

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Leniolisib (Joenja®)

Pharming Group B.V.

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	17
4.2 Methodik	32
4.2.1 Fragestellung	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	33
4.2.3 Informationsbeschaffung	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	35
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss	38
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	42
4.2.5.3 Metaanalysen	57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	63
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	67
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses	67
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	77
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	78
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	79
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT	83

4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	85
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	171
4.3.1.3.1.4	Sicherheit – RCT	192
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	197
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	199
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	199
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	199
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	200
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	200
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	201
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	203
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	203
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	203
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	204
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	205
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	205
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	207
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	207
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	207
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	208
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	209
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	209
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	210
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	210
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	210
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	211
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	213
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	213
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	213
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	214
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	214
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	214
4.6	Referenzliste.....	215
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		216
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		232
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		234
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....		234
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		238

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	257
Anhang 4-G : Vollständige statistische Analysen.....	279

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CCDZ173X2201	19
Tabelle 4-2: Vergleichende Darstellung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CCDZ173X2201E1 nach Behandlung mit Leniolisib der Patienten, die zuvor Placebo erhielten	27
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Leniolisib	34
Tabelle 4-4: Matrix der Endpunkte der eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mortalität und Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	43
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-12: Demographische Charakteristika der Studienpopulationen – CCDZ173X2201 (ITT-Population)	71
Tabelle 4-13: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika - CCDZ173X2201 (ITT- Population)	73
Tabelle 4-14: Beobachtungsdauer der Studie CCDZ173X2201	75
Tabelle 4-15: Behandlungsdauer der Studie CCDZ173X2201	76
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunktes „Todesfälle“	83
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Lymphadenopathie (SPD der Indexläsionen; 3D- Volumen der Nicht-Indexläsionen und Indexläsionen)	85

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lymphadenopathie (SPD der Indexläsionen; 3D-Volumen der Nicht-Indexläsionen und Indexläsionen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Veränderung der log10-transformierten SPD der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	89
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Veränderung der Quadratwurzel der Produkte der Durchmesser der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt) – ITT-Population.....	89
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Veränderung des 3D-Volumens der Indexläsionen (mm ³) gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	90
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens (mm ³) der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	91
Tabelle 4-26: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des 3D-Volumens (mm ³) der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt) – ITT-Population	92
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens (mm ³) der Nicht-Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	93
Tabelle 4-28: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens (mm ³) der Nicht-Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt) – ITT-Population	93
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Splenomegalie	95
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Splenomegalie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Veränderung des 3D-Milzvolumens (cm ³) gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	97
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Vergrößerung der Milzgröße um 20% zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	98
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Veränderung der bi-dimensionalen Milzgröße (cm ²) gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	98
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Hepatomegalie	99
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hepatomegalie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Veränderung des Lebervolumens (cm ³) gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	101
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Veränderung der bi-dimensionalen Lebergröße (cm ²) gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	102

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Normalisierung des Immunphänotyps	103
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Normalisierung des Immunphänotyps in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-40: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Anteils der naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen gegenüber Baseline pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	106
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Anteil naiver B-Zellen an Gesamt-B-Zellen: mittlere prozentuale Veränderung über den gesamten Beobachtungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	107
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Veränderung der IgG-Antikörperkonzentration (g/l) gegenüber Baseline pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	109
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Veränderung der IgG-Antikörperkonzentration (g/l): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	110
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Veränderung der IgA-Antikörperkonzentration (g/l) gegenüber Baseline pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	112
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Veränderung der IgA-Antikörperkonzentration (g/l): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	113
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Veränderung der IgM-Antikörperkonzentration (g/l) gegenüber Baseline pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	114
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Veränderung der IgM-Antikörperkonzentration (g/l): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	116
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Infektionen, Antibiotikaeinsatz und IRT	117
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Infektionen, Antibiotikaeinsatz und IRT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit Infektionen und annualisierte Infektionsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	120
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit Atemwegsinfektionen (einschließlich Infektionen der oberen Atemwege) und annualisierte Infektionsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	120
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit IRT und annualisierte IRT-Rate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	121
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit Antibiotikaeinsatz und annualisierte Rate des Antibiotikaeinsatzes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	121
Tabelle 4-54: Operationalisierung von PtGA & PGA (VAS).....	123

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PtGA & PGA (VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Veränderung des PtGA-Scores gegenüber Baseline pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	126
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Veränderung des PtGA-Scores: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	127
Tabelle 4-58: Ergebnisse für PtGA-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	129
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Veränderung des PGA-Scores gegenüber Baseline pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	130
Tabelle 4-60: Ergebnisse für PGA-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	131
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Inflammatorische Biomarker	133
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Inflammatorische Biomarker in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (β2-Mikroglobulin) gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	136
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (β2-Mikroglobulin): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	137
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (β2-Mikroglobulin) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	138
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (β2-Mikroglobulin): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	140
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (LDH) gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	141
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (LDH): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	142
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (LDH) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	144
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (LDH): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten	

Beobachtungszeitraum gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	146
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Ferritin) gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	147
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Ferritin): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	149
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Ferritin) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	150
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Ferritin) mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	152
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Fibrinogen) gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	153
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Fibrinogen): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	155
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Fibrinogen) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	156
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Fibrinogen): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	158
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (BSG) gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	159
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (BSG): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	160
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (BSG) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	162
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (BSG): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	163

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (hsCRP) gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	165
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (hsCRP): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	166
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (hsCRP) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	168
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (hsCRP): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	169
Tabelle 4-87: Operationalisierung von SF-36	171
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Veränderung des SF-36 Körperliche Summenskala gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	174
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Veränderung des SF-36 Körperliche Summenskala: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	175
Tabelle 4-91: Ergebnisse für SF-36 Körperliche Summenskala: Responder (MCID 9,4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	178
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Veränderung des SF-36 Psychische Summenskala gegenüber Baseline (pro Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	178
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Veränderung des SF-36 Psychische Summenskala: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	180
Tabelle 4-94: Ergebnisse für SF-36 Psychische Summenskala: Responder (MCID 9,6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	182
Tabelle 4-95: Operationalisierung von WPAI-CIQ	184
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI-CIQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Veränderung des WPAI-CIQ-Scores (Funktionsskala: Beeinträchtigung der Aktivität) gegenüber Baseline (pro Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	187
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Veränderung des WPAI-CIQ-Scores (Funktionsskala Beeinträchtigung der Aktivität): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	188

Tabelle 4-99: Ergebnisse für WPAI-CIQ (Funktionsskala: Beeinträchtigung der Aktivität): Responder (MCID 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	191
Tabelle 4-100: Operationalisierung der Sicherheit	192
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE gemäß aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-105: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	198
Tabelle 4-106: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	198
Tabelle 4-107: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	200
Tabelle 4-108: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	201
Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	201
Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	202
Tabelle 4-111: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	202
Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	205
Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	205
Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	206
Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	206
Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	209
Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	209
Tabelle 4-118: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	213
Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CCDZ173X2201 (Teil II)	239
Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CCDZ173X2201	258

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie CCDZ173X2201.....	75
Abbildung 4-3: Veränderung des PtGA-Scores: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline - Veränderungen der LS-Mittelwerte	129
Abbildung 4-4: Veränderung des SF-36 Körperliche Summenskala: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum zu Tag 85- Veränderungen der LS-Mittelwerte	177
Abbildung 4-5: Veränderung des SF-36 Psychische Summenskala: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline zu Tag 85 - Veränderungen der LS-Mittelwerte	182
Abbildung 4-6: Veränderung des WPAI-CIQ-Scores (Funktionsskala Beeinträchtigung der Aktivität): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline - Veränderungen der LS-Mittelwerte.....	190
Abbildung 4-7: Patienten-Flow-Chart der Studie CCDZ173X2201.....	256

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHEG	Ad-Hoc Experten-Gruppe
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APDS	Aktiviertes Phosphoinositid-3-Kinase-Delta-Syndrom
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BID	Bis In Die (zweimal täglich)
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CIQ	Classroom Impairment Questions
CMV	Cytomegalievirus
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTgov	Clinicaltrials.gov
CTIS	Clinical Trials Information System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EBV	Epstein-Barr-Virus
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EoT	End of Treatment (Ende der Behandlung)
EU	Europäische Union
EUCTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen

	klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FDA	Food and Drug Administration
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
GH	General Health
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
hsCRP	hochsensitives C-Reaktives Protein
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICTRP Search Portal	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IEC	Independent Ethics Committee (Ethikkommission)
IEI	Inborn Error of Immunity (Angeborene Störung der Immunität)
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board (Institutionelle Prüfungskommissionen)
IRC	Imaging Review Charter
IRT	Immunoglobulin Replacement Therapy (Immunglobulin-Ersatztherapie)
ITT	Intention To Treat
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MCS	Mental Component Summary (Psychische Summenskala)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

MMRM	Mixed Model for Repeated Measures (Gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
MW	Mittelwert
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OLE	Open-Label-Extensionsstudie
p110δ	Katalytische Untereinheit der PI3Kδ
pAkt	Phosphorylierte Proteinkinase B
PASDAS	Patient's Global Assessment of Disease Activity Psoriatic Arthritis Disease Activity Score
PCS	Physical Component Summary (Physische Summenskala)
PGA	Physician's Global Assessment
PI3Kδ	Phosphoinositid-3-Kinase delta
<i>PIK3CD</i>	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase-katalytische Delta-Untereinheit
<i>PIK3R1</i>	Phosphoinositid-3-Kinase-regulatorische Untereinheit 1
PIP	Paediatric Investigation Plan (pädiatrisches Prüfkonzept)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PtGA	Patient's Global Assessment
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SELENA SLEDAI	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SHP	Specific Health Problem
SLE	Systemic Lupus Erythematosus
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA
SPD	Sum of the Product of the Diameters (Summe der Produkte der Durchmesser)

SRI	Responder Index
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organization
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

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

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

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

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

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

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Leniolisib für die Indikation „Behandlung von APDS (aktiviertes Phosphoinositid-3-Kinase-Delta-Syndrom) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg“ [1] darzustellen und zu bewerten.

Bei dem Wirkstoff Leniolisib (Joenja®) handelt es sich um 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. 12. 1999 [2].

Der Status von Leniolisib als Orphan Medicinal Product wurde am 19. 10. 2020 anerkannt (Orphan decision number EU/3/20/2339 [3]) und im Rahmen des Zulassungsverfahrens am 01. 05. 2026 bestätigt [4]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung als belegt [5]. Die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist daher nicht erforderlich.

Leniolisib wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) am 21. 05. 2026 zugelassen [1].

Datenquellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Leniolisib gegenüber der zVT in der o. g. Indikation legt Pharming Group N.V. die Ergebnisse der Zulassungsstudie CCDZ173X2201 vor, in welcher Placebo als Vergleichsarm dient.

Die Studie CCDZ173X2201 bestand aus zwei Teilen. Teil I (Phase II-Studie) ist eine 12-wöchige, offene multizentrische Dosis-Eskalationsstudie mit oralem Leniolisib zur Bewertung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Auswirkungen auf die Lymphoproliferation und Immundysregulation bei 6 Patienten mit APDS. Alle Patienten erhielten eskalierende

Dosen von Leniolisib (10, 30 und 70 mg) zweimal täglich (Bis In Die, BID) für jeweils 4 Wochen. Dieser Teil der Studie ist abgeschlossen, und die Ergebnisse wurden im Jahr 2017 veröffentlicht [6].

Teil II ist eine randomisierte, dreifach verblindete, placebokontrollierte, multizentrische, Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 70 mg Leniolisib oral (BID) gegenüber Placebo oral (BID) bei 31 Patienten mit APDS. Die Studiendauer betrug 12 Wochen [7].

Im vorliegenden Dossier wird die höhergradige Evidenz des randomisierten Teils der Phase III-Studie dargestellt, die vergleichende Daten enthält. Die Studiendauer der randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT)-Phase von 12 Wochen in der Studie CCDZ173X2201 (Teil II) stellt hinsichtlich der fehlenden, zugelassenen alternativen Behandlungsoptionen eine adäquate Beobachtungszeit im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, um die Patienten im Kontrollarm nicht zu lange Placebo auszusetzen.

Anschließend an Teil II der Phase III-Studie konnten die Patienten in die Open-Label-Extensionsstudie (OLE) CCDZ173X2201E1 übergehen, die individuell bis zu sechs Jahre dauern kann.

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe Abschnitt 4.3.1.1) identifizierten keine weiteren Studien [8].

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation relevanter Studien wurden die in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen

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

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Aspekte gemäß der Methodik V8.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowie der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Bewertung herangezogenen Studie erfolgte anhand der Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Die Informationen zu den Kriterien wurden den Studienberichten, Studienprotokollen und den statistischen Analyseplänen entnommen (siehe Anhang 4-E).

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA entspricht die randomisierte kontrollierte Studie CCDZ173X2201 der Evidenzstufe 1b. Die Studie ist für die zu bewertende Indikation und die relevanten Patientengruppen aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens. Auch im Hinblick auf das

niedrige Verzerrungspotenzial der Studie CCDZ173X2201 zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studie.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CCDZ173X2201 zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Leniolisib gegenüber Placebo bei Patienten mit APDS ist nachfolgend in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CCDZ173X2201

CCDZ173X2201	Leniolisib (N = 21) vs. Placebo (N = 10)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Dimension	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Endpunkt		
Mortalität		
Todesfälle	Es traten keine Todesfälle auf.	nicht belegt
Morbidität, Lymphoproliferation		
Lymphadenopathie		
Veränderung der log10-transformierten SPD der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85: Tag 85	18/21 (86 %) vs. 9/10 (90 %) LS MD: -0,26 [-0,383; -0,138] 0,0002 Hedges' g: -1,75 [-2,696; -0,806]	erheblich
Veränderung der Quadratwurzel der Produkte der Durchmesser der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85: Tag 85	19/21 (90 %) vs. 9/10 (90 %) LS MD: -25,23 [-39,670; -10,792] 0,0015 Hedges' g: -1,43 [-2,315; -0,537]	erheblich
Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens (mm ³) der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85: Tag 85	18/21 (86 %) vs. 9/10 (90 %) LS MD: -1,30 [-3,030; 0,427] 0,1326 Hedges' g: -0,62 [-1,439; 0,201]	nicht belegt
Prozentuale Veränderung des 3D-Volumens (mm ³) der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85: Tag 85	19/21 (90 %) vs. 8/10 (80 %) LS MD: -47,84 [-68,620; -27,052] 0,0001 Hedges' g: -1,98 [-2,983; -0,977]	erheblich
Veränderung des 3D-Volumens der Indexläsionen (mm ³) gegenüber Baseline zu Tag 85: Tag 85	19/21 (90 %) vs. 8/10 (80 %) LS MD: < -999 [< -999; < -999] 0,0058 Hedges' g: -1,27 [-2,171; -0,365]	beträchtlich
Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens (mm ³) der Nicht-Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85: Tag 85	16/21 (76 %) vs. 9/10 (90 %) LS MD: -1,68 [-2,670; -0,691] 0,0020 Hedges' g: -1,44 [-2,364; -0,516]	erheblich

CCDZ173X2201	Leniolisib (N = 21) vs. Placebo (N = 10)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Dimension Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Prozentuale Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens (mm ³) der Nicht-Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85: Tag 85	16/21 (76 %) vs. 9/10 (90 %) LS MD: -10,96 [-21,306; -0,605] 0,0391 Hedges' g: -0,90 [-1,758; -0,038]	nicht belegt
Splenomegalie		
Veränderung des 3D-Milzvolumens (cm ³) gegenüber Baseline zu Tag 85: Tag 85	20/21 (95 %) vs. 9/10 (90 %) LS MD: -177,57 [-278,080; -77,064] 0,0013 Hedges' g: -1,43 [-2,315; -0,554]	erheblich
Veränderung der bi-dimensionalen (cm ²) Milzgröße gegenüber Baseline zu Tag 85: Tag 85	20/21 (95 %) vs. 9/10 (90 %) LS MD: -13,21 [-22,866; -3,549] 0,0094 Hedges' g: -1,13 [-1,975; -0,283]	gering
Vergrößerung der Milzgröße um 20 % zu Tag 85	0/21 (0 %) vs. 2/10 (20 %) RR: 0,10 [0,011; 0,898] 0,0394	beträchtlich
Hepatomegalie		
Veränderung des 3D-Lebervolumens (cm ³) gegenüber Baseline zu Tag 85: Tag 85	20/21 (95 %) vs. 9/10 (90 %) LS MD: -34,50 [-206,356; 137,362] 0,6823 Hedges' g: -0,16 [-0,950; 0,626]	nicht belegt
Veränderung der bi-dimensionalen (cm ²) Lebergröße gegenüber Baseline zu Tag 85: Tag 85	20/21 (95 %) vs. 10/10 (100 %) LS MD: -27,91 [-54,830; -0,985] 0,0428 Hedges' g: -0,81 [-1,604; -0,024]	nicht belegt
Morbidität, Normalisierung des Immunphänotyps		
Prozentuale Veränderung des Anteils der naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen gegenüber Baseline pro Visite: Tag 85	15/21 (71 %) vs. 10/10 (100 %) LS MD: 26,99 [16,063; 37,908] < 0,0001 Hedges' g: 2,04 [1,034; 3,051]	erheblich
Anteil naiver B-Zellen an Gesamt-B-Zellen: mittlere prozentuale Veränderung über den gesamten Beobachtungszeitraum: Tag 85	15/21 (71 %) vs. 10/10 (100 %) LS MD: 26,45 [16,855; 36,036] < 0,0001 Hedges' g: 2,19 [1,156; 3,230]	erheblich
Veränderung der IgG-Antikörperkonzentration (g/l) gegenüber Baseline pro Visite: Tag 85	21/21 (100 %) vs. 10/10 (100 %) LS MD: -1,86 [-3,501; -0,225] 0,0274 Hedges' g: -0,88 [-1,665; -0,089]	nicht belegt

CCDZ173X2201	Leniolisib (N = 21) vs. Placebo (N = 10)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Dimension	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Endpunkt		
Veränderung der IgG-Antikörperkonzentration (g/l): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum: Tag 85	21/21 (100 %) vs. 10/10 (100 %) LS MD: -1,86 [-3,501; -0,225] 0,0274 Hedges' g: -0,88 [-1,665; -0,089]	nicht belegt
Veränderung der IgA-Antikörperkonzentration (g/l) gegenüber Baseline pro Visite: Tag 85	18/21 (86 %) vs. 10/10 (100 %) LS MD: 0,15 [-0,449; 0,741] 0,6162 Hedges' g: 0,20 [-0,579; 0,971]	nicht belegt
Veränderung der IgA-Antikörperkonzentration (g/l): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum: Tag 85	18/21 (86 %) vs. 10/10 (100 %) LS MD: 0,08 [-0,413; 0,563] 0,7593 Hedges' g: 0,12 [-0,655; 0,892]	nicht belegt
Veränderung der IgM-Antikörperkonzentration (g/l) gegenüber Baseline pro Visite: Tag 85	21/21 (100 %) vs. 10/10 (100 %) LS MD: -2,14 [-3,689; -0,596] 0,0085 Hedges' g: -1,07 [-1,871; -0,262]	gering
Veränderung der IgM-Antikörperkonzentration (g/L): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum: Tag 85	21/21 (100 %) vs. 10/10 (100 %) LS MD: -2,09 [-3,400; -0,772] 0,0026 Hedges' g: -1,20 [-2,018; -0,383]	beträchtlich
Morbidität, Infektionen, Antibiotikaeinsatz und IRT		
Anzahl der Patienten mit Infektionen und annualisierte Infektionsrate	10/21 (48 %) vs. 4/10 (40 %) LS Ratio: 0,80 [0,293; 2,162] 0,6544	nicht belegt
Anzahl der Patienten mit Infektionen und annualisierte Infektionsrate - Atemwegsinfektion und Infektion der oberen Atemwege	1/21 (5 %) vs. 3/10 (30 %) LS Ratio: 0,16 [0,016; 1,523] 0,1105	nicht belegt
Anzahl der Patienten mit Antibiotikaeinsatz und annualisierte Rate des Antibiotikaeinsatzes	14/21 (67 %) vs. 9/10 (90 %) LS Ratio: 0,75 [0,202; 2,783] 0,6672	nicht belegt
Anzahl der Patienten mit IRT-Einsatz und annualisierte IRT-Rate	14/21 (67 %) vs. 6/10 (60 %) LS Ratio: NA [NA; NA] NA	nicht belegt

CCDZ173X2201	Leniolisib (N = 21) vs. Placebo (N = 10)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Dimension		
Endpunkt		
Morbidität, PtGA & PGA (VAS)		
Veränderung des PtGA gegenüber Baseline pro Visite: Tag 85	21/21 (100 %) vs. 10/10 (100 %) LS MD: 11,24 [-1,580; 24,061] 0,0831 Hedges' g: 0,68 [-0,097; 1,452]	nicht belegt
Veränderung des PGA gegenüber Baseline: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum: Effekt über Studiendauer	21/21 (100 %) vs. 10/10 (100 %) LS MD: 4,14 [-10,022; 18,299] 0,5532 Hedges' g: 0,23 [-0,529; 0,982]	nicht belegt
Verschlechterung des PtGA-Scores (MCID: 15%) pro Visite: Tag 85	2/21 (10 %) vs. 4/10 (40 %) RR: 0,24 [0,056; 1,006] 0,0505	nicht belegt
Verbesserung des PtGA-Scores (MCID: 15%) pro Visite: Tag 29	11/21 (52 %) vs. 1/10 (10 %) RR: 5,24 [1,198; 22,904] 0,0276	erheblich
Verbesserung des PtGA-Scores (MCID: 15%) pro Visite: Tag 85	11/21 (52 %) vs. 3/10 (30 %) RR: 1,75 [0,628; 4,852] 0,2889	nicht belegt
Veränderung des PGA gegenüber Baseline pro Visite: Tag 85	21/21 (100 %) vs. 10/10 (100 %) LS MD: 0,13 [-17,658; 17,911] 0,9884 Hedges' g: 0,01 [-0,748; 0,759]	nicht belegt
Verbesserung des PGA-Scores (MCID: 15%) pro Visite: Tag 85	15/21 (71 %) vs. 6/10 (60 %) RR: 1,19 [0,625; 2,268] 0,6083	nicht belegt
Verschlechterung des PGA-Scores (MCID: 15%) pro Visite: Tag 85	3/21 (14 %) vs. 2/10 (20 %) RR: 0,71 [0,099; 5,132] 0,7510	nicht belegt
Morbidität, Inflammatorische Biomarker (β2-Mikroglobulin)*		
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (β2-Mikroglobulin) gegenüber Baseline zu Tag 85	20/21 (95 %) vs. 9/10 (90 %) LS MD: -0,69 [-1,174; -0,204] 0,0072 Hedges' g: -1,15 [-1,996; -0,300]	beträchtlich
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (β2-Mikroglobulin): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline	20/21 (95 %) vs. 10/10 (100 %) LS MD: -0,87 [-1,329; -0,401] 0,0008 Hedges' g: -1,48 [-2,337; -0,621]	beträchtlich

CCDZ173X2201	Leniolisib (N = 21) vs. Placebo (N = 10)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Dimension		
Endpunkt		
Lebensqualität, SF-36		
SF-36 Körperliche Summenskala: Veränderung gegenüber Baseline pro Visite: Tag 85	21/21 (100 %) vs. 10/10 (100 %) LS MD: 1,84 [-2,189; 5,864] 0,3567 Hedges' g: 0,35 [-0,407; 1,110]	nicht belegt
SF-36 Körperliche Summenskala: Veränderung gegenüber Baseline: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum: Effekt über Studiendauer	21/21 (100 %) vs. 10/10 (100 %) LS MD: 2,04 [-1,027; 5,113] 0,1830 Hedges' g: 0,51 [-0,253; 1,278]	nicht belegt
Verbesserung der körperlichen Summenskala um $\geq 9,4$ Punkte (MCID 15 %) gegenüber Baseline (pro Visite): Tag 85	1/21 (5 %) vs. 3/10 (30 %) RR: 0,16 [0,024; 1,067] 0,0579	nicht belegt
SF-36: Verschlechterung der körperlichen Summenskala um $\leq -9,4$ (MCID 15 %) Punkte gegenüber Baseline (pro Visite): Tag 85	0/21 (0 %) vs. 1/10 (10 %) RR: 0,17 [0,014; 1,942] 0,1531	nicht belegt
SF-36 Psychische Summenskala: Veränderung gegenüber Baseline (pro Visite): Tag 85	21/21 (100 %) vs. 10/10 (100 %) LS MD: 2,49 [-3,385; 8,375] 0,3911 Hedges' g: 0,33 [-0,431; 1,085]	nicht belegt
SF-36 Psychische Summenskala: Veränderung gegenüber Baseline: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum: Effekt über Studiendauer	21/21 (100 %) vs. 10/10 (100 %) LS MD: 1,50 [-2,461; 5,465] 0,4430 Hedges' g: 0,29 [-0,465; 1,049]	nicht belegt
Verbesserung der psychischen Summenskala um $\geq 9,6$ Punkte (MCID 15 %) gegenüber Baseline pro Visite: Tag 85	3/21 (14 %) vs. 2/10 (20 %) RR: 0,71 [0,099; 5,132] 0,7510	nicht belegt
SF-36: Verschlechterung der psychischen Summenskala um $\leq -9,6$ Punkte gegenüber Baseline (pro Visite): Tag 85	2/21 (10 %) vs. 2/10 (20 %) RR: 0,48 [0,063; 3,584] 0,4807	nicht belegt

CCDZ173X2201	Leniolisib (N = 21) vs. Placebo (N = 10)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Dimension	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Endpunkt		
Lebensqualität, WPAI-CIQ		
Verbesserung des WPAI CIQ (Funktionsskala: Beeinträchtigung der Aktivität) um $\leq -15\%$ pro Visite: Tag 85	4/21 (19 %) vs. 4/10 (40 %) RR: 0,48 [0,122; 1,856] 0,2888	nicht belegt
Verschlechterung des WPAI CIQ (Funktionsskala: Beeinträchtigung der Aktivität) um $\geq 15\%$ (pro Visite): Tag 85	9/21 (43 %) vs. 2/10 (20 %) RR: 2,14 [0,530; 8,669] 0,2889	nicht belegt
Sicherheit		
Patienten mit mindestens einem UE	RR: 0,95 0,95 [0,629; 1,442] 0,8290	nicht belegt
Patienten mit mindestens einem schweren UE	RR: 0,48 [0,108; 2,098] 0,3317	nicht belegt
Patienten mit mindestens einem SUE	RR: 0,71 [0,099; 5,132] 0,7510	nicht belegt
Therapieabbruch aufgrund von UE	Es traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.	nicht belegt
Insgesamt		beträchtlich
<i>* Ergebnisse zu den weiteren Biomarkern befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</i>		

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CCDZ173X2201 (Tabelle 4-1) beschrieben.

Die **Lymphadenopathie** (Lymphknotenschwellung) bedingt durch erhöhte Lymphoproliferation ist eine der wichtigsten Krankheitsmanifestationen bei APDS [9-14]. Die Lymphoproliferation kann dabei im Laufe der Erkrankung zu malignen Lymphomen fortschreiten und steht in Verbindung mit verschiedenen Folgeerkrankungen [9; 15; 16]. So können aus der Lymphadenopathie im weiteren Verlauf eine Vielzahl von Symptomen entstehen, zu denen neben der mechanischen Kompression umgebender Gewebe Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust zählen [16]. Die hiläre Lymphadenopathie kann so gravierend sein, dass die Lymphknoten auf die Bronchien drücken oder diese okkludieren und eine poststenotische Retentionspneumonie folgt [17; 18].

Die Quantifizierung der Lymphadenopathie kann durch eine Erfassung der Größe der betroffenen Lymphknoten erfolgen [19]. Für den Endpunkt „Lymphadenopathie“ wurde die Größe der Lymphknoten in Form von Index- und Nicht-Indexläsionen evaluiert, deren Auswahl auf Faktoren wie Größe und Messbarkeit der Läsionen beruhte. Es zeigte sich eine deutliche

Verbesserung in Form einer Verkleinerung der Lymphknoten unter Leniolisib gegenüber Placebo. So war der Behandlungsunterschied in Bezug auf die Veränderung der log10-transformierten Summe der Produkte der Durchmesser (Sum of the Product of the Diameters, SPD) der Indexläsionen zu Baseline klinisch relevant verbessert zugunsten von Leniolisib (Hedges' g: -1,75 [-2,696; -0,806]). Die erhebliche Verbesserung der Lymphadenopathie bestätigte sich auch in der Veränderung der Quadratwurzel der Produkte der Durchmesser der Indexläsionen zu Baseline (Hedges' g: -1,43 [-2,315; -0,537]).

Weiterhin wurde unter Leniolisib auch eine erhebliche, klinisch relevante prozentuale Verkleinerung des 3D-Volumens der Indexläsionen (Hedges' g: -1,98 [-2,983; -0,977]) und eine beträchtliche, klinisch relevante Verkleinerung des 3D-Volumens der Indexläsionen (Hedges' g: -1,27 [-2,171; -0,365]) zu Baseline gegenüber Placebo erreicht. Außerdem konnte Leniolisib das log10-transformierte 3D-Volumen der Nicht-Indexläsionen (Hedges' g: -1,44 [-2,364; -0,516]) zu Baseline gegenüber Placebo klinisch relevant senken. Es besteht in Bezug auf die Verbesserung der Lymphadenopathie ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Die kontinuierliche Reduktion der erhöhten Lymphoproliferation bei APDS-Patienten bestätigt sich auch durch anhaltende Effekte in den Langzeitbeobachtungsdaten bis zu Tag 252 aus der OLE CCDZ173X2201E1 [20] (Daten siehe Anhang 4-G).

Die **Splenomegalie** (Milzvergrößerung) sowie **Hepatomegalie** (Lebervergrößerung) sind weitere durch die erhöhte Lymphoproliferation verursachte Krankheitsmanifestationen bei APDS-Patienten [9-11; 13; 14] und werden durch den G-BA als patientenrelevant eingestuft [21-24]. Eine Spleno- und/oder Hepatomegalie kann Patienten auf vielfältige Weise beeinträchtigen. Typische Symptome sind abdominelle Beschwerden, Inappetenz und Müdigkeit, da die vergrößerte Milz bzw. Leber bei Mahlzeiten auf den Magen drückt. Zudem können diese Symptome mit einer Verstärkung bestehender Zytopenien einhergehen, was das Risiko für Infektionen erhöht. Besonders zu beachten ist, dass die Milz stark durchblutet und lediglich von einer dünnen Bindegewebskapsel umgeben ist. Bei zunehmender Vergrößerung wird diese Kapsel gedehnt, wodurch das Risiko einer Ruptur mit potenziell lebensgefährlichen Blutungen steigt [25]. Unter Leniolisib zeigte sich eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen in der Verkleinerung des 3D-Milzvolumens gegenüber Baseline (Hedges' g: -1,43 [-2,315; -0,554]) während im Placebo-Arm das Milzvolumen zugenommen hat, zu sehen anhand der statistisch signifikanten Vergrößerung der Milzgröße um 20 % (Relatives Risiko [RR]: 0,10 [0,011; 0,898]; p = 0,0394). Dieser Vorteil für Leniolisib bestätigte sich auch in der Veränderung der bi-dimensionalen Milzgröße (Hedges' g: -1,13 [-1,975; -0,283]). Die kontinuierliche Abnahme der Splenomegalie gemessen anhand des 3D-Milzvolumens sowie anhand der bi-dimensionalen Milzgröße wird auch durch Daten aus der Extensionsstudie CCDZ173X2201E1 gestützt (Daten siehe Anhang 4-G). Auch für die Splenomegalie zeigt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Hinsichtlich der Veränderung der bi-dimensionalen Lebergröße gegenüber Baseline zeigte sich eine statistisch signifikante Verkleinerung, was potenziell klinisch relevanten Symptomen wie Bauchschmerzen, abdominaler Distension und Diarrhö vorbeugen kann [26; 27].

Die konstitutive Rekonstitution des adaptiven Immunsystems unter Leniolisib führt zu einer **Verbesserung des Immunphänotyps**, welche vorrangig mittels des Anteils der naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen gemessen wird. Die naiven B-Zellen sind reife B-Zellen, die noch keinen Kontakt zu ihrem Antigen hatten, und ein entscheidender Bestandteil des Immunsystems. So weisen viele APDS-Patienten eine erhöhte Anzahl an unreifen transitionalen B-Zellen und gleichzeitig eine Verringerung der Anzahl an reifen naiven und Gedächtnis-B-Zellen auf [9; 28]. Dies deutet auf eine gestörte Differenzierung, Proliferation und Reifung von B-Zellen bei APDS-Patienten hin. Normalerweise produzieren B-Zellen Antikörper, welche als Teil des humoralen Immunsystems fungieren [29]. Viele APDS-Patienten zeigen deshalb, einhergehend mit der Dysfunktion der B-Zellen, erhöhte Titer von Antikörpern des Isotyps IgM sowie erniedrigte Titer der Antikörpertypen IgG und IgA. Dies beeinträchtigt die Fähigkeit der Patienten Infektionen abzuwehren stark [9-11; 14; 18; 30-33]. Unter Leniolisib hat sich der prozentuale Anteil der naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen gegenüber Placebo erheblich und klinisch relevant verbessert (Hedges' g: 2,04 [1,034; 3,051]). Die anhaltende Rekonstitution des adaptiven Immunsystems bestätigt sich auch durch Langzeitbeobachtungsdaten aus der OLE CCDZ173X2201E1 [20] (Daten siehe Anhang 4-G), in denen weiterhin ein Anstieg des Anteils der naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen beobachtet werden konnte. Es besteht ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Auch die IgM-Titer verbesserten sich unter Leniolisib, wohingegen sich unter Placebo IgM nicht auf das Normalniveau verringerte (Leniolisib: Mittelwert (MW) (Standardabweichung [Standard Deviation, SD]) 3,47 (4,388) vs. 1,57 (1,562) zu Tag 85 gegenüber Placebo: MW (SD) 4,02 (4,528) vs. 3,97 (4,323) zu Tag 85; Hedges' g: -1,07 [-1,871; -0,262]) [6; 7; 34]. Auch der mittlere Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungseffekt unterstützt diese Beobachtung (Hedges' g: -1,20 [-2,018; -0,383]). Es besteht ein klinisch relevanter **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für die IgG-Titer konnte eine signifikante, aber nicht klinisch relevante Veränderung beobachtet werden.

