhin kann eine IRT verschiedene Nebenwirkungen wie Ausschläge, Fieber und Kopfschmerzen verursachen und im schlimmsten Fall sogar Niereninsuffizienz, Thrombosen oder Arrhythmien bedingen [96]. Eine IRT repräsentiert somit eine substitutive, aber keine vollständige Behandlungsoption, da diese nicht an der pathophysiologischen Grundlage der Erkrankung ansetzt. Hinzu kommt, dass die intravenöse Gabe immer einen Arztbesuch notwendig macht und dadurch zu einer zusätzlichen Belastung sowie einer Beeinträchtigung der Lebensqualität bei APDS-Patienten führt [97]. Trotz präventiver Maßnahmen bei der IgG-Gewinnung aus Spenderplasma besteht bei der Verwendung der IgG-Produkte ein grundsätzlich nicht auszuschließendes Infektionsrisiko [98].

Immunsuppressiva zur Behandlung der Lymphoproliferation mit potenziell negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität

Die Mehrheit der APDS-Patienten erhält immunsuppressive Behandlungen [13]. Dazu gehören Kortikosteroide, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus) und monoklonale Antikörper (z.B. Rituximab) [13; 14; 82]. In Bezug auf immunsuppressive Medikamente liegen die meisten Daten für die Behandlung mit dem mTOR-Inhibitor Sirolimus vor [82]. mTOR ist ein Signalmolekül, das im PI3Kδ/AKT/mTOR-Signalweg downstream von PI3Kδ liegt. mTOR-Inhibitoren wirken daher modulierend auf nachgeschaltete Effekte der PI3Kδ-Überaktivierung,

adressieren jedoch nicht direkt das ursächlich überaktive Enzym selbst. Die gesammelten Daten deuten darauf hin, dass Sirolimus den Schweregrad der gutartigen lymphoproliferativen Erkrankung bei APDS verringern können [12; 13]. Allerdings wurde ein weniger zufriedenstellendes Ansprechen der nicht-lymphoproliferativen Manifestationen dokumentiert, insbesondere bei Darmerkrankungen und Zytopenien, welche die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen können [13]. Besonders in Hinblick auf Gedeihstörungen erweisen sich durch Sirolimus zusätzlich verursachte gastrointestinale Komplikationen als kontraproduktiv [2; 13; 22]. Darüber hinaus wurde die Sirolimus-Behandlung mit weiteren unerwünschten Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Anorexie und Nierentoxizität) und somit mit einer Unterbrechung und Beendigung der Behandlung in Verbindung gebracht [12; 13; 86]. Außerdem besteht unter der Behandlung mit Sirolimus ein erhöhtes Langzeitrisiko einer Malignomentwicklung [13; 99].

Allogene HSZT mit hohen Risiken und begrenztem Erfolg

Die allogene HSZT ist eine potenziell heilende Behandlung für ein eingeschränktes Patientenkollektiv der APDS-Patienten [6; 14; 100; 101], wenn ein möglichst vollständiger Spenderchimärismus erreicht werden kann (d. h. das hämatopoetische System des Empfängers wird durch ein neues Spendersystem ersetzt) [102]. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass eine allogene HSZT zwar das Potenzial besitzt, die Häufigkeit von Infektionen oder den Schweregrad der Lymphoproliferation zu verringern, möglicherweise heilt sie dabei jedoch nicht die nicht-immunologischen APDS-Manifestationen, wie die das zentrale Nervensystem (ZNS) betreffenden, zu denen u. a. Entwicklungsverzögerungen zählen [12-14; 22; 25; 59; 101]. Derzeit werden bis zu 17 % der Patienten mit APDS mittels einer allogene HSZT behandelt [5; 23]. Jedoch ist der Einsatz einer allogene HSZT mit dem Risiko einer akuten Graft-versus-Host-Erkrankung (Graft-Versus-Host-Disease, GVHD), einer chronischen GVHD, einer akuten oder chronischen Transplantatabstoßung, sowie, einer unzureichenden Transplantatfunktion, weshalb diese Behandlungsoption in erster Linie bei schwerem APDS-Verlauf bzw. progredienten Endorganschäden trotz Behandlung mit IRT, Antiinfektiva und Immunsuppressiva erwogen wird [6; 14; 100; 101]. Neben dem bestehenden Risiko eines vollständigen Transplantatversagens können sich in Abhängigkeit des Erfolgs der allogene HSZT unterschiedliche Zwischenformen des hämatopoetischen Chimärismus entwickeln. Hierbei werden entweder nur ein Teil der Zellpopulationen des Spenders und/oder die Zellpopulationen werden nur für eine vorübergehende Zeit angenommen [102]. Darüber hinaus werden schwerwiegende Komplikationen und unerwünschte Ereignisse, eine hohe Mortalitätsrate sowie eine akute und langfristige Morbidität insbesondere mit dem Auftreten einer GVHD assoziiert. Hinzu kommt häufig ein Mangel an sofort geeigneten Spendern. Insgesamt sehen sich Ärzte, die eine allogene HSZT in Betracht ziehen, mit dem Dilemma konfrontiert, dass sie das erkrankungsbedingte Mortalitätsrisiko des Patienten gegenüber der behandlungsbedingten Morbidität und Mortalität einer allogene HSZT abwägen müssen [14]. Allerdings ist ein individueller Nutzen für eine allogene HSZT nicht quantifizierbar, da es an geeigneten Parametern mangelt, die zur Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs hinsichtlich Schweregrad oder individuellem Lymphomrisiko von Relevanz wären [103]. Beispielsweise geht aus einer systematischen Übersichtsarbeit hervor, dass eine akute oder chronische GVHD bei etwa 45 % der Patienten auftrat, die mit allogene HSZT behandelt

wurden [14]. An dieser Stelle ist insbesondere das Sterberisiko zwei Jahre nach der Transplantation mit etwa 14 % als hoch einzustufen, wohingegen das Transplantatversagensfreie Überleben bei nur etwa 68 % liegt [12-14; 22; 25; 59; 101]. Maccari *et al.* berichteten darüber hinaus, dass 5 von 29 APDS-Patienten (etwa 31 %) nach der allogene HSZT starben [5]. Neue Ergebnisse lassen zudem an der Gruppeneffektivität der allogene HSZT im Rahmen von APDS zweifeln. So ließen sich in der von Mahendran *et al.* durchgeführten Studie kaum Unterschiede des geschätzten Gesamtüberlebens von APDS-Patienten beobachten, wenn allogene HSZT zensiert wurde. Zudem zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten, die eine allogene HSZT erhalten hatten, und denen, die keine Transplantation erhalten hatten. Basierend auf den zum Zeitpunkt der Analyse verfügbaren Daten deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine allogene HSZT keinen klinisch bedeutsamen Überlebensvorteil für symptomatische APDS-Patienten bietet [28].

Nicht-pharmakologische Interventionen als weitere symptomorientierte Ergänzung mit erheblichen Einschränkungen

Es besteht die Möglichkeit, durch Tonsillotomie bzw. Tonsillektomie häufigen Mandelentzündungen und im Zuge einer Splenektomie autoimmunen Zytopenien entgegenzuwirken [12; 88]. Tonsillotomie bzw. Tonsillektomie bewirken jedoch nicht immer eine Verbesserung für den Patienten [22]. Eine Splenektomie birgt, insbesondere wegen der ohnehin gestörten humoralen Immunität, das lebensbedrohliche Risiko der Entwicklung eines Postsplenektomie-Syndroms (overwhelming post-splenectomy infection syndrome, OPSI). Bei dem variablen Immundefektsyndrom (common variable immunodeficiency, CVID) wird deshalb von der Durchführung einer Splenektomie abgeraten [104]. Da beide Maßnahmen mit einer weiteren Beeinträchtigung der immunologischen Funktion assoziiert sind, werden sie in der klinischen Praxis zunehmend kritisch bewertet.

Weiterhin können unterstützende Behandlungen zur Entlastung des Patienten wie Maskenbeatmung mit kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (continuous positive airway pressure, CPAP) im Falle einer mediastinalen oder bronchialen Obstruktion durch Lymphoproliferation durchgeführt werden. Zum Bestandteil des multidisziplinären und multiprofessionellen Versorgungsprogramms bei Bronchiektasien werden darüber hinaus im Bereich des nicht-pharmakologischen Managements verschiedene Maßnahmen wie eine physikalische Therapie, eine pulmonale Rehabilitation [105] und eine Sauerstofftherapie hinzugezählt [51].

In Falle einer fortgeschrittenen Lebererkrankung kann zudem auf die Möglichkeit einer Lebertransplantation zurückgegriffen werden, insbesondere wenn die zur Verfügung stehenden Therapien nicht ausreichen. Die damit verbundenen Risiken umfassen schwere Infektionen durch Immunsuppression, GVHD und frühe Krankheitsrezidive, die zu einer schlechten Prognose führen können. Zudem können Komplikationen wie Aspergillose oder Sinusoidales Obstruktionssyndrom auftreten, welche die Mortalität erheblich erhöhen [106].

Leniolisib als kausale Therapieoption für eine bisher unzureichend versorgte APDS-Patientenpopulation

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). Die klinische Heterogenität des APDS erfordert eine individualisierte Behandlung [13; 14; 29; 80; 82]. Die symptomatische Therapie; typischerweise eine Kombination aus prophylaktischen Antibiotika, IRT und immunsuppressiven Wirkstoffen; bietet nur vorübergehende Linderung und ist häufig mit Nebenwirkungen verbunden. Dabei erhalten 70 – 80 % der Patienten sowohl IRT als auch Antibiotika regelmäßig oder bei akuten Infektionen [2; 11; 13; 14; 22; 77]. Die kumulative Krankheitslast sowie das langfristig erhöhte Lymphomrisiko machen eine an der Pathophysiologie ansetzende Therapie zwingend erforderlich [5; 44; 52].

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 und mit einem Gewicht ab 45 kg.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

APDS ist ein seltener, schwerer und komplexer IEI mit hoher Morbidität und Mortalität. Die progressive, kumulative und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung geht mit wiederkehrenden sinopulmonalen Infektionen, Lymphoproliferation (Lymphadenopathie, Spleno- und/oder Hepatomegalie), autoimmun/autoinflammatorischen Komplikationen und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Endorganschäden (wie Bronchiektasen und

Hörverlust) sowie der Entwicklung maligner Lymphome einher [5; 12; 14; 21; 22; 25]. Neben der erheblichen physischen Belastung ist APDS aufgrund häufiger Arztbesuche, Krankenhausaufenthalte, interventioneller Prozeduren sowie einer Polypharmazie zur Symptomlinderung mit einer verminderten Lebensqualität assoziiert [13; 107], die mit Ängsten, Stress und dem Risiko einer Depression in Zusammenhang steht. Diese psychische Belastung wird durch das Wissen um das erhöhte Risiko, eine maligne Erkrankung auszubilden, verstärkt. Zusätzlich tragen auch soziale Aspekte wie das Versäumen von Schule, Arbeit und täglichen Aktivitäten zu einer Belastung der Patienten bei [12; 22; 108-111]. Außerdem besteht die Gefahr, dass APDS ursächlich für Entwicklungsstörungen bzw. eine Leistungsminderung ist. Somit ist neben einer gezielten Diagnostik der Erkrankung, eine präventive oder rechtzeitige, präzise und/oder kurative therapeutische Intervention bei APDS-Patienten dringend notwendig, um die Entwicklung irreversibler, schwerer und tödlicher Komplikationen zu verhindern [12; 13; 21; 44; 52].

Unzureichende Behandlungsansätze durch Symptomlinderung statt kausaler Therapie

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 [5; 12; 13; 112]. Der bisherige therapeutische Ansatz bei APDS umfasst die unter Abschnitt 3.2.1 ausführlich erläuterten oft parallellaufenden Behandlungsoptionen wie die antimikrobielle Therapie und Prophylaxe, IRT, Immunsuppressiva (u. a. mTOR-Inhibitoren, z. B. Sirolimus) sowie die allogenen HSZT [13; 14; 80; 82]. Mit Ausnahme der allogenen HSZT adressieren diese Therapieoptionen nicht die zugrundeliegende PI3Kδ-Überaktivierung, sondern wirken entweder substitutiv, symptomlindernd oder, im Falle der mTOR-Inhibitoren, modulierend auf nachgeschaltete Signalwege. Die überwiegend symptomorientierten Behandlungsoptionen verschaffen den APDS-Patienten zwar eine vorübergehende Linderung, sie behandeln jedoch nur einzelne Symptome und können irreversible Schäden durch Krankheitsmanifestationen des APDS nicht gänzlich verhindern. Zudem sind sie häufig mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden [2; 13; 22; 77]. So können prophylaktische Antibiotika und IRT bakterielle Infektionen reduzieren, sie haben aber wenig Einfluss auf Herpesvirusinfektionen, Lymphoproliferation oder maligne Lymphome und Autoimmunerkrankungen [12; 13; 83; 100]. Außerdem begünstigt die langfristige Antibiotikagabe nicht nur die Entstehung bakterieller Resistenzen, sondern kann auch zu einer gastrointestinalen Dysbiose mit den entsprechenden Komplikationen führen. Immunsuppressive Behandlungen, wie die mit dem mTOR-Inhibitor Sirolimus, sind ebenfalls mit Nebenwirkungen assoziiert, die schwerwiegend sein können. Die Behandlung mit Sirolimus weist ein weniger zufriedenstellendes Ansprechen der nicht-lymphoproliferativen Manifestationen auf, insbesondere bei Darmerkrankungen und autoimmunen Zytopenien, welche die Lebensqualität der Patienten weiter negativ beeinflussen können [13]. Zudem erweisen sich durch Sirolimus verursachte gastrointestinale Komplikationen besonders in Hinblick auf Gedeihstörungen als kontraproduktiv [2; 13; 22]. Auch besteht unter der Behandlung mit Sirolimus das Langzeitrisiko einer Malignomentwicklung [13; 99]. Weitere unerwünschte Ereignisse betreffen u. a. die Erhöhung des Serumkreatinins bei höheren Dosen, Neutropenie und Stomatitis [86]. Neben der Gabe von symptomorientierten und modulierenden

Therapieoptionen besteht die Möglichkeit einer allogenen HSZT zur Behandlung des APDS. Allerdings wird die Durchführung nur in schwerwiegenden Fällen in Erwägung gezogen, da die Anwendung mit einem hohen Mortalitäts- sowie Morbiditätsrisiko (z. B. GVHD) verbunden ist. Zudem wird der Einsatz einer allogenen HSZT bei APDS durch Transplantatabstoßung sowie ein hohes Risiko eines Transplantatversagens erschwert [8; 12-14; 22; 25; 100; 101; 113; 114]. 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 [13; 29; 31].