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

Das Auftreten von **Infektionen** wird bei APDS-Patienten durch die Störung des Immunsystems begünstigt und kann Patienten stark beeinträchtigen. So wurde berichtet, dass wiederkehrende Atemwegsinfektionen bei fast allen APDS-Patienten (92 % – 100 %) auftreten und im Krankheitsverlauf die Entstehung von Endorganschäden wie Bronchiektasen begünstigen [9; 10; 12-14]. Unter Leniolisib ließ sich, einhergehend mit der Rekonstitution des Immunsystems, eine geringere adjustierte jährliche Infektionsrate als unter Placebo beobachten. Dies bedeutet

eine Reduktion der annualisierten Infektionsrate unter Leniolisib um 20 % (LS Ratio: 0,80 [0,293; 2,162]; $p = 0,6544$). Bezüglich des **Einsatzes einer Immunglobulin-Ersatztherapie** (Immunglobulin Replacement Therapy, IRT) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Leniolisib und Placebo. Die Abnahme des Infektionsgeschehens korrelierte jedoch mit einer deutlichen Reduktion des **Antibiotikaeinsatzes** unter Leniolisib im Vergleich zu Placebo, messbar durch eine um 43 % reduzierte annualisierte Rate des Antibiotikaeinsatzes (LS Ratio: 0,75 [0,202; 2,783] 0,6672). Eine reduzierte Verwendung von Antibiotika birgt deutliche Vorteile für Patienten, da Antibiotika zahlreiche Nebenwirkungen hervorrufen können und ihr übermäßiger Einsatz zur Ausbildung antimikrobieller Resistenzen und einer Beeinträchtigung des Mikrobioms in Form einer Dysbiose führen kann [35]. Insgesamt bietet Leniolisib also deutliche Vorteile für Patienten, die durch reduzierte Infektionen Komplikationen wie Endorganschäden sowie Nebenwirkungen aufgrund symptomatischer Behandlungen vermeiden können.

Zusätzlich wurden auch die Patienten untersucht, die in der OLE CCDZ173X2201E1 erstmalig Leniolisib erhielten (Tabelle 4-2 und Anhang 4-G).

Tabelle 4-2: Vergleichende Darstellung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CCDZ173X2201E1 nach Behandlung mit Leniolisib der Patienten, die zuvor Placebo erhielten

CCDZ173X2201/CCDZ173X2201E1 Dimension Endpunkt	OLE-Leniolisib (Placebo in der RCT) (N = 9) vs. RCT-Placebo (N = 10) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Morbidität, Infektionen, IRT und Antibiotikaeinsatz		
Anzahl der Patienten mit Infektionen und annualisierte Infektionsrate	2/9 (22 %) vs. 4/10 (40 %) LS Ratio: 0,02 [0,003; 0,116] < 0,0001	erheblich
Atemwegsinfektionen und Infektionen der oberen Atemwege und annualisierte Infektionsrate	2/9 (22 %) vs. 3/10 (30 %) LS Ratio: 0,05 [0,008; 0,295] 0,0010	erheblich
IRT-Einsatz und annualisierte IRT- Rate	4/9 (44 %) vs. 6/10 (60 %) LS Ratio: 0,05 [0,011; 0,251] 0,0002	erheblich
Antibiotikaeinsatz und annualisierte Rate des Antibiotikaeinsatzes	4/9 (44 %) vs. 9/10 (90 %) LS Ratio: 0,06 [0,009; 0,406] 0,0040	erheblich
<i>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</i>		

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

Infektionen der Atemwege im Krankheitsverlauf oft irreversible strukturelle Lungenschäden bedingen [14].

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

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

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

Bezüglich des Patient's Global Assessment (**PtGA**) und Physician's Global Assessment (**PGA**) sowie der Lebensqualitätsinstrumente Short Form-36 (**SF-36**) und Work Productivity and Activity Impairment (**WPAI**) plus Classroom Impairment Questions (**CIQ**) zeigten sich in der RCT-Phase der Studie CCDZ173X2201 keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Patienten unter Leniolisib und unter Placebo. Jedoch zeigte sich stringent, dass mehr Patienten unter der Leniolisib-Therapie eine Verbesserung ihrer Lebensqualität aufweisen, wohingegen Patienten unter Placebo eine Abnahme zeigten. Die Responderanalyse zur Verbesserung des PtGA-Scores zeigt, dass sich signifikant mehr Patienten unter Leniolisib zu Tag 29 um die Minimal Clinically Important Difference (MCID) von 15 % verbessern (RR: 5,24 [1,198; 22,904]; $p = 0,0276$). Diese Verbesserung zeigt eine erhebliche klinische Relevanz. Mögliche Gründe für die geringen beobachteten Unterschiede zwischen Leniolisib und Placebo sind vielfältig. So wurde die Studie nicht gepowert, um Unterschiede anhand des SF-36 und des WPAI-CIQ zu erfassen. In der OLE CCDZ173XX2201E1 zeigte sich, fortführend der Effekte aus der RCT-Phase, eine weitere kontinuierliche Verbesserung des PtGA- und des PGA-Scores und somit des APDS-bezogenen Wohlbefindens sowie der Krankheitsaktivität der Patienten gegenüber Baseline. Insgesamt beeinflusste Leniolisib auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten in der OLE (Daten siehe Anhang 4-G). Dies zeigte sich vor allem durch eine kontinuierliche Zunahme der körperlichen Gesundheit, abgebildet durch die physische Summenskala (Physical Component Summary, PCS) des SF-36. Auch für die mittels WPAI-CIQ erfasste Beeinträchtigung der Aktivität zeigte sich eine kontinuierliche Verbesserung unter Leniolisib in den bereits in der RCT-Phase der Studie mit Leniolisib behandelten Patienten.

Für Leniolisib zeigt sich ein **günstiges Sicherheitsprofil**. Dies wird durch Ergebnisse der OLE CCDZ173X2201E1 bestätigt, in der keine neuen Sicherheitssignale beobachtet wurden.

Es trat ein Todesfall auf, welcher jedoch nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Der verstorbene Patient wurde zuvor in der RCT-Phase der Studie mit Leniolisib behandelt.

Indirekter Vergleich der OLE CCDZ173X2201E1 mit dem ESID-APDS-Register

Unterstrichen werden die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Leniolisib aus der Zulassungsstudie CCDZ173X2201 nicht nur durch die Daten aus der OLE CCDZ173X2201E1. Eine nicht-interventionelle Studie bestätigt ebenfalls den positiven Einfluss von Leniolisib auf verschiedene Krankheitsmanifestationen von APDS. In dieser Studie wurden mit Leniolisib behandelte Patienten aus der OLE CCDZ173X2201E1 hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit anhand indirekter Vergleiche (Indirect Treatment Comparison, ITC) mit Daten aus dem ESID-APDS-Register verglichen [36].

Das ESID-Register ist ein prospektives, nicht-interventionelles, internationales, multizentrisches Register von Personen jeden Alters mit einer angeborenen Störung des Immunsystems, in dem das APDS-Subregister umfangreiche krankheitsspezifische Daten bei APDS-Patienten erfasst. Die erfassten Daten beinhalten dabei sowohl eine retrospektive Dokumentation als auch jährliche prospektive Erfassungen [14]. Ein Vergleich der Daten aus der OLE CCDZ173X2201E1 mit Daten des ESID-Registers bietet somit die Möglichkeit, einen längerfristigen Vergleich von Leniolisib mit lediglich symptombasierten und supportiven Therapieoptionen anzustellen, welche nicht die zugrundeliegende PI3K δ -Überaktivierung adressieren.

Es bestätigte sich die Fähigkeit von Leniolisib, die zugrundeliegende Pathophysiologie von APDS zu adressieren, indem die Signalweiterleitung über den Phosphoinositid-3-Kinase delta (PI3K δ)-Signalweg besser reguliert wird und eine **Optimierung der Immunzellfunktion** stattfindet. So nahmen die Serum-IgM-Spiegel unter Leniolisib statistisch signifikant ab (Behandlungseffekt: -1,09 g/L; 95 %- Konfidenzintervall (KI): -1,78; -0,39; p = 0,002). Dies deutet auf die verbesserte der B-Zell-Funktion bei APDS-Patienten hin [10; 37]. Diese Verbesserung der B-Zell-Funktion ist wie bereits beschrieben ausschlaggebend für die Rekonstitution des Immunsystems, da B-Zellen Antikörper produzieren. Potenziell kann somit eine Normalisierung der B-Zell-Funktion eine Reduktion oder Beendigung der Behandlung mit IRT bedingen. Tatsächlich konnten 37 % der zu Beginn der OLE CCDZ173X2201E1 mit **IRT** behandelten Patienten diese reduzieren oder beenden.

Weiterhin zeigte sich eine signifikante **Reduktion der annualisierten Rate der Atemwegsinfektionen** unter Leniolisib gegenüber den APDS-Patienten aus dem ESID-APDS-Register, denen ausschließlich symptombasierte Therapieoptionen zur Verfügung standen (RR: 0,34; 95 %-KI: 0,19; 0,59). Auch Sensitivitätsanalysen verdeutlichten eine Reduktion der Infektionsraten um 46 – 66 % über verschiedene methodologische Ansätze hinweg. Diese Ergebnisse bestätigen den Rückgang von Infektionen durch die Verwendung von Leniolisib, der bereits in der Studie CCDZ173X2201 beschrieben wurde. Demnach sind die Verbesserungen, die zuvor in Studie CCDZ173X2201 über einen Zeitraum von 12 Wochen gegenüber Placebo beobachtet wurden, auf Leniolisib zurückzuführen und nicht auf andere

Faktoren oder den natürlichen Verlauf der Erkrankung bei APDS-Patienten. Dies verdeutlicht, dass die verfügbaren symptomorientierten Behandlungsmöglichkeiten für APDS-Patienten mangelhaft sind und Leniolisib als erste gezielte Therapieoption eine Versorgungslücke schließt.

Neben dem ITC von Whalen *et al.* wird der langfristige positive Effekt von Leniolisib zudem auch in verschiedenen Konsenspapieren und Expertenstatements zur Diagnostik und Behandlung von APDS hervorgehoben. Die Therapie wird als vielversprechender, gezielter Ansatz mit hohem Potenzial zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten sowie zur Reduktion der Behandlungskosten im Vergleich zur aktuellen Standardtherapie eingestuft [38-40].

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

APDS ist eine seltene, schwere und angeborene Störung der Immunität (Inborn Error of Immunity, IEI) [14; 28; 41-43], bei der verschiedene Immunzellen (vor allem T- und B-Zellen) ihre Funktion nicht angemessen erfüllen und somit Infektionen mit Viren und Bakterien bei APDS-Erkrankten nicht ausreichend kontrollieren können. Die progressive, kumulative und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung geht mit wiederkehrenden sinopulmonalen Infektionen, Lymphoproliferation (Lymphadenopathie, Spleno- und/oder Hepatomegalie), Immundysregulation, autoimmun/autoinflammatorischen Komplikationen und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Endorganschäden (wie Bronchiektasie und Hörverlust) sowie hämatopoetischer Tumorprädisposition und der Entwicklung maligner Lymphome einher [9-11; 14; 38; 44; 45].

Es stehen für die Behandlung von APDS in Deutschland weder krankheitsspezifische Medikamente zur Verfügung noch gibt es einen standardisierten Behandlungsplan [13; 46]. Der derzeitige therapeutische Ansatz bei APDS umfasst somit lediglich eine symptomorientierte und überwiegend supportive Behandlung mittels antimikrobieller Therapie und Prophylaxe, IRT und Immunsuppressiva sowie verschiedene nicht-pharmakologische Interventionen wie z. B. Tonsillektomien [14; 38; 47; 48]. Diese Behandlungsoptionen adressieren nicht die zugrundeliegende Pathophysiologie der 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). Somit verschaffen die genannten Optionen den APDS-Patienten zwar eine vorübergehende Linderung, sie behandeln jedoch nur einzelne Symptome und können irreversible Schäden durch Krankheitsmanifestationen von APDS nicht verhindern. Zudem sind sie häufig mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden [9; 13; 41; 49]. Ferner ist zu bedenken, dass es den Einsatz von Antibiotika zu reduzieren gilt, um der Ausbildung antimikrobieller Resistenzen und einer Dysbiose entgegenzuwirken [35]. Neben den symptomorientierten Behandlungsoptionen kann bei schwerwiegend betroffenen APDS-Patienten auch eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) in Erwägung gezogen werden, welche jedoch mit Mortalitäts- und Morbiditätsrisiken verbunden ist [9; 13; 37; 38; 50].

Leniolisib ist ein spezifischer Enzyminhibitor, der selektiv das Enzym PI3K δ hemmt und verbessert als erste kausale Behandlungsoption die eingeschränkte Immunkompetenz bei APDS-Patienten gezielt. Somit reduziert Leniolisib unmittelbar die Krankheits- bzw. Symptomlast, wodurch einem erheblichen ungedeckten Behandlungsbedarf entgegengewirkt wird [7]. Im Gegensatz zu den derzeit bestehenden symptomorientierten Therapieoptionen bietet Leniolisib die Möglichkeit durch Präzisionsmedizin die zugrundeliegende Pathophysiologie von APDS zu behandeln [51; 52]. Demnach setzt das Wirkprinzip von Leniolisib direkt bei der Krankheitsursache an, indem es die genetisch bedingte Überaktivierung des Enzyms PI3K δ wieder auf ein normales Niveau zurückführt.

Eine Behandlung mit Leniolisib wird in der National Institute for Health and Care Excellence (NICE)-Leitlinie für APDS-Patienten ab 12 Jahren empfohlen [53].

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

Weiterhin senkt Leniolisib systemische inflammatorische Komponenten und bedingt einen Anstieg des Anteils der naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen mit einhergehender klinisch relevanter Verringerung des IgM-Spiegels auf ein Normalniveau. Dies verbessert die Funktion des Immunsystems und somit die Fähigkeit zur Infektabwehr, die sich in reduzierten Infektionsraten widerspiegelt. So zeigten die Ergebnisse der OLE CCDZ173X2201E1 nach Behandlung mit Leniolisib für die Patienten, die zuvor Placebo erhielten, dass eine klinisch relevante Verringerung der Infektionen vorlag. Diese korrelierte mit einer Reduktion des IRT-Einsatzes sowie des Antibiotikaeinsatzes.

Zudem weist Leniolisib gleichzeitig ein günstiges Sicherheitsprofil auf.

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

4.2 Methodik

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

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

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

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

Ziel des vorliegenden Dokuments ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Leniolisib gegenüber der jeweiligen zVT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in dem folgenden Anwendungsgebiet.

Patientenpopulation

Leniolisib ist indiziert zur Behandlung von APDS bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg [1].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist orales Leniolisib nach Maßgabe der Fachinformation bei Patienten ab 12 Jahren und einem Gewicht ab 45 kg mit aktiviertem P13Kδ-Syndrom (APDS).

Vergleichstherapie

Im vorliegenden Modul 4A wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Leniolisib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg mit APDS bewertet. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Leniolisib gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und § 12 des 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. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist laut G-BA für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nummer 1 Satz 2 der Verfo). Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudie durch den G-BA bewertet.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Leniolisib für das in Tabelle 4-3 aufgeführte Anwendungsgebiet erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit, die in Abschnitt 4.2.5.2 näher spezifiziert werden.

Studientyp

Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Studie CCDZ173X2201 Teil II. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie mit einer Studiendauer von 12 Wochen. Der einarmige Teil I der Studie wird aufgrund des Fehlens vergleichender Daten nicht berücksichtigt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Ziel der Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen klinischen Studien zu identifizieren, welche grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind.

Studien mit Leniolisib

In der Tabelle 4-3 werden die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl von Studien mit Leniolisib zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 aufgeführt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Leniolisib

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	APDS bei Patienten ab 12 Jahren	Patientenpopulation abweichend
2	Intervention	Leniolisib gemäß Zulassung	Intervention abweichend
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit)
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind 0 zu dokumentieren.

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

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

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT wurde am 23.04.2026 in den Datenbanken MEDLINE und in der Cochrane Library durchgeführt. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die für die Identifikation von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3) geeignet ist. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Aufgrund der geringen Trefferzahl konnte grundsätzlich auf einen Indikationsblock sowie bei der Recherche in MEDLINE auf einen RCT-Filter verzichtet werden. Bei der Suche in der Cochrane Library wurden nur Treffer aus der Kategorie „Trials“ berücksichtigt. Auf Einschränkungen der Suchkriterien zu Publikationszeitraum und Sprache wurde ebenfalls verzichtet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach RCT zu oben genannter Fragestellung sind 0 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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

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

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

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

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister/Studienresultatdatenbanken: Clinicaltrials.gov (CTgov), EU Clinical Trials Register (EUCTR), sowie das Clinical Trials Information System (CTIS). Die Suche wurde am 23.04.2026 durchgeführt.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Des Weiteren wurden für identifizierte RCT nach Einträgen mit Ergebnisberichten in der Datenbank der EMA (Clinical Data) gesucht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

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

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA nach für diese Nutzenbewertung relevanten Studien fand am 23.04.2026 statt. Eine Dokumentation der zugehörigen Suche erfolgte nicht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote 2025) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert. Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

Die Selektion erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende frühe Nutzenbewertung herangezogenen Studie CCDZ173X2201 wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Hierzu wurden die Angaben aus dem statistischem Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) und dem klinischem Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) miteinander verglichen.

Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Basis der Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende frühe Nutzenbewertung herangezogenen Studie CCDZ173X2201 (Teil II) wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Hierzu wurden die Angaben aus dem SAP und dem CSR miteinander verglichen.

Studien bzw. Endpunkte mit relevantem Verzerrungspotenzial im Bewertungsergebnis können deshalb nicht die alleinige Grundlage für Belege des Nutzens- bzw. Zusatznutzens sein. Ob das Verzerrungspotenzial relevant ist, wird im Einzelfall pro Endpunkt im jeweiligen Abschnitt des Nutzendossiers und im Anhang 4-F diskutiert, sofern „unklares“ oder „hohes“ Verzerrungspotenzial vorliegt. Ein „niedriges“ Verzerrungspotenzial wird *per se* als irrelevantes Verzerrungspotenzial eingestuft.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Es wurde die Studie CCDZ173X2201 (Teil II) identifiziert und als relevant für die Bewertung eingeschlossen. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie wurden im Abschnitt 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung erfolgt anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart) und befindet sich im Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Analysepopulationen

Intention-To-Treat (ITT)-Population

Die ITT-Population der Studie CCDZ173X2201 umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden, Leniolisib (N = 21) vs. Placebo (N = 10).

Safety-Population

Die Safety-Population der Studie CCDZ173X2201 umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis eines randomisierten Studienmedikaments erhalten haben, Leniolisib (N = 21) vs. Placebo (N = 10).

Pharmakodynamik (PD)-Population

Die PD-Population der Studie CCDZ173X2201 umfasst alle Patienten, die eine Dosis eines randomisierten Studienmedikaments und keine Protokollabweichungen mit relevanten Auswirkungen auf die PD-Daten auftraten, Leniolisib (N = 19) vs. Placebo (N = 8).

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der Patientenpopulation werden folgende demografische und krankheitsspezifische Daten berichtet:

- Geschlecht
- Altersgruppe
- Alter (Jahre)
- Geografische Region
- Ethnie
- Abstammung
- Körpergewicht (kg)
- Körpergröße (cm)
- Body-Mass-Index (BMI) (kg/m²)
- Behandlung mit Immunglobulin G (IgG) zu Baseline
- Glukokortikoid-Einnahme zu Baseline

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden die Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen

Tabelle 4-4: Matrix der Endpunkte der eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mortalität und Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit

Studie Zielgröße Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
CCDZ173X2201	ja	ja	ja	ja
Mortalität				
Gesamtmortalität	•			

Studie Zielgröße Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
Morbidität				
Lymphadenopathie		•		
Splenomegalie		•		
Hepatomegalie		•		
Normalisierung des Immunphänotyps		•		
Infektionen		•		
PGA & PtGA		•		
Inflammatorische Biomarker		•		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SF-36			•	
WPAI-CIQ			•	
Sicherheit				
Jegliche UE				•
Jegliche SUE				•
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)				•
Therapieabbruch aufgrund von UE				•
<i>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</i>				

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studie benannt sowie ihre Operationalisierung und Patientenrelevanz dargestellt.

Mortalität

Gesamtmortalität

Operationalisierung

Die Mortalität wird im vorliegenden Dossier im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) erfasst.

Patientenrelevanz

Mortalität ist ein direkt messbarer und patientenrelevanter Endpunkt gemäß der Verfahrensordnung des G-BA. Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt, insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, vorliegt.

Morbidität

Lymphadenopathie

Operationalisierung

Die Lymphadenopathie (Lymphknotenschwellung) ist eine der wichtigsten klinischen Manifestationen von APDS. Sie wird durch eine erhöhte Lymphoproliferation bei APDS-Patienten verursacht und kann zu malignen Lymphomen fortschreiten [9-15]. Eine Erfassung der Lymphadenopathie in der Studie CCDZ173X2201 erfolgt durch Messung von Größe und Volumen der Lymphknoten, die als Index- und Nicht-Indexläsionen bezeichnet werden. Die Veränderung der log10-transformierten SPD der Indexläsionen gegenüber Baseline erfasst die Größe der Lymphknoten und war neben der Normalisierung des Immunphänotyps einer der koprimary Endpunkte der Studie CCDZ173X2201. Das Volumen der Lymphknoten wurde anhand des 3D-Volumen der Indexläsionen und Nicht-Indexläsionen untersucht.

Indexläsionen und Nicht-Indexläsionen wurden aus messbaren nodalen sowie extranodalen Läsionen gemäß Cheson-Kriterien anhand von Magnetresonanztomographie (MRT)/Computertomographie (CT)-Bildern ausgewählt [19]. Die Auswahl der Indexläsionen erfolgt auf der Grundlage ihrer Größe sowie einer leichten und präzisen Messbarkeit. Das bildgebende Verfahren (MRT oder CT) konnte durch das Studienzentrum gemäß klinischer Praxis und lokalen Vorschriften (gemäß Imaging Review Charter, IRC) ausgewählt werden. Die IRC fasst die für das klinische Protokoll CCDZ173X2201 erwartete MRT/CT-Bildgebung zusammen sowie beschreibt die standardisierten Prozesse für die Bildakquisition, Bildübertragung, den Bildempfang und die Bildanalyse [54].

Jugendliche zwischen 12 und 15 Jahren (einschließlich) wurden mittels MRT oder Niedrigdosis-CT untersucht. Die Untersuchung mittels Niedrigdosis-CT wurde in den Studienzentren durchgeführt, in denen die lokale Praxis und lokale Behörden, Ethikkommissionen (Independent Ethics Committee, IEC) und Institutionelle Prüfungskommissionen (Institutional Review Board, IRB) CT-Scans für Forschungszwecke genehmigen, um eine übermäßige Strahlenbelastung zu vermeiden [55-57].

MRT-Scans wurden vor und nach der Verabreichung eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels und diagnostische CT-Scans nach Verabreichung eines oralen und/oder intravenös verabreichten jodhaltigen Kontrastmittels aufgenommen. Die Erhebung zu Baseline und zum Ende der Behandlung (End of Treatment, EoT) mussten mit dem gleichen bildgebenden Verfahren durchgeführt werden und wenn möglich mit dem gleichen MRT/CT-Gerät. Untersucht wurden Hals, Brustkorb, Abdomen und Becken. Der EoT-Scan konnte bis zu 14 Tage nach dem Studienbesuch zu Tag 85 durchgeführt werden. Falls ein Patient die Behandlung vorzeitig abbrach, wurde die Bildgebung zum Zeitpunkt des Absetzens der Behandlung durchgeführt.

In den verschiedenen Studienzentren wurde ein einheitliches Bildgebungsprotokoll verwendet und alle Bilder wurden von einem Zentrallabor für bildgebende Verfahren (VirtualScopics) gemäß der IRC zentral unter Verwendung eines prädefinierten Analyseplans ausgewertet, um

eine Variabilität bei der Anwendung zu vermeiden. Ergebnisse wurden mit Hilfe eines Auftragsforschungsinstitutes zusammengefasst (COVANCE).

Patientenrelevanz

Die Lymphoproliferation ist eine der wichtigsten phänotypischen Ausprägungen von APDS und eine der frühesten und progressivsten Manifestationen [11; 13; 44], die eine Vielzahl von Symptomen verursacht. So weist die Mehrheit der APDS-Patienten eine chronische gutartige Lymphoproliferation (86 %), einschließlich persistierender Lymphadenopathie (Lymphknotenschwellung) und Splenomegalie (Milzvergrößerung), auf [14]. Die Lymphoproliferation ist oft zusätzlich durch eine Hepatomegalie (Lebervergrößerung) sowie extranodale Lymphoproliferation in der Bronchial- und Darmschleimhaut gekennzeichnet [9-11; 13]. Die Lymphoproliferation kann auch zu malignen Lymphomen fortschreiten und wird für Folgeerkrankungen wie Infektionen (z. B. Lungenentzündung), Bronchiektasen und Obstruktionen verantwortlich gemacht [17; 58-60]. So treten in 8 - 23 % der APDS-Patienten Lymphome auf [11; 14; 61].

Somit ist eine progressive Lymphoproliferation eine klinisch bedeutsame Messgröße, die die Therapieentscheidung beeinflussen kann, da Patienten unmittelbar von einer Verringerung der Lymphoproliferation profitieren können. Auch die Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) hat bestätigt, dass die durch Lymphoproliferation verursachte Lymphadenopathie ein Hauptmerkmal von APDS und somit ein angemessener Endpunkt ist [62].

Tatsächlich kann eine Reduktion der Lymphknotengröße direkt das Wohlbefinden von Patienten beeinflussen, da die Präsenz massiver Lymphknotenschwellungen schmerzhaft sein kann. Weiterhin kann eine starke Lymphoproliferation langfristig die Atmung aufgrund mediastinaler Obstruktion beeinträchtigen oder zu einem Darmverschluss führen [18; 63; 64]. Eine Reduktion der Lymphknotengröße kann sich auch positiv auf das psychische Allgemeinbefinden der Patienten auswirken, wenn die geschwollenen Lymphknoten für Außenstehende sichtbar waren. Eine Reduktion der Lymphknotengröße nach Behandlung mit Leniolisib ermöglicht somit die direkte Erfassung einer Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten mit verbesserter Lebensqualität [65]. Eine Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt Lymphoproliferation im Dossier wurde im Beratungsgespräch zu Leniolisib vom G-BA befürwortet [66]. Eine verringerte Lymphoproliferation ist somit direkt patientenrelevant, da sie zu einer Verminderung von Lymphadenopathien und somit zu einer Lymphknotenverkleinerung führt, die mit einer Linderung anderer Symptome einhergeht. Die Patientenrelevanz einer Verringerung der Größe der Lymphknoten wurde auch von klinischen Experten in einem Delphi-Verfahren bestätigt [67].

Splenomegalie

Operationalisierung

Das 3D-Volumen und die zweidimensionale Größe der Milz wurden mittels MRT oder CT erfasst. MRT-Scans wurden vor und nach der Verabreichung eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels und diagnostische CT-Scans nach Verabreichung eines oralen und/oder intravenös verabreichten jodhaltigen Kontrastmittels aufgenommen. Die Erhebung zu Baseline und zum EoT mussten mit dem gleichen bildgebenden Verfahren durchgeführt werden und wenn möglich mit dem gleichen MRT/CT-Gerät. Untersucht wurden Hals, Brustkorb, Abdomen und Becken. Der EoT-Scan konnte bis zu 14 Tage nach dem Studienbesuch zu Tag 85 durchgeführt werden. Falls ein Patient die Behandlung vorzeitig abbrach, wurde die Bildgebung zum Zeitpunkt des Absetzens der Behandlung durchgeführt.

In den verschiedenen Studienzentren wurde ein einheitliches Bildgebungsprotokoll verwendet und alle Bilder wurden von einem Zentrallabor für bildgebende Verfahren (VirtualScopics) gemäß der IRC zentral unter Verwendung eines prädefinierten Analyseplans ausgewertet, um eine Variabilität bei der Anwendung zu vermeiden. Ergebnisse wurden mit Hilfe eines Auftragsforschungsinstitutes zusammengefasst (COVANCE).

Patientenrelevanz

Die in Verbindung mit der Lymphoproliferation stehende Splenomegalie beeinflusst die Patienten auf vielfältige Weise und korreliert mit Krankheitslast und Symptomen wie abdominalen Beschwerden und einem frühzeitigen Völlegefühl, da die vergrößerte Milz bei Mahlzeiten auf den Magen drückt. Weiterhin gehen diese Symptome häufig mit starker Müdigkeit und einer Verstärkung bestehender Zytopenien einher. Es ist weiterhin zu beachten, dass die Milz sehr gut durchblutet ist und nur von einer dünnen Bindegewebskapsel umgeben. Wird diese Kapsel bei Vergrößerung gedehnt, wächst das Risiko einer Ruptur mit potentiell lebensgefährlichen Blutungen [25].

In den Nutzenbewertungen von Olipudase alfa (Xenpozyme[®]) und Eliglustat (Cerdelga[®]) wurde eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens aufgrund der Gefahr einer Milzruptur und des Risikos einer Splenektomie mit den damit verbundenen Risiken des Auftretens von Postsplenektomie-Komplikationen (v. a. Immuninkompetenz bzw. des Auftretens schwerer bakterieller Infekte) als patientenrelevant bewertet [23; 24]. Insgesamt stellt eine Reduktion eines pathologisch erhöhten Milzvolumens einen patientenrelevanten Endpunkt dar, wenn sie mit für Patienten spürbarer Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptom und einer verbesserten Lebensqualität einhergeht, wie in den Nutzenbewertungen von Momelotinib und Ruxolitinib beschrieben [68; 69].

Somit verändert eine Milzverkleinerung den Gesundheitszustand der Patienten und ist als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Die Relevanz der Splenomegalie wurde auch von klinischen Experten im Rahmen eines Delphi-Verfahrens sowie durch Beobachtungen aus dem ESID-APDS-Register bestätigt [59; 67].

Hepatomegalie

Operationalisierung

Das 3D-Volumen und die zweidimensionale Größe der Leber wurden mittels MRT/CT erfasst.

MRT-Scans wurden vor und nach der Verabreichung eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels und diagnostische CT-Scans nach Verabreichung eines oralen und/oder intravenös verabreichten jodhaltigen Kontrastmittels aufgenommen. Die Erhebung zu Baseline und zum EoT mussten mit dem gleichen bildgebenden Verfahren durchgeführt werden und wenn möglich mit dem gleichen MRT/CT-Gerät. Untersucht wurden Hals, Brustkorb, Abdomen und Becken. Der EoT-Scan konnte bis zu 14 Tage nach dem Studienbesuch zu Tag 85 durchgeführt werden. Falls ein Patient die Behandlung vorzeitig abbrach, wurde die Bildgebung zum Zeitpunkt des Absetzens der Behandlung durchgeführt.

In den verschiedenen Studienzentren wurde ein einheitliches Bildgebungsprotokoll verwendet und alle Bilder wurden von einem Zentrallabor für bildgebende Verfahren (VirtualScopics) gemäß der IRC zentral unter Verwendung eines prädefinierten Analyseplans ausgewertet, um eine Variabilität bei der Anwendung zu vermeiden. Ergebnisse wurden mit Hilfe eines Auftragsforschungsinstitutes zusammengefasst (COVANCE).

Patientenrelevanz

Die in Verbindung mit der Lymphoproliferation stehende stark vergrößerte Leber führt zu einer großen Belastung der Patienten. So kann die Leber auf andere innere Organe wie Magen, Darm oder Lunge drücken. Dabei kann es zu weiteren klinisch relevanten Symptomen wie u. a. Bauchschmerzen und Bauchdehnung (abdominale Distension) sowie Diarrhö kommen [26; 27]. Eine klinisch relevante Reduktion des Lebervolumens stellt somit einen messbaren Erfolg der Behandlung dar und ist somit ein patientenrelevantes Behandlungsziel bei APDS-Patienten [70]. In der Nutzenbewertung von Olipudase alfa (Xenpozyme®) wurde eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Lebervolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität als patientenrelevant erachtet [24].

Normalisierung des Immunphänotyps

Operationalisierung

Die Veränderung des Anteils der reifen naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen war neben der Lymphadenopathie einer der ko-primären Endpunkte der Studie CCDZ173X2201. Die pharmakodynamische Wirkung von Leniolisib auf den B-Zell-Phänotyp wurde mittels Durchflusszytometrie erfasst. Dazu wurden den Patienten in den Studienzentren Vollblutproben entnommen. Diese wurden gefärbt, lysiert/fixiert und eingefroren, bevor sie an das Analyselabor geschickt wurden. Die detaillierte analytische Methodik und die Ergebnisse für die B-Zell-Immunphänotypisierung sind im Bioanalytical Data Report [BMD RCCDZ173X2201g] beschrieben [71].

Patientenrelevanz

Die PI3K-Isoform der Klasse IA 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, Makrophagen und Mastzellen) [28; 72; 73]. Insgesamt verändert eine überaktive PI3K δ -Signalgebung die Differenzierung von B- und T-Zellen, was zur Produktion von Zellen führt, die nicht ausreichend auf Infektionen reagieren können und früher als gewöhnlich abgebaut werden. Der Mangel an funktionellen B- und T-Zellen macht es für APDS-Patienten schwierig, bakterielle und virale Infektionen abzuwehren [28]. Darüber hinaus kann eine erhöhte B-Zell-Proliferation in Kombination mit einer verminderten Funktion des Immunsystems zur Entwicklung von B-Zell-Lymphomen beitragen [74]. APDS prädisponiert für verschiedene Arten von B-Zell-Lymphomen einschließlich des klassischen Hodgkin-Lymphoms, des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms und des Marginalzonen-B-Zell-Lymphoms [75]. In Teil I der Studie CCDZ173X2201 führte die Behandlung mit Leniolisib (70 mg) zu einer Verringerung der Häufigkeit erhöhter transitionaler B-Zellen und einer Normalisierung der Häufigkeit naiver B-Zellen [6]. Folglich basiert die Diagnose von APDS neben genetischen Tests und den Anzeichen oder Symptomen, die eine Person zeigt, auch auf Labortests, einschließlich der Anzahl verschiedener Arten von Lymphozyten wie B-Zellen und T-Zellen, die ein Kennzeichen der Erkrankung sind [76].

Immunologisch geht die veränderte Differenzierung von B- und T-Zellen häufig mit einer Hyper-Immunglobulin M (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. Die B-Zell-Funktion lässt sich also durch eine Bestimmung der verschiedenen Antikörper im Serum (IgE, IgM, IgA) messen. Die Ausbildung einer Konstellation eines Hyper-IgM-Phänotyps geht bei APDS-Patienten häufig einher mit einer fortschreitenden B- und T-Zell-Dysregulation und massiver Lymphoproliferation, wiederkehrenden Atemwegsinfektionen und Autoimmun- und autoinflammatorischen Erscheinungen [28; 72].