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 [2; 5; 13; 14; 80; 82; 114]. Vor diesem Hintergrund bestand die Notwendigkeit an einer kausalen, zielgerichteten und an der Pathophysiologie orientierten Therapieoption, die direkt an der PI3K δ -Überaktivierung ansetzt [114].

Leniolisib schließt als erste kausale und nachhaltige Therapieoption für APDS eine Versorgungslücke

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 [13]. 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 [115]. Leniolisib ist ein oral bioverfügbarer, niedermolekularer, selektiver PI3K δ -Inhibitor und stellt die erste kausale, APDS-spezifische Behandlungsmöglichkeit dar [114; 115].

Leniolisib hat als kausale Therapie für APDS vielversprechende Ergebnisse erzielt und bietet einen Ansatz der Präzisionsmedizin, der direkt auf die zugrunde liegende Pathophysiologie der Erkrankung ausgerichtet ist [41; 53; 116]. Die Wirksamkeit von Leniolisib erstreckt sich dabei über verschiedene genetische Varianten [117]. In verschiedenen Studien zeigten sich signifikante Verbesserungen bei Immunzellsubtypen, einschließlich einer Zunahme von naiven B-Zellen und transitionalen B-Zellen sowie einer Verringerung der Größe von Lymphknoten und Milz. Die Reduktion der Lymphoproliferation stellt dabei einen zentralen Wirkmechanismus dar. Dies führte zu einer Normalisierung der Immunfehlregulation und einer Verbesserung der Zytopenien. Zusätzlich wurde ein signifikanter Rückgang der Serum-IgM-Werte beobachtet, wodurch der erhöhte IgM-Spiegel in den physiologischen Normalbereich

zurückkehrte, was auf einen direkten Zusammenhang zwischen PI3Kδ-Überaktivierung und IgM-Fehlregulation hinweist. Die Patienten berichteten von einer verbesserten körperlichen Funktion und einer reduzierten Müdigkeit, was zu einem gesteigerten Wohlbefinden und einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität führte [8; 116; 118; 119].

Diese Ergebnisse wurden im Rahmen einer Langzeitbeobachtung bestätigt, wobei klinische Vorteile wie die Reduktion der Infektionsraten und die Normalisierung von Immunmarkern beobachtet wurden und die grundlegende Funktion von Leniolisib – die Rekonstitution des Immunsystems, verdeutlichen. Dadurch war es möglich, dass die Patienten die Dosierung und Einnahme von IRT und Antibiotika reduzieren konnten. Die Auswirkungen zeigten sich darüber hinaus auch in einem Rückgang der Inzidenz und Prävalenz von Bronchiektasen und chronischem Husten [116; 120]. Der langfristige positive Effekt von Leniolisib wird zudem in verschiedenen Konsenspapieren und Expertenstatements zur Diagnostik und Behandlung von APDS hervorgehoben. Die Therapie wird als vielversprechender, kausaler Ansatz mit hohem Potenzial zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten sowie zur Reduktion der Behandlungskosten im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie eingestuft [9; 79; 121; 122].

Leniolisib stellt damit als erste kausale Behandlungsoption die eingeschränkte Immunkompetenz bei APDS-Patienten gezielt wieder her und reduziert unmittelbar die Krankheits- bzw. Symptomlast [53]. Leniolisib zeigt eine krankheitsmodifizierende Wirkung, insbesondere im Langzeitverlauf, und trägt dadurch zur Reduktion potenzieller Folgeschäden bei. Im Gegensatz zu den bisherigen symptomorientierten und modulierenden Therapieoptionen setzt das Wirkprinzip von Leniolisib direkt an der Pathophysiologie an, indem es die genetisch bedingte Überaktivierung des Enzyms PI3Kδ auf ein physiologisches Niveau normalisiert und somit die bestehende Dysregulation des Immunsystems korrigiert. 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das Anwendungsgebiet von Leniolisib umfasst Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg. mit APDS [123]. APDS ist eine sehr seltene Erkrankung, die erstmals im Jahr 2013 beschrieben wurde [1]. Aufgrund der Seltenheit und der noch nicht lange zurückliegenden Erstbeschreibung der Erkrankung besteht ein Mangel an verlässlichen epidemiologischen Daten.

Zur Herleitung der APDS-Prävalenz in Deutschland wurde zunächst eine Handsuche und im Anschluss eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Darüber hinaus wurde das APDS-Register der Europäischen Gesellschaft für Immundefekte (European Society for Immunodeficiencies, ESID) um Auskunft über die aktuell eingetragene Anzahl an APDS-Patienten gebeten. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Handsuche und systematische Literaturrecherche

Zur Herleitung der Prävalenz von APDS in Deutschland wurde zunächst eine Handsuche nach relevanter Literatur durchgeführt, welche im Anschluss am 21.05.2026 durch eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE via PubMed erweitert wurde (siehe auch Abschnitt 3.2.6 für Details der systematischen Literaturrecherche). Insgesamt wurden 11 relevante Publikationen identifiziert (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Übersicht der identifizierten relevanten Studien zu Patientenzahlen von APDS

Autor(en) (Jahr)	Land/Region	Erhebungs- zeitraum	Datenbasis	Erkrankungsfälle	Prävalenz (pro 100 000)
Elkaim <i>et al.</i> (2016) [22]	International	Keine Angabe	Patientenakten	<u>APDS2:</u> 36 Patienten	Keine Angabe
Coulter <i>et al.</i> (2017) [12]	International	Keine Angabe	Patientenakten	<u>APDS1:</u> 53 Patienten	Keine Angabe
Maccari <i>et al.</i> (2018) [13]	International	2015 – 2017	APDS-Register (ESID)	<u>APDS:</u> 77 Patienten	Keine Angabe
El-Helou <i>et al.</i> (2019) [124]	Deutschland	2012 – 2017	PID-NET-Register	<u>APDS:</u> 3 Patienten	Keine Angabe
Dimitrova <i>et al.</i> (2022) [101]	International	Keine Angabe	Survey mit IEI-Ärzte (Zentren identifiziert über APDS-Register (ESID) und EBMT Inborn Errors Working Party)	<u>APDS:</u> <u>57 Patienten</u> <u>(HSZT-Kohorte)</u>	Keine Angabe
Maccari <i>et al.</i> (2023) [5]	International	2015 – 2022	APDS-Register (ESID)	<u>APDS:</u> 170 Patienten	Keine Angabe
Vanselow <i>et al.</i> (2023) [125]	Deutschland	Keine Angabe	Survey mit 15 IEI- Experten	<u>APDS:</u> 28 Patienten	Keine Angabe
Neth <i>et al.</i> (2025) [79]	Spanien	2023	Survey mit 33 IEI- Experten	<u>APDS:</u> <u>35 Patienten</u>	0,072

Autor(en) (Jahr)	Land/Region	Erhebungs- zeitraum	Datenbasis	Erkrankungsfälle	Prävalenz (pro 100 000)
Esposito <i>et al.</i> (2025) [126]	International	2015 – 2025	APDS-Register (ESID)	<u>APDS:</u> <u>235 Patienten</u>	Keine Angabe
Wolf <i>et al.</i> (2026) [127]	Deutschland, Österreich, Schweiz	Keine Angabe	Survey mit 4 IEI- Experten und 6 Patienten/Angehörigen	<u>APDS:</u> <u>6 Patienten</u>	Keine Angabe
Maccari <i>et al.</i> (2026) [11]	International	2015 – 2025	APDS-Register (ESID)	<u>APDS:</u> <u>249 Patienten</u>	Keine Angabe
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Elkaim *et al.* (2016) identifizierten anhand von Patientenakten international 36 Patienten mit APDS2. Unter den identifizierten Patienten waren 15 männliche Patienten (41,7 %). Die 36 Patienten stammten aus 31 nicht miteinander verwandten Familien. Noch lebende Patienten (n = 31) hatten ein durchschnittliches Alter von 18 Jahren (3 – 56 Jahre) [22].

Coulter *et al.* (2017) identifizierten anhand von Patientenakten international 53 Patienten mit APDS1. Unter den identifizierten Patienten waren 34 männliche Patienten (64,2 %) und 42 Patienten europäischer Herkunft (79,2 %). Noch lebende Patienten (n = 48) waren im Durchschnitt 17,2 Jahre alt (< 1 – 65 Jahre) [12].

Maccari *et al.* (2018) berichten Ergebnisse des internationalen APDS-Registers der ESID. Bis Dezember 2017 wurden insgesamt 77 Patienten mit APDS erfasst. Die zum Zeitpunkt der Bewertung noch lebenden Patienten (n = 65) hatten ein durchschnittliches Alter von 17,9 Jahren (3 – 47 Jahre) [13].

El-Helou *et al.* (2019) berichten Ergebnisse des deutschen PID-NET-Registers. Dieses wurde 2009 zur Erfassung von Daten zu Epidemiologie, Diagnose und Behandlung von IEI in Deutschland gegründet. Inzwischen wird das Register im Rahmen des internationalen APDS-Registers der ESID fortgeführt. Von 2012 – 2017 wurden im PID-NET-Register klinische und diagnostische Daten von 2 453 Patienten aus 36 deutschen IEI-Zentren erfasst. Die Patientenpopulation umfasste drei Patienten mit APDS [124].

Dimitrova *et al.* (2022) führten eine internationale retrospektive Studie zu Ergebnissen der allogenen HSZT bei APDS-Patienten durch. Zur Identifikation der teilnehmenden Zentren wurden das ESID-APDS-Register und die EBMT Inborn Errors Working Party abgefragt. Die Datenerhebung erfolgte über standardisierte Surveys, die von den behandelnden Ärzten für jeden Patienten ausgefüllt wurden. Insgesamt wurden 57 pädiatrische und erwachsene Patienten mit APDS eingeschlossen. Unter den Patienten waren 35 männlich (61 %) [101].

Maccari *et al.* (2023) berichten aktualisierte Ergebnisse des internationalen ESID-APDS-Registers. Bis November 2022 wurden insgesamt 170 Patienten erfasst, von denen 156 Patienten noch am Leben waren [5].

Vanselow *et al.* (2023) berichten die Ergebnisse eines Surveys, an dem 15 IEI-Experten aus immunologischen Zentren und Kliniken Deutschlands teilnahmen. Die Experten betreuten insgesamt 28 APDS-Patienten. Von den 15 teilnehmenden Experten gaben neun Experten an, dass ihre Patienten im Register gemeldet sind [125].

Neth *et al.* (2025) berichten die Ergebnisse eines Surveys, an dem 33 IEI-Experten aus immunologischen Referenzzentren und Kliniken Spanien teilnahmen. Die Experten betreuten insgesamt 35 APDS-Patienten. Zur Vermeidung von Doppelzählungen wurde pro Krankenhaus die höchste gemeldete Fallzahl berücksichtigt. Vorrangig wurden dabei die Angaben der Pädiatrie herangezogen. In Fällen, in denen keine Daten von pädiatrischen Experten vorlagen, wurden die Angaben der Experten bezüglich erwachsener Patienten verwendet. Die Berechnung der Prävalenz erfolgte unter Berücksichtigung der spanischen Bevölkerungszahl von 48.446.594 (Stand November 2023) und wird auf 0,722 Fälle pro Million Einwohner geschätzt [79].

Esposto *et al.* (2025) berichten eine Fallserie zu ovariellen Malignomen bei weiblichen APDS-Patientinnen aus dem europäischen ESID-APDS-Register sowie aus der Literatur. Zum Datenstand 08.01.2025 waren im ESID-Register insgesamt 235 lebende APDS-Patienten erfasst (125 Männer, 110 Frauen). Bei 5 von 110 Patientinnen wurden ovarielle Neoplasien dokumentiert [126].

Wolf *et al.* (2026) berichten die Ergebnisse einer qualitativen Fallstudie zur diagnostischen Odyssee von APDS-Patienten in Österreich, Deutschland und der Schweiz. An der Studie nahmen sechs Patienten bzw. Angehörige (drei erwachsene Patienten, drei Erziehungsberechtigte von Kindern mit APDS) sowie vier klinische Immunologen teil. Die Teilnehmer stammten aus Österreich (1 Patient) und Deutschland (5 Patienten); trotz Rekrutierungsbemühungen konnten keine Patienten aus der Schweiz eingeschlossen werden. Die befragten Ärzte betreuten jeweils zwischen einem und sieben APDS-Patienten [127].

Maccari *et al.* (2026) berichten erneut aktualisierte Ergebnisse des internationalen ESID-APDS-Registers. Bis April 2025 wurden insgesamt 249 Patienten erfasst [11].

Die in der systematischen Literaturrecherche identifizierten relevanten Studien berichten fast ausschließlich Fallzahlen von APDS. Darüber hinaus weisen die Publikationen weitere Limitationen auf, welche deren Eignung zur Herleitung von Patientenzahlen einschränken. Bei Publikationen, die nur wenige Jahre nach der Erstbeschreibung von APDS im Jahr 2013 veröffentlicht wurden, muss von einer hohen Untererfassung der Patienten ausgegangen werden. Das trifft insbesondere auf Elkaim *et al.* (2016), Coulter *et al.* (2017), Maccari *et al.* (2018) und El-Helou *et al.* (2019) zu [12; 13; 22; 124]. Bei Elkaim *et al.* (2016) und Coulter *et al.* (2017), bleibt zudem die genaue Herkunft der zugrundeliegenden Daten unklar. Darüber hinaus werden in beiden Publikationen nur jeweils ein APDS-Subtyp berichtet und keine spezifischen Angaben für Deutschland bereitgestellt [12; 22]. Dimitrova *et al.* (2022) fokussieren ausschließlich auf APDS-Patienten, die eine allogene HSZT erhalten haben, und stellen somit eine hochselektierte Subpopulation dar, die nicht repräsentativ für die Gesamtheit der APDS-Patienten ist. Zudem wurden keine länderspezifischen Fallzahlen berichtet [101]. Maccari *et al.*

(2018), Maccari *et al.* (2023), Esposto *et al.* (2025) und Maccari *et al.* (2026) berichten Ergebnisse des APDS-Registers der ESID, stellen jedoch keine länderspezifischen Fallzahlen dar [5; 13; 126]. An dem Survey von Vanselow *et al.* (2023) haben ausschließlich 15/40 potenziell relevanten Kliniken teilgenommen. Zudem ist bei dieser Methodik eine Doppelerfassung von Patienten möglich [125]. Der Survey von Neth *et al.* (2025) folgt einer ähnlichen Methodik und berechnet im letzten Schritt eine Prävalenz basierend auf den Angaben der teilnehmenden Experten. Allerdings war die Auswahl der kontaktierten Experten begrenzt, da nicht alle potenziellen Kliniken und Zentren in Spanien einbezogen wurden, und nicht alle eingeladenen Experten an der Befragung teilnahmen. Diese Einschränkungen könnten die Generalisierbarkeit der Ergebnisse beeinflussen und werfen zudem Fragen zur Übertragbarkeit auf die deutschen Patientenzahlen auf [79]. Wolf *et al.* (2026) führten eine qualitative Fallstudie mit lediglich sechs Patienten bzw. Angehörigen und vier Ärzten durch, wobei der Fokus auf der Untersuchung diagnostischer und therapeutischer Herausforderungen lag und nicht auf der systematischen Erfassung von Patientenzahlen. Die befragten Ärzte betreuten jeweils zwischen einem und sieben APDS-Patienten, jedoch wurde keine aggregierte Gesamtzahl berichtet [127]. Eine Herleitung der APDS-Prävalenz basierend auf den identifizierten Publikationen ist somit nicht zufriedenstellend möglich.

APDS-Register der ESID

Aufgrund der limitierten Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche bezieht sich die Herleitung der APDS-Prävalenz auf Angaben des APDS-Registers.

Die ESID ist eine gemeinnützige Organisation, welche das Ziel verfolgt, das Wissen im Bereich von IEI zu verbessern. Zu diesem Zweck wurde auch das ESID-Register gegründet. Das ESID-Register wird vom Universitätsklinikum Freiburg betreut und sammelt Daten von IEI-Patienten in Europa (derzeit 33 Länder) und stellt diese zu Forschungszwecken zur Verfügung. In Deutschland sind insgesamt 44 Kliniken an der Übermittlung von Patientendaten beteiligt. APDS-Register ist Teil des ESID-Registers. Im September 2015 wurde der erste Patient in APDS-Register aufgenommen [5].

Herleitung der Prävalenz-Untergrenze

Gemäß der persönlichen Mitteilung der Studienkordinatorin des APDS-Registers Dr. Maccari waren im Mai 2026 insgesamt 30 Patienten aus Deutschland registriert. Dieser Wert wurde zur Herleitung der Untergrenze der APDS-Prävalenz in Deutschland herangezogen. Basierend auf den Bevölkerungszahlen für Deutschland (Stand: 2025) ergibt sich für die Untergrenze eine APDS-Prävalenz von 0,036/100 000 Personen.

Herleitung der Prävalenz-Obergrenze

Das APDS-Register enthält Daten von APDS-Patienten aus insgesamt 21 Ländern, wobei Iran in dieser Herleitung nicht mit aufgenommen wird. Die pro Land gemeldete Anzahl an APDS-Patienten liegt zwischen eins (Bosnien und Herzegowina, Ungarn) und 73 (Frankreich). Basierend auf den jeweiligen Bevölkerungszahlen der Länder (Stand: 2025) ergibt sich eine minimale APDS-Prävalenz von 0,010/100 000 Personen (Polen, Ungarn) und eine maximale APDS-Prävalenz von 0,112/100 000 Personen (Frankreich) (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: APDS-Patienten in Europa basierend auf Angaben des Registers der ESID

Land	Bevölkerungsgröße (2025) [128]	APDS-Patienten im ESID-Register (21.05.2026) [129] ¹	Prävalenz pro 100.000
Belgien	11.744.520	2	0,017
Bosnien und Herzegowina	3.181.556	1	0,031
Deutschland	83.199.069	30	0,036
Frankreich	65.003.383	73	0,112
Griechenland	10.263.298	2	0,019
Italien	58.518.843	22	0,038
Niederlande	17.722.333	4	0,023
Polen	39.616.730	4	0,010
Russland	143.494.210	23	0,016
Schweden	10.733.867	3	0,028
Schweiz	8.904.610	6	0,067
Slowakei	5.635.034	2	0,035
Spanien	47.420.024	6	0,013
Tschechien	10.509.965	7	0,067
Türkei	86.696.476	11	0,013
Ukraine	38.759.076	2	0,005
Ungarn	9.870.870	1	0,010
Vereinigtes Königreich	68.180.606	45	0,066
Weißrussland	9.412.539	5	0,053
Dänemark	5.968.467	2	0,034
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. 1: Persönliche Mitteilung der Studienkoordinatorin des APDS-Registers Dr. Maccari Mai 2026 zu registrierten Patienten in Deutschland			

In Frankreich besteht ein hohes Bewusstsein für die Relevanz von Patientendaten für die Forschung und Weiterentwicklung von Diagnose und Therapie seltener Erkrankungen. So müssen im Rahmen des nationalen Plans für seltene Erkrankungen (*Plan National Maladies Rares*) alle Patienten, die in einem Fachzentrum für seltene Erkrankungen behandelt werden, an die nationale Datenbank für seltene Erkrankungen gemeldet werden (*Banque Nationale de Données Maladies Rares*). Es wird daher davon ausgegangen, dass die Fallzahlen aus Frankreich nahezu einer Vollerfassung aller diagnostizierten APDS-Patienten entsprechen.

Vor diesem Hintergrund und in Ermangelung verlässlicher Daten wird die APDS-Prävalenz von Frankreich als Obergrenze angesetzt. Dies ist analog zu der Einschätzung von Dr. Maccari, welche im Vergleich zu den registrierten Fällen von einer höheren Anzahl an APDS-Patienten

in Deutschland ausgeht. Dennoch bestehen bei diesem Vorgehen Unsicherheiten, insbesondere auch was den Anteil (noch) nicht diagnostizierter APDS-Patienten in Deutschland angeht.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Leniolisib	30 – 94	27 – 85
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Für die Zielpopulation von Leniolisib in Deutschland ergibt sich basierend auf einer Prävalenz-Untergrenze von 0,036/100 000 Personen und einer Prävalenz-Obergrenze von 0,112/100 000 Personen eine Anzahl zwischen 30 – 94 Patienten. Im Jahr 2025 gab es 74 512 362 Mitglieder in der GKV, was einem Anteil von 89,56 % in der Bevölkerung entspricht. Somit sind zwischen 27 – 85 GKV-Patienten in der Zielpopulation zu erwarten

(siehe Tabelle 3-5). Aufgrund des für eine genetische Erkrankung relativ hohen Alters bei Diagnosestellung wird keine Einschränkung bezüglich des Alters und Gewichts vorgenommen.

Tabelle 3-5: Herleitung der Zielpopulation von Leniolisib

APDS-Prävalenz Bezugsjahr: 2025			
Gesamtbevölkerung in Deutschland (N) [128]		83 199 069	
GKV-Versicherte in Deutschland (N) [130]		74 512 362	
		Untergrenze	Obergrenze
APDS-Prävalenz (pro 100.000 Personen) [129]		0,036	0,112
APDS-Patienten in Deutschland (N)		30	94
Patienten im Anwendungsgebiet in GKV (N)	89,56 %	27	85
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Die Berechnungen sind der beigegefügteten Excel-Tabelle zu entnehmen [131].

Es liegen keine vergleichbaren Beschlüsse im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Daher ist die Einordnung der Patientenzahlen nicht möglich.

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

Auf Basis der Ergebnisse und vor dem Hintergrund, dass es sich beim APDS um eine genetische Erkrankung handelt, sind signifikante Veränderungen der epidemiologischen Kennzahlen und damit der Anzahl der GKV-Patienten in den nächsten fünf Jahren nicht zu erwarten. In Zukunft könnte die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und der Einsatz genetischer Diagnostik Veränderungen in der absoluten Zahl der diagnostizierten Erkrankten und Neuerkrankten bedingen. Dazu lassen sich jedoch zum jetzigen Zeitpunkt keine validen Vorhersagen treffen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Leniolisib	Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg mit APDS	Beträchtlich	27 – 85
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Herleitung siehe Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4), da alle Patienten der Zielpopulation von einer Behandlung mit Leniolisib profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

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

Für die Identifikation relevanter Quellen für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurde eine Handsuche auf den gängigen Suchportalen (u. a. MEDLINE via PubMed) durchgeführt. Anhand der Schnellball-Methode wurden weitere relevante Quellen identifiziert.

Zur Herleitung der APDS-Prävalenz in Deutschland wurde am 21.05.2026 zudem eine systematische Literaturrecherche in der Literaturdatenbank MEDLINE via PubMed durchgeführt (siehe Tabelle 3-7). Es wurden alle Studien eingeschlossen, die populationsbezogene Daten zur Prävalenz von APDS berichten, unabhängig von der eigentlichen Fragestellung der Studie. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurden auch Studien eingeschlossen, die systematisch erhobene Fallzahlen von APDS berichten.

Tabelle 3-7: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur APDS-Prävalenz

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	21.05.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Keine Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Activated PI3K-delta Syndrome" [Supplementary Concept]	110
#2	APDS[tiab] AND syndrom*[tiab]	260
#3	activated[tiab] AND (PI3K[tiab] OR (phosphoinositide[tiab] AND "3-kinase"[tiab]) OR "Class I Phosphatidylinositol 3-Kinases"[Mesh]) AND delta[tiab]	380
#4	(p110[tiab] AND delta[tiab] AND activating[tiab] AND mutation[tiab] AND causing[tiab] AND senescent[tiab] AND "T cells"[tiab] AND lymphadenopathy[tiab] AND immunodeficiency[tiab]) OR PASLI[tiab]	25
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	525
#6	german*	4.018.654
#7	Epidemiology[Mesh] OR epidemiolog*[tiab] OR prevalen*[tiab] OR inciden*[tiab] OR regist*[tiab] OR cohort-stud*[tiab] OR (population-based[tiab] OR (population[tiab] AND based[tiab]))	3.995.938
#8	#6 AND #7	357.469
#9	#5 AND #8	15

Die systematische Literaturrecherche lieferte insgesamt 15 Treffer. Beim Titel-/Abstract-Screening wurden 2 Studien und beim anschließenden Volltextscreening wurden 4 Studien ausgeschlossen. Insgesamt wurden 9 Studien in der systematischen Literaturrecherche eingeschlossen sowie 2 weitere Studien, die per Handsuche identifiziert wurden. Somit ergeben sich 11 eingeschlossenen Studie (siehe Abbildung 3-5).