Bei APDS liegt vermutlich nicht nur eine quantitative, sondern auch eine qualitative IgM-Abweichung vor. Die chronische B-Zell-Aktivierung durch PI3K δ -Überaktivierung begünstigt die Bildung von hexamerem IgM, das – im Gegensatz zum regulatorisch wirksamen pentameren IgM – proinflammatorische Eigenschaften besitzt und keine immunregulatorischen Funktionen ausüben kann. Die therapeutische Normalisierung der IgM-Funktion durch gezielte PI3K δ -Hemmung verbessert somit nicht nur die IgM-Konzentration, sondern auch dessen immunregulatorische Eigenschaften, was Autoimmunerkrankungen und autoinflammatorische Prozesse verhindern oder abschwächen kann [77-80].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass APDS-Patienten unmittelbar von einer Verbesserung der B-Zell-Funktion profitieren können und eine Optimierung des B-Zell-Phänotyps auch für das klinische Management der Patienten von Bedeutung ist, da weniger prophylaktische Immunglobuline zum Einsatz kommen müssen.

Die Ad-Hoc Experten-Gruppe (AHEG) der EMA bestätigten, dass die Wiederherstellung der Immunfunktion für die Reduktion der Infektionen und des Bedarfs an IRT relevant ist und potenziell einen positiven Effekt auf die Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens haben kann [81]. Eine Darstellung der Normalisierung des Immunphänotyps wurde durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Leniolisib befürwortet [66]. Somit ist eine Normalisierung des Immunphänotyps direkt patientenrelevant.

Infektionen und Folgeschäden

Operationalisierung

In der Studie CCDZ173X2201 wurden die Häufigkeit von Infektionen sowie die Häufigkeit der Einnahme von Antibiotika und der Verwendung einer überwiegend supportiven IRT erfasst. Alle Infektionen, die während der Studie auftraten, wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung erfasst.

Patientenrelevanz

Die immunologische Dysregulation führt bei APDS-Patienten zu einer erheblichen Infektionsanfälligkeit und beeinträchtigt APDS-Patienten somit stark. Häufig stellen Infektionen die ersten klinischen Manifestationen des APDS dar und sie treten bei fast allen APDS-Patienten auf. Hierbei dominieren wiederkehrende Atemwegsinfektionen in der Frühphase der Erkrankung (92 % – 100 % der Patienten) [9; 10; 12-14].

In erster Linie führen rezidivierende sinopulmonale Infektionen wie Otitis, Sinusitis und Bronchitis zu Komplikationen bei APDS. Chronisch-rezidivierende und schwere Infektionsverläufe können im Krankheitsverlauf zu irreversiblen Endorganschäden führen. Besonders schwerwiegend sind Pneumonien, die zu strukturellen Lungenschäden, wie Bronchiektasen führen [9-11; 13; 32]. Etwa 50 % - 60 % der APDS-Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf eine Bronchiektasie, d. h. eine irreversible Aussackung der Bronchien und Bronchiolen [10; 14]. Folglich kommt es zu einer Mukusansammlung, die Atemprobleme verursacht und die Lunge noch anfälliger für Infektionen machen kann. Fast die Hälfte der

APDS-Patienten (47 %) weist zudem eine gestörte Lungenfunktion auf [14]. Durch die zunehmende Destruktion der Lunge sind Bronchiektasen und die damit assoziierten Lungenparenchymschäden lebensbegrenzend, was die Notwendigkeit einer Prävention verdeutlicht [10; 82].

Darüber hinaus können bei APDS-Patienten verschiedene atypische und opportunistische Erreger nachgewiesen werden. So beschrieben *Coulter et al.* beispielsweise eine persistierende lokale granulomatöse Entzündung der Haut nach der Impfung mit *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) bei APDS-Patienten [10; 18]. 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), das humane Papillomavirus, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* und *Candida albicans* [9-13]. So können EBV-Infektionen bei immundefizienten Personen zu einer anhaltenden EBV-Virämie führen, wodurch ein hohes Risiko für eine B-Zell-Transformation durch onkogene Viren entsteht [12]. 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 [41; 83]. Die HLH ist eine lebensbedrohliche systemische Erkrankung, die in Kombination mit einer inadäquaten T-Zell-vermittelten Zytotoxizität häufig (ca. 41 %) tödlich verläuft [83; 84].

Die für APDS charakteristischen rezidivierenden Infektionen können weitreichende Organkomplikationen nach sich ziehen. Chronische Infektionen der Nasennebenhöhlen führen häufig zu deren Anschwellen sowie zu einer Schwellung der Nasenmuscheln mit konsekutiver Mundatmung. Dies beeinträchtigt die Infektionsabwehr, den Geruchs- und Geschmackssinn sowie potenziell die Entwicklung des Gesichtsschädels. [10; 18; 59; 85]. Wiederkehrende Mittelohrentzündungen können durch einen Verschluss der Eustachischen Röhre zu Schallleitungsschwerhörigkeit und permanentem Hörverlust führen, woraus sich Sprachentwicklungsverzögerungen und neurologisch-kognitive Entwicklungsbeeinträchtigungen ergeben können [44].

Antibiotische, antivirale und antifungale Medikamenten kommen bei etwa 61 – 79 % der Patienten zum Einsatz, um Infektionen zu behandeln [10]. Antibiotika können viele Nebenwirkungen hervorrufen, darunter gastrointestinale Komplikationen, wie Verdauungsprobleme (z. B. Durchfall). Darüber hinaus hat der übermäßige Einsatz von Antibiotika die Ausbildung antimikrobieller Resistenzen beschleunigt, die nun eine globale Herausforderung für die öffentliche Gesundheit darstellen. Durchbruchinfektionen müssen dann primär mit Reservesubstanzen behandelt werden. Schwere Erkrankungen, erhöhte Sterblichkeitsraten und ein erhöhtes Risiko von Komplikationen und Krankenhauseinweisungen können die Folgen einer Infektion mit antibiotikaresistenten Bakterien sein [35; 86; 87]. Patienten mit APDS würden also von einer Reduzierung des Antibiotikaeinsatzes profitieren, was im Einklang mit § 2 Satz 3 AM-NutzenV steht, der besagt, dass der Nutzen eines Arzneimittels der „patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der

Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ ist.

Häufig wird eine antimikrobielle Prophylaxe mit einer IRT kombiniert, da der Einsatz einer intravenösen oder subkutanen IRT durch Ausgleich eines Antikörpermangels Infektionen verhindern kann [9; 10; 88; 89]. Die Verwendung von IRT kann jedoch Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, leichtes Fieber, Schüttelfrost, Anämie, Schmerzen im unteren Rückenbereich, vorübergehende Hypotonie, Übelkeit, verstärktes Schwitzen sowie Venenthrombosen verursachen [90-92]. Weiterhin kann die orale Anwendung von Leniolisib aus Patientensicht einer IRT vorzuziehen sein, da sie einfacher, bequemer und zeitsparender ist und somit die Patientencompliance positiv beeinflusst [93]. Außerdem ersetzt eine IRT fehlende Antikörper nur vorübergehend und stimuliert nicht die körpereigene Produktion von Ig. Im Gegensatz dazu zielt Leniolisib auf die Ursache der Krankheit ab. Somit stellt eine reduzierte Verwendung von IRT für Patienten mit APDS einen patientenrelevanten Vorteil dar.

Des Weiteren wurden Infektionen (bakteriell und pilzbedingt) als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt bereits in Nutzenbewertungen durch den G-BA berücksichtigt [94; 95]. In Bezug auf den Einsatz von Antibiotika wurde bisher auch der Endpunkt „intravenöse Antibiotikatherapie wegen pulmonaler Exazerbation“ in einer Nutzenbewertung berücksichtigt [96].

Die Food and Drug Administration (FDA) hat vorgeschlagen, dass die Bewertung des Rückgangs schwerer Infektionen ein zusätzlicher Endpunkt sein könnte, der die Wirksamkeitsbewertung unterstützen würde [97]. Da die Lymphoproliferation für Folgeerkrankungen wie Infektionen verantwortlich zu sein scheint, wurde empfohlen, Daten zu Infektionen als wichtigen sekundären Endpunkt in die Studie CCDZ173X2201 aufzunehmen [62]. In der Stellungnahme des Pädiatrieausschusses der EMA zur Genehmigung eines pädiatrischen Prüfkonzeptes (Paediatric Investigation Plan, PIP) heißt es, dass Endpunkte von klinischer Relevanz für den einzelnen Patienten erhoben werden sollten. Dazu gehören Infektionsraten und die Verwendung von symptomatischen Medikamenten wie die Verwendung von Antiinfektiva [98].

Aufgrund der Art der Erkrankung und des symptomatischen Bildes sind die Häufigkeit der Infektionen und der verringerte Einsatz von Antibiotika sowie ein verringerter Einsatz der überwiegend supportiven Therapien als unmittelbar patientenrelevant anzusehen.

Inflammatorische Biomarker

Operationalisierung

Im Rahmen der Labordiagnostik erfolgt die Bestimmung von β 2-Mikroglobulin, Laktatdehydrogenase (LDH), Ferritin, Fibrinogen, sowie die Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP). Die Bestimmung der Entzündungsparameter (BSG und CRP) erfolgte zur Erfassung der Krankheitsaktivität.

Patientenrelevanz

APDS geht mit einer Dysregulation des Immunsystems einher, die eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen bedingt [63]. Typischerweise sind inflammatorische Biomarker während aktiver Krankheitszustände erhöht und tragen somit dazu bei, den Verlauf der Entzündung und die Wirksamkeit der Behandlung zu erfassen. Die Erfassung innerhalb der Studie trägt dazu bei, die Reaktion auf die Leniolisib-Behandlung zu monitorieren. So können Veränderungen inflammatorischer Biomarker im Laufe der Zeit anzeigen, ob eine Behandlung mit Leniolisib systemische Auswirkungen zeigt [7; 99; 100].

Beta-2-Mikroglobulin ist ein niedermolekulares Protein, das von aktivierten T- und B-Lymphozyten freigesetzt wird. Es wurde gezeigt, dass β 2-Mikroglobulin bei verschiedenen entzündlichen und hämatologischen Erkrankungen zunimmt [101].

LDH ist ein Enzym für die Energieproduktion und wird bei Zellschäden freigesetzt, Ferritin spielt eine Rolle im Eisenmetabolismus und ist wie Fibrinogen ein Marker für Hyperinflammation. Die BSG- und CRP-Werte dienen als klinische Biomarker für eine systemische Entzündung [101; 102].

Insgesamt sind die genannten Biomarker dazu fähig, die systemische inflammatorische Komponente von APDS zu beschreiben. Eine Reduktion der mittels Biomarker gemessenen Entzündungsreaktion kann deutliche Vorteile für APDS-Patienten bedeuten und auf eine Kontrolle der Leitsymptome von APDS wie wiederkehrende Infektionen hindeuten [14; 63; 103]. Demnach werden signifikante Effekte bezüglich dieser inflammatorischen Biomarker als patientenrelevant angesehen.

Patient's Global Assessment (PtGA) und Physician's Global Assessment (PGA)

Operationalisierung

Das PtGA ist das von Patienten berichtete Ergebnis (Patient-Reported Outcome, PRO) und Gegenstück zum PGA. Die PtGA-Skala wurde 1977 veröffentlicht und ursprünglich für die Messung von selbst eingeschätzten Schmerzen bei rheumatoider Arthritis eingesetzt. Die Art und Weise, wie die Skala in der klinischen Praxis verwendet wird, deckt zwei sehr unterschiedliche Konzepte ab, von denen sich das eine auf die allgemeine Gesundheit und das andere auf die allgemeine Krankheitsaktivität bezieht. Beim Gesamtwohlbefinden können die

Patienten anhand einer 100 mm langen visuellen Analogskala (VAS) von „sehr schlecht“ (0) bis „sehr gut“ (100) eine Bewertung vornehmen.

Im Fragebogen zur PGA zur Schwere der Erkrankung bewertet der Prüfarzt die Erkrankungsaktivität eines Patienten anhand einer 100 mm langen VAS, die von „keine Erkrankungsaktivität“ (0) bis „maximale Erkrankungsaktivität“ (100) reicht. Um die Objektivität zu erhöhen, darf der Prüfarzt das PtGA-Ergebnis des jeweiligen Patienten nicht kennen, wenn er seine eigene Bewertung für diesen Patienten vornimmt.

In der Literatur wird die Grenze für eine klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert für die Einschätzung des Patienten (PtGA) eine MCID von ≥ 10 mm auf einer 100 mm VAS angegeben [104]. Im vorliegenden Nutzendossier wird als *post hoc* spezifizierte MCID für PtGA und PGA eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um jeweils ≥ 15 Punkte gemäß IQWiG-Methodenpapier verwendet.

Patientenrelevanz

Das PtGA wird direkt vom Patienten berichtet und wurde bereits in mehreren Nutzenbewertungen berücksichtigt [95; 105-107]. Des Weiteren wurde auch die PtGA PASDAS (Patient's Global Assessment of Disease Activity Psoriatic Arthritis Disease Activity Score) VAS bereits in einer Nutzenbewertung berücksichtigt [108].

Das PGA wurde früher für die Nutzenbewertung als Teil eines kombinierten Endpunkts (Systemic Lupus Erythematosus [SLE] Responder Index [SRI], bestehend aus (i) Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI)-Score + (ii) British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-Index + (iii) PGA) in Betracht gezogen. Die einzelnen Komponenten dieses Endpunkts wurden als zusätzliche sekundäre Endpunkte betrachtet [109].

Die Daten aus Teil I der Studie belegen, dass beide Fragebögen eine Zunahme des Wohlbefindens und einen Rückgang der Erkrankungsaktivität zeigten. Übereinstimmend wurde bei allen 6 Patienten nach der Behandlung ein höheres Energieniveau und/oder eine geringere Müdigkeit beschrieben [6]. Auf Anraten der FDA erfolgte die Erhebung für den symptomatischen Nutzen zusätzlich zum Endpunkt für die Lymphadenopathie, der die globale Einschätzung des Arztes oder des Patienten umfasste [97]. Daher erachtete die FDA die Verwendung von PGA und PtGA zur Bewertung der Lebensqualität bei APDS-Patienten als sinnvoll [97].

Pharming ist der Meinung, dass sowohl PtGA als auch PGA patientenrelevante Endpunkte sind, um einen Nutzen in der Dimension Lebensqualität nachzuweisen. Der G-BA hat im Beratungsgespräch zu Leniolisib bestätigt, dass die patientenberichtete Krankheitsaktivität als patientenrelevant angesehen wird [66].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short Form-36 (SF-36) (physische Summenskala [Physical Component Summary, PCS] und psychische Summenskala [Mental Component Summary, MCS])

Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels SF-36 abgefragt. Der SF-36 ist ein validierter, etablierter generischer Patientenfragebogen. Er dient der Selbstbeurteilung der Lebensqualität. Der SF-36 misst die Auswirkungen von Krankheiten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und besteht aus acht Domänen (Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche und emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden) mit insgesamt 36 Items. Die acht Domänen können aggregiert werden, um einen zusammenfassenden Score für die körperliche Gesundheit (PCS) und einen zusammenfassenden Score für die psychische Gesundheit (MCS) abzuleiten. Insgesamt kann jeweils eine Punktzahl zwischen 0 und 100 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen. In der Literatur werden als MCID für den SF-36 auf der physischen und mentalen Summenskala unterschiedliche Werte angegeben [104; 110; 111]. Für dieses Nutzendossier wird eine *post hoc* spezifizierte MCID von 9,4 Punkten für die PCS und von 9,6 Punkten für die MCS verwendet und jeweils die Verbesserung bzw. Verschlechterung des PCS und MCS um $\geq 9,4$ bzw. $\geq 9,6$ Punkte dargestellt. Diese MCID wurde zuvor bereits in der Nutzenbewertung von Mepolizumab (Nucala) akzeptiert [112].

Patientenrelevanz

Der SF-36 wurde bereits vom G-BA als generisches Instrument zur Bestimmung der Lebensqualität in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt [113-117].

Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) plus Classroom Impairment Questions (CIQ)

Operationalisierung

Der WPAI-Fragebogen ist ein Instrument zur Erfassung von Beeinträchtigungen im Arbeitsleben und bei alltäglichen Aktivitäten [118]. Der WPAI wurde als patientenbezogene quantitative Bewertung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten erstellt, die auf den allgemeinen Gesundheitszustand (general health, WPAI:GH) oder ein spezifisches Gesundheitsproblem (specific health problem, WPAI:SHP) zurückzuführen sind. Diese beiden Versionen beinhalten dieselben Betrachtungseinheiten und Anweisungen und unterscheiden sich nur geringfügig in ihren Formulierungen. In der GH-Version wird die Testperson jedoch angewiesen, in Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand zu antworten, während sie in der SHP-Version in Bezug auf ein bestimmtes Gesundheitsproblem, eine Erkrankung oder einen Erkrankungszustand antwortet [118; 119]. Der WPAI ist ein selbstverwalteter Fragebogen mit sechs Items, mit dem die Auswirkungen der Gesundheitsprobleme einer Person auf die arbeitsbezogenen Ergebnisse der letzten sieben Tage gemessen werden sollen. Dazu

gehören die verpasste Arbeitszeit (Absentismus), die Beeinträchtigung während der Arbeit (Präsentismus), die Gesamtarbeitsbeeinträchtigung (Absentismus und Präsentismus zusammengefasst) und die Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund von Gesundheitsproblemen in den letzten sieben Tagen. Der WPAI + CIQ ist ein selbstverwaltetes Instrument zur Erfassung der krankheitsbedingten Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität, der Fähigkeit am Unterricht teilzunehmen und der Fähigkeit zur Ausübung normaler täglicher Aktivitäten [120]. Der WPAI + CIQ liefert 4 Arten von Ergebnissen: Abwesenheit, Anwesenheit, Produktivitätsverlust bei der Arbeit/in der Schule und Beeinträchtigung der Aktivität. Alle Werte reichen von 0 bis 100 %, wobei 100 % eine vollständige Beeinträchtigung der Produktivität bei der Arbeit/in der Schule und 0 überhaupt keine Beeinträchtigung bedeuten.

Mit dem WPAI wurde in der Studie CCDZ173X2201 das Ausmaß der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten gemessen, das auf APDS/PASLI zurückzuführen ist. Da auch jüngere Patienten (ab 12 Jahren) in die Studie aufgenommen wurden, wurde die WPAI-CIQ-Version des Fragebogens für alle Patienten verwendet, da auch die Schulanwesenheit/-abwesenheit und/oder die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten in der Schule erfasst werden, die auf APDS/PASLI zurückzuführen sind.

Der WPAI ist ein bei verschiedenen Erkrankungen validiertes Instrument, welches die Beurteilung der Arbeitsproduktivität und Aktivität von Patienten ermöglicht [118; 120-122]. Weiterhin hat der G-BA den WPAI bereits als etabliertes Messinstrument anerkannt [123].

Für dieses Nutzendossier wird eine *post hoc* spezifizierte MCID von 15 % verwendet [124]. Im Nutzenbewertungsverfahren von Benralizumab wurde eine MCID von ≥ 15 Punkten als klinisch relevante Verbesserung beurteilt [125].

Patientenrelevanz

Je nach Schweregrad der Symptome kann APDS die Fähigkeit zur Ausübung alltäglicher berufsbezogener und nicht berufsbezogener Aktivitäten erheblich beeinträchtigen. Dazu gehören soziale (Versäumnisse in der Schule, bei der Arbeit oder bei täglichen Aktivitäten), aber auch körperliche (häufige Infektionen, Lymphadenopathie und Organomegalie, Bewegungsunfähigkeit, Durchfall, Hautprobleme, Müdigkeit) und psychische Aspekte des Lebens (Angst, Depression, Stress) [9; 10; 126-128]. Patienten spüren diese Einschränkung der Alltagsaktivität unmittelbar, weshalb diese als patientenrelevant anzusehen ist. Die Patientenrelevanz der mittels WPAI erfassten Aktivitätseinschränkung wurde in den Nutzenbewertungsverfahren von Benralizumab und Mepolizumab durch den G-BA bestätigt [112; 125]. Außerdem wurde der WPAI: SHP-Kopfschmerz bei Migräne bereits in einer Nutzenbewertung berücksichtigt [123]. Zur Bewertung der Lebensqualität bei Patienten mit APDS empfahl die FDA ebenfalls die Verwendung des WPAI + CIQ [97].

Sicherheit

Operationalisierung

Die Erfassung der Unerwünschten Ereignisse (UE) inklusive Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) erfolgte unabhängig von der Einschätzung der Studienteilnehmer gemäß der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Terminologie (Version 24.0). Der Schweregrad der UE wurde anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Version 4.03) bewertet (mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich, Tod). Es ist somit von einer validen Erhebung des Endpunktes Sicherheit auszugehen.

Patientenrelevanz

Sicherheitsendpunkte haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten. Somit sind sie als direkt patientenrelevant anzusehen. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen vorliegt.

4.2.5.3 Metaanalysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

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

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

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

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante Studie mit Leniolisib identifiziert. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023.
<https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

Auf die Darstellung von Sensitivitätsanalysen wird verzichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

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

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

Für Orphan Drugs ist gemäß Anlage II.1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA (Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgabe für technische Standards) eine Darstellung von Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig (Abschnitt 3.1). Auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen wird daher innerhalb dieses Dossiers verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

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

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CCDZ173X2201	ja	nein	abgeschlossen	12 Wochen	Leniolisib (CDZ173) Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Der Studienstatus wird mit Stand 23.04.2026 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

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

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

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

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

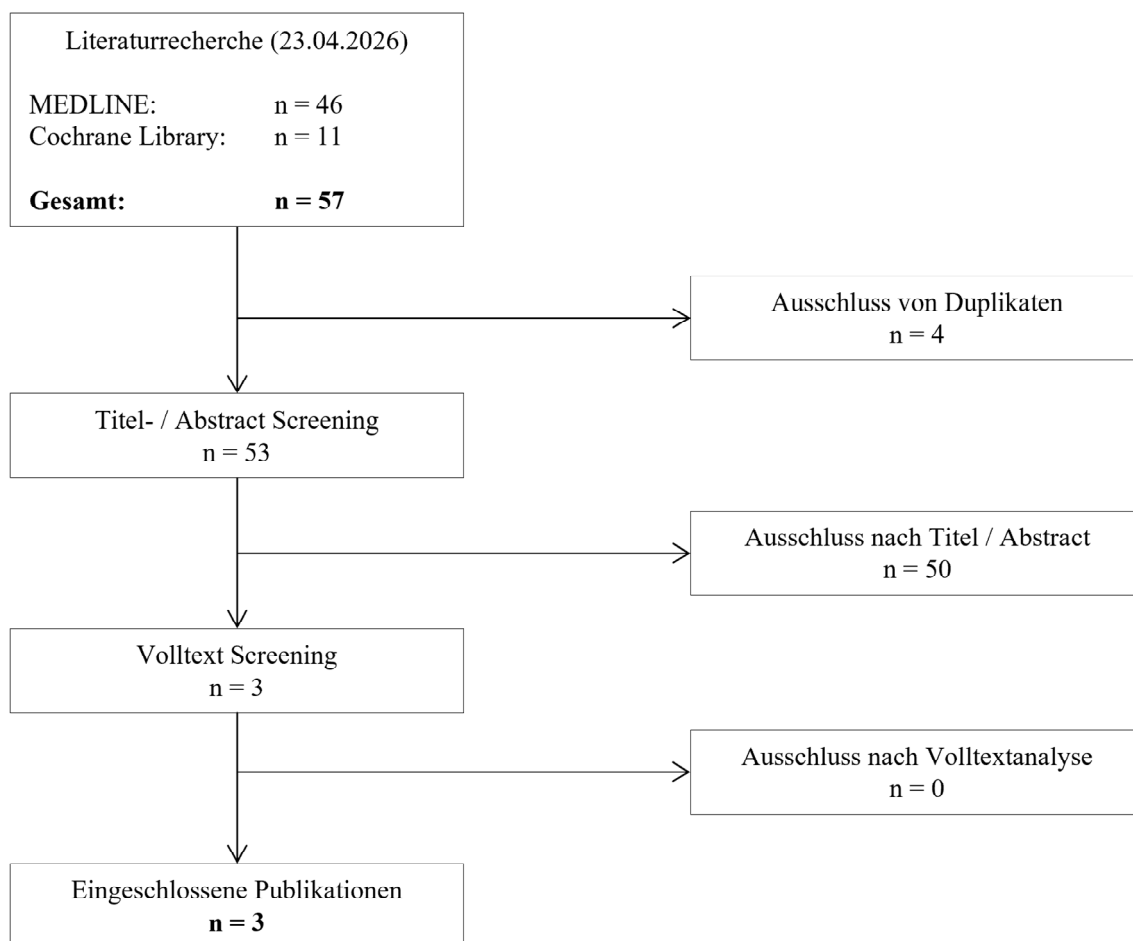


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden insgesamt 57 Publikationen identifiziert, von denen 4 Publikationen als Duplikate ausgeschlossen wurden. Bei dem Titel- /Abstract Screening wurden 53 Publikationen ausgeschlossen, 3 Publikation wurde für ein Volltext-Screening ausgewählt und als relevante Publikation eingeschlossen [6; 7; 129].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CCDZ173X 2201	CTgov: NCT02435173 [130] EUCTR: 2014-003876-22 [131]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Studienstatus wird mit Stand 23.04.2026 abgebildet.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen

pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es konnte keine relevante Studie auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Studienstatus wird mit Stand 23.04.2026 abgebildet.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 0, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und

jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
CCDZ17 3X2201	ja	ja	nein	Ja [132]	ja [130] [131]	ja [6; 7; 129]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CCDZ173X2201 (Teil II)	RCT, dreifach verblindet, parallel, aktiv-kontrolliert, multi-zentrisch	Patienten ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg, die eine dokumentierte APDS/PASLI- assoziierte genetische PI3K-Delta-Mutation aufwiesen.	ITT-Population: (N = 31) Leniolisib (N = 21) Placebo (N = 10) Safety-Population: (N = 31) Leniolisib (N = 21) Placebo (N = 10) PD-Population: Leniolisib (N = 19) Placebo (N = 8)	Drei Studienabschnitte: Screeningphase: (Tag -50 bis Tag -2) Behandlungsphase: 12 Wochen Follow-up-Phase: 4 Wochen Die gesamte Studiendauer betrug bis zu 112 Tage. <u>16.08.2021:</u> Letzter Besuch des letzten Patienten in der RCT-Phase	10 Zentren in 9 Ländern: Belarus, Deutschland, Irland, Italien, Niederlande, Russland, Tschechien, Vereinigte Staaten von Amerika, Vereinigtes Königreich Von 05. Dezember 2017 – 16. August 2021	Co-primäre Endpunkte: Lymphadenopathie (SPD der Indexläsionen) Normalisierung des Immunphänotyps Sekundäre & weitere Endpunkte: Lymphadenopathie Splénomegalie Hepatomegalie Infektionen SF-36 PtGA & PGA (VAS) WPAI-CQ Inflammatorische Biomarker UE Gesamtmortalität
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Leniolisib	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
CCDZ173X2201 (Part II)	Leniolisib (oral, 70 mg BID)	Placebo (oral, BID)	Nicht zutreffend.
<i>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</i>			

Tabelle 4-12: Demographische Charakteristika der Studienpopulationen – CCDZ173X2201 (ITT-Population)

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm	
	CDZ173 70 mg bid N = 21	Placebo N = 10
Baseline-Charakteristika		
Geschlecht, p = 0,7043		
Weiblich	10 (48)	6 (60)
Männlich	11 (52)	4 (40)
Alter, p = 0,3658		
n	21	10
Mittelwert	22,24	26,70
SD	10,00	13,43
Median	20,00	19,50
Minimum	11,00	15,00
Maximum	54,00	48,00
Altersgruppe, p = 1,0000		
< 18 Jahre	8 (38)	4 (40)
≥ 18 Jahre	13 (62)	6 (60)
Abstammung, p = 0,4310		
Asiatisch	1 (5)	1 (10)
Schwarz	1 (5)	1 (10)
Andere	1 (5)	1 (10)
Kaukasisch	18 (86)	7 (70)

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm	
	CDZ173 70 mg bid N = 21	Placebo N = 10
Baseline-Charakteristika		
Gewicht, p = 0,6355		
n	21	10
Mittelwert	66,14	68,55
SD	15,55	11,66
Median	67,10	68,90
Minimum	46,90	50,00
Maximum	100,60	88,00
Größe, p = 0,3468		
n	21	10
Mittelwert	163,15	166,19
SD	8,25	8,15
Median	164,90	170,15
Minimum	149,80	151,50
Maximum	177,00	174,90
BMI, p = 0,9447		
n	21	10
Mittelwert	24,76	24,89
SD	5,12	4,34
Median	25,31	25,55
Minimum	17,35	18,90
Maximum	36,07	31,60
Region, p = 0,7043		
Europa	11 (52)	4 (40)
USA	10 (48)	6 (60)
Ethnie, p = 0,3577		
Hispano- oder Lateinamerikaner	0 (0)	1 (10)
Nicht Hispano- oder Lateinamerikaner	14 (67)	7 (70)
Fehlend	7 (33)	2 (20)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
¹ Das Alter des Patienten 8001002 wurde fälschlicherweise als 11 Jahre berichtet. Tatsächlich war der Patient zum Zeitpunkt des Screenings jedoch 12 Jahre alt.		

Tabelle 4-13: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika - CCDZ173X2201 (ITT-Population)

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm	
	CDZ173 70 mg bid N = 21	Placebo N = 10
Baseline-Charakteristika		
Glukokortikoide zu Baseline, p = 1,0000		
Ja	12 (57)	6 (60)
Nein	9 (43)	4 (40)
IgG zu Baseline, p = 0,6342		
Ja	5 (24)	1 (10)
Nein	16 (76)	9 (90)
Mutation, p = 0,6342		
PIK3CD (APDS1)	16 (76)	9 (90)
PIK3RI (APDS2)	5 (24)	1 (10)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

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

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

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

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

Die Studie CCDZ173X2201 bestand aus zwei Teilen. Teil I (Phase II-Studie) ist eine 12-wöchige, offene multizentrische Dosis-Eskalationsstudie mit oralem Leniolisib zur Bewertung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Auswirkungen auf die Lymphoproliferation und Immundysregulation bei 6 Patienten mit APDS. Alle Patienten erhielten eskalierende Dosen von Leniolisib (10, 30 und 70 mg) zweimal täglich (BID, *Bis In Die*) für jeweils 4 Wochen. Dieser Teil der Studie ist abgeschlossen, und die Ergebnisse wurden im Jahr 2017 veröffentlicht [6].

Bei Teil II der Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, dreifach verblindete Phase III-Studie mit einer Studiendauer von 12 Wochen. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Leniolisib im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung des APDS bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit einem Gewicht ab 45 kg.

Ziel war es die Lymphoproliferation und ihre Folgeerscheinungen bei Patienten mit APDS zu adressieren, unter Berücksichtigung der Seltenheit dieser Erkrankung.

Im vorliegenden Dossier wird die höhergradige Evidenz des randomisierten Teils der Phase III-Studie dargestellt, die vergleichende Daten enthält. Der randomisierte, für Patienten, Prüfarzt und Sponsor verblindete, placebokontrollierte Studienteil II bestand aus einem Screening-Besuch (Tag -50 bis Tag -2) und einer Baseline-Untersuchung (Tag -1). Die Randomisierung in die beiden Behandlungsarme erfolgte am ersten Tag in einem 2:1 Verhältnis; die Patienten erhielten über die Studiendauer von 12 Wochen entweder zweimal täglich 70 mg Leniolisib oral (BID) oder Placebo oral (BID). Die Randomisierung erfolgte mit verdeckter Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen [133].

Im Anschluss der Behandlung im Rahmen der RCT-Phase konnten die Patienten in die OLE CCDZ173X2201E1 übergehen, die individuell bis zu sechs Jahre dauern kann, oder sie wurden am EoT vier Wochen lang in Bezug auf Sicherheitssignale nachbeobachtet (Studienverlauf siehe Abbildung 4-2).

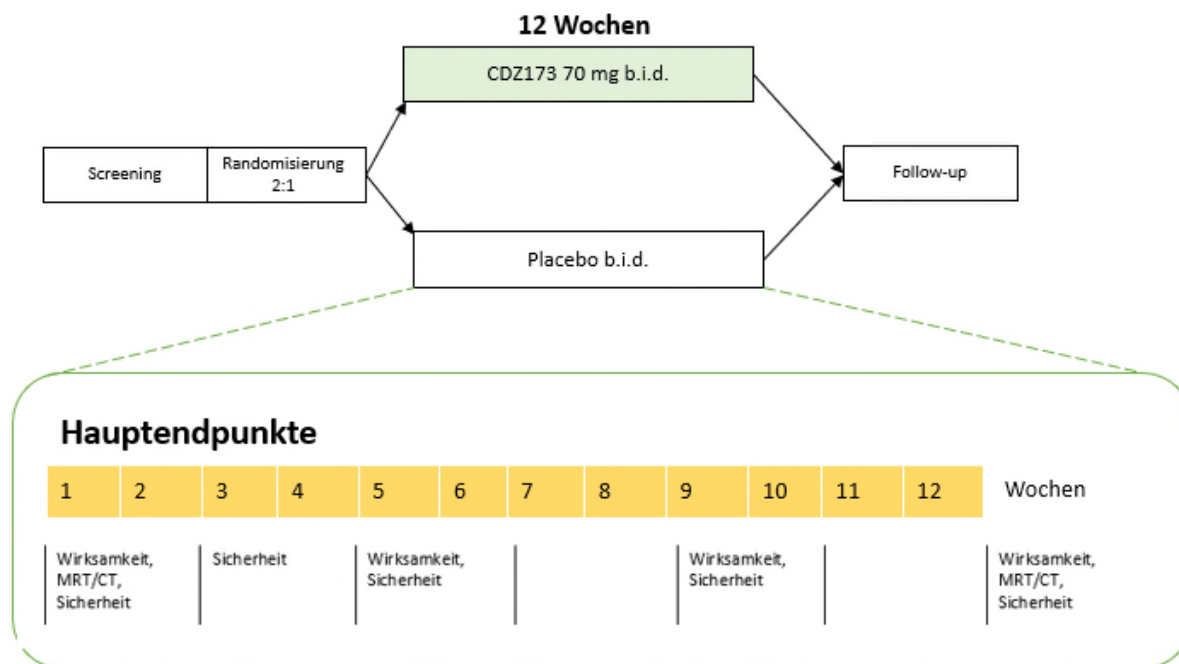


Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie CCDZ173X2201.