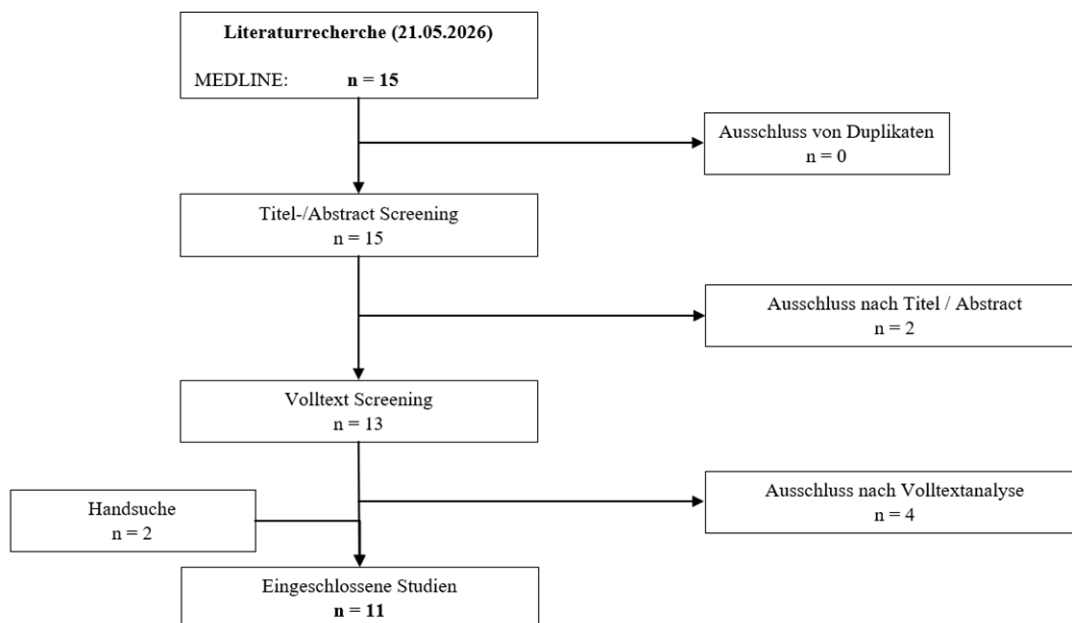


Abbildung 3-5: Flowchart Literaturrecherche

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

- Angulo, I., Vadas, O., Garçon, F., Banham-Hall, E., Plagnol, V., Leahy, T. R., Baxendale, H., Coulter, T., Curtis, J., Wu, C., Blake-Palmer, K., Perisic, O., Smyth, D., Maes, M., Fiddler, C., Juss, J., Cilliers, D., Markelj, G., Chandra, A., Farmer, G., Kielkowska, A., Clark, J., Kracker, S., Debré, M., Picard, C., Peller, I., Jabado, N., Morris, J. A., Barcenas-Morales, G., Fischer, A., Stephens, L., Hawkins, P., Barrett, J. C., Abinun, M., Clatworthy, M., Durandy, A., Doffinger, R., Chilvers, E. R., Cant, A. J., Kumararatne, D., Okkenhaug, K., Williams, R. L., Condliffe, A. & Nejentsev, S. 2013. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science (New York, N.Y.)*, 342, 866–71.
- Vanselow, S., Wahn, V. & Schuetz, C. 2023. Activated PI3K δ syndrome - reviewing challenges in diagnosis and treatment. *Front Immunol*, 14, 1208567.

3. Picard, C., Bobby Gaspar, H., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Casanova, J. L., Chatila, T., Crow, Y. J., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A., Franco, J. L., Holland, S. M., Klein, C., Morio, T., Ochs, H. D., Oksenhendler, E., Puck, J., Tang, M. L. K., Tangye, S. G., Torgerson, T. R. & Sullivan, K. E. 2018. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*, 38, 96–128.
4. Lougaris, V., Cancrini, C., Rivalta, B., Castagnoli, R., Giardino, G., Volpi, S., Leonardi, L., La Torre, F., Federici, S., Corrente, S., Cinicola, B. L., Soresina, A., Marseglia, G. L. & Cardinale, F. 2022. Activated phosphoinositide 3-dinase delta syndrome (APDS): An update. *Pediatric Allergy and Immunology*, 33, 69–72.
5. Maccari, M. E., Wolkewitz, M., Schwab, C., Lorenzini, T., Leiding, J. W., Aladjdi, N., Abolhassani, H., Abou-Chahla, W., Aiuti, A., Azarnoush, S., Baris, S., Barlogis, V., Barzaghi, F., Baumann, U., Bloomfield, M., Bohynikova, N., Bodet, D., Boutboul, D., Buccioli, G., Buckland, M. S., Burns, S. O., Cancrini, C., Cathébras, P., Cavazzana, M., Cheminant, M., Chinello, M., Ciznar, P., Coulter, T. I., D'Aveni, M., Ekwall, O., Eric, Z., Eren, E., Fasth, A., Frange, P., Fournier, B., Garcia-Prat, M., Gardembas, M., Geier, C., Ghosh, S., Goda, V., Hammarström, L., Hauck, F., Heeg, M., Heropolitanska-Pliszka, E., Hilfanova, A., Jolles, S., Karakoc-Aydiner, E., Kindle, G. R., Kiykim, A., Klemann, C., Koletsi, P., Koltan, S., Kondratenko, I., Körholz, J., Krüger, R., Jeziorski, E., Levy, R., Le Guenno, G., Lefevre, G., Lougaris, V., Marzollo, A., Mahlaoui, N., Malphettes, M., Meinhardt, A., Merlin, E., Meyts, I., Milota, T., Moreira, F., Moshous, D., Mukhina, A., Neth, O., Neubert, J., Neven, B., Nieters, A., Nove-Josserand, R., Oksenhendler, E., Ozen, A., Olbrich, P., Perlat, A., Pac, M., Schmid, J. P., Pacillo, L., Parra-Martinez, A., Paschenko, O., Pellier, I., Sefer, A. P., Plebani, A., Plantaz, D., Prader, S., Raffray, L., Ritterbusch, H., Riviere, J. G., Rivalta, B., Rusch, S., Sakovich, I., Savic, S., Scheible, R., Schleinitz, N., Schuetz, C., Schulz, A., *et al.* 2023. Activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: Update from the ESID Registry and comparison with other autoimmune-lymphoproliferative inborn errors of immunity. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 152, 984–96.e10.
6. Lougaris, V., Piane, F. L., Cancrini, C., Conti, F., Tommasini, A., Badolato, R., Trizzino, A., Zecca, M., De Rosa, A. & Barzaghi, F. 2024. Activated phosphoinositide 3-kinase (PI3K δ) syndrome: an Italian point of view on diagnosis and new advances in treatment. *Italian Journal of Pediatrics*, 50, 103.
7. Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Cunningham-Rundles, C., Franco, J. L., Holland, S. M., Klein, C., Morio, T., Oksenhendler, E. & Picard, C. 2022. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*, 1–35.
8. Moriya, K., Mitsui-Sekinaka, K., Sekinaka, Y., Endo, A., Kanegane, H., Morio, T., Imai, K. & Nonoyama, S. 2023. Clinical practice guideline for activated phosphatidyl inositol 3-kinase-delta syndrome in Japan. *Immunological Medicine*, 46, 153–7.
9. Förster-Waldl, E. B., Kaan; Brunner, Jürgen; Göschl, Lisa; Hötzenecker, Wolfram; Scheinecker, Clemens; Schroll, Andrea; Sediva, Anna; Seidel, Markus; Stradner,

- Martin; Wolf, Hermann 2024. Expert-Statement. Management von primären Immundefekten (PIDs) und des aktivierten Phosphoinositid-3-Kinase-Delta-Syndroms (APDS) in der klinischen Praxis. Internationale Zeitschrift für ärztliche Fortbildung.
10. Büsch, K., Memmott, H. L., McLaughlin, H. M., Upton, J. E. & Harrington, A. 2025. Genetic etiologies and outcomes in malignancy and mortality in activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome: a systematic review. *Advances in Therapy*, 42, 752–71.
 11. Maccari, M. E., Kracker, S., Chandra, A., Ehl, S., Seidel, M. G., Nolthenius, J. T., Clark, L. J., Page, J., Griffiths, A., Whalen, J., Hassan, A., Hana, A., Nathalie, A., Peter, A., Saba, A., Safa, B., Vincent, B., Paul, B., Ulrich, B., Jolanta, B., Geraldine, B.-R., Markéta, B., Valentina, B., Giorgia, B., Matthew, B., Caterina, C., Andrew, C., Martin, C., Marina, C., Matteo, C., Alison, C., Jérémie, D., Olov, E., Evangelia, F., Maria, F., Marco, F., Pierre, F., Lionel, G., Marina, G. P., Andrew, G., Sujal, G., Antonios, G., Vera, G., Sofia, G., Bodo, G., Fabian, H., Edyta, H.-P., Gerhard, K., Ayça, K., Christian, K., Julia, K., Patra, K., Sylwia, K., Lorenzo, L., Vassilios, L., Nizar, M., Marion, M., Antonio, M., Tomas, M., Zohreh, N., Peter, O., Ahmed, O., Jana, P. S., Smita, P., Antoinette, P., Alessandro, P., Seraina, P., Rivalta, Rivière Jacques, G., Nicolas, S., Ansgar, S., Kilic Sara, S., Anna, S., Michaela, S., Benjamin, S., Mary, S., Georgios, S., Pere, S. P., Maarja, S., Catherine, S., Felipe, S., Johannes, T., Annette, U., Austen, W., Esra, Y. & Eric, Z. 2026. Natural history of clinical manifestations in activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome (APDS): Time-to-event analyses using the European Society for Immunodeficiencies-APDS registry. *Clinical Immunology*, 283, 110632.
 12. Coulter, T. I., Chandra, A., Bacon, C. M., Babar, J., Curtis, J., Screaton, N., Goodlad, J. R., Farmer, G., Steele, C. L., Leahy, T. R., Doffinger, R., Baxendale, H., Bernatoniene, J., Edgar, J. D. M., Longhurst, H. J., Ehl, S., Speckmann, C., Grimbacher, B., Sediva, A., Milota, T., Faust, S. N., Williams, A. P., Hayman, G., Kucuk, Z. Y., Hague, R., French, P., Brooker, R., Forsyth, P., Herriot, R., Cancrini, C., Palma, P., Ariganello, P., Conlon, N., Feighery, C., Gavin, P. J., Jones, A., Imai, K., Ibrahim, M. A. A., Markelj, G., Abinun, M., Rieux-Laucat, F., Latour, S., Pellier, I., Fischer, A., Touzot, F., Casanova, J.-L., Durandy, A., Burns, S. O., Savic, S., Kumararatne, D. S., Moshous, D., Kracker, S., Vanhaesebroeck, B., Okkenhaug, K., Picard, C., Nejentsev, S., Condliffe, A. M. & Cant, A. J. 2017. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: A large patient cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139, 597–606.e4.
 13. Maccari, M. E., Abolhassani, H., Aghamohammadi, A., Aiuti, A., Aleinikova, O., Bangs, C., Baris, S., Barzaghi, F., Baxendale, H., Buckland, M., Burns, S. O., Cancrini, C., Cant, A., Cathébras, P., Cavazzana, M., Chandra, A., Conti, F., Coulter, T., Devlin, L. A., Edgar, J. D. M., Faust, S., Fischer, A., Prat, M. G., Hammarström, L., Heeg, M., Jolles, S., Karakoc-Aydiner, E., Kindle, G., Kiykim, A., Kumararatne, D., Grimbacher, B., Longhurst, H., Mahlaoui, N., Milota, T., Moreira, F., Moshous, D., Mukhina, A., Neth, O., Neven, B., Nieters, A., Olbrich, P., Ozen, A., Schmid, J. P., Picard, C., Prader, S., Rae, W., Reichenbach, J., Rusch, S., Savic, S., Scarselli, A., Scheible, R., Sediva, A., Sharapova, S. O., Shcherbina, A., Slatter, M., Soler-Palacin, P., Stanislas, A., Suarez, F., Tucci, F., Uhlmann, A., van Montfrans, J., Warnatz, K., Williams, A. P.,

- Wood, P., Kracker, S., Condcliffe, A. M. & Ehl, S. 2018. Disease Evolution and Response to Rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome: The European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome Registry. *Frontiers in Immunology*, 9.
14. Jamee, M., Moniri, S., Zaki-Dizaji, M., Olbrich, P., Yazdani, R., Jadidi-Niaragh, F., Aghamahdi, F., Abolhassani, H., Condcliffe, A. M., Aghamohammadi, A. & Azizi, G. 2020. Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated PI3K δ Syndrome (APDS): a Systematic Review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 59, 323–33.
15. Ahmed, A. A., El Shahaway, A. A. & Hussien, S. A. 2020. Activated PI3K-delta syndrome in an Egyptian pediatric cohort with primary immune deficiency. *Allergologia et Immunopathologia*, 48, 686–93.
16. Michalovich, D. & Nejentsev, S. 2018. Activated PI3 Kinase Delta Syndrome: From Genetics to Therapy. *Frontiers in Immunology*, 9.
17. Abolhassani, H., Azizi, G., Sharifi, L., Yazdani, R., Mohsenzadegan, M., Delavari, S., Sohani, M., Shirmast, P., Chavoshzadeh, Z., Mahdavian, S. A., Kalantari, A., Tavakol, M., Jabbari-Azad, F., Ahanchian, H., Momen, T., Sherkat, R., Sadeghi-Shabestari, M., Aleyasin, S., Esmaeilzadeh, H., Al-Herz, W., Bousfiha, A. A., Condino-Neto, A., Seppänen, M., Sullivan, K. E., Hammarström, L., Modell, V., Modell, F., Quinn, J., Orange, J. S. & Aghamohammadi, A. 2020. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert review of clinical immunology*, 16, 717–32.
18. Alligon, M., Mahlaoui, N., Courteille, V., Costes, L., Afonso, V., Randrianomenjanahary, P., de Vergnes, N., Ranohavimparany, A., Vo, D., Hafsa, I., Bach, P., Benoit, V., Garcelon, N., Fischer, A., Abou-Chahla, W., Adoue, D., Aladjidi, N., Armari-Alla, C., Barlogis, V., Bayart, S., Bertrand, Y., Blanche, S., Bodet, D., Bonnotte, B., Borie, R., Boutard, P., Boutboul, D., Briandet, C., Brion, J.-P., Brouard, J., Carausu, L., Castelle, M., Cathebras, P., Catherinot, E., Cheikh, N., Cheminant, M., Cohen-Beaussant, S., Comont, T., Couderc, L.-J., Cougoul, P., Couillault, G., Crevon, L., Demonchy, E., Deville, A., Devoldere, C., Dore, E., Dulieu, F., Durieu, I., Entz-Werle, N., Fieschi, C., Fouyssac, F., Frange, P., Gajdos, V., Galicier, L., Gandemer, V., Gardembas, M., Gaud, C., Grosbois, B., Guffroy, A., Guitton, C., Guillermin, G., Hachulla, E., Hamidou, M., Haro, S., Hatchuel, Y., Hermine, O., Hoarau, C., Hot, A., Humbert, S., Jaccard, A., Jais, J.-P., Jannier, S., Jacquot, S., Jaussaud, R., Jeandel, P.-Y., Jeziorski, E., Kebaili, K., Korganow, A.-S., Lambotte, O., Lanternier, F., Larroche, C., Launay, D., Le Moigne, E., Le Quellec, A., Le Moigne, E., Le Moing, V., Lebranchu, Y., Lecuit, M., Lefèvre, G., Lelièvre, J.-D., Lemal, R., Li-Thiao-Te, V., Lortholary, O., Luca, L., Mallebranche, C., Malphettes, M., Marie-Cardine, A., Martin-Silva, N., Masseau, A., Mazingue, F., *et al.* 2022. An appraisal of the frequency and severity of noninfectious manifestations in primary immunodeficiencies: A study of a national retrospective cohort of 1375 patients over 10 years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 149, 2116–25.
19. Thalhammer, J., Kindle, G., Nieters, A., Rusch, S., Seppänen, M. R. J., Fischer, A., Grimbacher, B., Edgar, D., Buckland, M., Mahlaoui, N., Ehl, S., Boztug, K., Brunner,

- J., Demel, U. F., Förster-Waldl, E., Gasteiger, L. M., Göschl, L., Kojić, M., Schroll, A., Seidel, M. G., Wintergerst, U., Wisgrill, L., Sharapova, S. O., Goffard, J.-C., Kerre, T., Meyts, I., Roosens, F., Smet, J., Haerynck, F., Eric, Z. P., Milenova, V., Gagro, A., Richter, D., Chovancova, Z., Hlavackova, E., Litzman, J., Milota, T., Sediva, A., Elaziz, D. A., Alkady, R. S., El Sayed El Hawary, R., Eldash, A. S., Galal, N., Lotfy, S., Meshaal, S. S., Reda, S. M., Sobh, A., Elmarsafy, A., Seppänen, M. R. J., Brosselin, P., Courteille, V., De Vergnes, N., Kracker, S., Pergent, M., Randrianomenjanahary, P., Ahrenstorf, G., Albert, M. H., Ankermann, T., Atschekzei, F., Baumann, U., Becker, B. C., Behrends, U., Belohradsky, B. H., Biegner, A.-K., Binder, N., Bode, S. F. N., Boesecke, C., Boetticher, B., Borte, M., Borte, S., Classen, C. F., Dirks, J., Dückers, G., El-Helou, S., Ernst, D., Fasshauer, M., Fecker, G., Felgentreff, K., Foell, D., Ghosh, S., Girschick, H. J., Goldacker, S., Graf, N., Graf, D., Greil, J., Hanitsch, L. G., Hauck, F., Heeg, M., Heine, S. I., Henes, J. C., Hoenig, M., Holzer, U., Holzinger, D., Horneff, G., Hundsdoerfer, P., Jablonka, A., Jakoby, D., Joean, O., Kaiser-Labus, P., Klemann, C., *et al.* 2021. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 148, 1332–41.e5.
20. Redenbaugh, V. & Coulter, T. 2021. Disorders related to PI3K δ hyperactivation: characterizing the clinical and immunological features of activated PI3-kinase delta syndromes. *Frontiers in Pediatrics*, 742.
21. Bloomfield, M., Klocperk, A., Zachova, R., Milota, T., Kanderova, V. & Sediva, A. 2021. Natural Course of Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome in Childhood and Adolescence. *Frontiers in Pediatrics*, 9.
22. Elkaim, E., Neven, B., Bruneau, J., Mitsui-Sekinaka, K., Stanislas, A., Heurtier, L., Lucas, C. L., Matthews, H., Deau, M. C., Sharapova, S., Curtis, J., Reichenbach, J., Glastre, C., Parry, D. A., Arumugakani, G., McDermott, E., Kilic, S. S., Yamashita, M., Moshous, D., Lamrini, H., Otremba, B., Gennery, A., Coulter, T., Quinti, I., Stephan, J. L., Lougaris, V., Brodzki, N., Barlogis, V., Asano, T., Galicier, L., Boutboul, D., Nonoyama, S., Cant, A., Imai, K., Picard, C., Nejentsev, S., Molina, T. J., Lenardo, M., Savic, S., Cavazzana, M., Fischer, A., Durandy, A. & Kracker, S. 2016. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: A cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138, 210–8.e9.
23. Hanson, J. & Bonnen, P. E. 2024. Systematic review of mortality and survival rates for APDS. *Clinical and Experimental Medicine*, 24, 17.
24. World Health Organization (WHO) 2020. WHO Life tables: Germany. <https://apps.who.int/gho/data/view.searo.LT62050?lang=en>.
25. Okano, T., Imai, K., Tsujita, Y., Mitsuiki, N., Yoshida, K., Kamae, C., Honma, K., Mitsui-Sekinaka, K., Sekinaka, Y. & Kato, T. 2019. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase δ syndrome type 1. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143, 266–75.

26. National Cancer Institute, S., Epidemiology & End Results, P. 2026. Cancer Stat Facts: Non-Hodgkin Lymphoma. National Cancer Institute.
27. National Cancer Institute, S., Epidemiology & End Results, P. 2026. Cancer Stat Facts: Hodgkin Lymphoma. National Cancer Institute.
28. Mahendran, M., Upton, J. E., Ramasubramanian, R., Memmott, H. L., Germain, G., Büsch, K., Laliberté, F. & Harrington, A. 2025. Overall survival among patients with activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome (APDS). *Orphanet journal of rare diseases*, 20, 212.
29. Lucas, C. L., Kuehn, H. S., Zhao, F., Niemela, J. E., Deenick, E. K., Palendira, U., Avery, D. T., Moens, L., Cannons, J. L., Biancalana, M., Stoddard, J., Ouyang, W., Frucht, D. M., Rao, V. K., Atkinson, T. P., Agharahami, A., Hussey, A. A., Folio, L. R., Olivier, K. N., Fleisher, T. A., Pittaluga, S., Holland, S. M., Cohen, J. I., Oliveira, J. B., Tangye, S. G., Schwartzberg, P. L., Lenardo, M. J. & Uzel, G. 2014. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nature Immunology*, 15, 88–97.
30. Crank, M. C., Grossman, J. K., Moir, S., Pittaluga, S., Buckner, C. M., Kardava, L., Agharahami, A., Meuwissen, H., Stoddard, J., Niemela, J., Kuehn, H. & Rosenzweig, S. D. 2014. Mutations in PIK3CD can cause hyper IgM syndrome (HIGM) associated with increased cancer susceptibility. *Journal of Clinical Immunology*, 34, 272–6.
31. Lucas, C. L., Zhang, Y., Venida, A., Wang, Y., Hughes, J., McElwee, J., Butrick, M., Matthews, H., Price, S., Biancalana, M., Wang, X., Richards, M., Pozos, T., Barlan, I., Ozen, A., Rao, V. K., Su, H. C. & Lenardo, M. J. 2014. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *The Journal of experimental medicine*, 211, 2537–47.
32. Chantry, D., Vojtek, A., Kashishian, A., Holtzman, D. A., Wood, C., Gray, P. W., Cooper, J. A. & Hoekstra, M. F. 1997. p110 δ , a novel phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit that associates with p85 and is expressed predominantly in leukocytes. *The Journal of biological chemistry*, 272, 19236–41.
33. Deau, M.-C., Heurtier, L., Frange, P., Suarez, F., Bole-Feysot, C., Nitschke, P., Cavazzana, M., Picard, C., Durandy, A. & Fischer, A. 2014. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *The Journal of clinical investigation*, 124, 3923–8.
34. Narayan, N., Hewins, P., Lane, P. & Rhodes, B. 2018. 47. Activated PI3 kinase delta syndrome: a rare cause of inflammatory disease. *Rheumatology Advances in Practice*, 2.
35. Okkenhaug, K. 2013. Signalling by the phosphoinositide 3-kinase family in immune cells. *Annual review of immunology*, 31, 675.

36. Vanhaesebroeck, B., Leevers, S. J., Ahmadi, K., Timms, J., Katso, R., Driscoll, P. C., Woscholski, R., Parker, P. J. & Waterfield, M. D. 2001. Synthesis and Function of 3-Phosphorylated Inositol Lipids. *Annual Review of Biochemistry*, 70, 535–602.
37. Marone, R., Cmiljanovic, V., Giese, B. & Wymann, M. P. 2008. Targeting phosphoinositide 3-kinase: moving towards therapy. *Biochimica et biophysica acta*, 1784, 159–85.
38. Kandel, E. S. & Hay, N. 1999. The Regulation and Activities of the Multifunctional Serine/Threonine Kinase Akt/PKB. *Experimental Cell Research*, 253, 210–29.
39. Lucas, C. L., Chandra, A., Nejentsev, S., Condcliffe, A. M. & Okkenhaug, K. 2016. PI3K δ and primary immunodeficiencies. *Nature Reviews Immunology*, 16, 702–14.
40. Furman, R. R., Sharman, J. P., Coutre, S. E., Cheson, B. D., Pagel, J. M., Hillmen, P., Barrientos, J. C., Zelenetz, A. D., Kipps, T. J., Flinn, I., Ghia, P., Eradat, H., Ervin, T., Lamanna, N., Coiffier, B., Pettitt, A. R., Ma, S., Stilgenbauer, S., Cramer, P., Aiello, M., Johnson, D. M., Miller, L. L., Li, D., Jahn, T. M., Dansey, R. D., Hallek, M. & O'Brien, S. M. 2014. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 370, 997–1007.
41. Cant, A. J., Chandra, A., Munro, E., Rao, V. K. & Lucas, C. L. 2024. PI3K δ Pathway Dysregulation and Unique Features of Its Inhibition by Leniolisib in Activated PI3K δ Syndrome and Beyond. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 12, 69–78.
42. Yazdani, R., Fekrvand, S., Shahkarami, S., Azizi, G., Moazzami, B., Abolhassani, H. & Aghamohammadi, A. 2019. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clinical Immunology*, 198, 19–30.
43. Takeda, A. J., Zhang, Y., Dornan, G. L., Siempelkamp, B. D., Jenkins, M. L., Matthews, H. F., McElwee, J. J., Bi, W., Seeborg, F. O. & Su, H. C. 2017. Novel PIK3CD mutations affecting N-terminal residues of p110 δ cause activated PI3K δ syndrome (APDS) in humans. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140, 1152–6. e10.
44. Condcliffe, A. M. & Chandra, A. 2018. Respiratory Manifestations of the Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome. *Frontiers in Immunology*, 9.
45. Rivalta, B., Amodio, D., Mito, C., Chiriaco, M., Di Cesare, S., Giancotta, C., Conti, F., Santilli, V., Pacillo, L., Cifaldi, C., Desimio, M. G., Doria, M., Quinti, I., De Vito, R., Di Matteo, G., Finocchi, A., Palma, P., Trizzino, A., Tommasini, A. & Cancrini, C. 2021. Case Report: EBV Chronic Infection and Lymphoproliferation in Four APDS Patients: The Challenge of Proper Characterization, Therapy, and Follow-Up. *Front Pediatr*, 9, 703853.
46. Tutein Nolthenius, J. B., Griffiths, A., Dodd, O., Wyn, R., Enstone, A. & Whalen, J. 2025. The Impact of Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome (APDS) on Health-Related Quality of Life (HRQoL): Elicitation of Health State Utility Values Through Time Trade-Off (TTO) and EQ-5D. *Advances in Therapy*, 1–19.