Die Studiendauer der RCT-Phase von 12 Wochen in der Studie CCDZ173X2201 (Teil II) stellt hinsichtlich der fehlenden alternativen Behandlungsoptionen eine adäquate Beobachtungszeit im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, um die Patienten im Kontrollarm nicht zu lange Placebo auszusetzen. Das Behandlungsziel bei APDS-Patienten ist eine Normalisierung des konstitutiv aktivierten PI3K δ -Signalwegs und nicht die vollständige Unterdrückung des Signalwegs. Studien haben gezeigt, dass Leniolisib eine hyperaktive PI3K δ in vitro konzentrationsabhängig stark hemmt [6]. In ähnlicher Weise wurde aufgrund der hemmenden Wirkung von Leniolisib eine Verringerung von pAkt positiven B-Zellen (direktes Folgeziel der aktivierten PI3K δ) kurz nach der Verabreichung beobachtet. In der Placebogruppe war das nicht der Fall. Die Reduktion schien ihren Höhepunkt etwa eine Stunde nach der Verabreichung zu erreichen. Folglich sollten die Behandlungseffekte schnell beobachtet werden können [134]. Darüber hinaus stimmte die MHRA zu, dass die präklinischen Daten von Leniolisib eine klinische Dosierung über 12 Wochen unterstützen [62]. Auch die FDA unterstützt eine Studiendauer von 12 Wochen [97].

Die Behandlungsdauer sowie die geplante und die tatsächliche Beobachtungsdauer lassen sich Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15 entnehmen.

Tabelle 4-14: Beobachtungsdauer der Studie CCDZ173X2201

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm	
	CDZ173 70 mg bid N = 21	Placebo N = 10
Beobachtungsdauer (Tage)		

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm	
	CDZ173 70 mg bid N = 21	Placebo N = 10
n	21	10
Mittelwert	87,57	92,50
SD	8,99	24,10
Median	85,00	85,00
Minimum	83,00	83,00
Maximum	116,00	161,00
<i>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</i>		

Tabelle 4-15: Behandlungsdauer der Studie CCDZ173X2201

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm	
	CDZ173 70 mg bid N = 21	Placebo N = 10
Behandlungsdauer (Tage)		
n	21	10
Mittelwert	84,29	84,10
SD	0,85	1,37
Median	84,00	84,00
Minimum	82,00	82,00
Maximum	86,00	86,00
<i>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</i>		

In der Studie CCDZ173X2201 kam es zu keinen Therapieabbrüchen, wodurch es keine Folgetherapien zu berichten gilt.

Patientenpopulationen der Studie CCDZ173X2201 (Teil II)

Die nachfolgend genannten Patientenpopulationen der Studie CCDZ173X2201 werden im Rahmen dieses Nutzendossiers betrachtet:

- ITT-Population: Alle randomisierten Patienten.
- Safety-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation (Leniolisib oder Placebo) erhalten haben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Population der Studie CCDZ173X2201 deckt die Zielpopulation des Anwendungsgebietes ab. Die Studienpopulation erfüllt die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation (siehe

Tabelle 4-12, Tabelle 4-13). Die Mehrzahl der Patienten war kaukasischer Abstammung (86 % im Leniolisib-Behandlungsarm bzw. 70 % im Placebo-Arm) und wurde in Europa (52 % bzw. 40 %) und in den USA (48 % bzw. 60 %) eingeschlossen. Patienten waren zu 67 % bzw. 70 % nicht hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung. Von den Patienten waren 62 % im Leniolisib-Behandlungsarm bzw. 60 % im Placebo-Arm zum Studieneinschluss älter als 18 Jahre alt. APDS1-Patienten machen den größeren Anteil der Studienpopulation aus (76 % im Leniolisib-Arm, 90 % im Placebo-Arm).

Beim Studieneinschluss berichteten ungefähr 60 % der Studienpopulation von einer Glukokortikoid-Behandlung. Bis zu ein Viertel der Patienten (24 % im Leniolisib-Behandlungsarm bzw. 10 % im Placebo-Arm der Studienpopulation) wurde mit IgG behandelt.

Im Rahmen des Leniolisib-Studienprogramms wurde erstmalig eine Studienmedikation in einer randomisierten klinischen Studie untersucht. Die eingeschlossenen APDS-Patienten spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CCDZ173X2201	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-16 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie CCDZ173X2201 handelt es sich um eine dreifach verblindete, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase III-Studie. Es gab keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die Randomisierung erfolgte mit verdeckter Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen [133].

Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotential wird als „niedrig“ eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CCDZ173X2201	Dargestellt in Modul 4
Dimension	
Endpunkt	
Mortalität	•
Morbidität	
Lymphadenopathie	•
Splenomegalie	•
Hepatomegalie	•
Normalisierung des Immunphänotyps	•
Infektionen	•
PGA & PtGA	•
Inflammatorische Biomarker	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36	•
WPAI-CIQ	•

Sicherheit	
Jegliche UE	•
Jegliche SUE	•
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	•
Therapieabbruch aufgrund von UE	•
<i>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</i>	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über

den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses

Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine

Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

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

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunktes „Todesfälle“

Studie	Operationalisierung
CCDZ173X2201	Die Todesfälle werden im Rahmen der Beobachtung der Sicherheitsendpunkte als SUE erhoben. <u>Population</u> Für die Auswertung der Todesfälle wird die Safety-Population herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). <u>Erhebungszeitraum</u> Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraumes. <u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u> Dargestellt werden Anzahl und Anteil der verstorbenen Patienten.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CCDZ173X2201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt in der Studiendokumentation keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Todesfälle“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

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

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

Es gab keine Todesfälle während der dreifach verblindeten Studienphase der Studie CCDZ173X2201. Somit zeigt sich kein Unterschied hinsichtlich des Risikos zu versterben zwischen den Behandlungsarmen. Die vollständige Analyse befindet sich in Anhang 4-G.

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

Es liegt eine bewertungsrelevante RCT-Studie CCDZ173X2201 vor.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Lymphoproliferation

4.3.1.3.1.2.1.1 Lymphadenopathie

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

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Lymphadenopathie (SPD der Indexläsionen; 3D-Volumen der Nicht-Indexläsionen und Indexläsionen)

Studie	Operationalisierung
CCDZ173X2201	Lymphoproliferation beschreibt die Endpunkte Lymphadenopathie, Splenomegalie und Hepatomegalie. Die Veränderung der log10-transformierten SPD der Indexläsionen gegenüber Baseline war einer der ko-primären Endpunkte. Weiterhin wurden das 3D-Volumen der Indexläsionen und Nicht-Indexläsionen untersucht. Die SPD wird anhand der aufaddierten Produkte des Querdurchmessers und des Achsendurchmessers von maximal sechs dominanten nodalen Läsionen berechnet [135]. Die beschriebene Bildgebung dient der Bewertung der Lymphadenopathie/Lymphoproliferation in den ausgewählten Indexläsionen bzw. Nicht-Index-Läsionen gemäß Cheson-Kriterien [19]. Indexläsionen und Nicht-Indexläsionen wurden aus messbaren nodalen sowie extranodalen Läsionen ausgewählt. Die Auswahl der Indexläsionen erfolgt auf der Grundlage ihrer Größe sowie einer leichten und präzisen Messbarkeit. Maximal 6 der größten dominanten Läsionen wurden ausgewählt und zu Studienbeginn sowie zum Behandlungsende dokumentiert. Die Läsionen wurden wie folgt definiert: Indexläsionen In dieser Studie werden bis zu sechs der größten dominanten Lymphknoten oder nodalen Läsionen zu Studienbeginn identifiziert und das Ansprechen im Studienverlauf beobachtet. Die Indexläsionen wurden aus messbaren nodalen und extranodalen Läsionen gemäß der Cheson-Methodik ausgewählt. Darüber hinaus können bis zu vier Indexläsionen aus Leber- und/oder Milz und bis zu vier Indexläsionen aus anderen zusätzlichen extranodalen Läsionen (z. B. Brust, Lunge) ausgewählt werden, so dass insgesamt bis zu 14 Indexläsionen vorliegen. Messbare Läsionen Nodale Läsion mit einer Längsachse > 1,5 cm, die in zwei senkrechten Dimensionen präzise gemessen werden kann, oder eine extranodale Läsion mit Längs- und Querachse ≥ 1,0 cm, die präzise gemessen werden kann. Alle Läsionen müssen eine Mindestgröße aufweisen, die mindestens doppelt so groß ist wie die effektive Schichtdicke. Nicht-Indexläsionen Läsionen, die in der Cheson-Bewertung nicht als Indexläsionen ausgewiesen werden, d. h. Läsionen, die zu Studienbeginn aufgrund von Größe, Anzahl pro Organ oder anderen Merkmalen der Läsion die Kriterien für Indexläsionen nicht erfüllen. Das bildgebende Verfahren (MRT oder CT) konnte durch das Studienzentrum gemäß klinischer Praxis und lokalen Vorschriften (gemäß Imaging Review Charter [IRC])

ausgewählt werden. Die IRC fasst die für das klinische Protokoll CCDZ173X2201 erwartete MRT/CT-Bildgebung zusammen sowie beschreibt die standardisierten Prozesse für die Bildakquisition, Bildübertragung, den Bildempfang und die Bildanalyse [54]. In den verschiedenen Studienzentren wurde ein einheitliches Bildgebungsprotokoll verwendet und alle Bilder wurden von einem Zentrallabor für bildgebende Verfahren (VirtualScopics) gemäß der IRC zentral unter Verwendung eines prädefinierten Analyseplans ausgewertet, um eine Variabilität bei der Anwendung zu vermeiden. Ergebnisse wurden mit Hilfe eines Auftragsforschungsinstitutes zusammengefasst (COVANCE).

Jugendliche zwischen 12 und 15 Jahren (einschließlich) wurden mittels MRT oder Niedrigdosis-CT untersucht. Die Untersuchung mittels Niedrigdosis-CT wurde in den Studienzentren durchgeführt, in denen die lokale Praxis und lokale Behörden, Ethikkommissionen (Independent Ethics Committee, IEC) und Institutionelle Prüfungskommissionen (Institutional Review Board, IRB) CT-Scans für Forschungszwecke genehmigen, um eine übermäßige Strahlenbelastung zu vermeiden [55-57].

MRT-Scans wurden vor und nach der Verabreichung eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels und diagnostische CT-Scans nach Verabreichung eines oralen und/oder intravenös verabreichten jodhaltigen Kontrastmittels aufgenommen. Die Erhebung zu Baseline und zum EoT mussten mit dem gleichen bildgebenden Verfahren durchgeführt werden und wenn möglich mit dem gleichen MRT/CT-Gerät. Untersucht wurden Hals, Brustkorb, Abdomen und Becken. Der EoT-Scan konnte bis zu 14 Tage nach dem Studienbesuch zu Tag 85 durchgeführt werden. Falls ein Patient die Behandlung vorzeitig abbrach, wurde die Bildgebung zum Zeitpunkt des Absetzens der Behandlung durchgeführt.

Population

Für die Auswertung der Lymphadenopathie wird die ITT herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Erhebungszeitraum

Die Lymphadenopathie wurde beim Screening (historische MRT- oder CT-Scan konnten zur Überprüfung der Eignung für die Studie verwendet werden, der Baseline-Scan sollte jedoch im Zeitraum von -30 bis -1 Tag nach der Randomisierung durchgeführt werden. Die Dauer zwischen dem Screening-Scan und Initiierung der Behandlung betrug weniger als 30 Tage) und an Tag 85 der dreifach verblindeten Phase der Studie bewertet.

Statistik/Darstellung der Ergebnisse

Im Dossier werden folgende Analysen dargestellt:

- Veränderung der log10-transformierten SPD der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85
- Veränderung der Quadratwurzel der Produkte der Durchmesser der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85 (ergänzend dargestellt)
- Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens (mm³) der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85
- Prozentuale Veränderung des 3D-Volumens (mm³) der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85 (ergänzend dargestellt)
- Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens (mm³) der Nicht-Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85
- Prozentuale Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens (mm³) der Nicht-Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85 (ergänzend dargestellt)

Folgende Analysen werden in Anhang-4G dargestellt:

- Analysen des PD-Dataset
- Reduktion/ Vergrößerung der Lymphknotengröße um 25 %

Die Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifiziertem Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA mit Behandlung als festem Effekt und Baseline als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Zusätzlich wurden im statistischen Modell die Glukokortikoid- sowie die IgG-Behandlung als kategoriale Kovariate aufgenommen (betrifft die Auswertung der RCT). Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Least Squares Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Responder-Analysen werden zu Tag 85 dargestellt. Patienten, die zu Tag 85 mindestens einmal eine Verschlechterung bzw. eine Verbesserung gemäß dem jeweiligen Response-Kriterium aufwiesen, werden als Responder definiert. Die Responder-Analysen basieren auf einer Vierfelder-Tafel und werden mittels RR, OR und ARR sowie dem jeweilig zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Das RR und das OR werden mit den klassischen Schätzern aus der 2×2-Tafel berechnet; die zugehörigen Konfidenzintervalle werden mithilfe einer Normalapproximation der logarithmierten Schätzer bestimmt. Die ARR ergibt sich als Differenz der Ereignisraten, das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall ebenfalls über Normalapproximation. Der p-Wert wird mittels exaktem Barnard-Test berechnet.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lymphadenopathie (SPD der Indexläsionen; 3D-Volumen der Nicht-Indexläsionen und Indexläsionen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CCDZ173X2201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt in der Studiendokumentation keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Lymphadenopathie (SPD der Indexläsionen; 3D-Volumen der Nicht-Indexläsionen und Indexläsionen)“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie CCDZ173X2201

Für den Zeitraum nach Anwendung von Leniolisib zu Tag 85 zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verringerung der Größe der Indexläsionen gemessen an der log10-transformierten SPD (Tabelle 4-22) und der Quadratwurzel im SPD der Indexläsionen (Tabelle 4-23) zugunsten von Leniolisib. Auch die Veränderung des 3D-Volumens der Indexläsionen (mm³) gegenüber Baseline zu Tag 85 unterstreicht diesen Effekt (Tabelle 4-24).

Auch die Ergebnisse der prozentualen Veränderung des 3D-Volumens der Indexläsionen zeigen gegenüber Baseline zu Tag 85 eine signifikante und klinisch relevante Verringerung (Tabelle 4-26) im Vergleich zur Placebogruppe. Die Veränderung der Nicht-Indexläsionen zeigt ebenfalls einen signifikanten Unterschied mit klinischer Relevanz (Tabelle 4-27) zugunsten von Leniolisib. Dieser Unterschied ist auch in der prozentualen Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens der Nicht-Indexläsionen gegenüber Baseline statistisch signifikant (Tabelle 4-28).

Hinsichtlich der Auswertung des log10-transformierten 3D-Volumens der Indexläsionen (Tabelle 4-25) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Veränderung der log10-transformierten SPD der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung der log10-transformierten SPD der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85			
Baseline			
n/N (%)	19/21 (90)	9/10 (90)	-
MW (SD)	3,00 (0,419)	3,08 (0,387)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	-
MW (SD)	2,74 (0,414)	3,07 (0,450)	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	LS MD -0,26 [-0,383; -0,138] 0,0002
MD (SD)	-0,28 (0,151)	-0,01 (0,125)	
LS MW (SE)	-0,28 (0,034)	-0,02 (0,048)	
95 %-KI	[-0,350; -0,209]	[-0,118; 0,081]	Hedges' g -1,75 [-2,696; -0,806]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Veränderung der Quadratwurzel der Produkte der Durchmesser der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt) – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung der Quadratwurzel der Produkte der Durchmesser der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85			
Baseline			

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
n/N (%)	19/21 (90)	9/10 (90)	-
MW (SD)	78,37 (45,529)	83,84 (49,654)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	19/21 (90)	9/10 (90)	-
MW (SD)	53,78 (30,039)	83,71 (56,151)	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	19/21 (90)	9/10 (90)	LS MD -25,23 [-39,670; -10,792] 0,0015
MD (SD)	-24,59 (20,574)	-0,13 (16,802)	
LS MW (SE)	-24,84 (3,937)	0,39 (5,736)	
95 %-KI	[-32,983; -16,694]	[-11,473; 12,258]	Hedges' g -1,43 [-2,315; -0,537]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Veränderung des 3D-Volumens der Indexläsionen (mm³) gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung des 3D-Volumens der Indexläsionen (mm3) gegenüber Baseline zu Tag 85			
Baseline			
n/N (%)	19/21 (90)	8/10 (80)	-
MW (SD)	> 999 (> 999)	> 999 (> 999)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	19/21 (90)	8/10 (80)	-
MW (SD)	> 999 (> 999)	> 999 (> 999)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	19/21 (90)	8/10 (80)	LS MD < -999 [< -999; < -999] 0,0058
MD (SD)	< -999 (> 999)	> 999 (> 999)	
LS MW (SE)			
95 %-KI	[< -999; < -999]	[< -999; > 999]	Hedges' g -1,27 [-2,171; -0,365]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens (mm³) der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens der Indexläsionen (mm3) gegenüber Baseline zu Tag 85			
Baseline			
n/N (%)	19/21 (90)	9/10 (90)	-
MW (SD)	16,24 (7,962)	16,80 (7,031)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	-
MW (SD)	14,76 (6,183)	15,93 (7,209)	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	LS MD -1,30 [-3,030; 0,427] 0,1326
MD (SD)	-2,19 (2,042)	-0,87 (2,621)	
LS MW (SE)	-2,18 (0,480)	-0,88 (0,680)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
95 %-KI	[-3,179; -1,187]	[-2,291; 0,528]	Hedges' g -0,62 [-1,439; 0,201]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-26: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des 3D-Volumens (mm³) der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt) – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Prozentuale Veränderung des 3D-Volumens der Indexläsionen (mm3) gegenüber Baseline zu Tag 85			
Baseline			
n/N (%)	19/21 (90)	8/10 (80)	-
MW (SD)	> 999 (> 999)	> 999 (> 999)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	19/21 (90)	8/10 (80)	-
MW (SD)	> 999 (> 999)	> 999 (> 999)	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	19/21 (90)	8/10 (80)	LS MD -47,84 [-68,620; -27,052] 0,0001
MD (SD)	-58,05 (22,423)	-7,63 (28,847)	
LS MW (SE)	-57,29 (5,359)	-9,45 (8,345)	
95 %-KI	[-68,402; -46,176]	[-26,759; 7,853]	Hedges' g -1,98 [-2,983; -0,977]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens (mm³) der Nicht-Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens (mm3) der Nicht-Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85			
Baseline			
n/N (%)	16/21 (76)	9/10 (90)	-
MW (SD)	12,52 (9,186)	16,16 (14,700)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	16/21 (76)	9/10 (90)	-
MW (SD)	10,90 (8,556)	16,13 (14,954)	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	16/21 (76)	9/10 (90)	LS MD -1,68 [-2,670; -0,691] 0,0020
MD (SD)	-1,62 (1,258)	-0,03 (0,607)	
LS MW (SE)	-1,65 (0,282)	0,03 (0,377)	
95 %-KI	[-2,240; -1,064]	[-0,758; 0,816]	Hedges' g -1,44 [-2,364; -0,516]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-28: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens (mm³) der Nicht-Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt) – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Prozentuale Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens (mm³) der Nicht-Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85			
Baseline			

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
n/N (%)	16/21 (76)	9/10 (90)	-
MW (SD)	12,52 (9,186)	16,16 (14,700)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	16/21 (76)	9/10 (90)	-
MW (SD)	10,90 (8,556)	16,13 (14,954)	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	16/21 (76)	9/10 (90)	LS MD -10,96 [-21,306; -0,605] 0,0391
MD (SD)	-15,87 (13,937)	-3,40 (5,927)	
LS MW (SE)	-15,32 (2,946)	-4,37 (3,946)	
95 %-KI	[-21,466; -9,176]	[-12,597; 3,866]	Hedges' g -0,90 [-1,758; -0,038]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

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

Es liegt nur die bewertungsrelevante RCT-Studie CCDZ173X2201 vor.

4.3.1.3.1.2 Splenomegalie

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

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Splenomegalie

Studie	Operationalisierung
CCDZ173X2201	<u>Erhebung</u> Das 3D-Volumen und die zweidimensionale Größe der Milz wurden mittels MRT oder CT erfasst. MRT-Scans wurden vor und nach der Verabreichung eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels und diagnostische CT-Scans nach Verabreichung eines oralen und/oder intravenös verabreichten jodhaltigen Kontrastmittels aufgenommen. Die Erhebung zu Baseline und zum EoT mussten mit dem gleichen bildgebenden Verfahren durchgeführt werden und wenn möglich mit dem gleichen MRT/CT-Gerät. Untersucht wurden Hals, Brustkorb, Abdomen und Becken. Der EoT-Scan konnte bis zu 14 Tage nach dem Studienbesuch zu Tag 85 durchgeführt werden. Falls ein Patient die Behandlung vorzeitig abbrach, wurde die Bildgebung zum Zeitpunkt des Absetzens der Behandlung durchgeführt. In den verschiedenen Studienzentren wurde ein einheitliches Bildgebungsprotokoll verwendet und alle Bilder wurden von einem Zentrallabor für bildgebende Verfahren (VirtualScopics) gemäß der IRC zentral unter Verwendung eines prädefinierten Analyseplans ausgewertet, um eine Variabilität bei der Anwendung zu vermeiden. Ergebnisse wurden mit Hilfe eines Auftragsforschungsinstitutes zusammengefasst (COVANCE). <u>Population</u> Für die Auswertung der Splenomegalie (3D-Volumen; und die zweidimensionale Größe) wird die ITT herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). <u>Erhebungszeitraum</u> Die Veränderung der Splenomegalie wurde beim Screening sowie an Tag 85 der dreifach verblindeten Phase der Studie bewertet. Historische MRT- oder CT-Scans konnten zur Überprüfung der Eignung für die Studie verwendet werden, der Baseline-Scan sollte jedoch im Zeitraum von -30 bis -1 Tag nach der Randomisierung durchgeführt werden. Die Dauer zwischen dem Screening-Scan und Initiierung der Behandlung betrug weniger als 30 Tage. <u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u> Im Dossier werden folgende Analysen dargestellt: • Veränderung des 3D-Milzvolumens (cm³) gegenüber Baseline zu Tag 85 • Veränderung der bi-dimensionalen Milzgröße (cm²) gegenüber Baseline zu Tag 85 • Vergrößerung der Milzgröße um 20 % zu Tag 85 Im Anhang-4G werden folgende Analysen dargestellt: • Reduktion der Milzgröße um 20 % zu Tag 85 Die Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifiziertem Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA mit Behandlung als festem Effekt und Baseline als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate

analysiert. Zusätzlich wurden im statistischen Modell die Glukokortikoid- sowie die IgG-Behandlung als kategoriale Kovariate aufgenommen (betrifft die Auswertung der RCT). Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Least Squares Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Responder-Analysen werden zu Tag 85 dargestellt. Patienten, die zu Tag 85 mindestens einmal eine Verschlechterung bzw. eine Verbesserung gemäß dem jeweiligen Response-Kriterium aufwiesen, werden als Responder definiert. Die Responder-Analysen basieren auf einer Vierfelder-Tafel und werden mittels RR, OR und ARR sowie dem jeweilig zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Das RR und das OR werden mit den klassischen Schätzern aus der 2×2 -Tafel berechnet; die zugehörigen Konfidenzintervalle werden mithilfe einer Normalapproximation der logarithmierten Schätzer bestimmt. Die ARR ergibt sich als Differenz der Ereignisraten, das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall ebenfalls über Normalapproximation. Der p-Wert wird mittels exaktem Barnard-Test berechnet.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Splenomegalie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CCDZ173X2201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-30 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt in der Studiendokumentation keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Splenomegalie“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie CCDZ173X2201

Sowohl das Milzvolumen als auch die Milzgröße waren zu Tag 85 klinisch relevant reduziert nach Behandlung mit Leniolisib (Tabelle 4-31, Tabelle 4-33), während das Milzvolumen im Placebo-Arm zugenommen hat. Die Vergrößerung des Milzvolumen im Placebo-Arm zeigt sich statistisch signifikant und von klinischer Relevanz (Tabelle 4-32).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Veränderung des 3D-Milzvolumens (cm³) gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung des 3D-Milzvolumens (cm3) gegenüber Baseline zu Tag 85			
Baseline			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	-
MW (SD)	565,70 (317,052)	457,43 (308,593)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	-
MW (SD)	398,44 (197,145)	486,00 (416,954)	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD -177,57 [-278,080; -77,064] 0,0013
MD (SD)	-167,26 (131,708)	28,57 (121,590)	
LS MW (SE)	-161,59 (26,865)	15,98 (40,265)	
95 %-KI	[-217,042; -106,148]	[-67,126; 99,080]	Hedges' g -1,43 [-2,315; -0,554]

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Vergrößerung der Milzgröße um 20% zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Leniolisib vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Leniolisib	Placebo			
N	21	10	RR	OR	ARR
Vergrößerung der Milzgröße um 20 % zu Tag 85					
n (%)	21 (100 %)	10 (100 %)	0,10 [0,011; 0,898]	0,08 [0,007; 0,888]	-0,20 [-0,391; -0,009]
Ja (%)	0 (0 %)	2 (20 %)	0,0394	0,0394	0,0394
Nein (%)	21 (100 %)	8 (80 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Veränderung der bi-dimensionalen Milzgröße (cm²) gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung der bi-dimensionalen Milzgröße (cm2) gegenüber Baseline zu Tag 85			
Baseline			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	-
MW (SD)	91,38 (30,494)	74,49 (25,273)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	-
MW (SD)	79,80 (24,741)	78,86 (27,263)	
Veränderung zu Tag 85			

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD -13,21 [-22,866; -3,549] 0,0094
MD (SD)	-11,57 (13,861)	4,37 (12,028)	
LS MW (SE)	-10,72 (2,530)	2,49 (3,835)	
95 %-KI	[-15,944; -5,499]	[-5,429; 10,402]	Hedges' g -1,13 [-1,975; -0,283]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

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

Es liegt eine bewertungsrelevante RCT-Studie CCDZ173X2201 vor.

4.3.1.3.1.2.1.3 Hepatomegalie

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

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Hepatomegalie

Studie	Operationalisierung
CCDZ173X2201	<u>Erhebung</u> Das 3D-Volumen und die zweidimensionale Größe der Leber wurden mittels MRT/CT erfasst. MRT-Scans wurden vor und nach der Verabreichung eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels und diagnostische CT-Scans nach Verabreichung eines oralen und/oder intravenös verabreichten jodhaltigen Kontrastmittels aufgenommen. Die Erhebung zu Baseline und zum EoT mussten mit dem gleichen bildgebenden Verfahren durchgeführt werden und wenn möglich mit dem gleichen MRT/CT-Gerät. Untersucht wurden Hals, Brustkorb, Abdomen und Becken. Der EoT-Scan konnte bis zu 14 Tage nach dem

Studienbesuch zu Tag 85 durchgeführt werden. Falls ein Patient die Behandlung vorzeitig abbrach, wurde die Bildgebung zum Zeitpunkt des Absetzens der Behandlung durchgeführt.

In den verschiedenen Studienzentren wurde ein einheitliches Bildgebungsprotokoll verwendet und alle Bilder wurden von einem Zentrallabor für bildgebende Verfahren (VirtualScopics) gemäß der IRC zentral unter Verwendung eines prädefinierten Analyseplans ausgewertet, um eine Variabilität bei der Anwendung zu vermeiden. Ergebnisse wurden mit Hilfe eines Auftragsforschungsinstitutes zusammengefasst (COVANCE).

Population

Für die Auswertung der Hepatomegalie (3D-Volumen; und die zweidimensionale Größe) wird die ITT herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Erhebungszeitraum

Die Veränderung der Hepatomegalie wurde beim Screening sowie an Tag 85 der dreifach verblindeten Phase der Studie bewertet. Historische MRT- oder CT-Scans konnten zur Überprüfung der Eignung für die Studie verwendet werden, der Baseline-Scan sollte jedoch im Zeitraum von -30 bis -1 Tag nach der Randomisierung durchgeführt werden. Die Dauer zwischen dem Screening-Scan und Initiierung der Behandlung betrug weniger als 30 Tage.

Statistik/Darstellung der Ergebnisse

Im Dossier werden folgende Analysen dargestellt:

- Veränderung des 3D-Lebervolumens (cm³) gegenüber Baseline zu Tag 85
- Veränderung der bi-dimensionalen Lebergröße (cm²) gegenüber Baseline zu Tag 85

Die Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifiziertem Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA mit Behandlung als festem Effekt und Baseline als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Zusätzlich wurden im statistischen Modell die Glukokortikoid- sowie die IgG-Behandlung als kategoriale Kovariate aufgenommen (betrifft die Auswertung der RCT). Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Least Squares Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hepatomegalie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CCDZ173X2201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt in der Studiendokumentation keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hepatomegalie“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie CCDZ173X2201

Es zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung des Lebervolumens unter Leniolisib (Tabelle 4-36). Die bi-dimensionale Lebergröße war jedoch im Leniolisib-Arm statistisch signifikant verringert gegenüber Baseline zu Tag 85 (Tabelle 4-37).

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Veränderung des Lebervolumens (cm³) gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung des 3D-Lebervolumens (cm3) gegenüber Baseline zu Tag 85			
Baseline			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	-
MW (SD)	> 999 (349,543)	> 999 (277,984)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	-

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
MW (SD)	> 999 (274,838)	> 999 (404,471)	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD -34,50 [-206,356; 137,362] 0,6823
MD (SD)	-113,76 (155,323)	-83,19 (310,299)	
LS MW (SE)	-114,98 (46,300)	-80,49 (69,092)	
95 %-KI	[-210,542; -19,424]	[-223,086; 62,114]	Hedges' g -0,16 [-0,950; 0,626]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Veränderung der bi-dimensionalen Lebergröße (cm²) gegenüber Baseline zu Tag 85 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung der bi-dimensionalen Lebergröße (cm2) gegenüber Baseline zu Tag 85			
Baseline			
n/N (%)	20/21 (95)	10/10 (100)	-
MW (SD)	273,37 (45,631)	246,45 (92,349)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	20/21 (95)	10/10 (100)	-
MW (SD)	259,07 (36,506)	262,17 (107,111)	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	20/21 (95)	10/10 (100)	LS MD -27,91 [-54,830; -0,985] 0,0428
MD (SD)	-14,31 (29,606)	15,72 (36,046)	
LS MW (SE)	-13,60 (7,442)	14,31 (10,599)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
95 %-KI	[-28,929; 1,724]	[-7,524; 36,134]	Hedges' g -0,81 [-1,604; -0,024]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

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

Es liegt nur die bewertungsrelevante RCT-Studie CCDZ173X2201 vor.

4.3.1.3.1.2.2 Normalisierung des Immunphänotyps

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

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Normalisierung des Immunphänotyps

Studie	Operationalisierung
CCDZ173X2201	Die Veränderung der naiven B-Zellen aus den gesamten B-Zellen war einer der ko-primären Endpunkte. <u>Erhebung</u> Die pharmakodynamische Wirkung von Leniolisib auf den B-Zell-Phänotyp wurde mittels Durchflusszytometrie erfasst. Den Patienten wurden in den Studienzentren Vollblutproben entnommen. Diese wurden gefärbt, lysiert/fixiert und eingefroren, bevor sie an das Analyselabor geschickt wurden. Die detaillierte analytische Methode und die Ergebnisse für die B-Zell-Immunphänotypisierung sind im Bioanalytical Data Report [BMD RCCDZ173X2201g] beschrieben [71]. <u>Population</u> Für die Auswertung der Normalisierung des Immunphänotyps wird die ITT herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). <u>Erhebungszeitraum</u>

Die Veränderung der naiven B-Zellen wurde zu Baseline und an Tag 1, Tag 29, Tag 57 sowie an Tag 85 der dreifach verblindeten Phase der Studie bewertet.

Statistik/Darstellung der Ergebnisse

Im Dossier werden folgende Analysen dargestellt:

- Prozentuale Veränderung des Anteils der naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen: gegenüber Baseline pro Visite
- Anteil naiver B-Zellen an Gesamt-B-Zellen: mittlere prozentuale Veränderung über den gesamten Beobachtungszeitraum
- Veränderung der IgG-Antikörperkonzentration (g/l) gegenüber Baseline pro Visite
- Veränderung der IgG-Antikörperkonzentration (g/L) gegenüber Baseline: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum
- Veränderung der IgA-Antikörperkonzentration (g/l) gegenüber Baseline pro Visite
- Veränderung der IgA-Antikörperkonzentration (g/L) gegenüber Baseline: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum
- Veränderung der IgM-Antikörperkonzentration (g/l) gegenüber Baseline pro Visite
- Veränderung der IgM-Antikörperkonzentration (g/L) gegenüber Baseline: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum

Die Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifiziertem Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA mit Behandlung als festem Effekt und Baseline als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Zusätzlich wurden im statistischen Modell die Glukokortikoid- sowie die IgG-Behandlung als kategoriale Kovariate aufgenommen (betrifft die Auswertung der RCT). Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Least Squares Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Die Analyse des mittleren Behandlungseffektes über die gesamte Studiendauer bei Patienten mit Baseline- plus mindestens einer Post-Baseline-Untersuchung erfolgte mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) mit Behandlung als festem Effekt und Baseline als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate. Zusätzlich wurden im statistischen Modell die Glukokortikoid- sowie die IgG-Behandlung als kategoriale Kovariaten aufgenommen (betrifft die Auswertung der RCT). Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden über den gesamten Studienzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (LS MD) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Basierend hierauf werden jeweils standardisierte Mittelwertsdifferenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Behandlungsunterschiedes berechnet.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Normalisierung des Immunphänotyps in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CCDZ173X2201	Niedrig	ja	ja	ja	ja	Niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-39 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt in der Studiendokumentation keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Normalisierung des Immunphänotyps“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie CCDZ173X2201

Es zeigt sich ab Tag 29 ein klinisch relevanter Anstieg des Anteils der naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen gegenüber Baseline für Leniolisib gegenüber Placebo (Tabelle 4-40). Somit hat Leniolisib eine partielle Normalisierung des Immunphänotyps herbeigeführt. Dies bestätigt sich auch in der Analyse des mittleren Behandlungseffektes über den gesamten Beobachtungszeitraum (Tabelle 4-41).