47. Carpier, J.-M. & Lucas, C. L. 2018. Epstein-Barr Virus Susceptibility in Activated PI3K δ Syndrome (APDS) Immunodeficiency. *Frontiers in immunology*, 8, 2005–.
48. Zhou, Z., Zondag, T., Hermans, M., van Hagen, P. M. & van Laar, J. A. M. 2021. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Activated PI3K Delta Syndrome: an Illustrative Case Report. *J Clin Immunol*, 41, 1656–9.
49. Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., López-Guillermo, A., Khamashta, M. A. & Bosch, X. 2014. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet*, 383, 1503–16.
50. Ringshausen, F. C., Baumann, I., de Roux, A., Dettmer, S., Diel, R., Eichinger, M., Ewig, S., Flick, H., Hanitsch, L. & Hillmann, T. 2024. S2k-Leitlinie Management erwachsener Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung. *Pneumologie*, 78, 833–99.
51. Polverino, E., Goeminne, P. C., McDonnell, M. J., Aliberti, S., Marshall, S. E., Loebinger, M. R., Murris, M., Cantón, R., Torres, A., Dimakou, K., De Soyza, A., Hill, A. T., Haworth, C. S., Vendrell, M., Ringshausen, F. C., Subotic, D., Wilson, R., Vilaró, J., Stallberg, B., Welte, T., Rohde, G., Blasi, F., Elborn, S., Almagro, M., Timothy, A., Ruddy, T., Tonia, T., Rigau, D. & Chalmers, James D. 2017. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal*, 50, 1700629.
52. Saettini, F., Pelagatti, M. A., Sala, D., Moratto, D., Giliani, S., Badolato, R. & Biondi, A. 2017. Early diagnosis of PI3K δ syndrome in a 2 years old girl with recurrent otitis and enlarged spleen. *Immunology letters*, 190, 279–81.
53. Rao, V. K., Webster, S., Šedivá, A., Plebani, A., Schuetz, C., Shcherbina, A., Conlon, N., Coulter, T., Dalm, V. A., Trizzino, A., Zharankova, Y., Kulm, E., Körholz, J., Lougaris, V., Rodina, Y., Radford, K., Bradt, J., Kucher, K., Relan, A., Holland, S. M., Lenardo, M. J. & Uzel, G. 2023. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial of the PI3K δ inhibitor leniolisib for activated PI3K δ syndrome. *Blood*, 141, 971–83.
54. Oh, J., Garabedian, E., Fuleihan, R. & Cunningham-Rundles, C. 2021. Clinical Manifestations and Outcomes of Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome from the USIDNET Cohort. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9, 4095–102.
55. Cantin, L., Bankier, A. A. & Eisenberg, R. L. 2009. Bronchiectasis. *AJR. American journal of roentgenology*, 193, W158–71.
56. Fretheim, B. 1952. The So-called Middle Lobe Syndrome. *Thorax*, 7, 156 – 8.
57. Habermann, T. M. & Steensma, D. P. 2000. Lymphadenopathy. *Mayo Clinic Proceedings*, 75, 723–32.
58. Cheson, B. D., Horning, S. J., Coiffier, B., Shipp, M. A., Fisher, R. I., Connors, J. M., Lister, T. A., Vose, J., Grillo-López, A., Hagenbeek, A., Cabanillas, F., Klippensten, D., Hiddemann, W., Castellino, R., Harris, N. L., Armitage, J. O., Carter, W., Hoppe, R. & Canellos, G. P. 1999. Report of an international workshop to standardize response

- criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 17, 1244.
59. Nademi, Z., Slatter, M. A., Dvorak, C. C., Neven, B., Fischer, A., Suarez, F., Booth, C., Rao, K., Laberko, A., Rodina, J., Bertrand, Y., Kołtan, S., Dębski, R., Flood, T., Abinun, M., Gennery, A. R., Hambleton, S., Ehl, S. & Cant, A. J. 2017. Hematopoietic stem cell transplant in patients with activated PI3K delta syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139, 1046–9.
 60. Kracker, S., Curtis, J., Ibrahim, M. A., Sediva, A., Salisbury, J., Campr, V., Debré, M., Edgar, J. D., Imai, K., Picard, C., Casanova, J. L., Fischer, A., Nejentsev, S. & Durandy, A. 2014. Occurrence of B-cell lymphomas in patients with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134, 233–6.
 61. Moratti, M., Rivalta, B., Cardoni, A., Santilli, V., Attardi, E., Manno, E. C., Ciudino, R., Di Cesare, S., Cifaldi, C. & Mengoli, C. 2026. Lymphoproliferation in inborn errors of immunity: From challenging diagnosis to histologic revision. *Journal of Human Immunology*, 2, e20250174.
 62. Wijnands, T. F. M., Neijenhuis, M. K., Kievit, W., Nevens, F., Hogan, M. C., Torres, V. E., Gevers, T. J. G. & Drenth, J. P. H. 2014. Evaluating health-related quality of life in patients with polycystic liver disease and determining the impact of symptoms and liver volume. *Liver International*, 34, 1578–83.
 63. McKenzie, C. V., Colonne, C. K., Yeo, J. H. & Fraser, S. T. 2018. Splenomegaly: Pathophysiological bases and therapeutic options. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 94, 40–3.
 64. Upton, J. E., Williams, K. W., Cant, A., Santos, A., Bana e Costa, J., Bradt, J., Harrington, A. & Gwaltney, C. 2025. Key outcomes in treatment of activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome: An e-Delphi panel study and responder threshold application. *PloS one*, 20, e0333341.
 65. Drebber, U., Andersen, M., Kasper, H. U., Lohse, P., Stolte, M. & Dienes, H. P. 2005. Severe chronic diarrhea and weight loss in cholesteryl ester storage disease: a case report. *World journal of gastroenterology: WJG*, 11, 2364.
 66. Reiner, Ž., Guardamagna, O., Nair, D., Soran, H., Hovingh, K., Bertolini, S., Jones, S., Ćorić, M., Calandra, S., Hamilton, J., Eagleton, T. & Ros, E. 2014. Lysosomal acid lipase deficiency--an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis*, 235, 21–30.
 67. Wang, W., Min, Q. & Lai, N. 2022. Cellular Mechanisms Underlying B Cell Abnormalities in Patients With Gain-of-Function Mutations in the PIK3CD Gene. *Front Immunol* 2022; 13: 890073.
 68. Singh, A., Joshi, V., Jindal, A. K., Mathew, B. & Rawat, A. 2020. An updated review on activated PI3 kinase delta syndrome (APDS). *Genes & Diseases*, 7, 67–74.

69. Küppers, R., Klein, U., Hansmann, M.-L. & Rajewsky, K. 1999. Cellular Origin of Human B-Cell Lymphomas. *New England Journal of Medicine*, 341, 1520–9.
70. Thouenon, R., Moreno-Corona, N., Poggi, L., Durandy, A. & Kracker, S. 2021. Activated PI3Kinase Delta Syndrome—A Multifaceted Disease. *Frontiers in Pediatrics*, 9.
71. Kubagawa, H., Mahmoudi Aliabadi, P., Al-Qaisi, K., Jani, P. K., Honjo, K., Izui, S., Radbruch, A. & Melchers, F. 2024. Functions of IgM fc receptor (FcμR) related to autoimmunity. *Autoimmunity*, 57, 2323563.
72. Wang, Y., Su, C., Ji, C. & Xiao, J. 2024. CD5L associates with IgM via the J chain. *Nature Communications*, 15, 8397.
73. Petrušić, V., Živković, I., Stojanović, M., Stojićević, I., Marinković, E. & Dimitrijević, L. 2011. Hexameric immunoglobulin M in humans: desired or unwanted? *Medical hypotheses*, 77, 959–61.
74. Lucuab-Fegurgur, D. L. & Gupta, S. 2019. Comprehensive clinical and immunological features of 62 adult patients with selective primary IgM deficiency. *American journal of clinical and experimental immunology*, 8, 55.
75. Notley, C., Brown, M., Wright, G. & Ehrenstein, M. 2011. Natural IgM Is Required for Suppression of Inflammatory Arthritis by Apoptotic Cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 186, 4967–72.
76. Lau, A., Avery, D. T., Jackson, K., Lenthall, H., Volpi, S., Brigden, H., Russell, A. J., Bier, J., Reed, J. H., Smart, J. M., Cole, T., Choo, S., Gray, P. E., Berglund, L. J., Hsu, P., Wong, M., O'Sullivan, M., Boztug, K., Meyts, I., Uzel, G., Notarangelo, L. D., Brink, R., Goodnow, C. C., Tangye, S. G. & Deenick, E. K. 2020. Activated PI3Kδ breaches multiple B cell tolerance checkpoints and causes autoantibody production. *The Journal of experimental medicine*, 217.
77. Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) 2025. S3-Leitlinie: Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefektes.
78. Cohen, J. I. 2018. Herpesviruses in the activated phosphatidylinositol-3-kinase-δ syndrome. *Frontiers in Immunology*, 9, 237.
79. Neth, O., Alsina, L., Rivière, J., López-Granados, E., Seoane-Reula, M., Granado, L., Sánchez-Ramón, S. & Rodríguez Gallego, J. C. 2025. Spanish Consensus on the Diagnosis and Management of Patients With Activated PI3K Delta Syndrome (APDS). *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*.
80. International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI) 2020. APDS – Activated PI3K Delta syndrome.
81. Coulter, T. I., Chandra, A., Bacon, C. M., Babar, J., Curtis, J., Screaton, N., Goodlad, J. R. & Faust, S. 2016. The broad clinical spectrum and unexpected features of Activated

- PI3-kinase delta syndrome; large patient cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1–32.
82. Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) e.V. 2019. S3-Leitlinie 18-001: Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen, AWMF-Registriernummer: 189-001, Stand: 30. April 2019. AWMF online.
83. Kannan, J. A., Dávila-Saldaña, B. J., Zhang, K., Filipovich, A. H. & Kucuk, Z. Y. 2015. Activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome in a patient with a former diagnosis of common variable immune deficiency, bronchiectasis, and lymphoproliferative disease. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 115, 452–4.
84. Scott, J. R., Courter, J. D., Saldaña, S. N., Widemann, B. C., Fisher, M., Weiss, B., Perentesis, J. & Vinks, A. A. 2013. Population pharmacokinetics of sirolimus in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. *Ther Drug Monit*, 35, 332–7.
85. Schubert, M., Venkataramanan, R., Holt, D. W., Shaw, L. M., McGhee, W., Reyes, J., Webber, S. & Sindhi, R. 2004. Pharmacokinetics of Sirolimus and Tacrolimus in Pediatric Transplant Patients. *American Journal of Transplantation*, 4, 767–73.
86. Kang, J. M., Kim, S. K., Kim, D., Choi, S. R., Lim, Y. J., Kim, S. K., Park, B. K., Park, W. S., Kang, E. S., Ko, Y. H., Choe, Y. H., Lee, J. W. & Kim, Y. J. 2020. Successful Sirolimus Treatment for Korean Patients with Activated Phosphoinositide 3-kinase δ Syndrome 1: the First Case Series in Korea. *Yonsei medical journal*, 61, 542–6.
87. Parmanik, A., Das, S., Kar, B., Bose, A., Dwivedi, G. R. & Pandey, M. M. 2022. Current Treatment Strategies Against Multidrug-Resistant Bacteria: A Review. *Current microbiology*, 79, 388.
88. Elgizouli, M., Lowe, D. M., Speckmann, C., Schubert, D., Hülsdünker, J., Eskandarian, Z., Dudek, A., Schmitt-Graeff, A., Wanders, J., Jørgensen, S. F., Fevang, B., Salzer, U., Nieters, A., Burns, S. & Grimbacher, B. 2016. Activating PI3K δ mutations in a cohort of 669 patients with primary immunodeficiency. *Clinical and experimental immunology*, 183, 221–9.
89. Llor, C. & Bjerrum, L. 2014. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Therapeutic advances in drug safety*, 5, 229–41.
90. Ramirez, J., Guarner, F., Bustos Fernandez, L., Maruy, A., Sdepanian, V. L. & Cohen, H. 2020. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 572912.
91. Silva, B., Peixoto, G., da Luz, S., de Moraes, S. & Peres, S. 2019. Adverse effects of chronic treatment with the Main subclasses of highly active antiretroviral therapy: a systematic review. *HIV medicine*, 20, 429–38.
92. Nivoix, Y., Ledoux, M.-P. & Herbrecht, R. Antifungal therapy: new and evolving therapies. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 2020. Thieme Medical Publishers, 158–74.

93. Girois, S., Chapuis, F., Decullier, E. & Revol, B. 2006. Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infections: review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25, 138–49.
94. Bundesärztekammer 2020. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung.
95. Jolles, S., Chapel, H. & Litzman, J. 2017. When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: a practical approach. *Clinical and experimental immunology*, 188, 333–41.
96. Guo, Y., Tian, X., Wang, X. & Xiao, Z. 2018. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol*, 9, 1299.
97. Jones, G. L., Vogt, K. S., Chambers, D., Clowes, M. & Shrimpton, A. 2018. What Is the Burden of Immunoglobulin Replacement Therapy in Adult Patients With Primary Immunodeficiencies? A Systematic Review. *Frontiers in Immunology*, 9.
98. CSL Behring GmbH 2025. Privigen 100 mg/ml Infusionslösung - Stand der Information: April 2025.
99. Pfizer Europe MA EEIG 2024. Fachinformation Rapamune® 0,5 mg/ 1 mg/ 2 mg überzogene Tabletten - Stand: Juli 2022.
100. Coulter, T. I. & Cant, A. J. 2018. The Treatment of Activated PI3K δ Syndrome. *Frontiers in Immunology*, 9.
101. Dimitrova, D., Nademi, Z., Maccari, M. E., Ehl, S., Uzel, G., Tomoda, T., Okano, T., Imai, K., Carpenter, B. & Ip, W. 2022. International retrospective study of allogeneic hematopoietic cell transplantation for activated PI3K-delta syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.
102. Stikvoort, A., Sundin, M., Uzunel, M., Gertow, J., Sundberg, B., Schaffer, M., Mattsson, J. & Uhlin, M. 2016. Long-Term Stable Mixed Chimerism after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Non-Malignant Disease, Shall We Be Tolerant? *PloS one*, 11, e0154737.
103. Bonilla, F. A., Barlan, I., Chapel, H., Costa-Carvalho, B. T., Cunningham-Rundles, C., de la Morena, M. T., Espinosa-Rosales, F. J., Hammarström, L., Nonoyama, S., Quinti, I., Routes, J. M., Tang, M. L. & Warnatz, K. 2016. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 4, 38–59.
104. Wong, G. K., Goldacker, S., Winterhalter, C., Grimbacher, B., Chapel, H., Lucas, M., Alecsandru, D., McEwen, D., Quinti, I., Martini, H., Milito, C., Schmidt, R. E., Ernst, D., Espanol, T., Vidaller, A., Carbone, J., Fernandez-Cruz, E., Lougaris, V., Plebani, A., Kutukculer, N., Gonzalez-Granado, L. I., Contreras, R., Kiani-Alikhan, S., Ibrahim, M. A., Litzman, J., Jones, A., Gaspar, H. B., Hammarstrom, L., Baumann, U., Warnatz,

- K. & Huissoon, A. P. 2013. Outcomes of splenectomy in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a survey of 45 patients. *Clinical and experimental immunology*, 172, 63–72.
105. Lan, C.-C., Lai, S.-R. & Chien, J.-Y. 2020. Nonpharmacological treatment for patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Journal of the Formosan Medical Association*, 119, S42–S50.
106. Sharma, D., Ben Yakov, G., Kapuria, D., Viana Rodriguez, G., Gewirtz, M., Haddad, J., Kleiner, D. E., Koh, C., Bergerson, J. R. & Freeman, A. F. 2022. Tip of the iceberg: A comprehensive review of liver disease in Inborn errors of immunity. *Hepatology*, 76, 1845–61.
107. Jiang, F., Torgerson, T. R. & Ayars, A. G. 2015. Health-related quality of life in patients with primary immunodeficiency disease. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 11, 27.
108. Hajjar, J., Guffey, D., Minard, C. G. & Orange, J. S. 2017. Increased Incidence of Fatigue in Patients with Primary Immunodeficiency Disorders: Prevalence and Associations Within the US Immunodeficiency Network Registry. *Journal of Clinical Immunology*, 37, 153–65.
109. Kuburovic, N. B., Pasic, S., Susic, G., Stevanovic, D., Kuburovic, V., Zdravkovic, S., Janicijevic Petrovic, M. & Pekmezovic, T. 2014. Health-related quality of life, anxiety, and depressive symptoms in children with primary immunodeficiencies. *Patient Preference Adherence*, 8, 323–30.
110. Pasquet, M., Pellier, I., Aladjidi, N., Auvrignon, A., Cherin, P., Clerson, P., Cozon, G. J. N., Jaussaud, R., Bienvenu, B. & Hoarau, C. 2017. A cohort of French pediatric patients with primary immunodeficiencies: are patient preferences regarding replacement immunotherapy fulfilled in real-life conditions? . *Patient Preference Adherence*, 11, 1171–80.
111. Rider, N. L., Kutac, C., Hajjar, J., Scalchunes, C., Seeborg, F. O., Boyle, M. & Orange, J. S. 2017. Health-Related Quality of Life in Adult Patients with Common Variable Immunodeficiency Disorders and Impact of Treatment. *Journal of Clinical Immunology*, 37, 461–75.
112. Nunes-Santos, C. J., Uzel, G. & Rosenzweig, S. D. 2019. PI3K pathway defects leading to immunodeficiency and immune dysregulation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143, 1676–87.
113. McKay, L. & Cidlowski, J. 2003. Corticosteroids in the Treatment of Neoplasms. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker;.
114. Rao, V. K., Webster, S., Dalm, V., Šedivá, A., van Hagen, P. M., Holland, S., Rosenzweig, S. D., Christ, A. D., Sloth, B., Cabanski, M., Joshi, A. D., de Buck, S., Doucet, J., Guerini, D., Kalis, C., Pylvaenäinen, I., Soldermann, N., Kashyap, A., Uzel,

- G., Lenardo, M. J., Patel, D. D., Lucas, C. L. & Burkhart, C. 2017. Effective "activated PI3K δ syndrome"-targeted therapy with the PI3K δ inhibitor leniolisib. *Blood*, 130, 2307–16.
115. Hoegenauer, K., Soldermann, N., Zécéri, F., Strang, R. S., Graveleau, N., Wolf, R. M., Cooke, N. G., Smith, A. B., Hollingworth, G. J., Blanz, J., Gutmann, S., Rummel, G., Littlewood-Evans, A. & Burkhart, C. 2017. Discovery of CDZ173 (Leniolisib), Representing a Structurally Novel Class of PI3K Delta-Selective Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 8, 975–80.
116. Whalen, J., Chandra, A., Kracker, S., Ehl, S., Seidel, M. G., Gulas, I., Dron, L., Velummailum, R., Nagamuthu, C. & Liu, S. 2025. Comparative efficacy of leniolisib (CDZ173) versus standard of care on rates of respiratory tract infection and serum immunoglobulin M (IgM) levels among individuals with activated phosphoinositide 3-kinase delta (PI3K δ) syndrome (APDS): an externally controlled study. *Clinical and experimental immunology*, 219, uxae107.
117. Walsh, Z. H., Frangieh, C. J., Kothapalli, N., Levy, J., Heck, C. K., Melms, J. C., Gejman, R. S., Shah, P., Pollard, J. M. & Naik, A. 2025. Scalable generation and functional classification of genetic variants in inborn errors of immunity to accelerate clinical diagnosis and treatment. *Cell*.
118. Kulm, E., Webster, S., Šedivá, A., Plebani, A., Schuetz, C., Conlon, N., Dalm, V. A., Körholz, J., Lougaris, V. & Luscombe, J. 2024. Leniolisib treatment for people with activated PI3K delta syndrome (APDS): a plain language summary of the phase 3 study. *Future Rare Diseases*, 4, 2379239.
119. Berglund, L. J. 2023. Modulating the PI3K signalling pathway in activated PI3K delta syndrome: a clinical perspective. *Journal of Clinical Immunology*, 44, 34.
120. Rao, V. K., Kulm, E., Šedivá, A., Plebani, A., Schuetz, C., Shcherbina, A., Dalm, V. A., Trizzino, A., Zharankova, Y. & Webster, S. 2024. Interim analysis: open-label extension study of leniolisib for patients with APDS. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 153, 265–74. e9.
121. Abad, M. R., Alerany, C., González, L. I., Neth, O., Payares-Herrera, C., Rodríguez-Gallego, C., Trillo, J. L., Herrmann, K. H., Figueiredo, R. & Gil, A. 2025. Value contribution of leniolisib in the Treatment of Activated PI3K δ syndrome (APDS) in Spain using Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA). *Global & Regional Health Technology Assessment*, 12, 9.
122. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2025. Highly specialised technologies guidance. Leniolisib for treating activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome in people 12 years and over. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst33/resources/leniolisib-for-treating-activated-phosphoinositide-3kinase-delta-syndrome-in-people-12-years-and-over-pdf-50216378101189>.
123. Pharming Technologies B.V. 2026. Fachinformation Joenja® - Stand: Mai 2026.

124. El-Helou, S. M., Biegner, A. K., Bode, S., Ehl, S. R., Heeg, M., Maccari, M. E., Ritterbusch, H., Speckmann, C., Rusch, S., Scheible, R., Warnatz, K., Atschekzei, F., Beider, R., Ernst, D., Gerschmann, S., Jablonka, A., Mielke, G., Schmidt, R. E., Schurmann, G., Sogkas, G., Baumann, U. H., Klemann, C., Viemann, D., von Bernuth, H., Kruger, R., Hanitsch, L. G., Scheibenbogen, C. M., Wittke, K., Albert, M. H., Eichinger, A., Hauck, F., Klein, C., Rack-Hoch, A., Sollinger, F. M., Avila, A., Borte, M., Borte, S., Fasshauer, M., Hauenherm, A., Kellner, N., Muller, A. H., Ulzen, A., Bader, P., Bakhtiar, S., Lee, J. Y., Hess, U., Schubert, R., Wolke, S., Zielen, S., Ghosh, S., Laws, H. J., Neubert, J., Oommen, P. T., Honig, M., Schulz, A., Steinmann, S., Schwarz, K., Duckers, G., Lamers, B., Langemeyer, V., Niehues, T., Shai, S., Graf, D., Muglich, C., Schmalzing, M. T., Schwaneck, E. C., Tony, H. P., Dirks, J., Haase, G., Liese, J. G., Morbach, H., Foell, D., Hellige, A., Wittkowski, H., Masjosthusmann, K., Mohr, M., Geberzahn, L., Hedrich, C. M., Muller, C., Rosen-Wolff, A., Roesler, J., Zimmermann, A., Behrends, U., Rieber, N., Schauer, U., Handgretinger, R., Holzer, U., Henes, J., Kanz, L., Boesecke, C., Rockstroh, J. K., Schwarze-Zander, C., Wasmuth, J. C., Dilloo, D., Hulsmann, B., Schonberger, S., Schreiber, S., Zeuner, R., Ankermann, T., von Bismarck, P., *et al.* 2019. The German National Registry of Primary Immunodeficiencies (2012-2017). *Frontiers in Immunology*, 10, 1272.
125. Vanselow, S., Hanitsch, L., Hauck, F., Körholz, J., Maccari, M. E., Meinhardt, A., Sogkas, G., Schuetz, C. & Grimbacher, B. 2023. Future Directions in the Diagnosis and Treatment of APDS and IEI: a Survey of German IEI Centers. *Front Immunol*, 14, 1279652.
126. Esposto, M. P., Mahlaoui, N., Abolhassani, H., Van Aerde, K., Cesaro, S., Chandra, A., Ehl, S., Kracker, S., Suarez, F., Barlogis, V., Parisi, A., Maccari, M. E. & Chinello, M. 2025. Case Report: Activated PI3-kinase- δ syndrome and ovarian malignancies: a case series from the European ESID-APDS registry. *Front Immunol*, 16, 1572194.
127. Wolf, H. M., Candotti, F., Spelsberg, R., Sogkas, G., Bleß, H. H., Herrmann, K. H. & Hauck, F. 2026. Diagnostic odyssey of patients with the rare immunodeficiency activated PI3 kinase delta syndrome (APDS): case study from expert and patient surveys. *Front Immunol*, 17, 1763482.
128. United Nations 2022. Probabilistic Population Projections based on the World Population Prospects 2022.
129. The Medical Center - University of Freiburg - Center for Chronic Immunodeficiency 2026. ESID APDS registry Freiburg. <https://www.uniklinik-freiburg.de/cci/studien/apds-registry.html>.
130. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2026. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2025.
131. Pharming Group B.V. 2026. Excel zur Herleitung der Patientenzahlen in Modul 3A.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-14 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg mit APDS	Kontinuierlich 70 mg 2 x täglich	365	1	365 (365 x 1 = 365)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wie in Abschnitt 3.1.1 beschrieben wird, gilt der Zusatznutzen von Leniolisib durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a Abs 1 Satz 10 SGB V und § 12 es 5. Kapitels der Verfo des G-BA als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht erbracht werden. Daher ist keine zVT festgelegt und es erfolgt für sie keine Darstellung der Kosten.

Leniolisib ist indiziert zur Behandlung von APDS bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg. Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden der Fachinformation von Leniolisib entnommen [1]. Die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung sieht eine kontinuierliche tägliche Einnahme von 140 mg (jeweils 1 Tablette à 70 mg 2 x täglich) vor. Gemäß Fachinformation ist die Therapiedauer nicht beschränkt. Somit ergeben sich auf Grundlage der Anwendungsempfehlung 365 Behandlungen (365 Tage/1 = 365 Behandlungen) pro Jahr.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung

von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Leniolisib	Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg mit APDS	365 ($365 \times 1 = 365$)	70 mg 2 x täglich	140 mg x 365 Behandlungstage/ Jahr = 51 100 mg/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	---	---	---	---
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Dosierung von Leniolisib beruht auf der Dosierungsempfehlung der Fachinformation. Aufgrund der kontinuierlichen Einnahme von 140 mg (2 x täglich 70 mg) beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 51 100 mg ($140 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 51\,100 \text{ mg}$) [1].

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese

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

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Leniolisib (Joenja®) (70 mg; 60 Stück) Filmtabletten PZN: 18435402	57.176,05 €	53.912,28 € [1,77 € ^a ; 3.262,00 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend	---	---
^a Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € pro Packung) ^b Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den verfügbaren Packungen, der Apothekenabgabepreise und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von Leniolisib basierend auf Herstellerangaben entsprechen IFA-Auftragsbestätigung und dem erwarteten Stand der Lauer-Taxe zum 01.07.2026 [2].