Zu Tag 85 ist eine statistisch signifikante Reduktion von IgM unter Leniolisib gegenüber Placebo erkennbar. Diese Reduktion zeigt sich ab Tag 29 und wird in der Analyse des mittleren Behandlungseffekts bestätigt, welche auf eine Normalisierung der B-Zell-Funktion bei den Patienten hindeutet. (Tabelle 4-46, Tabelle 4-47). Dies liegt darin begründet, dass typischerweise dysfunktionale B-Zellen bei APDS zu einer Hyper-IgM-Konstellation führen. Eine Reduktion der IgM-Konzentration unter Leniolisib stellt somit einen Behandlungserfolg dar.

Es wurde zu Tag 85 unter Leniolisib im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion der IgG-Antikörperkonzentration erreicht (Tabelle 4-42). Diese weist jedoch keine klinische Relevanz auf und wird auch durch den mittleren Behandlungseffekt bezogen auf den gesamten Behandlungszeitraum nicht bestätigt (Tabelle 4-43).

Für die IgA-Level konnte keine statistisch signifikante Veränderung beobachtet werden (Tabelle 4-44, Tabelle 4-45).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Anteils der naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen gegenüber Baseline pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Prozentuale Veränderung des Anteils der naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen gegenüber Baseline (pro Visite)			
Baseline			
n/N (%)	19/21 (90)	10/10 (100)	-
MW (SD)	38,06 (14,376)	40,09 (16,549)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	16/21 (76)	10/10 (100)	-
MW (SD)	66,52 (11,492)	41,63 (22,942)	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	LS MD 25,81 [14,437; 37,177] 0,0001
MD (SD)	28,56 (12,542)	0,73 (17,083)	
LS MW (SE)	27,89 (3,132)	2,08 (4,453)	
95 %-KI	[21,392; 34,383]	[-7,155; 11,316]	Hedges' g 1,88 [0,914; 2,845]

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	LS MD 22,16 [13,390; 30,922] < 0,0001
MD (SD)	24,44 (11,721)	1,03 (5,743)	
LS MW (SE)	24,02 (2,409)	1,87 (3,429)	
95 %-KI	[19,026; 29,019]	[-5,246; 8,978]	Hedges' g 2,10 [1,096; 3,099]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	15/21 (71)	10/10 (100)	LS MD 26,99 [16,063; 37,908] < 0,0001
MD (SD)	28,74 (13,971)	1,53 (9,831)	
LS MW (SE)	28,65 (3,297)	1,67 (4,044)	
95 %-KI	[21,774; 35,530]	[-6,769; 10,103]	Hedges' g 2,04 [1,034; 3,051]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Anteil naiver B-Zellen an Gesamt-B-Zellen: mittlere prozentuale Veränderung über den gesamten Beobachtungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Anteil naiver B-Zellen an Gesamt-B-Zellen: mittlere prozentuale Veränderung über den gesamten Beobachtungszeitraum			
Baseline			
n/N (%)	19/21 (90)	10/10 (100)	-
MW (SD)	38,06 (14,376)	40,09 (16,549)	
Absolute Werte zum Studienende			

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
n/N (%)	16/21 (76)	10/10 (100)	-
MW (SD)	66,52 (11,492)	41,63 (22,942)	
Effekt über Studiendauer			
n	19	10	LS MD 25,07 [17,431; 32,708] < 0,0001 Hedges' g 2,58 [1,538; 3,630]
LS MW (SE)	26,79 (2,163)	1,72 (2,982)	
95 %-KI	[22,320; 31,252]	[-4,447; 7,880]	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	LS MD 26,65 [16,980; 36,318] < 0,0001 Hedges' g 2,19 [1,173; 3,210]
MD (SD)	28,56 (12,542)	0,73 (17,083)	
LS MW (SE)	28,11 (2,781)	1,46 (3,923)	
95 %-KI	[22,529; 33,687]	[-6,405; 9,322]	
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	LS MD 22,22 [12,541; 31,890] < 0,0001 Hedges' g 1,83 [0,869; 2,783]
MD (SD)	24,44 (11,721)	1,03 (5,743)	
LS MW (SE)	23,97 (2,783)	1,76 (3,923)	
95 %-KI	[18,392; 29,557]	[-6,105; 9,622]	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	15/21 (71)	10/10 (100)	LS MD 26,45 [16,855; 36,036] < 0,0001 Hedges' g 2,19 [1,156; 3,230]
MD (SD)	28,74 (13,971)	1,53 (9,831)	
LS MW (SE)	28,39 (2,983)	1,95 (3,740)	
95 %-KI	[22,426; 34,362]	[-5,558; 9,456]	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Veränderung der IgG-Antikörperkonzentration (g/l) gegenüber Baseline pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung der IgG-Antikörperkonzentration (g/L) gegenüber Baseline (pro Visite)			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	13,52 (6,199)	13,03 (3,495)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	12,40 (4,991)	13,81 (4,430)	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	20/21 (95)	10/10 (100)	LS MD -1,10 [-2,369; 0,174] 0,0876
MD (SD)	-0,77 (2,354)	0,37 (1,414)	
LS MW (SE)	-0,75 (0,356)	0,34 (0,503)	
95 %-KI	[-1,487; -0,022]	[-0,694; 1,380]	Hedges' g -0,67 [-1,452; 0,109]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD -0,73 [-2,260; 0,806] 0,3386
MD (SD)	-0,90 (2,697)	-0,05 (1,531)	
LS MW (SE)	-0,86 (0,422)	-0,14 (0,613)	
95 %-KI	[-1,732; 0,005]	[-1,396; 1,124]	Hedges' g -0,37 [-1,125; 0,394]

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD -1,86 [-3,501; -0,225] 0,0274
MD (SD)	-1,12 (2,548)	0,78 (1,758)	
LS MW (SE)	-1,11 (0,451)	0,75 (0,655)	
95 %-KI	[-2,036; -0,181]	[-0,592; 2,101]	Hedges' g -0,88 [-1,665; -0,089]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Veränderung der IgG-Antikörperkonzentration (g/l): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung der IgG-Antikörperkonzentration (g/L) gegenüber Baseline: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	13,52 (6,199)	13,03 (3,495)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	12,40 (4,991)	13,81 (4,430)	
Effekt über Studiendauer			
n	21	10	LS MD -1,21 [-2,548; 0,135] 0,0759 Hedges' g
LS MW (SE)	-0,88 (0,370)	0,32 (0,536)	
95 %-KI	[-1,643; -0,122]	[-0,778; 1,427]	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
			-0,69 [-1,468; 0,082]
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	20/21 (95)	10/10 (100)	LS MD -1,00 [-2,471; 0,478] 0,1795
MD (SD)	-0,77 (2,354)	0,37 (1,414)	
LS MW (SE)	-0,67 (0,416)	0,33 (0,597)	
95 %-KI	[-1,508; 0,175]	[-0,879; 1,538]	Hedges' g -0,52 [-1,290; 0,254]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD -0,78 [-2,254; 0,686] 0,2874
MD (SD)	-0,90 (2,697)	-0,05 (1,531)	
LS MW (SE)	-0,88 (0,412)	-0,09 (0,597)	
95 %-KI	[-1,712; -0,045]	[-1,303; 1,114]	Hedges' g -0,40 [-1,165; 0,356]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD -1,83 [-3,303; -0,363] 0,0159
MD (SD)	-1,12 (2,548)	0,78 (1,758)	
LS MW (SE)	-1,10 (0,412)	0,74 (0,597)	
95 %-KI	[-1,929; -0,262]	[-0,471; 1,946]	Hedges' g -0,95 [-1,739; -0,152]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Veränderung der IgA-Antikörperkonzentration (g/l) gegenüber Baseline pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung der IgA-Antikörperkonzentration (g/L) gegenüber Baseline (pro Visite)			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	1,23 (1,365)	1,42 (1,780)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	18/21 (86)	10/10 (100)	-
MW (SD)	1,21 (1,420)	1,47 (2,093)	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	19/21 (90)	10/10 (100)	LS MD -0,22 [-0,745; 0,304] 0,3935
MD (SD)	0,01 (0,413)	0,23 (0,901)	
LS MW (SE)	0,01 (0,149)	0,23 (0,206)	
95 %-KI	[-0,299; 0,316]	[-0,195; 0,653]	Hedges' g -0,33 [-1,101; 0,441]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	19/21 (90)	10/10 (100)	LS MD 0,01 [-0,371; 0,401] 0,9368
MD (SD)	-0,09 (0,543)	-0,12 (0,260)	
LS MW (SE)	-0,09 (0,109)	-0,11 (0,151)	
95 %-KI	[-0,319; 0,133]	[-0,420; 0,204]	Hedges' g 0,03 [-0,735; 0,796]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	18/21 (86)	10/10 (100)	LS MD 0,15 [-0,449; 0,741] 0,6162
MD (SD)	0,18 (0,784)	0,05 (0,511)	
LS MW (SE)	0,19 (0,171)	0,04 (0,230)	
95 %-KI	[-0,168; 0,539]	[-0,436; 0,515]	Hedges' g

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
			0,20 [-0,579; 0,971]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Veränderung der IgA-Antikörperkonzentration (g/l): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung der IgA-Antikörperkonzentration (g/L) gegenüber Baseline: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	1,23 (1,365)	1,42 (1,780)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	18/21 (86)	10/10 (100)	-
MW (SD)	1,21 (1,420)	1,47 (2,093)	
Effekt über Studiendauer			
n	21	10	LS MD -0,04 [-0,409; 0,337] 0,8425 Hedges' g -0,07 [-0,828; 0,679]
LS MW (SE)	0,02 (0,105)	0,06 (0,148)	
95 %-KI	[-0,195; 0,235]	[-0,248; 0,361]	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	19/21 (90)	10/10 (100)	LS MD -0,22 [-0,701; 0,265]
MD (SD)	0,01 (0,413)	0,23 (0,901)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
LS MW (SE)	0,02 (0,141)	0,23 (0,196)	0,3709
95 %-KI	[-0,267; 0,298]	[-0,159; 0,626]	Hedges' g -0,34 [-1,115; 0,429]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	19/21 (90)	10/10 (100)	LS MD 0,04 [-0,446; 0,521] 0,8769
MD (SD)	-0,09 (0,543)	-0,12 (0,260)	
LS MW (SE)	-0,08 (0,141)	-0,12 (0,196)	
95 %-KI	[-0,362; 0,202]	[-0,510; 0,275]	Hedges' g 0,06 [-0,707; 0,825]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	18/21 (86)	10/10 (100)	LS MD 0,08 [-0,413; 0,563] 0,7593
MD (SD)	0,18 (0,784)	0,05 (0,511)	
LS MW (SE)	0,13 (0,145)	0,05 (0,196)	
95 %-KI	[-0,161; 0,417]	[-0,339; 0,446]	Hedges' g 0,12 [-0,655; 0,892]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Veränderung der IgM-Antikörperkonzentration (g/l) gegenüber Baseline pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung der IgM-Antikörperkonzentration (g/L) gegenüber Baseline (pro Visite)			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	3,47 (4,388)	4,02 (4,528)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	1,57 (1,562)	3,97 (4,323)	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	20/21 (95)	10/10 (100)	LS MD -1,36 [-2,165; -0,549] 0,0020 Hedges' g -1,31 [-2,144; -0,469]
MD (SD)	-0,92 (1,710)	0,23 (0,432)	
LS MW (SE)	-0,99 (0,226)	0,37 (0,320)	
95 %-KI	[-1,457; -0,527]	[-0,294; 1,024]	
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD -1,47 [-2,736; -0,212] 0,0238 Hedges' g -0,90 [-1,689; -0,109]
MD (SD)	-1,59 (3,299)	-0,40 (0,897)	
LS MW (SE)	-1,68 (0,348)	-0,21 (0,505)	
95 %-KI	[-2,396; -0,964]	[-1,245; 0,832]	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD -2,14 [-3,689; -0,596] 0,0085 Hedges' g -1,07 [-1,871; -0,262]
MD (SD)	-1,90 (3,659)	-0,05 (0,371)	
LS MW (SE)	-1,99 (0,427)	0,15 (0,619)	
95 %-KI	[-2,868; -1,114]	[-1,121; 1,423]	
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Veränderung der IgM-Antikörperkonzentration (g/l): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung der IgM-Antikörperkonzentration (g/L) gegenüber Baseline: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	3,47 (4,388)	4,02 (4,528)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	1,57 (1,562)	3,97 (4,323)	
Effekt über Studiendauer			
n	21	10	LS MD -1,64 [-2,819; -0,464] 0,0081 Hedges' g -1,07 [-1,878; -0,268]
LS MW (SE)	-1,53 (0,325)	0,11 (0,471)	
95 %-KI	[-2,200; -0,863]	[-0,858; 1,078]	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	20/21 (95)	10/10 (100)	LS MD -1,41 [-2,727; -0,089] 0,0369 Hedges' g -0,82 [-1,607; -0,026]
MD (SD)	-0,92 (1,710)	0,23 (0,432)	
LS MW (SE)	-0,99 (0,374)	0,42 (0,536)	
95 %-KI	[-1,746; -0,239]	[-0,665; 1,497]	
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD -1,42 [-2,736; -0,109] 0,0345
MD (SD)	-1,59 (3,299)	-0,40 (0,897)	
LS MW (SE)	-1,64 (0,369)	-0,22 (0,536)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
95 %-KI	[-2,383; -0,892]	[-1,296; 0,866]	Hedges' g -0,82 [-1,602; -0,035]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD -2,09 [-3,400; -0,772] 0,0026
MD (SD)	-1,90 (3,659)	-0,05 (0,371)	
LS MW (SE)	-1,95 (0,369)	0,14 (0,536)	
95 %-KI	[-2,692; -1,202]	[-0,942; 1,220]	Hedges' g -1,20 [-2,018; -0,383]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

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

Es liegt nur die bewertungsrelevante RCT-Studie CCDZ173X2201 vor.

4.3.1.3.1.2.3 Infektionen, Antibiotikaeinsatz und IRT

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

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Infektionen, Antibiotikaeinsatz und IRT

Studie	Operationalisierung
CCDZ173X2201	<u>Erhebung</u> In der Studie wurden die Häufigkeit von Infektionen sowie die Häufigkeit der Einnahme von Antibiotika und der Verwendung einer überwiegend supportiven Immunglobulin-

Ersatztherapie (*Immunoglobulin Replacement Therapy*, IRT) erfasst. Alle Infektionen, die während der Studie auftraten, wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung erfasst.

Population

Für die Auswertung der Infektionen wird die ITT herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Statistik/Darstellung der Ergebnisse

Im Dossier werden folgende Analysen dargestellt:

- Anzahl der Patienten mit Infektionen und annualisierte Infektionsrate
- Anzahl der Patienten mit Atemwegsinfektionen (einschließlich Infektionen der oberen Atemwege) und annualisierte Infektionsrate
- Anzahl der Patienten mit IRT und annualisierte IRT-Rate
- Anzahl der Patienten mit Antibiotikaeinsatz und annualisierte Rate des Antibiotikaeinsatzes

Die adjustierte Inzidenz und das Rate Ratio wurden mit einem negativen binomialen Regressionsmodell mit wiederholten Messungen analysiert. Das Modell enthielt die Glukokortikoid- sowie die IgG-Behandlung als kategoriale Variable (betrifft die Auswertung der RCT). Die nicht-adjustierte Inzidenz wurde pro Patienten-Jahre nach der Formel: Anzahl der Infektionen/ Zeit unter Risiko [Jahre] während des Beobachtungszeitraums berechnet.

Die annualisierte Infektionsrate wurde definiert als (Anzahl an Infektionen)/84 * 365. Es wurden nur Infektionen bis zum Studientag 84 gezählt. Andere Infektionen, die nach diesem Tag auftraten, wurden nicht mit eingeschlossen.

Die Häufigkeit der Einnahme von Antibiotika und IRT wurde mit Hilfe der Anzahl an Tagen mit Medikamenteneinnahme analysiert (Tage mit Medikation)/84 * 365. Auch für diese Analysen wurden nur Tage mit Medikation bis zum Studientag 84 berücksichtigt. Medikationen, die nach diesem Tag eingenommen wurden, wurden nicht mit eingeschlossen.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Infektionen, Antibiotikaeinsatz und IRT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CCDZ173X2201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-49 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt in der Studiendokumentation keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Infektionen“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie CCDZ173X2201

Die nicht-adjustierte annualisierte Infektionsrate war mit 2,69 Infektionen pro Jahr unter Leniolisib Patienten geringer als mit 3,48 Infektionen pro Jahr für Placebo-behandelte Patienten (LS Ratio: 0,80; 95 %-KI: [0,293; 2,162]; $p = 0,6544$). Die annualisierte Infektionsrate wird unter Leniolisib also um 20 % reduziert (Tabelle 4-50).

Weiterhin zeigte sich auch bei der Betrachtung der Atemwegsinfektionen, welche ein Leitsymptom bei APDS-Patienten darstellen, eine Reduktion der Infektionsrate unter Leniolisib (Tabelle 4-51). So lag die nicht-adjustierte annualisierte Infektionsrate mit 0,21 Atemwegsinfektionen pro Jahr unter Leniolisib deutlich unter den 1,30 Atemwegsinfektionen pro Jahr unter Placebo.

Bezüglich des Einsatzes einer IRT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Leniolisib und Placebo (Tabelle 4-52).

Gleichzeitig zeigte sich auch eine deutliche Reduktion des Antibiotikaeinsatzes unter Leniolisib im Vergleich zu Placebo, messbar durch eine um 25 % reduzierte annualisierte Rate des Antibiotikaeinsatzes (Tabelle 4-53).

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit Infektionen und annualisierte Infektionsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm	
	Leniolisib	Placebo
N	21	10
Anzahl der Patienten mit Infektionen und annualisierte Infektionsrate		
n (%)	10 (48 %)	4 (40 %)
Ereignisse	13	8
MW (SD)	2,69 (3,216)	3,48 (4,933)
LS MW (SD)	49,12 (15,537)	61,71 (25,368)
95 %-KI	[26,425; 91,305]	[27,574; 138,127]
LS Ratio 95 %-KI p-Wert	0,80 [0,293; 2,162] 0,6544	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit Atemwegsinfektionen (einschließlich Infektionen der oberen Atemwege) und annualisierte Infektionsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm	
	Leniolisib	Placebo
N	21	10
Anzahl der Patienten mit Infektionen und annualisierte Infektionsrate - Infektion der oberen Atemwege		
n (%)	1 (5 %)	2 (20 %)
Ereignisse	1	2
MW (SD)	0,21 (0,948)	0,87 (1,832)
LS MW (SD)	3,96 (3,960)	16,67 (11,786)
95 %-KI	[0,558; 28,110]	[4,169; 66,646]
LS Ratio 95 %-KI p-Wert	0,24 [0,022; 2,620] 0,2406	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit IRT und annualisierte IRT-Rate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm	
	Leniolisib	Placebo
N	21	10
Anzahl der Patienten mit IRT und annualisierte IRT-Rate		
n (%)	14 (67 %)	6 (60 %)
Ereignisse	57	31
MW (SD)	11,79 (14,680)	13,47 (16,444)
LS MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)
95 %-KI	[NA; NA]	[NA; NA]
LS Ratio 95 %-KI p-Wert	NA [NA; NA] NA	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit Antibiotikaeinsatz und annualisierte Rate des Antibiotikaeinsatzes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm	
	Leniolisib	Placebo
N	21	10
Anzahl der Patienten mit Antibiotikaeinsatz und annualisierte Rate des Antibiotikaeinsatzes		
n (%)	14 (67 %)	9 (90 %)
Ereignisse	1032	807
MW (SD)	213,54 (175,201)	350,66 (347,909)
LS MW (SD)	> 999 (> 999)	> 999 (> 999)
95 %-KI	[> 999; > 999]	[> 999; > 999]

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm	
	Leniolisib	Placebo
N	21	10
LS Ratio	0,75	
95 %-KI	[0,202; 2,783]	
p-Wert	0,6672	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

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

Es liegt eine bewertungsrelevante RCT-Studie CCDZ173X2201 vor.

4.3.1.3.1.2.4 PtGA & PGA (VAS)

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

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von PtGA & PGA (VAS)

Studie	Operationalisierung
CCDZ173X2201	Der globale Bewertungsfragebogen des Patienten (PtGA) befragt Patienten zu ihrem APDS-bezogenen Wohlbefinden mit einer visuellen Analogskala von 100 mm (VAS) von „sehr schlecht“ (0) bis „sehr gut“ (100). Im globalen Bewertungsfragebogen des Arztes (PGA) bewertet der Prüfarzt die Krankheitsaktivität von Patienten mit einer 100 mm VAS von „keine Krankheitsaktivität“ (0) bis „maximale Erkrankungsaktivität“ (100). <u>Erhebung</u> Der Prüfarzt darf die Ergebnisse des globalen Bewertungsfragebogens des Patienten nicht kennen, um die Objektivität zu erhöhen. <u>Population</u> Für die Auswertung des PtGA und PGA wird die ITT herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). <u>Erhebungszeitraum</u> Die Veränderung des PtGA- und PGA-Scores wurde zu Baseline und an Tag 1, Tag 29, Tag 57 sowie an Tag 85 der dreifach verblindeten Phase der Studie bewertet. <u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u> Im Dossier werden der PtGA- und PGA-Score jeweils als Veränderung gegenüber Baseline und als Responderanalyse (15 %) wie folgt dargestellt: • Veränderung des PtGA gegenüber Baseline pro Visite • Veränderung des PtGA-Scores: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum • Verbesserung bzw. Verschlechterung des PtGA-Scores um die MCID von +/-15% • Veränderung des PGA-Scores gegenüber Baseline pro Visite • Veränderung des PGA-Scores: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum • Verbesserung bzw. Verschlechterung des PGA-Scores um die MCID von +/-15% Im Anhang 4-G dargestellt als: • Zeit bis zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung des PtGA-Scores (MCID: 15 %) • Zeit bis zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung des PGA-Scores (MCID: 15 %) Die Darstellung des PtGA erfolgt für die OLE-Phase entgegen der in der RCT-Phase dargestellten Richtung. Die Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %KI und p-Wert zu jedem spezifiziertem Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA mit Behandlung als festem Effekt und Baseline als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Zusätzlich wurden im statistischen Modell die Glukokortikoid- sowie die IgG-Behandlung als kategoriale Kovariate aufgenommen (betrifft die Auswertung der RCT). Das

Studie	Operationalisierung
	Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Least Squares Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analyse des mittleren Behandlungseffektes über die gesamte Studiendauer bei Patienten mit Baseline- plus mindestens einer Post-Baseline-Untersuchung erfolgte mittels eines MMRM mit Behandlung als festem Effekt und Baseline als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate. Zusätzlich wurden im statistischen Modell die Glukokortikoid- sowie die IgG-Behandlung als kategoriale Kovariaten aufgenommen (betrifft die Auswertung der RCT). Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden über den gesamten Studienzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (LS MD) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Basierend hierauf werden jeweils standardisierte Mittelwertsdifferenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Behandlungsunterschiedes berechnet. Responder-Analysen werden zu den jeweiligen Studienbesuchen dargestellt. Patienten, die zu einem jeweiligen Studienbesuch mindestens einmal eine Verschlechterung bzw. eine Verbesserung gemäß dem jeweiligen Response-Kriterium aufwiesen, werden als Responder definiert. Die Responder-Analysen basieren auf einer Vierfelder-Tafel und werden mittels RR, OR und ARR sowie dem jeweilig zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Das RR und das OR werden mit den klassischen Schätzern aus der 2×2-Tafel berechnet; die zugehörigen Konfidenzintervalle werden mithilfe einer Normalapproximation der logarithmierten Schätzer bestimmt. Die ARR ergibt sich als Differenz der Ereignisraten, das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall ebenfalls über Normalapproximation. Der p-Wert wird mittels exaktem Barnard-Test berechnet. Zusätzlich wird für die Responder-Analyse über den gesamten Studienzeitraum auch eine TTE-Analyse durchgeführt. Das Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-KI basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Baseline als Kovariate. Zusätzlich wurden im statistischen Modell die Glukokortikoid- sowie die IgG-Behandlung als kategoriale Kovariaten aufgenommen (betrifft die Auswertung der RCT). Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PtGA & PGA (VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CCDZ173X2201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-55 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt in der Studiendokumentation keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „PtGA & PGA (VAS)“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „PtGA & PGA (VAS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie CCDZ173X2201

Hinsichtlich der Veränderung des PtGA-Scores zu Baseline zu Tag 85 für die ITT-Population liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede von Leniolisib gegenüber Placebo vor (Tabelle 4-56). Ebenso lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede für den mittleren Behandlungseffekt vor (Tabelle 4-57). In der Responderanalyse zeigte sich in der Verbesserung des PtGA-Scores um die MCID von 15 % zu Tag 29 eine statistische signifikante Verbesserung unter Anwendung von Leniolisib. Diese Verbesserung ist klinisch relevant (

Tabelle 4-58). In den TTE-Analysen der Responder zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Leniolisib und Placebo (Anhang 4-G).

Die Auswertung des PGA-Scores zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-59). Dies bestätigt sich auch in den Responder-Analysen (Tabelle 4-60) sowie den TTE-Analysen der Responder (Anhang 4-G).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Veränderung des PtGA-Scores gegenüber Baseline pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung des PtGA gegenüber Baseline (pro Visite)			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	57,29 (22,278)	62,20 (23,602)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	69,29 (16,749)	59,70 (22,470)	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 11,23 [-2,035; 24,489] 0,0937
MD (SD)	11,29 (23,197)	-3,90 (17,188)	
LS MW (SE)	10,01 (3,643)	-1,22 (5,295)	
95 %-KI	[2,521; 17,496]	[-12,103; 9,667]	Hedges' g 0,65 [-0,118; 1,427]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 0,45 [-12,707; 13,609] 0,9443
MD (SD)	9,57 (22,789)	5,90 (13,161)	
LS MW (SE)	8,53 (3,614)	8,08 (5,254)	
95 %-KI	[1,104; 15,962]	[-2,718; 18,881]	Hedges' g 0,03 [-0,727; 0,780]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 11,24 [-1,580; 24,061]
MD (SD)	12,00 (19,927)	-2,50 (26,108)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
LS MW (SE)	10,95 (3,522)	-0,29 (5,119)	0,0831
95 %-KI	[3,710; 18,187]	[-10,815; 10,231]	Hedges' g 0,68 [-0,097; 1,452]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Veränderung des PtGA-Scores: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung des PtGA gegenüber Baseline: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	57,29 (22,278)	62,20 (23,602)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	69,29 (16,749)	59,70 (22,470)	
Effekt über Studiendauer			
n	21	10	LS MD 7,64 [-2,307; 17,586] 0,1265
LS MW (SE)	9,83 (2,732)	2,19 (3,971)	
95 %-KI	[4,214; 15,446]	[-5,973; 10,354]	Hedges' g 0,59 [-0,176; 1,363]
Veränderung zu Tag 29			

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 11,71 [-1,085; 24,497] 0,0722 Hedges' g 0,69 [-0,089; 1,461]
MD (SD)	11,29 (23,197)	-3,90 (17,188)	
LS MW (SE)	10,16 (3,624)	-1,54 (5,261)	
95 %-KI	[2,924; 17,403]	[-12,053; 8,967]	
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 0,19 [-12,599; 12,983] 0,9762 Hedges' g 0,01 [-0,742; 0,764]
MD (SD)	9,57 (22,789)	5,90 (13,161)	
LS MW (SE)	8,45 (3,624)	8,26 (5,261)	
95 %-KI	[1,210; 15,688]	[-2,253; 18,767]	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 11,02 [-1,771; 23,811] 0,0900 Hedges' g 0,65 [-0,126; 1,418]
MD (SD)	12,00 (19,927)	-2,50 (26,108)	
LS MW (SE)	10,88 (3,624)	-0,14 (5,261)	
95 %-KI	[3,638; 18,117]	[-10,653; 10,367]	
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

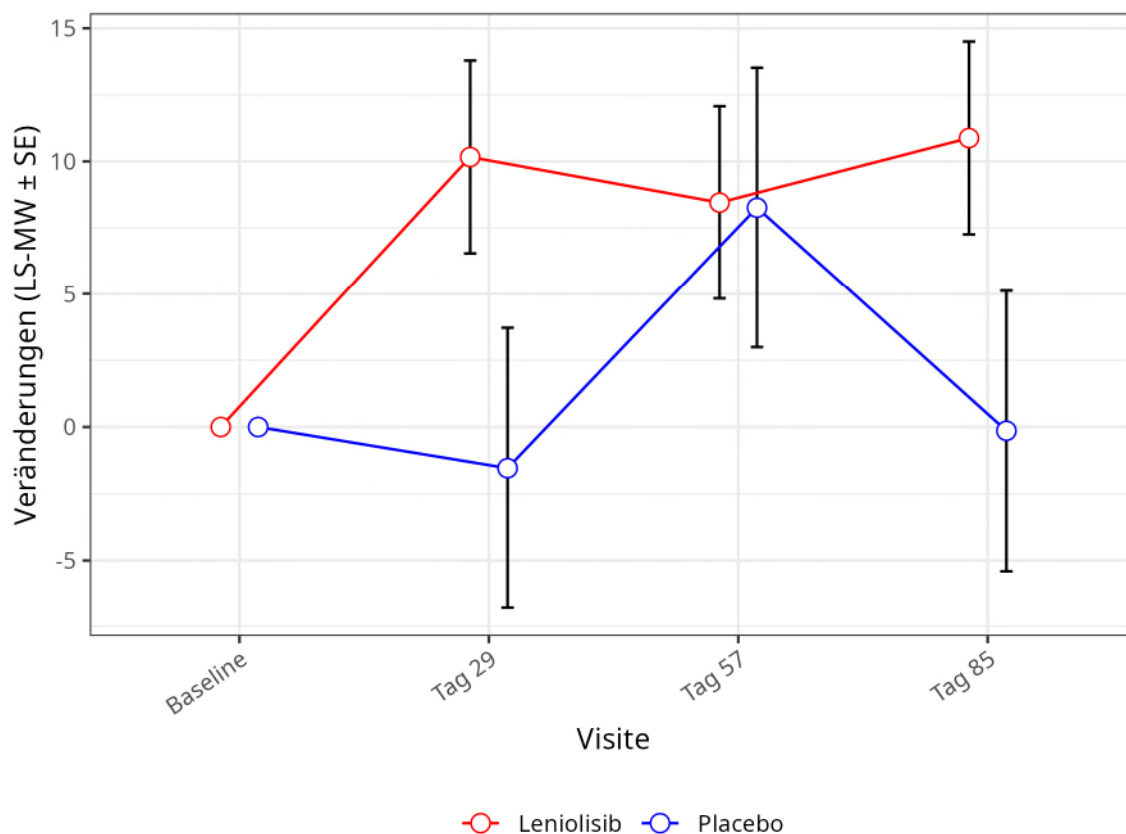


Abbildung 4-3: Veränderung des PtGA-Scores: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline - Veränderungen der LS-Mittelwerte

Tabelle 4-58: Ergebnisse für PtGA-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Leniolisib vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Leniolisib	Placebo	RR	OR	ARR
			Verbesserung des PtGA-Scores (MCID: 15%) (pro Visite)		
Tag 29	11/21 (52 %)	1/10 (10 %)	5,24 [1,198; 22,904] 0,0276	9,90 [1,284; 76,330] 0,0276	0,42 [0,046; 0,801] 0,0276
Tag 57	10/21 (48 %)	4/10 (40 %)	1,19 [0,429; 3,307] 0,7510	1,36 [0,221; 8,396] 0,7510	0,08 [-0,370; 0,523] 0,7510

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Leniolisib vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Leniolisib	Placebo			
			RR	OR	ARR
Tag 85	11/21 (52 %)	3/10 (30 %)	1,75 [0,628; 4,852] 0,2889	2,57 [0,456; 14,457] 0,2889	0,22 [-0,187; 0,634] 0,2889
Verschlechterung des PtGA-Scores (MCID: 15%) (pro Visite)					
Tag 29	4/21 (19 %)	3/10 (30 %)	0,63 [0,126; 3,192] 0,5934	0,55 [0,065; 4,627] 0,5934	-0,11 [-0,499; 0,280] 0,5934
Tag 57	4/21 (19 %)	1/10 (10 %)	1,90 [0,176; 20,620] 0,6082	2,12 [0,132; 33,915] 0,6082	0,09 [-0,244; 0,425] 0,6082
Tag 85	2/21 (10 %)	4/10 (40 %)	0,24 [0,056; 1,006] 0,0505	0,16 [0,025; 1,007] 0,0505	-0,30 [-0,611; 0,001] 0,0505
<i>Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.</i>					

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Veränderung des PGA-Scores gegenüber Baseline pro Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung des PGA gegenüber Baseline (pro Visite)			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	48,19 (17,304)	43,00 (16,186)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	28,39 (25,108)	26,20 (16,712)	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	20/21 (95)	10/10 (100)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
MD (SD)	-9,76 (19,743)	-13,00 (15,972)	LS MD 5,09 [-10,311; 20,497] 0,5022
LS MW (SE)	-9,14 (4,266)	-14,24 (6,070)	
95 %-KI	[-17,929; -0,359]	[-26,738; -1,736]	
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 7,02 [-7,614; 21,662] 0,3331
MD (SD)	-13,64 (19,332)	-18,30 (17,758)	
LS MW (SE)	-12,88 (4,010)	-19,90 (5,837)	
95 %-KI	[-21,121; -4,636]	[-31,901; -7,903]	Hedges' g 0,37 [-0,388; 1,131]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 0,13 [-17,658; 17,911] 0,9884
MD (SD)	-19,79 (23,788)	-16,80 (21,327)	
LS MW (SE)	-18,79 (4,872)	-18,91 (7,092)	
95 %-KI	[-28,800; -8,771]	[-33,490; -4,334]	Hedges' g 0,01 [-0,748; 0,759]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-60: Ergebnisse für PGA-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Leniolisib vs. Placebo		
	Leniolisib	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
			RR	OR	ARR
Verbesserung des PGA-Scores (MCID: 15%) (pro Visite)					

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Leniolisib vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Leniolisib	Placebo			
			RR	OR	ARR
Tag 29	9/21 (43 %)	7/10 (70 %)	0,61 [0,298; 1,259] 0,1833	0,32 [0,061; 1,703] 0,1833	-0,27 [-0,670; 0,127] 0,1833
Tag 57	15/21 (71 %)	7/10 (70 %)	1,02 [0,000; > 999] 0,9997	1,07 [0,000; > 999] 0,9997	0,01 [-85,624; 85,652] 0,9997
Tag 85	15/21 (71 %)	6/10 (60 %)	1,19 [0,625; 2,268] 0,6083	1,67 [0,252; 11,015] 0,6083	0,11 [-0,308; 0,537] 0,6083
Verschlechterung des PGA-Scores (MCID: 15%) (pro Visite)					
Tag 29	5/21 (24 %)	1/10 (10 %)	2,38 [0,302; 18,798] 0,4182	2,81 [0,240; 33,019] 0,4182	0,14 [-0,191; 0,467] 0,4182
Tag 57	2/21 (10 %)	1/10 (10 %)	0,95 [0,000; > 999] 1,0000	0,95 [0,000; > 999] 1,0000	-0,00 [-365,708; 365,699] 1,0000
Tag 85	3/21 (14 %)	2/10 (20 %)	0,71 [0,099; 5,132] 0,7510	0,67 [0,062; 7,176] 0,7510	-0,06 [-0,392; 0,278] 0,7510
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

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

Es liegt eine bewertungsrelevante RCT-Studie CCDZ173X2201 vor.