Die Angaben der Kosten pro Packung in Tabelle 3-10 entsprechen dem jeweiligen Apothekenabgabepreis. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro sind unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebener Rabatte berechnet worden:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 €

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Leniolisib (Joenja®)	Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg mit APDS	---	---	---
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Zielpopulation von Leniolisib sind jugendliche und erwachsene Patienten mit APDS. Zur Identifikation der zusätzlichen GKV-Leistungen wurde die Fachinformation von Leniolisib auf notwendige Zusatzleistungen, die unmittelbar im Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels erbracht werden müssen, durchsucht [1]. Für Leniolisib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
--	--
Zweckmäßige Vergleichstherapie – nicht zutreffend	
--	--
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Leniolisib an [1].

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Leniolisib (Joenja®)	Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg mit APDS	---	---
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Leniolisib (Joenja®)	Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg mit APDS	655.932,74 €	---	---	655.932,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend					
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Behandlung von Patienten mit APDS hängt von patientenindividuellen Faktoren ab. Die derzeit stattfindende Therapie ist symptomatisch und kann durch die Behandlung mit Leniolisib verändert werden. So kann eine Behandlung mit Leniolisib Komplikationen wie Infektionen, Bronchiektasen, Lymphoproliferation, Antikörpermangel, chronisch entzündliche Darmerkrankung und hämatopoetische Tumorprädisposition reduzieren, sodass die bisherige Therapie in veränderter Form stattfindet. Die Patienten haben einen hohen Leidensdruck und es gibt keine zugelassenen Therapiealternativen. Somit kann von einem hohen Versorgungsanteil von Leniolisib ausgegangen werden. Konkrete Abschätzungen können jedoch nicht getroffen werden. Ein möglicher Einfluss von Versorgungsbereich, Therapieabbrüchen, Patientenpräferenzen und Kontraindikationen wird untenstehend beschrieben.

Versorgungsbereich

Patienten mit APDS werden vorrangig ambulant behandelt. Abhängig von der Symptomlast können intermittierend auch (teil-)stationäre Behandlungen erforderlich sein, deren Frequenz und Dauer nicht abschließend beurteilt werden können.

Therapieabbrüche

Der Versorgungsanteil kann beeinflusst werden durch nicht tolerierbare Arzneimittelnebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führen. In der Studie CCDZ173X2201 erlitten keine Patienten unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten oder unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Leniolisib, die zu einem Therapieabbruch führten. Es ist daher insgesamt von einer sicheren Anwendung und niedrigen Therapieabbruchrate bei der Behandlung mit Leniolisib auszugehen.

Patientenpräferenzen

Es handelt sich um eine regelhafte orale Einnahme. Es ist kein Einfluss von Patientenpräferenzen auf die Behandlung mit Leniolisib zu erwarten.

Kontraindikationen

Die Anwendung von Leniolisib ist gemäß Fachinformation kontraindiziert bei [1]:

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

Zusammenfassend lassen sich keine konkreten Versorgungsanteile ableiten.

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

Eine konkrete Abschätzung des Versorgungsanteils ist nicht mit ausreichender Sicherheit möglich. Eine Änderung der Jahrestherapiekosten pro Patient ist nicht zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zum bewertenden Arzneimittel Leniolisib basieren auf der Fachinformation [1].

Die Berechnungen sind der beigelegten Excel-Datei entnommen [3].

Die Kosten entsprechen den Angaben des Herstellers und bilden den erwarteten Stand der Lauer-Taxe zum 01.07.2026 ab [2].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pharming Technologies B.V. 2026. Fachinformation Joenja® - Stand: Mai 2026.
2. Lauer-Fischer GmbH 2026. LAUER-TAXE® Online 4.0 - Stand: 01.07.2026.
3. Pharming Group B.V. 2026. Leniolisib (Joenja®): Excel-Datei zum Nachweis der Berechnungen in Abschnitt 3.3.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung wurden der Fachinformation entnommen (Stand: Mai 2026) [1].

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 PI3Kδ-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, Ceftizoxim, 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

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 3-15 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 3-15: 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/ μ l. Keiner der Patienten hatte einen ANC-Wert < 500 Zellen/ μ l 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.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Gemäß Annex IIb des EPAR handelt es sich bei Joenja® um ein Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt [1].

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

Nicht zutreffend.

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

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen wurden dem Annex IID entnommen [1].

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Informationen zum Risk-Management-Plan wurden dem EPAR entnommen [2].

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Schwere Diarrhö/Kolitis	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Informationen zu diesen Sicherheitsbedenken sind in der Fachinformation Abschnitt 4.4 und der Packungsbeilage Abschnitt 2 enthalten. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: SOB01 (LE 4401) Abschlussbericht fällig: 1 Jahr nach Studienabschluss (10 Jahre Nachbeobachtung). SOB02 (neue Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit einschließlich der wichtigen potenziellen Risiken und HSZT) Jährliche Aktualisierungen.

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Schwere Hepatotoxizität	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Informationen zu diesen Sicherheitsbedenken sind in der Fachinformation Abschnitt 4.4 und der Packungsbeilage Abschnitt 2 enthalten. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: SOB01 (LE 4401) Abschlussbericht fällig: 1 Jahr nach Studienabschluss (10 Jahre Nachbeobachtung). SOB02 (neue Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit einschließlich der wichtigen potenziellen Risiken und HSZT) – Jährliche Aktualisierungen.
Schwere und opportunistische Infektionen	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Informationen zu diesen Sicherheitsbedenken sind in der Fachinformation Abschnitt 4.4 und der Packungsbeilage Abschnitt 2 enthalten. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		SOB01 (LE 4401) Abschlussbericht fällig: 1 Jahr nach Studienabschluss (10 Jahre Nachbeobachtung). SOB02 (neue Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit einschließlich der wichtigen potenziellen Risiken und HSZT) Jährliche Aktualisierungen.
Pneumonitis	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Informationen zu diesen Sicherheitsbedenken sind in der Fachinformation Abschnitt 4.4 und der Packungsbeilage Abschnitt 2 enthalten. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: SOB01 (LE 4401) Abschlussbericht fällig: 1 Jahr nach Studienabschluss (10 Jahre Nachbeobachtung). SOB02 (neue Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit einschließlich der wichtigen potenziellen Risiken und HSZT)

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		Jährliche Aktualisierungen.
SCAR (Schwere kutane Arzneimittelreaktionen)	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Informationen zu diesen Sicherheitsbedenken sind in der Fachinformation Abschnitt 4.4 und der Packungsbeilage Abschnitt 2 enthalten. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: SOB01 (LE 4401) Abschlussbericht fällig: 1 Jahr nach Studienabschluss (10 Jahre Nachbeobachtung). SOB02 (neue Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit einschließlich der wichtigen potenziellen Risiken und HSZT) Jährliche Aktualisierungen.
Embryofetale Toxizität	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Hinweise für Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen sind in der Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.6 sowie in der Packungsbeilage Abschnitt 2 enthalten.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine.

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine.	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: SOB01 (LE 4401) Abschlussbericht fällig: 1 Jahr nach Studienabschluss (10 Jahre Nachbeobachtung). SOB02 (neue Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit einschließlich der wichtigen potenziellen Risiken und HSZT) Jährliche Aktualisierungen.
Sicherheit bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Empfehlungen für Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung sind in der Fachinformation Abschnitt 4.2 enthalten. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie zur Leberfunktionsstörung (LE 6101) Abschlussbericht fällig: 2026.
Langzeitsicherheit	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Keine.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine.	Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: SOB01 (LE 4401) Abschlussbericht fällig: 1 Jahr nach Studienabschluss (10 Jahre Nachbeobachtung). SOB02 (neue Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit einschließlich der wichtigen potenziellen Risiken und HSZT) Jährliche Aktualisierungen.

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben des Abschnitts 3.4 beruhen auf dem EPAR [2] einschließlich seiner Anhänge [1].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Pharming Technologies B.V. 2026. Fachinformation Joenja® - Stand: Mai 2026.
2. European Medicines Agency (EMA) 2026. European Public Assessment Report (EPAR) of Leniolisib.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-17 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Durchführung eines Schwangerschaftstests	Vor Beginn der Behandlung mit Joenja muss bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus überprüft werden“ (Abschnitt 4.2 S.4/ 4.6 S.6)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Fachinformation: Mai 2026 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-17 bei.

Nicht zutreffend.

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

Als Quelle wurde die EBM-Version von Quartal 2 (2026) herangezogen [2].

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Pharming Technologies B.V. 2026. Fachinformation Joenja® - Stand: Mai 2026.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2026. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2026.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüf-stellen
1	2201 Part 1	NCT02435 173 [1]	Abgeschlossen	-	Ja	[2]	6	0
2	2201 Part 2	NCT02435 173 [1]	Abgeschlossen	-	Ja	[2]	31	2
3	2201E1	NCT02859 727 [3]	Beendet	-	Ja	[2]	2	1
4	2203	NCT02775 916 [4]	Abgeschlossen	-	Nein	[5]	30	22
5	LE1101	NL-OMON499 22 [6]	Abgeschlossen	-	Nein	-	20	0
6	LE2101	NL-OMON504 12 [7]	Abgeschlossen	-	Nein	-	6	0
Gesamt							95	25
In Prozent (%)								26,3 %
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								

Für die Studien LE1101 und LE2101 liegen keine verfügbaren SAS-Outputs vor. Da die Studien jedoch ausschließlich in den Niederlanden durchgeführt wurden, sind keine Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen zu erwarten [8; 9]. An der Open-Label-Extensionsstudie (OLE) 2201E1 (NCT0285972) haben insgesamt 37 Patienten teilgenommen. 35 Patienten dieser Studienteilnehmer wurden zuvor schon in der Studie 2201 randomisiert. Um doppelte Zählungen zu vermeiden, werden für die OLE-Studie nur die 2 Patienten erwähnt, die im Rahmen der OLE-Studie zum ersten Mal randomisiert wurden.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V an der Gesamtzahl beträgt somit 26,3 % und liegt damit weit über der 5 %-Schwelle.

Darüber hinaus wurden zwei weitere Studien im Rahmen der systematischen Literaturrecherche aus Modul 4 identifiziert. Die Studie LE 4301 wird auf ClinicalTrials.gov mit dem Status „unknown“ geführt, sodass unklar ist, ob diese Studie abgeschlossen wurde und für die

Berechnung des Anteils der Prüfungsteilnehmer herangezogen werden kann. Gemäß der Studienregistrierung wurden lediglich drei Patienten eingeschlossen; selbst bei Berücksichtigung dieser Studie wäre daher kein relevanter Einfluss auf den Anteil der Prüfungsteilnehmer zu erwarten [10]. Die Studie LE 6101 wurde Ende 2025 abgeschlossen; die Datenaufbereitung ist derzeit noch nicht finalisiert und erste Ergebnisse werden voraussichtlich im Sommer 2026 verfügbar sein. Die Studie wurde in Deutschland und Ungarn durchgeführt, mit einer geplanten Teilnehmerzahl von 32 Patienten in Deutschland und 16 Patienten in Ungarn. Selbst unter Einbeziehung dieser Studie ist davon auszugehen, dass der Anteil der Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V weiterhin deutlich über der 5 %-Schwelle liegen würde [11].

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

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

1. Novartis Pharmaceuticals 2022. Study of Efficacy of CDZ173 in Patients With APDS/PASLI. *NCT02435173*.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02435173?intr=CDZ173&rank=1>.
2. Pharming Technologies B.V. 2026. Prüfungsteilnehmer in Deutschland für die Studien 2201 Part 1; 2201 Part 2 und 2201E1
3. Pharming Technologies B.V. 2025. Extension to the Study of Efficacy of CDZ173 in Patients with APDS/PASLI. *NCT02859727*.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02859727?intr=CDZ173&rank=3>.
4. Novartis Pharmaceuticals 2021. Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy Study of CDZ173 in Patients With Primary Sjögren's Syndrome, .
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02775916?intr=CDZ173&rank=2>.
5. Pharming Technologies B.V. 2026. Prüfungsteilnehmer in Deutschland für die Studie 2203.
6. Pharming Technologies B.V. 2025. A bioequivalence study comparing 70 mg leniolisib capsules with leniolisib tablets in healthy volunteers. *NL-OMON49922*.
<https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/49922>.
7. Pharming Technologies B.V. 2025. An open-label study to characterize the absorption, distribution, metabolism and elimination of a single oral dose of ¹⁴C-leniolisib in healthy male subjects. *NL-OMON50412*.
<https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/50412>.
8. Pharming Technologies B.V. 2022. Clinical study report (CSR) 1101: A bioequivalence study comparing 70 mg leniolisib capsules with leniolisib tablets in healthy volunteers.

9. Pharming Technologies B.V. 2022. Clinical study report (CSR) 2101: An open-label study to characterize the absorption, distribution, metabolism and elimination of a single oral dose of 14c-leniolisib in healthy male subjects.
10. Pharming Technologies B.V. 2024. An Open-Label Study to Assess the Safety & Efficacy of Leniolisib in Japanese Patients With APDS. *NCT06249997*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06249997>.
11. Pharming Technologies B.V. 2025. An open-label, single-dose, parallel-group study to evaluate the plasma pharmacokinetics of leniolisib in subjects with impaired hepatic function and in subjects with normal hepatic function. *EUCT number: 2023-508519-22-00*. <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508519-22-00?lang=en>.