4.3.1.3.1.2.5 Inflammatorische Biomarker

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

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Inflammatorische Biomarker

Studie	Operationalisierung
CCDZ173X220 1	<u>Erhebung</u> Die standardmäßigen klinischen Laboruntersuchungen (Hämatologie, Blutchemie, Urinanalyse) wurden im Rahmen der Sicherheitslaboruntersuchung vorgenommen. Für die Veränderung des inflammatorischen Biomarker-Wertes gegenüber Baseline wurden zusammenfassend dargestellt: • β2-Mikroglobulin • Laktatdehydrogenase (LDH) • Ferritin • Fibrinogen • Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) • hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) <u>Population</u> Für die Auswertung der Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile wird die ITT herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). <u>Erhebungszeitraum</u> Die Veränderung des Biomarker-Wertes wurde zum Screening, Baseline und an Tag 1, Tag 15, Tag 29, Tag 57 sowie an Tag 85 der dreifach verblindeten Phase der Studie bewertet. Für die Auswertung werden, sofern nicht anders angegeben, die vom Zentrallabor ausgewerteten Biomarker-Werte verwendet. <u>Im Dossier</u> werden die inflammatorischen Biomarker jeweils als Veränderung gegenüber Baseline und der mittlere Behandlungseffekt wie folgt dargestellt: • Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (β2-Mikroglobulin) gegenüber Baseline pro Visite • Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (LDH) gegenüber Baseline pro Visite • Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Ferritin) gegenüber Baseline pro Visite • Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Fibrinogen) gegenüber Baseline pro Visite • Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (BSG) gegenüber Baseline pro Visite • Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (hsCRP) gegenüber Baseline pro Visite Ergänzend werden die inflammatorischen Biomarker jeweils als Veränderung gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie und der mittlere Behandlungseffekt wie folgt dargestellt: • Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (β2-Mikroglobulin) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie pro Visite • Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (LDH) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie pro Visite

- Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Ferritin) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie pro Visite
- Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Fibrinogen) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie pro Visite
- Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (BSG) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie pro Visite
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (hsCRP) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie pro Visite

Statistik/Darstellung der Ergebnisse

Die Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifiziertem Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA mit Behandlung als festem Effekt und Baseline als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Zusätzlich wurden im statistischen Modell die Glukokortikoid- sowie die IgG-Behandlung als kategoriale Kovariate aufgenommen (betrifft die Auswertung der RCT). Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Least Squares Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Die Analyse des mittleren Behandlungseffektes über die gesamte Studiendauer bei Patienten mit Baseline- plus mindestens einer Post-Baseline-Untersuchung erfolgte mittels eines MMRM mit Behandlung als festem Effekt und Baseline als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate. Zusätzlich wurden im statistischen Modell die Glukokortikoid- sowie die IgG-Behandlung als kategoriale Kovariaten aufgenommen (betrifft die Auswertung der RCT). Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden über den gesamten Studienzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (LS MD) mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Basierend hierauf werden jeweils standardisierte Mittelwertsdifferenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Behandlungsunterschiedes berechnet.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Inflammatorische Biomarker in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CCDZ173X2201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-62 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt in der Studiendokumentation keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Inflammatorische Biomarker“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie CCDZ173X2201

Die Ergebnisse zeigen deutlich eine stabile β 2-Mikroglobulin-Konzentration nach der Anwendung von Leniolisib (Tabelle 4-63). Die LS MD beträgt zu Tag 85 für die Veränderung gegenüber Baseline -0,69 zugunsten von Leniolisib und ist statistisch signifikant ($p = 0,0072$). Es zeigten sich somit klinisch relevante Unterschiede in der β 2-Mikroglobulin-Konzentration für alle beobachteten Studienzeitpunkte im Leniolisib-Arm gegenüber Placebo. Dies wird durch den mittleren Behandlungseffekt bestätigt (Tabelle 4-64).

Die Ergebnisse der inflammatorischen Biomarker Laktatdehydrogenase, Ferritin, Fibrinogen zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-67 – Tabelle 4-86). Zu Tag 57 zeigte sich eine statistisch signifikante Veränderung im inflammatorischen Biomarker Erythrozyten-Sedimentationsrate im Vergleich zum Placeboarm (Tabelle 4-79). Dies zeigt sich auch im mittleren Behandlungseffekt, allerdings sind diese Veränderungen nicht klinisch relevant (Tabelle 4-80).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (β 2-Mikroglobulin) gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile gegenüber Baseline (pro Visite) - beta2-Mikroglobulin			
Baseline			
n/N (%)	20/21 (95)	10/10 (100)	-
MW (SD)	2,46 (0,885)	2,20 (0,899)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	-
MW (SD)	1,99 (1,015)	2,49 (1,136)	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	19/21 (90)	9/10 (90)	LS MD -1,32 [-2,191; -0,441] 0,0049
MD (SD)	-0,52 (0,596)	0,82 (1,557)	
LS MW (SE)	-0,51 (0,238)	0,81 (0,347)	
95 %-KI	[-1,002; -0,015]	[0,089; 1,526]	Hedges' g -1,23 [-2,093; -0,363]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD -0,62 [-0,992; -0,246] 0,0022
MD (SD)	-0,58 (0,518)	0,07 (0,362)	
LS MW (SE)	-0,57 (0,100)	0,05 (0,150)	
95 %-KI	[-0,777; -0,362]	[-0,259; 0,359]	Hedges' g -1,34 [-2,210; -0,471]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD -0,69 [-1,174; -0,204] 0,0072
MD (SD)	-0,47 (0,623)	0,21 (0,376)	
LS MW (SE)	-0,47 (0,130)	0,22 (0,195)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
95 %-KI	[-0,743; -0,204]	[-0,186; 0,617]	Hedges' g -1,15 [-1,996; -0,300]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (β 2-Mikroglobulin): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile gegenüber Baseline: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum - beta2-Mikroglobulin			
Baseline			
n/N (%)	20/21 (95)	10/10 (100)	-
MW (SD)	2,46 (0,885)	2,20 (0,899)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	-
MW (SD)	1,99 (1,015)	2,49 (1,136)	
Effekt über Studiendauer			
n	20	10	LS MD -0,87 [-1,329; -0,401] 0,0008 Hedges' g -1,48 [-2,337; -0,621]
LS MW (SE)	-0,52 (0,125)	0,35 (0,186)	
95 %-KI	[-0,774; -0,257]	[-0,035; 0,734]	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	19/21 (90)	9/10 (90)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
MD (SD)	-0,52 (0,596)	0,82 (1,557)	LS MD -1,31 [-1,897; -0,722] < 0,0001 Hedges' g -1,76 [-2,696; -0,825]
LS MW (SE)	-0,50 (0,165)	0,81 (0,242)	
95 %-KI	[-0,831; -0,169]	[0,325; 1,294]	
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD -0,63 [-1,215; -0,048] 0,0344 Hedges' g -0,85 [-1,668; -0,027]
MD (SD)	-0,58 (0,518)	0,07 (0,362)	
LS MW (SE)	-0,58 (0,162)	0,06 (0,242)	
95 %-KI	[-0,900; -0,251]	[-0,428; 0,540]	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD -0,67 [-1,253; -0,086] 0,0254 Hedges' g -0,90 [-1,722; -0,073]
MD (SD)	-0,47 (0,623)	0,21 (0,376)	
LS MW (SE)	-0,47 (0,162)	0,20 (0,242)	
95 %-KI	[-0,794; -0,145]	[-0,285; 0,684]	
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (β2-Mikroglobulin) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (beta2-Mikroglobulin) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie (pro Visite)			

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Baseline			
n/N (%)	20/21 (95)	10/10 (100)	-
MW (SD)	2,46 (0,885)	2,20 (0,899)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	-
MW (SD)	1,99 (1,015)	2,49 (1,136)	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	19/21 (90)	9/10 (90)	LS MD -1,32 [-2,191; -0,441] 0,0049
MD (SD)	-0,52 (0,596)	0,82 (1,557)	
LS MW (SE)	-0,51 (0,238)	0,81 (0,347)	
95 %-KI	[-1,002; -0,015]	[0,089; 1,526]	Hedges' g -1,23 [-2,093; -0,363]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD -0,62 [-0,992; -0,246] 0,0022
MD (SD)	-0,58 (0,518)	0,07 (0,362)	
LS MW (SE)	-0,57 (0,100)	0,05 (0,150)	
95 %-KI	[-0,777; -0,362]	[-0,259; 0,359]	Hedges' g -1,34 [-2,210; -0,471]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD -0,69 [-1,174; -0,204] 0,0072
MD (SD)	-0,47 (0,623)	0,21 (0,376)	
LS MW (SE)	-0,47 (0,130)	0,22 (0,195)	
95 %-KI	[-0,743; -0,204]	[-0,186; 0,617]	Hedges' g -1,15 [-1,996; -0,300]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (β 2-Mikroglobulin): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (beta2-Mikroglobulin) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum			
Baseline			
n/N (%)	20/21 (95)	10/10 (100)	-
MW (SD)	2,46 (0,885)	2,20 (0,899)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	-
MW (SD)	1,99 (1,015)	2,49 (1,136)	
Effekt über Studiendauer			
n	20	10	LS MD -0,87 [-1,329; -0,401] 0,0008 Hedges' g -1,48 [-2,337; -0,621]
LS MW (SE)	-0,52 (0,125)	0,35 (0,186)	
95 %-KI	[-0,774; -0,257]	[-0,035; 0,734]	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	19/21 (90)	9/10 (90)	LS MD -1,31 [-1,897; -0,722] < 0,0001 Hedges' g -1,76 [-2,696; -0,825]
MD (SD)	-0,52 (0,596)	0,82 (1,557)	
LS MW (SE)	-0,50 (0,165)	0,81 (0,242)	
95 %-KI	[-0,831; -0,169]	[0,325; 1,294]	
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD -0,63 [-1,215; -0,048]
MD (SD)	-0,58 (0,518)	0,07 (0,362)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
LS MW (SE)	-0,58 (0,162)	0,06 (0,242)	0,0344
95 %-KI	[-0,900; -0,251]	[-0,428; 0,540]	Hedges' g -0,85 [-1,668; -0,027]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD -0,67 [-1,253; -0,086] 0,0254
MD (SD)	-0,47 (0,623)	0,21 (0,376)	
LS MW (SE)	-0,47 (0,162)	0,20 (0,242)	
95 %-KI	[-0,794; -0,145]	[-0,285; 0,684]	Hedges' g -0,90 [-1,722; -0,073]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (LDH) gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile gegenüber Baseline (pro Visite) - Laktatdehydrogenase (LDH)			
Baseline			
n/N (%)	19/21 (90)	9/10 (90)	-
MW (SD)	180,63 (73,226)	159,33 (37,881)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	195,14 (56,488)	183,50 (66,048)	
Veränderung zu Tag 29			

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	LS MD 35,80 [-75,214; 146,814] 0,5106
MD (SD)	54,00 (146,879)	20,78 (36,925)	
LS MW (SE)	54,86 (30,660)	19,06 (43,534)	
95 %-KI	[-8,726; 118,445]	[-71,224; 109,343]	Hedges' g 0,27 [-0,537; 1,070]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	19/21 (90)	8/10 (80)	LS MD 18,39 [-8,552; 45,330] 0,1709
MD (SD)	18,42 (35,659)	5,38 (28,035)	
LS MW (SE)	20,00 (7,004)	1,62 (10,854)	
95 %-KI	[5,478; 34,530]	[-20,895; 24,125]	Hedges' g 0,58 [-0,260; 1,426]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	19/21 (90)	9/10 (90)	LS MD 5,71 [-27,911; 39,333] 0,7285
MD (SD)	18,74 (55,574)	21,11 (40,294)	
LS MW (SE)	21,34 (9,129)	15,62 (13,330)	
95 %-KI	[2,451; 40,220]	[-11,949; 43,199]	Hedges' g 0,14 [-0,655; 0,933]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (LDH): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile gegenüber Baseline: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum - Laktatdehydrogenase (LDH)			

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Baseline			
n/N (%)	19/21 (90)	9/10 (90)	-
MW (SD)	180,63 (73,226)	159,33 (37,881)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	195,14 (56,488)	183,50 (66,048)	
Effekt über Studiendauer			
n	19	9	LS MD 19,33 [-25,311; 63,965] 0,3797 Hedges' g 0,36 [-0,444; 1,155]
LS MW (SE)	31,85 (12,055)	12,53 (17,749)	
95 %-KI	[6,891; 56,818]	[-24,175; 49,230]	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	LS MD 37,93 [-27,082; 102,948] 0,2484 Hedges' g 0,46 [-0,349; 1,273]
MD (SD)	54,00 (146,879)	20,78 (36,925)	
LS MW (SE)	55,51 (18,744)	17,58 (26,566)	
95 %-KI	[18,115; 92,903]	[-35,435; 70,589]	
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	19/21 (90)	8/10 (80)	LS MD 18,19 [-48,967; 85,337] 0,5908 Hedges' g 0,22 [-0,607; 1,050]
MD (SD)	18,42 (35,659)	5,38 (28,035)	
LS MW (SE)	20,08 (18,250)	1,90 (28,188)	
95 %-KI	[-16,335; 56,497]	[-54,331; 58,123]	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	19/21 (90)	9/10 (90)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
MD (SD)	18,74 (55,574)	21,11 (40,294)	LS MD 2,49 [-62,000; 66,974] 0,9389
LS MW (SE)	20,40 (18,250)	17,91 (26,566)	
95 %-KI	[-16,019; 56,812]	[-35,102; 70,922]	Hedges' g 0,03 [-0,763; 0,823]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (LDH) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Laktatdehydrogenase, LDH) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie (pro Visite)			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	9/10 (90)	-
MW (SD)	177,10 (70,400)	159,33 (37,881)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	9/10 (90)	-
MW (SD)	195,14 (56,488)	180,44 (69,300)	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD 31,35 [-72,777; 135,487] 0,5402
MD (SD)	49,45 (139,640)	20,78 (36,925)	
LS MW (SE)	50,28 (27,932)	18,93 (41,782)	
95 %-KI	[-7,366; 107,931]	[-67,307; 105,162]	Hedges' g

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
			0,24 [-0,546; 1,033]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	8/10 (80)	LS MD 18,69 [-7,212; 44,597] 0,1494
MD (SD)	19,71 (34,910)	5,38 (28,035)	
LS MW (SE)	20,92 (6,548)	2,22 (10,654)	
95 %-KI	[7,400; 34,430]	[-19,765; 24,211]	Hedges' g 0,60 [-0,226; 1,436]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	9/10 (90)	LS MD 2,30 [-30,254; 34,857] 0,8854
MD (SD)	18,05 (52,807)	21,11 (40,294)	
LS MW (SE)	19,66 (8,593)	17,36 (13,183)	
95 %-KI	[1,960; 37,354]	[-9,794; 44,506]	Hedges' g 0,06 [-0,724; 0,838]
<i>SMD basiert auf LS MW</i> <i>Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.</i>			

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (LDH): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Laktatdehydrogenase, LDH) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	9/10 (90)	-
MW (SD)	177,10 (70,400)	159,33 (37,881)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	9/10 (90)	-
MW (SD)	195,14 (56,488)	180,44 (69,300)	
Effekt über Studiendauer			
n	21	9	LS MD 16,81 [-25,332; 58,951] 0,4191
LS MW (SE)	30,08 (11,059)	13,28 (17,118)	
95 %-KI	[7,287; 52,882]	[-21,964; 48,516]	Hedges' g 0,32 [-0,464; 1,107]
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD 32,15 [-29,568; 93,870] 0,3027
MD (SD)	49,45 (139,640)	20,78 (36,925)	
LS MW (SE)	50,46 (17,205)	18,30 (25,702)	
95 %-KI	[16,179; 84,732]	[-32,909; 69,518]	Hedges' g 0,41 [-0,389; 1,200]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	8/10 (80)	LS MD 18,22 [-45,663; 82,103]
MD (SD)	19,71 (34,910)	5,38 (28,035)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
LS MW (SE)	20,92 (16,797)	2,70 (27,255)	0,5716
95 %-KI	[-12,548; 54,387]	[-51,591; 56,991]	Hedges' g 0,23 [-0,587; 1,047]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	9/10 (90)	LS MD 0,62 [-60,686; 61,916] 0,9841
MD (SD)	18,05 (52,807)	21,11 (40,294)	
LS MW (SE)	19,25 (16,797)	18,64 (25,702)	
95 %-KI	[-14,215; 52,721]	[-32,575; 69,851]	Hedges' g 0,01 [-0,773; 0,789]
<i>SMD basiert auf LS MW</i> <i>Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.</i>			

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Ferritin) gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile gegenüber Baseline (pro Visite) - Ferritin			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	117,95 (360,472)	54,41 (74,050)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	120,92 (343,071)	56,42 (52,586)	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	20/21 (95)	10/10 (100)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
MD (SD)	33,63 (205,846)	-12,54 (20,957)	LS MD 10,48 [-20,840; 41,806] 0,4970 Hedges' g 0,26 [-0,502; 1,023]
LS MW (SE)	21,74 (8,736)	11,25 (12,387)	
95 %-KI	[3,745; 39,731]	[-14,256; 36,765]	
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 20,46 [-19,082; 60,009] 0,2973 Hedges' g 0,40 [-0,361; 1,160]
MD (SD)	55,04 (251,083)	-9,61 (18,763)	
LS MW (SE)	40,79 (10,878)	20,32 (15,801)	
95 %-KI	[18,429; 63,148]	[-12,154; 52,803]	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 3,21 [-34,548; 40,970] 0,8626 Hedges' g 0,07 [-0,688; 0,819]
MD (SD)	2,97 (45,887)	2,01 (63,331)	
LS MW (SE)	3,70 (10,386)	0,49 (15,087)	
95 %-KI	[-17,652; 25,046]	[-30,525; 31,497]	
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Ferritin): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile gegenüber Baseline: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum - Ferritin			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	117,95 (360,472)	54,41 (74,050)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	120,92 (343,071)	56,42 (52,586)	
Effekt über Studiendauer			
n	21	10	LS MD 11,15 [-38,881; 61,182] 0,6505
LS MW (SE)	22,03 (13,829)	10,88 (19,922)	
95 %-KI	[-6,393; 50,457]	[-30,110; 51,874]	Hedges' g 0,17 [-0,583; 0,926]
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	20/21 (95)	10/10 (100)	LS MD 20,00 [-63,913; 103,905] 0,6367
MD (SD)	33,63 (205,846)	-12,54 (20,957)	
LS MW (SE)	24,99 (24,341)	4,99 (34,396)	
95 %-KI	[-23,427; 73,403]	[-63,424; 73,408]	Hedges' g 0,18 [-0,582; 0,939]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 38,72 [-44,465; 121,897]
MD (SD)	55,04 (251,083)	-9,61 (18,763)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
LS MW (SE)	46,64 (23,716)	7,92 (34,396)	0,3572
95 %-KI	[-0,534; 93,810]	[-60,494; 76,338]	Hedges' g 0,35 [-0,412; 1,105]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD -24,98 [-108,157; 58,206] 0,5520
MD (SD)	2,97 (45,887)	2,01 (63,331)	
LS MW (SE)	-5,43 (23,716)	19,54 (34,396)	
95 %-KI	[-52,606; 41,739]	[-48,874; 87,958]	Hedges' g -0,22 [-0,979; 0,532]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Ferritin) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Ferritin) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie (pro Visite)			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	117,95 (360,472)	54,41 (74,050)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	120,92 (343,071)	56,42 (52,586)	
Veränderung zu Tag 29			

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
n/N (%)	20/21 (95)	10/10 (100)	LS MD 10,48 [-20,840; 41,806] 0,4970
MD (SD)	33,63 (205,846)	-12,54 (20,957)	
LS MW (SE)	21,74 (8,736)	11,25 (12,387)	
95 %-KI	[3,745; 39,731]	[-14,256; 36,765]	Hedges' g 0,26 [-0,502; 1,023]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 20,46 [-19,082; 60,009] 0,2973
MD (SD)	55,04 (251,083)	-9,61 (18,763)	
LS MW (SE)	40,79 (10,878)	20,32 (15,801)	
95 %-KI	[18,429; 63,148]	[-12,154; 52,803]	Hedges' g 0,40 [-0,361; 1,160]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 3,21 [-34,548; 40,970] 0,8626
MD (SD)	2,97 (45,887)	2,01 (63,331)	
LS MW (SE)	3,70 (10,386)	0,49 (15,087)	
95 %-KI	[-17,652; 25,046]	[-30,525; 31,497]	Hedges' g 0,07 [-0,688; 0,819]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Ferritin) mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Ferritin) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	117,95 (360,472)	54,41 (74,050)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	120,92 (343,071)	56,42 (52,586)	
Effekt über Studiendauer			
n	21	10	LS MD 11,15 [-38,881; 61,182] 0,6505
LS MW (SE)	22,03 (13,829)	10,88 (19,922)	
95 %-KI	[-6,393; 50,457]	[-30,110; 51,874]	Hedges' g 0,17 [-0,583; 0,926]
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	20/21 (95)	10/10 (100)	LS MD 20,00 [-63,913; 103,905] 0,6367
MD (SD)	33,63 (205,846)	-12,54 (20,957)	
LS MW (SE)	24,99 (24,341)	4,99 (34,396)	
95 %-KI	[-23,427; 73,403]	[-63,424; 73,408]	Hedges' g 0,18 [-0,582; 0,939]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 38,72 [-44,465; 121,897]
MD (SD)	55,04 (251,083)	-9,61 (18,763)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
LS MW (SE)	46,64 (23,716)	7,92 (34,396)	0,3572
95 %-KI	[-0,534; 93,810]	[-60,494; 76,338]	Hedges' g 0,35 [-0,412; 1,105]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD -24,98 [-108,157; 58,206] 0,5520
MD (SD)	2,97 (45,887)	2,01 (63,331)	
LS MW (SE)	-5,43 (23,716)	19,54 (34,396)	
95 %-KI	[-52,606; 41,739]	[-48,874; 87,958]	Hedges' g -0,22 [-0,979; 0,532]
<i>SMD basiert auf LS MW</i> <i>Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.</i>			

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Fibrinogen) gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile gegenüber Baseline (pro Visite) - Fibrinogen			
Baseline			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	-
MW (SD)	2,75 (0,738)	2,72 (0,451)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	-
MW (SD)	2,82 (0,561)	2,72 (0,630)	
Veränderung zu Tag 29			

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
n/N (%)	19/21 (90)	9/10 (90)	LS MD -0,09 [-0,517; 0,338] 0,6687
MD (SD)	-0,17 (0,784)	-0,09 (0,279)	
LS MW (SE)	-0,17 (0,117)	-0,09 (0,170)	
95 %-KI	[-0,417; 0,067]	[-0,437; 0,267]	Hedges' g -0,17 [-0,965; 0,624]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD 0,20 [-0,465; 0,866] 0,5396
MD (SD)	0,27 (1,087)	0,12 (0,953)	
LS MW (SE)	0,29 (0,179)	0,08 (0,268)	
95 %-KI	[-0,085; 0,655]	[-0,467; 0,637]	Hedges' g 0,24 [-0,546; 1,033]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD 0,10 [-0,392; 0,589] 0,6817
MD (SD)	0,08 (0,953)	-0,00 (0,810)	
LS MW (SE)	0,08 (0,132)	-0,02 (0,197)	
95 %-KI	[-0,191; 0,354]	[-0,424; 0,389]	Hedges' g 0,16 [-0,626; 0,950]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Fibrinogen): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile gegenüber Baseline: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum - Fibrinogen			
Baseline			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	-
MW (SD)	2,75 (0,738)	2,72 (0,451)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	-
MW (SD)	2,82 (0,561)	2,72 (0,630)	
Effekt über Studiendauer			
n	20	9	LS MD 0,07 [-0,317; 0,460] 0,7069
LS MW (SE)	0,07 (0,105)	-0,00 (0,156)	
95 %-KI	[-0,148; 0,286]	[-0,324; 0,320]	Hedges' g 0,15 [-0,639; 0,936]
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	19/21 (90)	9/10 (90)	LS MD -0,07 [-0,597; 0,463] 0,8009
MD (SD)	-0,17 (0,784)	-0,09 (0,279)	
LS MW (SE)	-0,17 (0,150)	-0,10 (0,219)	
95 %-KI	[-0,466; 0,134]	[-0,536; 0,338]	Hedges' g -0,10 [-0,893; 0,694]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD 0,17 [-0,352; 0,701]
MD (SD)	0,27 (1,087)	0,12 (0,953)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
LS MW (SE)	0,28 (0,147)	0,11 (0,219)	0,5111
95 %-KI	[-0,013; 0,573]	[-0,331; 0,543]	Hedges' g 0,26 [-0,532; 1,048]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD 0,10 [-0,423; 0,630] 0,6972
MD (SD)	0,08 (0,953)	-0,00 (0,810)	
LS MW (SE)	0,09 (0,147)	-0,02 (0,219)	
95 %-KI	[-0,208; 0,379]	[-0,454; 0,419]	Hedges' g 0,15 [-0,635; 0,940]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Fibrinogen) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Fibrinogen) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie (pro Visite)			
Baseline			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	-
MW (SD)	2,75 (0,738)	2,72 (0,451)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	-
MW (SD)	2,82 (0,561)	2,72 (0,630)	
Veränderung zu Tag 29			

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
n/N (%)	19/21 (90)	9/10 (90)	LS MD -0,09 [-0,517; 0,338] 0,6687
MD (SD)	-0,17 (0,784)	-0,09 (0,279)	
LS MW (SE)	-0,17 (0,117)	-0,09 (0,170)	
95 %-KI	[-0,417; 0,067]	[-0,437; 0,267]	Hedges' g -0,17 [-0,965; 0,624]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD 0,20 [-0,465; 0,866] 0,5396
MD (SD)	0,27 (1,087)	0,12 (0,953)	
LS MW (SE)	0,29 (0,179)	0,08 (0,268)	
95 %-KI	[-0,085; 0,655]	[-0,467; 0,637]	Hedges' g 0,24 [-0,546; 1,033]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD 0,10 [-0,392; 0,589] 0,6817
MD (SD)	0,08 (0,953)	-0,00 (0,810)	
LS MW (SE)	0,08 (0,132)	-0,02 (0,197)	
95 %-KI	[-0,191; 0,354]	[-0,424; 0,389]	Hedges' g 0,16 [-0,626; 0,950]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Fibrinogen): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Fibrinogen) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum			
Baseline			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	-
MW (SD)	2,75 (0,738)	2,72 (0,451)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	-
MW (SD)	2,82 (0,561)	2,72 (0,630)	
Effekt über Studiendauer			
n	20	9	LS MD 0,07 [-0,317; 0,460] 0,7069
LS MW (SE)	0,07 (0,105)	-0,00 (0,156)	
95 %-KI	[-0,148; 0,286]	[-0,324; 0,320]	Hedges' g 0,15 [-0,639; 0,936]
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	19/21 (90)	9/10 (90)	LS MD -0,07 [-0,597; 0,463] 0,8009
MD (SD)	-0,17 (0,784)	-0,09 (0,279)	
LS MW (SE)	-0,17 (0,150)	-0,10 (0,219)	
95 %-KI	[-0,466; 0,134]	[-0,536; 0,338]	Hedges' g -0,10 [-0,893; 0,694]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD 0,17 [-0,352; 0,701]
MD (SD)	0,27 (1,087)	0,12 (0,953)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
LS MW (SE)	0,28 (0,147)	0,11 (0,219)	0,5111
95 %-KI	[-0,013; 0,573]	[-0,331; 0,543]	Hedges' g 0,26 [-0,532; 1,048]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	20/21 (95)	9/10 (90)	LS MD 0,10 [-0,423; 0,630] 0,6972
MD (SD)	0,08 (0,953)	-0,00 (0,810)	
LS MW (SE)	0,09 (0,147)	-0,02 (0,219)	
95 %-KI	[-0,208; 0,379]	[-0,454; 0,419]	Hedges' g 0,15 [-0,635; 0,940]
<i>SMD basiert auf LS MW</i> <i>Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.</i>			

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (BSG) gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile gegenüber Baseline (pro Visite) - Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)			
Baseline			
n/N (%)	17/21 (81)	9/10 (90)	-
MW (SD)	28,29 (20,793)	25,11 (23,788)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	-
MW (SD)	16,00 (15,583)	22,11 (18,442)	
Veränderung zu Tag 29			

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
n/N (%)	15/21 (71)	9/10 (90)	LS MD -10,27 [-22,447; 1,911] 0,0937
MD (SD)	-11,00 (18,743)	0,78 (11,649)	
LS MW (SE)	-10,43 (3,553)	-0,17 (4,592)	
95 %-KI	[-17,870; -2,998]	[-9,777; 9,445]	Hedges' g -0,72 [-1,576; 0,135]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	17/21 (81)	9/10 (90)	LS MD -13,17 [-25,087; -1,249] 0,0320
MD (SD)	-10,59 (20,332)	3,33 (14,353)	
LS MW (SE)	-10,33 (3,349)	2,84 (4,618)	
95 %-KI	[-17,292; -3,363]	[-6,762; 12,443]	Hedges' g -0,92 [-1,775; -0,070]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	17/21 (81)	9/10 (90)	LS MD -8,47 [-21,086; 4,146] 0,1772
MD (SD)	-12,00 (25,444)	-3,00 (16,047)	
LS MW (SE)	-11,82 (3,545)	-3,35 (4,888)	
95 %-KI	[-19,188; -4,445]	[-13,511; 6,818]	Hedges' g -0,56 [-1,385; 0,264]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (BSG): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile gegenüber Baseline: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum - Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)			

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Baseline			
n/N (%)	17/21 (81)	9/10 (90)	-
MW (SD)	28,29 (20,793)	25,11 (23,788)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	-
MW (SD)	16,00 (15,583)	22,11 (18,442)	
Effekt über Studiendauer			
n	17	9	LS MD -10,38 [-19,529; -1,237] 0,0280 Hedges' g -0,94 [-1,799; -0,090]
LS MW (SE)	-10,62 (2,589)	-0,24 (3,525)	
95 %-KI	[-16,008; -5,240]	[-7,583; 7,102]	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	15/21 (71)	9/10 (90)	LS MD -9,38 [-21,395; 2,639] 0,1235 Hedges' g -0,64 [-1,489; 0,210]
MD (SD)	-11,00 (18,743)	0,78 (11,649)	
LS MW (SE)	-9,20 (3,642)	0,18 (4,748)	
95 %-KI	[-16,498; -1,904]	[-9,348; 9,703]	
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	17/21 (81)	9/10 (90)	LS MD -13,31 [-25,125; -1,490] 0,0281 Hedges' g -0,90 [-1,755; -0,054]
MD (SD)	-10,59 (20,332)	3,33 (14,353)	
LS MW (SE)	-10,57 (3,457)	2,73 (4,748)	
95 %-KI	[-17,510; -3,639]	[-6,792; 12,258]	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	17/21 (81)	9/10 (90)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
MD (SD)	-12,00 (25,444)	-3,00 (16,047)	LS MD -8,39 [-20,204; 3,432] 0,1604
LS MW (SE)	-11,99 (3,457)	-3,60 (4,748)	
95 %-KI	[-18,922; -5,051]	[-13,126; 5,925]	Hedges' g -0,57 [-1,395; 0,255]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (BSG) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Blutsenkungsgeschwindigkeit, BSG) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie (pro Visite)			
Baseline			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	-
MW (SD)	27,44 (20,492)	25,11 (23,788)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	-
MW (SD)	16,00 (15,583)	22,11 (18,442)	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	16/21 (76)	9/10 (90)	LS MD -9,34 [-21,269; 2,590] 0,1181
MD (SD)	-9,88 (18,658)	0,78 (11,649)	
LS MW (SE)	-9,40 (3,427)	-0,06 (4,572)	
95 %-KI	[-16,551; -2,254]	[-9,599; 9,474]	Hedges' g

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
			-0,66 [-1,499; 0,182]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	LS MD -12,09 [-23,818; -0,363] 0,0439
MD (SD)	-9,72 (20,064)	3,33 (14,353)	
LS MW (SE)	-9,40 (3,256)	2,69 (4,611)	
95 %-KI	[-16,152; -2,649]	[-6,872; 12,252]	Hedges' g -0,85 [-1,685; -0,012]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	LS MD -7,62 [-19,895; 4,649] 0,2111
MD (SD)	-11,44 (24,796)	-3,00 (16,047)	
LS MW (SE)	-11,17 (3,407)	-3,55 (4,825)	
95 %-KI	[-18,236; -4,105]	[-13,554; 6,458]	Hedges' g -0,51 [-1,325; 0,302]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (BSG): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (Blutsenkungsgeschwindigkeit, BSG) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum			
Baseline			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	-

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
MW (SD)	27,44 (20,492)	25,11 (23,788)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	-
MW (SD)	16,00 (15,583)	22,11 (18,442)	
Effekt über Studiendauer			
n	18	9	LS MD -9,37 [-18,485; -0,251] 0,0445 Hedges' g -0,84 [-1,679; -0,007]
LS MW (SE)	-9,73 (2,547)	-0,36 (3,569)	
95 %-KI	[-15,015; -4,452]	[-7,777; 7,047]	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	16/21 (76)	9/10 (90)	LS MD -8,20 [-20,042; 3,638] 0,1706 Hedges' g -0,56 [-1,395; 0,273]
MD (SD)	-9,88 (18,658)	0,78 (11,649)	
LS MW (SE)	-8,15 (3,521)	0,05 (4,739)	
95 %-KI	[-15,200; -1,098]	[-9,452; 9,557]	
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	LS MD -12,21 [-23,871; -0,556] 0,0404 Hedges' g -0,83 [-1,668; 0,003]
MD (SD)	-9,72 (20,064)	3,33 (14,353)	
LS MW (SE)	-9,61 (3,354)	2,61 (4,739)	
95 %-KI	[-16,332; -2,879]	[-6,896; 12,113]	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	18/21 (86)	9/10 (90)	LS MD -7,60 [-19,260; 4,055] 0,1965
MD (SD)	-11,44 (24,796)	-3,00 (16,047)	
LS MW (SE)	-11,33 (3,354)	-3,72 (4,739)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
95 %-KI	[-18,054; -4,601]	[-13,230; 5,780]	Hedges' g -0,52 [-1,332; 0,296]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (hsCRP) gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile gegenüber Baseline (pro Visite) - hsCRP			
Baseline			
n/N (%)	6/21 (29)	3/10 (30)	-
MW (SD)	8,73 (17,255)	3,73 (0,473)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	7,14 (17,149)	3,90 (3,226)	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	5/21 (24)	3/10 (30)	LS MD -3,55 [-8,133; 1,041] 0,1036
MD (SD)	-8,88 (19,358)	0,73 (3,011)	
LS MW (SE)	-6,60 (1,077)	-3,06 (1,399)	
95 %-KI	[-9,374; -3,835]	[-6,655; 0,537]	Hedges' g -1,28 [-2,942; 0,391]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	6/21 (29)	3/10 (30)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
MD (SD)	-6,15 (17,561)	17,40 (25,158)	LS MD -18,46 [-44,020; 7,093] 0,1275 Hedges' g -1,12 [-2,662; 0,421]
LS MW (SE)	-4,45 (5,964)	14,01 (8,482)	
95 %-KI	[-19,049; 10,140]	[-6,745; 34,763]	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	6/21 (29)	3/10 (30)	LS MD -2,89 [-12,779; 6,989] 0,5005 Hedges' g -0,45 [-1,867; 0,958]
MD (SD)	-5,52 (18,960)	2,63 (4,300)	
LS MW (SE)	-3,76 (2,307)	-0,87 (3,280)	
95 %-KI	[-9,409; 1,879]	[-8,897; 7,156]	
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (hsCRP): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile gegenüber Baseline: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum - hsCRP			
Baseline			
n/N (%)	6/21 (29)	3/10 (30)	-
MW (SD)	8,73 (17,255)	3,73 (0,473)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
MW (SD)	7,14 (17,149)	3,90 (3,226)	
Effekt über Studiendauer			
n	6	3	LS MD -8,48 [-17,741; 0,777] 0,0659 Hedges' g -1,43 [-3,057; 0,205]
LS MW (SE)	-4,88 (2,174)	3,61 (2,988)	
95 %-KI	[-10,211; 0,461]	[-3,876; 11,089]	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	5/21 (24)	3/10 (30)	LS MD -3,45 [-17,182; 10,285] 0,6051 Hedges' g -0,33 [-1,782; 1,116]
MD (SD)	-8,88 (19,358)	0,73 (3,011)	
LS MW (SE)	-6,27 (4,048)	-2,82 (5,126)	
95 %-KI	[-14,745; 2,206]	[-13,556; 7,915]	
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	6/21 (29)	3/10 (30)	LS MD -18,42 [-31,588; -5,249] 0,0087 Hedges' g -1,85 [-3,623; -0,068]
MD (SD)	-6,15 (17,561)	17,40 (25,158)	
LS MW (SE)	-4,57 (3,616)	13,85 (5,126)	
95 %-KI	[-12,144; 3,000]	[3,111; 24,582]	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	6/21 (29)	3/10 (30)	LS MD -3,02 [-16,188; 10,151] 0,6367 Hedges' g -0,30 [-1,700; 1,095]
MD (SD)	-5,52 (18,960)	2,63 (4,300)	
LS MW (SE)	-3,94 (3,616)	-0,92 (5,126)	
95 %-KI	[-11,511; 3,633]	[-11,656; 9,815]	
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (hsCRP) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (hochsensitives C-reaktives Protein, hsCRP) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie (pro Visite)			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	8,90 (17,776)	2,76 (1,392)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	7,14 (17,149)	3,90 (3,226)	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	20/21 (95)	10/10 (100)	LS MD -0,03 [-5,085; 5,018] 0,9893
MD (SD)	-3,99 (13,712)	0,07 (2,295)	
LS MW (SE)	-2,65 (1,395)	-2,62 (1,988)	
95 %-KI	[-5,523; 0,224]	[-6,710; 1,478]	Hedges' g -0,01 [-0,764; 0,754]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD -2,69 [-11,654; 6,279] 0,5432
MD (SD)	-2,86 (17,127)	4,81 (14,806)	
LS MW (SE)	-1,25 (2,444)	1,44 (3,567)	
95 %-KI	[-6,274; 3,772]	[-5,896; 8,769]	Hedges' g -0,23 [-0,989; 0,522]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 3,24 [-7,545; 14,020] 0,5425
MD (SD)	-1,76 (25,610)	1,14 (2,696)	
LS MW (SE)	0,22 (2,939)	-3,02 (4,289)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
95 %-KI	[-5,821; 6,261]	[-11,834; 5,800]	Hedges' g 0,23 [-0,522; 0,989]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (hsCRP): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung Biomarker systemischer inflammatorischer Bestandteile (hochsensitives C-reaktives Protein, hsCRP) gegenüber der letzten Messung vor der ersten Medikation in der Studie: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	8,90 (17,776)	2,76 (1,392)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	7,14 (17,149)	3,90 (3,226)	
Effekt über Studiendauer			
n	21	10	LS MD 0,15 [-5,147; 5,443] 0,9547
LS MW (SE)	-1,22 (1,449)	-1,37 (2,099)	
95 %-KI	[-4,197; 1,761]	[-5,685; 2,954]	Hedges' g 0,02 [-0,731; 0,775]
Veränderung zu Tag 29			

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
n/N (%)	20/21 (95)	10/10 (100)	LS MD 1,18
MD (SD)	-3,99 (13,712)	0,07 (2,295)	[-7,378; 9,738]
LS MW (SE)	-2,14 (2,473)	-3,32 (3,501)	0,7845
95 %-KI	[-7,065; 2,775]	[-10,289; 3,639]	Hedges' g 0,10 [-0,656; 0,863]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD -2,74
MD (SD)	-2,86 (17,127)	4,81 (14,806)	[-11,220; 5,741]
LS MW (SE)	-1,32 (2,409)	1,42 (3,501)	0,5223
95 %-KI	[-6,112; 3,473]	[-5,544; 8,384]	Hedges' g -0,24 [-0,997; 0,514]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 2,04
MD (SD)	-1,76 (25,610)	1,14 (2,696)	[-6,445; 10,516]
LS MW (SE)	-0,22 (2,409)	-2,25 (3,501)	0,6343
95 %-KI	[-5,012; 4,573]	[-9,219; 4,709]	Hedges' g 0,18 [-0,575; 0,934]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

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

Es liegt eine bewertungsrelevante RCT-Studie CCDZ173X2201 vor.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 SF-36

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

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung von SF-36

Studie	Operationalisierung
CCDZ173X2201	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels SF-36 abgefragt. Der SF-36 ist ein validierter, generischer Patientenfragebogen. Er dient der Selbstbeurteilung der Lebensqualität. Der SF-36 misst die Auswirkungen von Krankheiten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und besteht aus 8 Domänen (Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche und emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden) mit insgesamt 36 Items. Die acht Domänen können aggregiert werden, um einen zusammenfassenden Score für die körperliche Gesundheit (PCS) und einen zusammenfassenden Score für die psychische Gesundheit (MCS) abzuleiten. Insgesamt kann jeweils eine Punktzahl zwischen 0 und 100 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen. <u>Erhebung</u> Der Fragebogen wurde durch den Patienten innerhalb von drei Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation ausgefüllt. <u>Population</u> Für die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird die ITT herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). <u>Erhebungszeitraum</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde zu Baseline (Tag -1) und an Tag 29, Tag 57 und Tag 85 der dreifach verblindeten Phase der Studie bewertet. <u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u> Im Dossier wird der SF-36 jeweils als Veränderung gegenüber Baseline, der mittlere Behandlungseffekt und als Responderanalyse (MCID von 15 %) wie folgt dargestellt: • Veränderung des SF-36 PCS gegenüber Baseline pro Visite • Veränderung des SF-36 MCS gegenüber Baseline pro Visite • Verbesserung bzw. Verschlechterung des PCS um $\geq 9,4$ bzw. $\leq -9,4$ Punkte • Verbesserung bzw. Verschlechterung des MCS um $\geq 9,6$ bzw. $\leq -9,6$ Punkte Im Anhang 4-G dargestellt als: • Zeit bis zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung des PCS um $\geq 9,4$ bzw. $\leq -9,4$ Punkte • Zeit bis zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung des MCS um $\geq 9,6$ bzw. $\leq -9,6$ Punkte Die Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifiziertem Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA mit Behandlung als festem Effekt und Baseline als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Zusätzlich wurden im statistischen Modell die Glukokortikoid- sowie die IgG-

Studie	Operationalisierung
	Behandlung als kategoriale Kovariate aufgenommen (betrifft die Auswertung der RCT). Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Least Squares Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analyse des mittleren Behandlungseffektes über die gesamte Studiendauer bei Patienten mit Baseline- plus mindestens einer Post-Baseline-Untersuchung erfolgte mittels eines MMRM mit Behandlung als festem Effekt und Baseline als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate. Zusätzlich wurden im statistischen Modell die Glukokortikoid- sowie die IgG-Behandlung als kategoriale Kovariaten aufgenommen (betrifft die Auswertung der RCT). Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden über den gesamten Studienzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (LS MD) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Basierend hierauf werden jeweils standardisierte Mittelwertsdifferenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Behandlungsunterschiedes berechnet. Responder-Analysen werden zu den jeweiligen Studienbesuchen dargestellt. Patienten, die zu einem jeweiligen Studienbesuch mindestens einmal eine Verschlechterung bzw. eine Verbesserung gemäß dem jeweiligen Response-Kriterium aufwiesen, werden als Responder definiert. Die Responder-Analysen basieren auf einer Vierfelder-Tafel und werden mittels RR, OR und ARR sowie dem jeweilig zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Das RR und das OR werden mit den klassischen Schätzern aus der 2×2-Tafel berechnet; die zugehörigen Konfidenzintervalle werden mithilfe einer Normalapproximation der logarithmierten Schätzer bestimmt. Die ARR ergibt sich als Differenz der Ereignisraten, das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall ebenfalls über Normalapproximation. Der p-Wert wird mittels exaktem Barnard-Test berechnet. Zusätzlich wird für die Responder-Analyse über den gesamten Studienzeitraum auch eine TTE-Analyse durchgeführt. Das Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-KI basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Baseline als Kovariate. Für den Endpunkt Zeit bis zu einer Verschlechterung des SF-36 PCS um $\leq -9,4$ Punkte wurden die Kovariaten aus dem Modell entfernt. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.
	Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CCDZ173X2201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-88 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt in der Studiendokumentation keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SF-36“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie CCDZ173X2201

Leniolisib-behandelte Patienten zeigen sowohl eine Erhöhung in der körperlichen Summenskala als auch eine Stabilisierung in der psychischen Summenskala im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten. Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-90, Tabelle 4-93).

Dies ist ggf. darauf zurückzuführen, dass der SF-36 als generisches Messinstrument keine hinreichende Sensitivität aufweist, um relevante Veränderungen im Rahmen der MCID von 15 % gemäß dem Methodenpapier des IQWiG bei der hier vorliegenden Patientenpopulation messen zu können.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Veränderung des SF-36 Körperliche Summenskala gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
SF-36 Körperliche Summenskala: Veränderung gegenüber Baseline (pro Visite)			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	45,19 (7,223)	45,84 (8,773)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	48,32 (6,340)	46,80 (8,082)	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 3,23 [-0,538; 7,002] 0,0898
MD (SD)	3,17 (4,518)	-0,21 (5,630)	
LS MW (SE)	3,12 (1,040)	-0,11 (1,509)	
95 %-KI	[0,984; 5,260]	[-3,211; 2,991]	Hedges' g 0,66 [-0,113; 1,433]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 1,06 [-3,034; 5,154] 0,5991
MD (SD)	2,55 (6,183)	1,22 (7,829)	
LS MW (SE)	2,46 (1,130)	1,40 (1,638)	
95 %-KI	[0,141; 4,785]	[-1,964; 4,770]	Hedges' g 0,20 [-0,556; 0,954]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 1,84 [-2,189; 5,864] 0,3567
MD (SD)	3,12 (4,868)	0,95 (8,761)	
LS MW (SE)	3,02 (1,111)	1,18 (1,611)	
95 %-KI	[0,732; 5,298]	[-2,134; 4,489]	Hedges' g

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
			0,35 [-0,407; 1,110]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Veränderung des SF-36 Körperliche Summenskala: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
SF-36 Körperliche Summenskala: Veränderung gegenüber Baseline: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	45,19 (7,223)	45,84 (8,773)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	48,32 (6,340)	46,80 (8,082)	
Effekt über Studiendauer			
n	21	10	LS MD 2,04 [-1,027; 5,113] 0,1830
LS MW (SE)	2,87 (0,847)	0,82 (1,228)	
95 %-KI	[1,126; 4,608]	[-1,702; 3,349]	Hedges' g 0,51 [-0,253; 1,278]
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 3,13 [-0,841; 7,100]
MD (SD)	3,17 (4,518)	-0,21 (5,630)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
LS MW (SE)	3,09 (1,128)	-0,04 (1,635)	0,1202
95 %-KI	[0,836; 5,342]	[-3,307; 3,226]	Hedges' g 0,59 [-0,180; 1,359]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 1,08 [-2,891; 5,050] 0,5890
MD (SD)	2,55 (6,183)	1,22 (7,829)	
LS MW (SE)	2,47 (1,128)	1,39 (1,635)	
95 %-KI	[0,216; 4,723]	[-1,876; 4,657]	Hedges' g 0,20 [-0,552; 0,958]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 1,92 [-2,050; 5,891] 0,3375
MD (SD)	3,12 (4,868)	0,95 (8,761)	
LS MW (SE)	3,04 (1,128)	1,12 (1,635)	
95 %-KI	[0,789; 5,295]	[-2,145; 4,388]	Hedges' g 0,36 [-0,397; 1,121]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

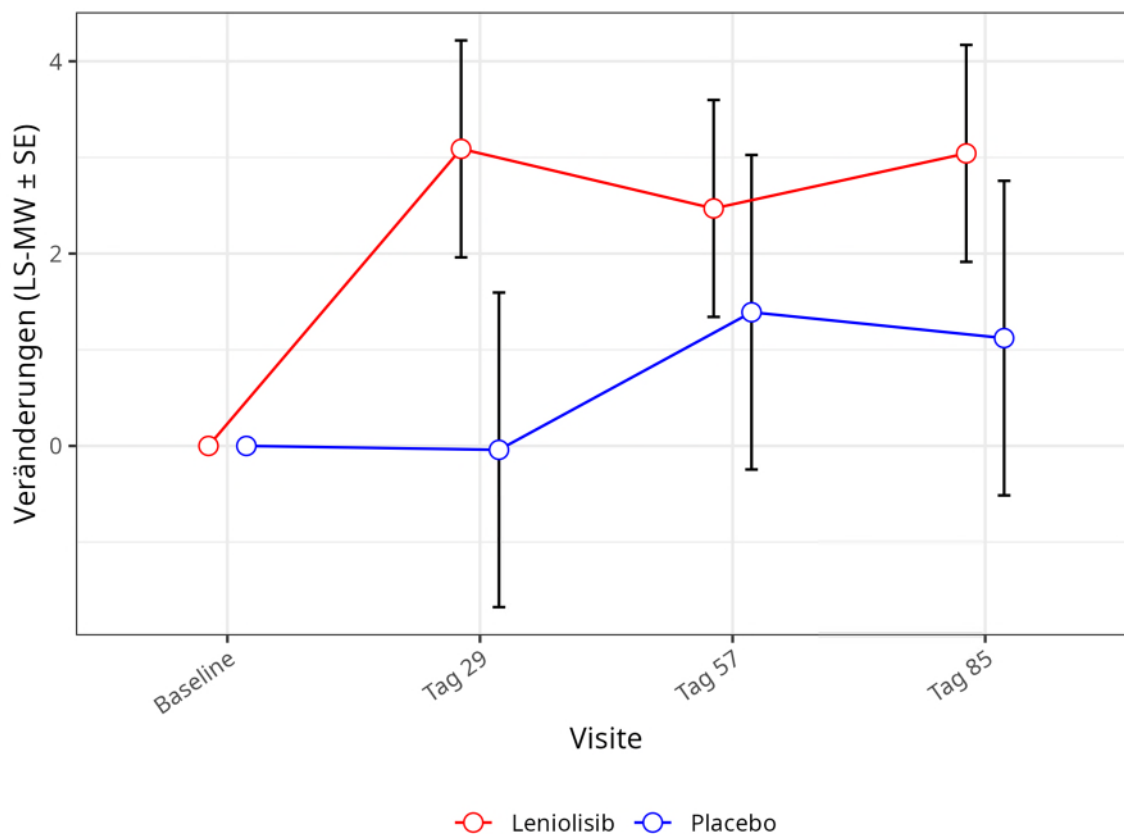


Abbildung 4-4: Veränderung des SF-36 Körperliche Summenskala: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum zu Tag 85- Veränderungen der LS-Mittelwerte

Tabelle 4-91: Ergebnisse für SF-36 Körperliche Summenskala: Responder (MCID 9,4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Leniolisib vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Leniolisib	Placebo	RR	OR	ARR
SF-36: Verbesserung der körperlichen Summenskala um ≥ 9,4 Punkte gegenüber Baseline (pro Visite)					
Tag 29	0/21 (0 %)	1/10 (10 %)	0,17 [0,014; 1,942] 0,1531	0,15 [0,011; 2,033] 0,1531	-0,10 [-0,237; 0,037] 0,1531
Tag 57	3/21 (14 %)	2/10 (20 %)	0,71 [0,099; 5,132] 0,7510	0,67 [0,062; 7,176] 0,7510	-0,06 [-0,392; 0,278] 0,7510
Tag 85	1/21 (5 %)	3/10 (30 %)	0,16 [0,024; 1,067] 0,0579	0,12 [0,013; 1,078] 0,0579	-0,25 [-0,514; 0,009] 0,0579
SF-36: Verschlechterung der körperlichen Summenskala um ≤ -9,4 Punkte gegenüber Baseline (pro Visite)					
Tag 29	0/21 (0 %)	0/10 (0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Tag 57	1/21 (5 %)	0/10 (0 %)	1,50 [0,356; 6,325] 0,5928	1,54 [0,335; 7,058] 0,5928	0,05 [-0,121; 0,217] 0,5928
Tag 85	0/21 (0 %)	1/10 (10 %)	0,17 [0,014; 1,942] 0,1531	0,15 [0,011; 2,033] 0,1531	-0,10 [-0,237; 0,037] 0,1531
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Veränderung des SF-36 Psychische Summenskala gegenüber Baseline (pro Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
	N	21	
SF-36 Psychische Summenskala: Veränderung gegenüber Baseline (pro Visite)			
Baseline			

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	47,64 (8,400)	47,72 (8,101)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	49,96 (8,124)	47,27 (8,664)	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD -0,29 [-5,034; 4,454] 0,9010
MD (SD)	2,35 (6,030)	2,52 (7,467)	
LS MW (SE)	2,31 (1,310)	2,60 (1,899)	
95 %-KI	[-0,379; 5,005]	[-1,300; 6,506]	Hedges' g -0,05 [-0,800; 0,706]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 2,30 [-2,650; 7,251] 0,3482
MD (SD)	1,85 (6,828)	-0,63 (8,640)	
LS MW (SE)	1,79 (1,367)	-0,51 (1,981)	
95 %-KI	[-1,019; 4,600]	[-4,583; 3,563]	Hedges' g 0,36 [-0,401; 1,117]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 2,49 [-3,385; 8,375] 0,3911
MD (SD)	2,32 (7,593)	-0,45 (13,238)	
LS MW (SE)	2,23 (1,623)	-0,26 (2,353)	
95 %-KI	[-1,106; 5,568]	[-5,102; 4,573]	Hedges' g 0,33 [-0,431; 1,085]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Veränderung des SF-36 Psychische Summenskala: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
SF-36 Psychische Summenskala: Veränderung gegenüber Baseline: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	47,64 (8,400)	47,72 (8,101)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	49,96 (8,124)	47,27 (8,664)	
Effekt über Studiendauer			
n	21	10	LS MD 1,50 [-2,461; 5,465] 0,4430
LS MW (SE)	2,11 (1,094)	0,61 (1,586)	
95 %-KI	[-0,138; 4,361]	[-2,651; 3,870]	Hedges' g 0,29 [-0,465; 1,049]
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD -0,36 [-5,608; 4,880] 0,8903
MD (SD)	2,35 (6,030)	2,52 (7,467)	
LS MW (SE)	2,29 (1,492)	2,65 (2,162)	
95 %-KI	[-0,688; 5,266]	[-1,662; 6,968]	Hedges' g -0,05 [-0,805; 0,701]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 2,29 [-2,950; 7,538]
MD (SD)	1,85 (6,828)	-0,63 (8,640)	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
LS MW (SE)	1,79 (1,492)	-0,51 (2,162)	0,3858
95 %-KI	[-1,188; 4,766]	[-4,820; 3,810]	Hedges' g 0,33 [-0,431; 1,085]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 2,58
MD (SD)	2,32 (7,593)	-0,45 (13,238)	[-2,668; 7,820]
LS MW (SE)	2,26 (1,492)	-0,32 (2,162)	0,3304
95 %-KI	[-0,720; 5,234]	[-4,634; 3,996]	Hedges' g 0,37 [-0,392; 1,126]
<i>SMD basiert auf LS MW</i> <i>Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.</i>			

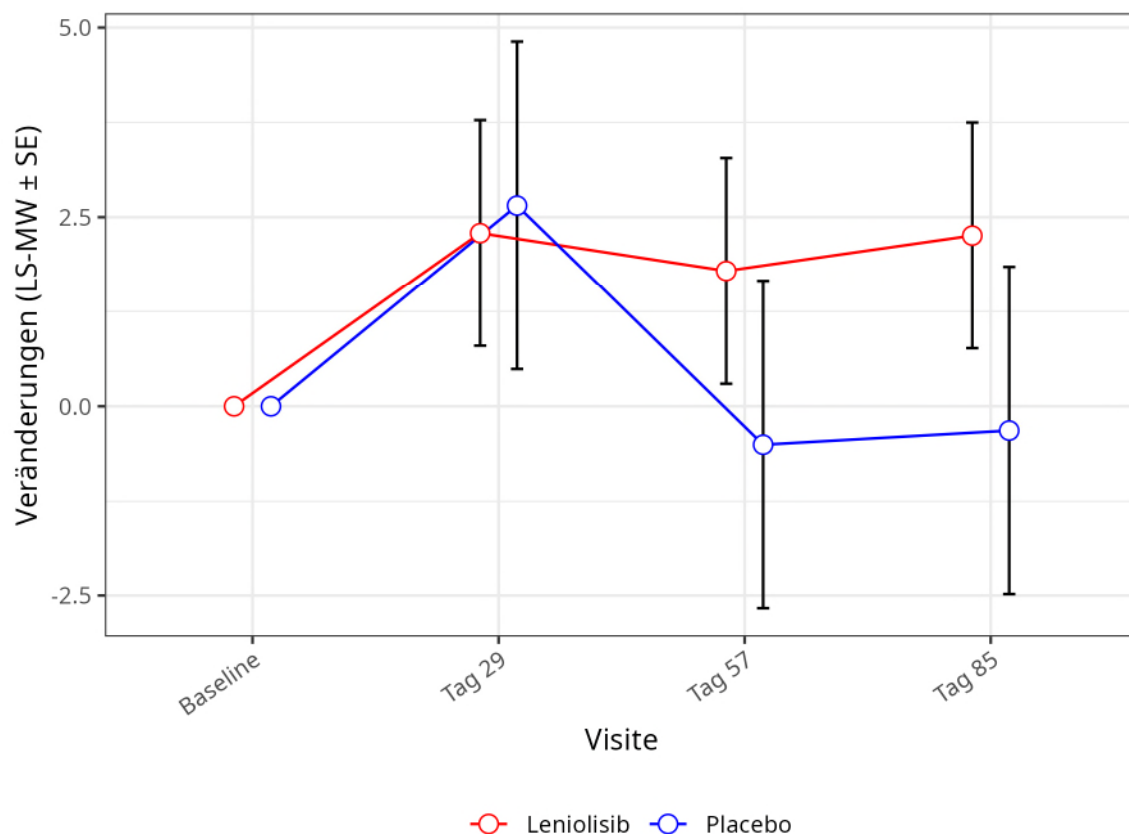


Abbildung 4-5: Veränderung des SF-36 Psychische Summenskala: mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline zu Tag 85 - Veränderungen der LS-Mittelwerte

Tabelle 4-94: Ergebnisse für SF-36 Psychische Summenskala: Responder (MCID 9,6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Leniolisib vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Leniolisib	Placebo	RR	OR	ARR
SF-36: Verbesserung der psychischen Summenskala um ≥ 9,6 Punkte gegenüber Baseline (pro Visite)					
Tag 29	1/21 (5 %)	2/10 (20 %)	0,24 [0,024; 2,373] 0,2231	0,20 [0,015; 2,635] 0,2231	-0,15 [-0,397; 0,092] 0,2231
Tag 57	3/21 (14 %)	1/10 (10 %)	1,43 [0,069; 29,592] 0,8290	1,50 [0,048; 47,035] 0,8290	0,04 [-0,321; 0,407] 0,8290

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Leniolisib vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Leniolisib	Placebo			
			RR	OR	ARR
Tag 85	3/21 (14 %)	2/10 (20 %)	0,71 [0,099; 5,132] 0,7510	0,67 [0,062; 7,176] 0,7510	-0,06 [-0,392; 0,278] 0,7510
SF-36: Verschlechterung der psychischen Summenskala um $\leq -9,6$ Punkte gegenüber Baseline (pro Visite)					
Tag 29	0/21 (0 %)	0/10 (0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Tag 57	2/21 (10 %)	1/10 (10 %)	0,95 [0,000; > 999] 1,0000	0,95 [0,000; > 999] 1,0000	-0,00 [-365,708; 365,699] 1,0000
Tag 85	2/21 (10 %)	2/10 (20 %)	0,48 [0,063; 3,584] 0,4807	0,42 [0,040; 4,429] 0,4807	-0,10 [-0,390; 0,180] 0,4807
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

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

Es liegt eine bewertungsrelevante RCT-Studie CCDZ173X2201 vor.

4.3.1.3.1.3.2 WPAI-CIQ

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

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

Tabelle 4-95: Operationalisierung von WPAI-CIQ

Studie	Operationalisierung
CCDZ173X2201	Der WPAI-Fragebogen ist ein validiertes Instrument zur Messung der Beeinträchtigungen im Unterricht (Classroom Impairment Questions, CIQ), der Arbeitsproduktivität und täglicher Aktivitäten von Patienten innerhalb der letzten sieben Tage für Patienten ab dem 12. Lebensjahr. Der Fragebogen besteht aus zehn Fragen, die in folgenden Funktionsskalen zusammengefasst werden: • Beeinträchtigung der Aktivität • Versäumte Schulzeit • Beeinträchtigung in der Klasse • Beeinträchtigung während der Arbeit • Gesamtbeeinträchtigung in der Klasse • Gesamtbeeinträchtigung während der Arbeit • Versäumte Arbeitszeit Zu den durch den WPAI-CIQ erfassten vier Items gehören die Abwesenheit (Absentismus), die Anwesenheit (Präsentismus), Produktivitätsverlust bei der Arbeit/in der Schule (Absentismus und Präsentismus zusammengefasst) und die Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund von Gesundheitsproblemen. Da auch jüngere Patienten (ab 12 Jahren) in die Studie aufgenommen wurden, wurde die WPAI-CIQ-Version des Fragebogens für alle Patienten verwendet, da auch die Schulanwesenheit/-abwesenheit und/oder die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten in der Schule erfasst werden, die auf APDS/PASLI zurückzuführen ist. Alle Werte reichen von 0 bis 100 % (Prozentsätze der Beeinträchtigung/des Produktivitätsverlustes), wobei 100 % eine vollständige Beeinträchtigung der Produktivität bei der Arbeit/in der Schule und 0 überhaupt keine Beeinträchtigung bedeuten. Der Fragebogen wurde durch den Patienten innerhalb von drei Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation ausgefüllt. <u>Population</u> Für die Auswertung des WPAI-CIQ wird die ITT herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). <u>Erhebungszeitraum</u> Der WPAI-CIQ wurde zu Baseline und an Tag 29, Tag 57 und Tag 85 der dreifach verblindeten Phase der Studie bewertet. <u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u> Im Dossier wird der WPAI-CIQ jeweils als Veränderung gegenüber Baseline, der mittlere Behandlungseffekt und als Responderanalyse (15 %) wie folgt dargestellt: • Veränderung des WPAI-CIQ (Funktionsskala: Beeinträchtigung der Aktivität) gegenüber Baseline pro Visite

Studie	Operationalisierung
	• Verbesserung bzw. Verschlechterung des WPAI-CIQ (Funktionsskala: Beeinträchtigung der Aktivität) um die MCID von - 15 % bzw. + 15 % Im Anhang 4-G dargestellt als: • Zeit bis zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung des WPAI-CIQ (Funktionsskala: Beeinträchtigung der Aktivität) um die MCID von - 15 % bzw. + 15 % • vollständige Analysen für die anderen Funktionsskalen des WPAI-CIQ-Scores pro Visite Die Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifiziertem Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA mit Behandlung als festem Effekt und Baseline als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Zusätzlich wurden im statistischen Modell die Glukokortikoid- sowie die IgG-Behandlung als kategoriale Kovariate aufgenommen (betrifft die Auswertung der RCT). Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Least Squares Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analyse des mittleren Behandlungseffektes über die gesamte Studiendauer bei Patienten mit Baseline- plus mindestens einer Post-Baseline-Untersuchung erfolgte mittels eines MMRM mit Behandlung als festem Effekt und Baseline als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate. Zusätzlich wurden im statistischen Modell die Glukokortikoid- sowie die IgG-Behandlung als kategoriale Kovariaten aufgenommen (betrifft die Auswertung der RCT). Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden über den gesamten Studienzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (LS MD) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Basierend hierauf werden jeweils standardisierte Mittelwertsdifferenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Behandlungsunterschiedes berechnet. Responder-Analysen werden zu den jeweiligen Studienbesuchen dargestellt. Patienten, die zu einem jeweiligen Studienbesuch mindestens einmal eine Verschlechterung bzw. eine Verbesserung gemäß dem jeweiligen Response-Kriterium aufwiesen, werden als Responder definiert. Die Responder-Analysen basieren auf einer Vierfelder-Tafel und werden mittels RR, OR und ARR sowie dem jeweilig zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Das RR und das OR werden mit den klassischen Schätzern aus der 2×2-Tafel berechnet; die zugehörigen Konfidenzintervalle werden mithilfe einer Normalapproximation der logarithmierten Schätzer bestimmt. Die ARR ergibt sich als Differenz der Ereignisraten, das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall ebenfalls über Normalapproximation. Der p-Wert wird mittels exaktem Barnard-Test berechnet. Zusätzlich wird für die Responder-Analyse über den gesamten Studienzeitraum auch eine TTE-Analyse durchgeführt. Das Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-KI basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Baseline als Kovariate. Zusätzlich wurden im statistischen Modell die Glukokortikoid- sowie die IgG-Behandlung als kategoriale Kovariaten aufgenommen (betrifft die Auswertung der RCT). Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt. <i>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</i>

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

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

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI-CIQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CCDZ173X2201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-96 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt in der Studiendokumentation keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „WPAI-CIQ“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-CIQ“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie CCDZ173X2201

Für den WPAI-CIQ ergeben sich auf Ebene der Beeinträchtigung der Aktivität sowie der meisten Subskalen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu Tag 85. Zu Tag 85 lässt sich jedoch ein numerischer Vorteil unter Leniolisib beobachten (Tabelle 4-97). Diese Analysen bestätigen sich durch die Beurteilung des mittleren Behandlungseffektes (Tabelle 4-98). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich einer Verschlechterung oder Verbesserung des WPAI-

CIQ-Scores bezüglich der Beeinträchtigung der Aktivität in den Responder-Analysen (Tabelle 4-99). Dies bestätigt sich in den TTE-Analysen (Anhang 4-G).

Die im Anhang 4-G dargestellten Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline zeigen, dass die Veränderungen nur äußerst gering ausfallen und die Patienten zur jeweiligen Baseline schon Werte im eher unteren Bereich der Skala (d. h. eine gute Lebensqualität) aufweisen.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Veränderung des WPAI-CIQ-Scores (Funktionsskala: Beeinträchtigung der Aktivität) gegenüber Baseline (pro Visite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung des WPAI CIQ (Funktionsskala: Beeinträchtigung der Aktivität) gegenüber Baseline (pro Visite)			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	38,57 (29,204)	25,00 (24,608)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	27,14 (24,319)	32,00 (27,809)	
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 7,28 [-13,026; 27,576] 0,4680
MD (SD)	-2,38 (32,543)	-1,00 (21,318)	
LS MW (SE)	0,41 (5,480)	-6,86 (8,040)	
95 %-KI	[-10,854; 11,676]	[-23,391; 9,663]	Hedges' g 0,28 [-0,476; 1,038]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 3,07 [-16,578; 22,712] 0,7508
MD (SD)	-10,48 (36,260)	-2,00 (18,738)	
LS MW (SE)	-6,75 (5,303)	-9,82 (7,780)	
95 %-KI	[-17,653; 4,148]	[-25,812; 6,173]	Hedges' g 0,12 [-0,631; 0,876]

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD -6,46 [-26,577; 13,662] 0,5152
MD (SD)	-11,43 (36,095)	7,00 (24,060)	
LS MW (SE)	-7,57 (5,431)	-1,11 (7,968)	
95 %-KI	[-18,731; 3,597]	[-17,488; 15,270]	Hedges' g -0,25 [-1,008; 0,504]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Veränderung des WPAI-CIQ-Scores (Funktionsskala Beeinträchtigung der Aktivität): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
Veränderung des WPAI CIQ (Funktionsskala: Beeinträchtigung der Aktivität): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum			
Baseline			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	38,57 (29,204)	25,00 (24,608)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	27,14 (24,319)	32,00 (27,809)	
Effekt über Studiendauer			
n	21	10	LS MD 1,29 [-14,903; 17,492] 0,8707
LS MW (SE)	-4,64 (4,372)	-5,93 (6,415)	
95 %-KI	[-13,624; 4,352]	[-19,117; 7,255]	

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Leniolisib	Placebo	
N	21	10	
			Hedges' g 0,06 [-0,691; 0,816]
Veränderung zu Tag 29			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 9,34 [-9,938; 28,623] 0,3354
MD (SD)	-2,38 (32,543)	-1,00 (21,318)	
LS MW (SE)	1,08 (5,373)	-8,26 (7,850)	
95 %-KI	[-9,698; 11,854]	[-24,013; 7,484]	Hedges' g 0,37 [-0,391; 1,128]
Veränderung zu Tag 57			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD 2,25 [-17,033; 21,527] 0,8160
MD (SD)	-10,48 (36,260)	-2,00 (18,738)	
LS MW (SE)	-7,02 (5,373)	-9,26 (7,850)	
95 %-KI	[-17,793; 3,759]	[-25,013; 6,484]	Hedges' g 0,09 [-0,665; 0,842]
Veränderung zu Tag 85			
n/N (%)	21/21 (100)	10/10 (100)	LS MD -7,71 [-26,985; 11,575] 0,4262
MD (SD)	-11,43 (36,095)	7,00 (24,060)	
LS MW (SE)	-7,97 (5,373)	-0,26 (7,850)	
95 %-KI	[-18,745; 2,806]	[-16,013; 15,484]	Hedges' g -0,30 [-1,061; 0,453]
SMD basiert auf LS MW Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

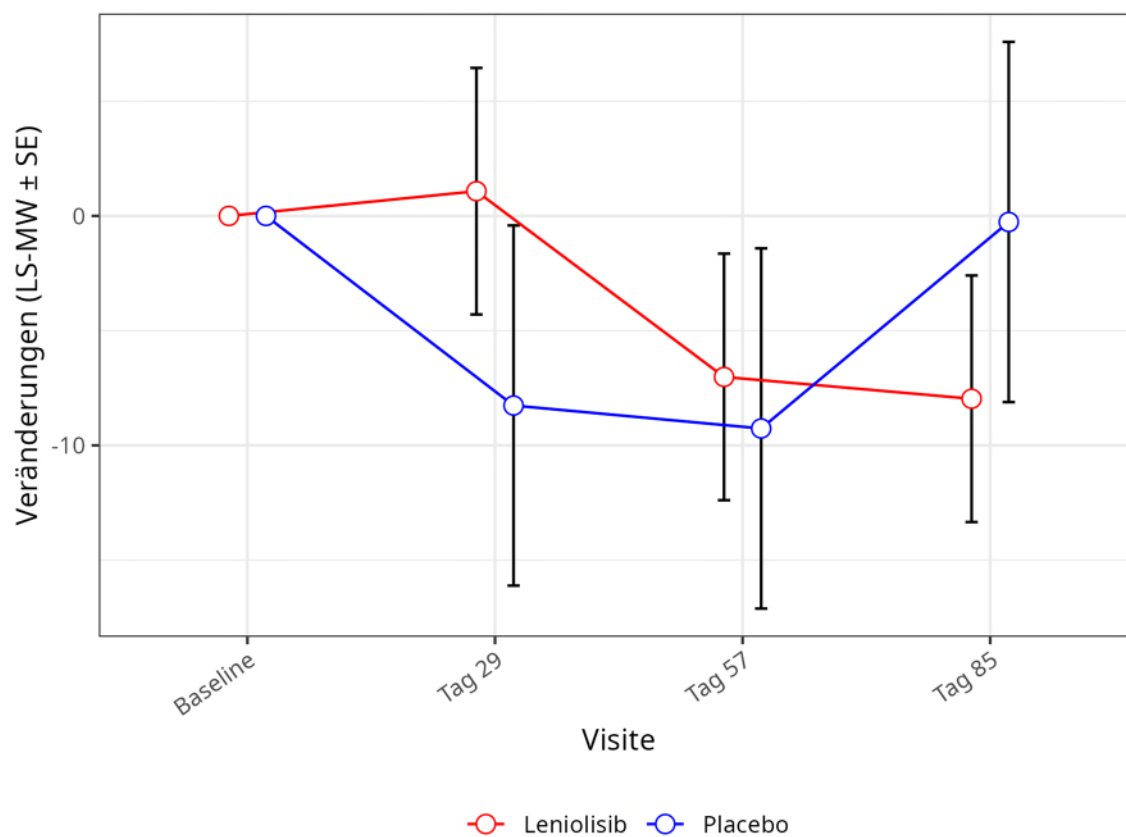


Abbildung 4-6: Veränderung des WPAI-CIQ-Scores (Funktionsskala Beeinträchtigung der Aktivität): mittlerer Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber Baseline - Veränderungen der LS-Mittelwerte

Tabelle 4-99: Ergebnisse für WPAI-CIQ (Funktionsskala: Beeinträchtigung der Aktivität): Responder (MCID 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

CCDZ173X2201 ITT	Behandlungsarm		Leniolisib vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Leniolisib	Placebo	RR	OR	ARR
Verbesserung des WPAI CIQ (Funktionsskala: Beeinträchtigung der Aktivität) um ≤ - 15 % (pro Visite)					
Tag 29	5/21 (24 %)	2/10 (20 %)	1,19 [0,194; 7,310] 0,8609	1,25 [0,123; 12,754] 0,8609	0,04 [-0,358; 0,435] 0,8609
Tag 57	6/21 (29 %)	1/10 (10 %)	2,86 [0,401; 20,339] 0,2985	3,60 [0,328; 39,479] 0,2985	0,19 [-0,161; 0,533] 0,2985
Tag 85	4/21 (19 %)	4/10 (40 %)	0,48 [0,122; 1,856] 0,2888	0,35 [0,052; 2,383] 0,2888	-0,21 [-0,594; 0,175] 0,2888
Verschlechterung des WPAI CIQ (Funktionsskala: Beeinträchtigung der Aktivität) um ≥ 15 % (pro Visite)					
Tag 29	6/21 (29 %)	2/10 (20 %)	1,43 [0,203; 10,045] 0,7331	1,60 [0,122; 20,909] 0,7331	0,09 [-0,383; 0,554] 0,7331
Tag 57	9/21 (43 %)	1/10 (10 %)	4,29 [0,860; 21,349] 0,0753	6,75 [0,821; 55,506] 0,0753	0,33 [-0,034; 0,691] 0,0753
Tag 85	9/21 (43 %)	2/10 (20 %)	2,14 [0,530; 8,669] 0,2889	3,00 [0,400; 22,494] 0,2889	0,23 [-0,191; 0,648] 0,2889
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

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

Es liegt eine bewertungsrelevante RCT-Studie CCDZ173X2201 vor.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

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

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

Tabelle 4-100: Operationalisierung der Sicherheit

Studie	Operationalisierung
CCDZ173X2201	Als UE wurde jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert, welches bei einem Patienten nach Einverständniserklärung zur Studienteilnahme auftrat. Es musste nicht zwingend ein zeitlicher oder kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Es konnte sich um jegliche nachteiligen und unbeabsichtigten Anzeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptome oder Krankheiten handeln. Abnormaler Laborwerte und Testergebnisse stellen nur dann ein UE dar, wenn sie zu klinischen Anzeichen oder Symptomen führen, als klinisch bedeutsam angesehen werden oder eine Behandlung erfordern. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren jedes unerwünschte Ereignis (Auftreten oder Verschlimmerung eines bereits bestehenden) unerwünschten Anzeichens, Symptoms oder medizinischen Zustands), das eines der folgenden Kriterien erfüllt: • ist tödlich oder lebensbedrohlich • führt zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung/Invalidität • ist eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt • erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts, es sei denn der Krankenhausaufenthalt: • dient der Routinebehandlung oder Überwachung der untersuchten Indikation, die nicht mit einer Verschlechterung des Zustands einhergeht • dient der elektiven oder geplanten Behandlung einer bestehenden Vorerkrankung, die nicht mit der angegebenen Indikation zusammenhängt und sich seit Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament nicht verschlimmert hat • dient der ambulanten Notfallbehandlung eines Ereignisses, dass keiner der oben genannten Definitionen eines SUE entspricht und nicht zu einer Krankenhauseinweisung führt • erfolgt aus sozialen Gründen und zur Entlastung, ohne dass sich der Allgemeinzustand des Patienten verschlechtert • ist medizinisch signifikant, d. h. ist als ein Ereignis definiert, das den Patienten gefährdet oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordert Für die UE sollten entsprechend die mit ihnen verbundenen Anzeichen, Symptome oder Diagnosen berichtet und im Abschnitt UE des CRF dokumentiert werden. UE können auch festgestellt werden, wenn sie vom Patienten während oder zwischen den Studienbesuchen oder durch körperliche Untersuchungen, Labortests oder andere Bewertungen freiwillig angegeben werden. Klinisch bedeutsame abnormale Laborwerte oder Testergebnisse sollten durch eine Überprüfung von Werten außerhalb der normalen Bereiche/klinisch bemerkenswerten Bereichen, signifikanten Veränderungen gegenüber Baseline oder Werten, die als untypisch für Patienten mit Grunderkrankungen gelten, identifiziert werden.

Studie	Operationalisierung
	Wenn bei ein und demselben Patienten mehrere aufeinanderfolgende UE (unabhängig von der Kausalität der Studienbehandlung, der Schwere und dem Schweregrad) mit derselben SOC und demselben PT aufgetreten sind: • Ein einzelnes Auftreten wird gezählt, wenn zwischen dem Enddatum des vorangegangenen UE und dem Anfangsdatum des nachfolgenden UE ein Abstand von ≤ 1 Tag besteht. • Mehr als ein Auftreten wird gezählt, wenn zwischen dem Enddatum des vorangegangenen UE und dem Anfangsdatum des nachfolgenden UE mehr als 1 Tag liegt. <u>Population</u> Für die Auswertung der Sicherheit von Leniolisib wurde die Safety-Population herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.2.5.2). <u>Erhebungszeitraum</u> UE werden über den gesamten Studienzeitraum erhoben. Das Auftreten von UE wurde durch nicht-direktive Befragung des Patienten bei jeder Visite während der Studie ermittelt. <u>Statistische Auswertung</u> Im Dossier werden die Sicherheitsdaten als folgende Endpunkte berichtet: • UE unabhängig vom Schweregrad: ◦ Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE • UE abhängig vom Schweregrad: ◦ Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 schweren UE • SUE: ◦ Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 SUE Im Anhang 4-G dargestellt als: • UE unabhängig vom Schweregrad: ◦ Patienten mit UE nach SOC und PT ≥ 10 % ◦ Zeit bis zum ersten UE ◦ Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT ≥ 10 % • UE abhängig vom Schweregrad: ◦ Patienten mit schweren UE nach SOC und PT ≥ 5 % ◦ Zeit bis zum ersten schweren UE ◦ Zeit bis zum ersten schweren UE nach SOC und PT ≥ 5 % • SUE: ◦ Anzahl der Patienten mit SUE nach SOC und PT ≥ 5 % ◦ Zeit bis zum ersten SUE ◦ Zeit bis zum ersten SUE nach SOC und PT ≥ 5 % RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert wurden nach dem Chi²-H-Hypothesentest berechnet und dargestellt.
	Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CCDZ173X2201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-101 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt in der Studiendokumentation keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

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

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

Zusammenfassende Beschreibung der Sicherheitsdaten der Studie CCDZ173X2201

Es trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf Patienten mit UE (gesamt) auf (Tabelle 4-102). Insgesamt zeigen sich also keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Leniolisib und Placebo in Bezug auf das Auftreten von UE. Somit weist Leniolisib eine sehr gute Verträglichkeit auf.

Hinsichtlich der UE nach SOC und PT lassen sich ebenso keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die mit Leniolisib oder Placebo behandelt wurden, nachweisen. Die vollständige Analyse befindet sich in Anhang 4-G.

Ebenso gab es auch keinen statistisch signifikanten Unterschied unter Leniolisib gegenüber Placebo in Bezug auf Patienten mit schweren UE (Tabelle 4-103). Es konnte ebenfalls keine statistische Signifikanz hinsichtlich der schweren UE nach SOC und PT ermittelt werden. Die vollständige Analyse befindet sich in Anhang 4-G.

Auch bezüglich der Patienten, die ein SUE erlitten, zeigte sich kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Leniolisib und Placebo (Tabelle 4-104).

Es liegen keine Therapieabbrüche aufgrund von UE vor.

Insgesamt zeigen sich also keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Leniolisib und Placebo in Bezug auf das Auftreten von UE. Somit weist Leniolisib eine sehr gute Verträglichkeit auf.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CCDZ173X2201 Sicherheitspopulation	Behandlungsarm		Leniolisib vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Leniolisib	Placebo			
N	21	10	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE					
n (%)	21 (100 %)	10 (100 %)	0,95 [0,629; 1,442] 0,8290	0,67 [0,021; 20,904] 0,8290	-0,04 [-0,407; 0,321] 0,8290
Ja (%)	18 (86 %)	9 (90 %)			
Nein (%)	3 (14 %)	1 (10 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE gemäß aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CCDZ173X2201 Sicherheitspopulation	Behandlungsarm		Leniolisib vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Leniolisib	Placebo			
N	21	10	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE					

Studie CCDZ173X2201 Sicherheitspopulation	Behandlungsarm		Leniolisib vs. Placebo		
	Leniolisib	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	21	10	RR	OR	ARR
n (%)	21 (100 %)	10 (100 %)	0,48	0,39	-0,16
Ja (%)	3 (14 %)	3 (30 %)	[0,108; 2,098]	[0,059; 2,568]	[-0,471;
Nein (%)	18 (86 %)	7 (70 %)	0,3317	0,3317	0,157] 0,3317
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CCDZ173X2201 Sicherheitspopulation	Behandlungsarm		Leniolisib vs. Placebo		
	Leniolisib	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	21	10	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE					
n (%)	21 (100 %)	10 (100 %)	0,71	0,67	-0,06
Ja (%)	3 (14 %)	2 (20 %)	[0,099; 5,132]	[0,062; 7,176]	[-0,392;
Nein (%)	18 (86 %)	8 (80 %)	0,7510	0,7510	0,278] 0,7510
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

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

Es liegt eine bewertungsrelevante RCT-Studie CCDZ173X2201 vor.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren

¹⁹ unbesetzt

Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-105: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Für Orphan Drugs ist gemäß Anlage II.1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA (Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgabe für technische Standards) eine Darstellung von Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig (Abschnitt 3.1). Auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen wird daher innerhalb dieses Dossiers verzichtet.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-106 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-106: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad

mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-107: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-108: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-110 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-111: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.).** Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-112 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-115 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.***

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.***

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Nutzenbewertung von Leniolisib zur Behandlung des APDS bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg liegt die Studie CCDZ173X2201 vor; diese besteht aus Teil I (Phase II-Studie) und Teil II (Phase III-Studie). Im vorliegenden Dossier wird die höhergradige Evidenz des randomisierten Teils der Phase III-Studie dargestellt, die vergleichende Daten enthält. Bei dem im Dossier dargestellten Teil II der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, dreifach verblindete, multinationale und multizentrische Studie, die der Evidenzstufe Ib laut VerFO des G-BA entspricht.

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer umfassenden Analyse aller patientenrelevanten Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Das Verzerrungspotenzial war auf Studienebene sowie auf Endpunktebene für alle Endpunkte niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide und patientenrelevant. Signifikante Daten belegen die Aussagesicherheit der Studie CCDZ173X2201.

Die Studie CCDZ173X2201 (Teil II) stellt hinsichtlich der Studiendauer der RCT-Phase von 12 Wochen vor dem Hintergrund der fehlenden alternativen, zugelassenen Behandlungsoptionen eine adäquate Beobachtungszeit im vorliegenden Anwendungsgebiet

dar, auch um die Patienten im Kontrollarm nicht zu lange Placebo auszusetzen. Auch liegen keine maßgeblichen Einflussfaktoren vor, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Die Studie CCDZ173X2201 ist also aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, sowie der Studiendauer geeignet, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Leniolisib zu beurteilen. Im Hinblick auf die Evidenzstufe, die Studienqualität und die Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Leniolisib eine hohe Validität und Aussagekraft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

APDS ist eine seltene, schwere und angeborene Störung der Immunität (Inborn Error of Immunity, IEI) [14; 28; 41-43], bei der verschiedene Immunzellen (vor allem T- und B-Zellen) ihre Funktion nicht angemessen erfüllen und somit Infektionen mit Viren und Bakterien bei APDS-Erkrankten nicht ausreichend kontrollieren können. Die progressive, kumulative und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung geht mit wiederkehrenden sinopulmonalen Infektionen, Lymphoproliferation (Lymphadenopathie, Spleno- und/oder Hepatomegalie), Immundysregulation, autoimmun/autoinflammatorischen Komplikationen und einem

erhöhten Risiko für die Entwicklung von Endorganschäden (wie Bronchiektasie und Hörverlust) sowie hämatopoetischer Tumorprädisposition und der Entwicklung maligner Lymphome einher [9-11; 14; 38; 44; 45].

Es stehen für die Behandlung von APDS in Deutschland weder krankheitsspezifische Medikamente zur Verfügung noch gibt es einen standardisierten Behandlungsplan [13; 46]. Der derzeitige therapeutische Ansatz bei APDS umfasst somit lediglich eine symptomorientierte und überwiegend supportive Behandlung mittels antimikrobieller Therapie und Prophylaxe, IRT und Immunsuppressiva sowie verschiedene nicht-pharmakologische Interventionen wie z. B. Tonsillektomien, die nicht direkt an der Ursache ansetzen [14; 38; 47; 48]. Diese verschaffen den APDS-Patienten zwar eine vorübergehende Linderung, sie behandeln jedoch nur einzelne Symptome und können irreversible Schäden durch Krankheitsmanifestationen von APDS nicht verhindern. Zudem sind sie häufig mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden [9; 13; 41; 49]. Ferner ist zu bedenken, dass es den Einsatz von Antibiotika zu reduzieren gilt, um der Ausbildung antimikrobieller Resistenzen und einer Dysbiose entgegenzuwirken [35]. Neben den symptomorientierten Therapieoptionen kann bei schwerwiegend betroffenen APDS-Patienten auch eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) in Erwägung gezogen werden, welche jedoch mit Mortalitäts- und Morbiditätsrisiken verbunden ist [9; 13; 37; 38; 50].

Leniolisib ist ein spezifischer Enzyminhibitor, der selektiv das Enzym PI3K δ hemmt und verbessert als erste kausale Behandlungsoption die eingeschränkte Immunkompetenz bei APDS-Patienten gezielt. Somit reduziert Leniolisib unmittelbar die Krankheits- bzw. Symptomlast, wodurch einem erheblichen ungedeckten Behandlungsbedarf entgegengewirkt wird [7]. Im Gegensatz zu den derzeit bestehenden symptomorientierten Therapieoptionen bietet Leniolisib die Möglichkeit durch Präzisionsmedizin die zugrundeliegende Pathophysiologie von APDS zu behandeln [51; 52]. Demnach setzt das Wirkprinzip von Leniolisib direkt bei der Krankheitsursache an, indem es die genetisch bedingte Überaktivierung des Enzyms PI3K δ wieder auf ein normales Niveau zurückführt. Eine Behandlung mit Leniolisib wird in der National Institute for Health and Care Excellence (NICE)-Leitlinie für APDS-Patienten ab 12 Jahren empfohlen [53].

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

Weiterhin senkt Leniolisib systemische inflammatorische Komponenten und bedingt einen Anstieg des Anteils der naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen mit einhergehender klinisch relevanter Verringerung des IgM-Spiegels auf ein Normalniveau. Dies verbessert die Funktion des Immunsystems und somit die Fähigkeit zur Infektabwehr, die sich in reduzierten Infektionsraten widerspiegelt. So zeigten die Ergebnisse der OLE CCDZ173X2201E1 nach Behandlung mit Leniolisib für die Patienten, die zuvor Placebo erhielten, dass eine klinisch

relevante Verringerung der Infektionen vorlag. Diese korrelierte mit einer Reduktion des IRT-Einsatzes sowie des Antibiotikaeinsatzes.

Zudem weist Leniolisib gleichzeitig ein günstiges Sicherheitsprofil auf.

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-118: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg mit APDS	Mindestens beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

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

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

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

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Pharming Technologies B.V. 2026. Fachinformation Joenja® - Stand: Mai 2026.
2. Europäisches Parlament 2000. VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=EN>.

3. 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>.
4. European Medicines Agency (EMA) 2026. Orphan Maintenance Assessment Report: Leniolisib.
5. Bundesministerium der Justiz (BMJ) 1988. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/_35a.html.
6. 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., ... & Burkhart, C. 2017. Effective "activated PI3K δ syndrome"-targeted therapy with the PI3K δ inhibitor leniolisib. *Blood*, 130, 2307–16.
7. 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., ... & 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.
8. Rao, V. K., Kulm, E., Šedivá, A., Plebani, A., Schuetz, C., Shcherbina, A., Dalm, V. A., Trizzino, A., Zharankova, Y., Webster, S., Orpia, A., Körholz, J., Lougaris, V., Rodina, Y., Radford, K., Bradt, J., Relan, A., Holland, S. M., Lenardo, M. J. & Uzel, G. 2024. Interim analysis: Open-label extension study of leniolisib for patients with APDS. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 153, 265–74.e9.
9. 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., ... & Kracker, S. 2016. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: A cohort study. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 138, 210–8.e9.
10. 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., ... & 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.
11. Jamee, M., Moniri, S., Zaki-Dizaji, M., Olbrich, P., Yazdani, R., Jadidi-Niaragh, F., Aghamahdi, F., Abolhassani, H., Condliffe, 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.
12. Carpiert, J.-M. & Lucas, C. L. 2018. Epstein-Barr Virus Susceptibility in Activated PI3K δ Syndrome (APDS) Immunodeficiency. *Frontiers in immunology*, 8, 2005–.
 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., ... & 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. *Front Immunol*, 9.
 14. 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., ... & Ehl, S. 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.
 15. Durandy, A. & Kracker, S. 2020. Increased activation of PI3 kinase- δ predisposes to B-cell lymphoma. *Blood*, 135, 638–43.
 16. Habermann, T. M. & Steensma, D. P. 2000. Lymphadenopathy. *Mayo Clinic Proceedings*, 75, 723–32.
 17. Cantin, L., Bankier, A. A. & Eisenberg, R. L. 2009. Bronchiectasis. *AJR Am J Roentgenol*, 193, W158–71.
 18. Condliffe, A. M. & Chandra, A. 2018. Respiratory Manifestations of the Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome. *Front Immunol*, 9.
 19. 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.
 20. Pharming Technologies B.V. 2023. Interim Clinical Study Report CCDZ173X2201E1.
 21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ruxolitinib.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fedratinib (Myelofibrose).
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eliglustat.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B).
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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., ... & Nejentsev, S. 2013. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*, 342, 866–71.
29. van Gent, R., van Tilburg, C. M., Nibbelke, E. E., Otto, S. A., Gaiser, J. F., Janssens-Korpela, P. L., Sanders, E. A., Borghans, J. A., Wulffraat, N. M. & Bierings, M. B. 2009. Refined characterization and reference values of the pediatric T-and B-cell compartments. *Clinical immunology*, 133, 95–107.
30. 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.
31. Crank, M. C., Grossman, J. K., Moir, S., Pittaluga, S., Buckner, C. M., Kardava, L., Agharahimi, 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.

32. 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.
33. Rivalta, B., Amodio, D., Milito, 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. *Frontiers in pediatrics*, 9, 703853.
34. Dati, F., Schumann, G., Thomas, L., Aguzzi, F., Baudner, S., Bienvenu, J., Blaabjerg, O., Blirup-Jensen, S., Carlström, A., Petersen, P. H., Johnson, A. M., Milford-Ward, A., Ritchie, R. F., Svendsen, P. J. & Whicher, J. 1996. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP Reference Material (CRM 470). International Federation of Clinical Chemistry. Community Bureau of Reference of the Commission of the European Communities. College of American Pathologists. *European journal of clinical chemistry and clinical biochemistry : journal of the Forum of European Clinical Chemistry Societies*, 34, 517–20.
35. 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.
36. Whalen, J., Chandra, A., Kracker, S., Ehl, S., Seidel, M. G., Gulas, I., Dron, L., Velummailum, R., Nagamuthu, C., Liu, S., Tutein Nolthenius, J. & Maccari, M. E. 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. *Clin Exp Immunol*, 219.
37. Coulter, T. I. & Cant, A. J. 2018. The Treatment of Activated PI3K δ Syndrome. *Front Immunol*, 9, 2043.
38. 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*.
39. 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.

40. Förster-Waldl, E. B., Jürgen; Boztug, Kaan; Hötzenecker, Wolfram; Scheinecker, Clemens; Schroll, Andrea; Göschl, Lisa; Sediva, Anna; Seidel, Markus; Stradner, Martin; Wolf, Hermann 2025. Expert Statement. Management of primary immunodeficiencies (PIDs) and activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome (APDS) in clinical practice.
41. Vanselow, S., Wahn, V. & Schuetz, C. 2023. Activated PI3K δ syndrome - reviewing challenges in diagnosis and treatment. *Front Immunol*, 14, 1208567.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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. *Immunol Med*, 46, 153–7.
47. International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI) 2020. APDS – Activated PI3K Delta syndrome.
48. International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI) 2022. Targeted Therapies for PIDs.
49. Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) 2025. Leitlinie: Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts. Stand: 14.07.2025.
50. Mayerhoff, L., Lehne, M., Hickstein, L., Salimullah, T., Prieur, S., Thomas, S. K. & Zhang, J. 2019. Cost associated with hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective claims data analysis in Germany. *Journal of comparative effectiveness research*, 8, 121–31.

51. 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., Grauman, S. L., Huang, L. H., Lee, A., Bogunovic, D., Milner, J. D. & Izar, B. 2025. Scalable generation and functional classification of genetic variants in inborn errors of immunity to accelerate clinical diagnosis and treatment. *Cell*, 188, 4861–79.e27.
52. Berglund, L. J. 2023. Modulating the PI3K Signalling Pathway in Activated PI3K Delta Syndrome: a Clinical Perspective. *J Clin Immunol*, 44, 34.
53. 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>.
54. BioTelemetry Research 2017. Imaging Review Charter for MRI/CT Data.
55. Buty, M., Xu, Z., Wu, A., Gao, M., Nelson, C., Papadakis, G. Z., Teomete, U., Celik, H., Turkbey, B., Choyke, P., Mollura, D. J., Bagci, U. & Folio, L. R. 2017. Quantitative Image Quality Comparison of Reduced- and Standard-Dose Dual-Energy Multiphase Chest, Abdomen, and Pelvis CT. *Tomography* [Online], 3.
56. Nagayama, Y., Oda, S., Nakaura, T., Tsuji, A., Urata, J., Furusawa, M., Utsunomiya, D., Funama, Y., Kidoh, M. & Yamashita, Y. 2018. Radiation Dose Reduction at Pediatric CT: Use of Low Tube Voltage and Iterative Reconstruction. *RadioGraphics*, 38, 1421–40.
57. Kuo, W., Kemner-van de Corput, M. P., Perez-Rovira, A., de Bruijne, M., Fajac, I., Tiddens, H. A. & van Straten, M. 2016. Multicentre chest computed tomography standardisation in children and adolescents with cystic fibrosis: the way forward. *The European respiratory journal*, 47, 1706–17.
58. Fretheim, B. 1952. The So-called Middle Lobe Syndrome. *Thorax*, 7, 156 – 8.
59. Maccari, M. E., Kracker, S., Chandra, A., Ehl, S., Seidel, M. G., Nolthenius, J. T., Clark, L. J., Page, J., Griffiths, A. & Whalen, J. 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. *Clin Immunol*, 283, 110632.
60. Moratti, M., Rivalta, B., Cardoni, A., Santilli, V., Attardi, E., Manno, E. C., Ciudino, R., Di Cesare, S., Cifaldi, C., Mengoli, C., Muratore, E., Naviglio, S., Selva, P., Ferrari, S., Di Matteo, G., Broccoli, A., Cotugno, N., Amodio, D., Masetti, R., ... & Conti, F. 2026. Lymphoproliferation in inborn errors of immunity: From challenging diagnosis to histologic revision. *Journal of Human Immunity*, 2, e20250174.
61. Büsch, K., Memmott, H. L., McLaughlin, H. M., Upton, J. E. M. & Harrington, A. 2025. Genetic Etiologies and Outcomes in Malignancy and Mortality in Activated

- Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome: A Systematic Review. *Adv Ther*, 42, 752–71.
62. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) 2014. Annex 1 Questions from the Company and Answers from MHRA, Ref: 695/CDZ173, on 11 August 2014.
63. Michalovich, D. & Nejentsev, S. 2018. Activated PI3 Kinase Delta Syndrome: From Genetics to Therapy. *Frontiers in Immunology*, 9.
64. 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.
65. Cheson, B. D., Byrd, J. C., Rai, K. R., Kay, N. E., O'Brien, S. M., Flinn, I. W., Wiestner, A. & Kipps, T. J. 2012. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30, 2820–2.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-079. Leniolisib zur Behandlung des aktivierten PI3K δ -Syndroms (APDS) bei jugendlichen und erwachsenen Patienten.
67. Upton, J. E. M., Williams, K. W., Cant, A., Santos, A., Bana, E. C. 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.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet).
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Momelotinib (Myelofibrose).
70. Sharma, D., Ben Yakov, G., Kapuria, D., Viana Rodriguez, G., Gewirtz, M., Haddad, J., Kleiner, D. E., Koh, C., Bergerson, J. R. E., Freeman, A. F. & Heller, T. 2022. Tip of the iceberg: A comprehensive review of liver disease in Inborn errors of immunity. *Hepatology*, 76.
71. Eurofins BioPharma Product Testing 2022. Bioanalytical Data Report.
72. 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., Agharahimi, A., Hussey, A. A., Folio, L. R., Olivier, K. N., ... & 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.
73. 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. *J Exp Med*, 211, 2537–47.
74. 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.
75. Thouenon, R., Moreno-Corona, N., Poggi, L., Durandy, A. & Kracker, S. 2021. Activated PI3Kinase Delta Syndrome—A Multifaceted Disease. *Frontiers in Pediatrics*, 9.
76. Pharming Healthcare, I. 2021. All about APDS [Online]. Verfügbar unter: <https://allaboutapds.com/about-apds/> [Zugriff am 01.11.2021].
77. 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 (Fc μ R) related to autoimmunity. *Autoimmunity*, 57, 2323563.
78. Wang, Y., Su, C., Ji, C. & Xiao, J. 2024. CD5L associates with IgM via the J chain. *Nature Communications*, 15, 8397.
79. 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.
80. Lucuab-Fegurgur, D. L. & Gupta, S. 2019. Comprehensive clinical and immunological features of 62 adult patients with selective primary IgM deficiency. *Am J Clin Exp Immunol*, 8, 55–67.
81. Pharming Technologies B.V. 2023. Responses to 2nd D180 list of outstanding issues – Clinical (Major objection: Clinical Efficacy). JOENJA. International non-proprietary name: Leniolisib. Film-coated tablet 70 mg - Procedure No. EMEA/H/C/005927 - Stand: 15. Dezember 2023.
82. 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., ... & Chalmers, James D. 2017. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal*, 50, 1700629.

83. 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.
84. Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., López-Guillermo, A., Khamashta, M. A. & Bosch, X. 2014. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet*, 383, 1503–16.
85. 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.
86. Llor, C. & Bjerrum, L. 2014. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf*, 5, 229–41.
87. 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.
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. *Clin Exp Immunol*, 183, 221–9.
89. 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.
90. Guo, Y., Tian, X., Wang, X. & Xiao, Z. 2018. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol*, 9, 1299.
91. Misbah, S. A. & Chapel, H. M. 1993. Adverse Effects of Intravenous Immunoglobulin. *Drug Safety*, 9, 254–62.
92. Bonilla, F. A. 2008. Intravenous immunoglobulin: Adverse reactions and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122, 1238–9.
93. Jolles, S., Orange, J. S., Gardulf, A., Stein, M. R., Shapiro, R., Borte, M. & Berger, M. 2015. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol*, 179, 146–60.
94. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Letemovir, vom: 15. Mai 2018.
95. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung), Dossierbewertung A18-28, vom: 27.07.2018.

96. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs Lumacaftor/Ivacaftor von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Lumacaftor/Ivacaftor, vom: 15. März 2016.
97. Food and Drug Administration (FDA) - Center for Drug Evaluation and Research 2017. Memorandum of Meeting Minutes, Type C Meeting, IND 124045.
98. European Medicines Agency (EMA) 2022. Opinion of the Paediatric Committee on the acceptance of a modification of an agreed Paediatric Investigation Plan EMEA-002989-PIP01-21-M01. 2022.
99. Menzel, A., Samouda, H., Dohet, F., Loap, S., Ellulu, M. S. & Bohn, T. 2021. Common and Novel Markers for Measuring Inflammation and Oxidative Stress Ex Vivo in Research and Clinical Practice—Which to Use Regarding Disease Outcomes? *Antioxidants*, 10, 414.
100. Castro, C. & Gourley, M. 2010. Diagnostic testing and interpretation of tests for autoimmunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125, S238–S47.
101. Yılmaz, B., Köklü, S., Yüksel, O. & Arslan, S. 2014. Serum beta 2-microglobulin as a biomarker in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 20, 10916–20.
102. de Nooijer, A. H., Pickkers, P., Netea, M. G. & Kox, M. 2023. Inflammatory biomarkers to predict the prognosis of acute bacterial and viral infections. *Journal of Critical Care*, 78, 154360.
103. Lucas, C. L. & Tangye, S. G. 2020. Editorial: Human Disorders of PI3K Biology. *Front Immunol*, 11, 617464.
104. Strand, V., Tundia, N., Bergman, M., Ostor, A., Durez, P., Song, I. H., Enejosa, J., Schlacher, C., Song, Y. & Fleischmann, R. 2021. Upadacitinib improves patient-reported outcomes vs placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results from SELECT-COMPARE. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60, 5583–94.
105. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. Sarilumab (Rheumatoide Arthritis), Dossierbewertung A17-39, vom: 13.11.2017.
106. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Upadacitinib (rheumatoide Arthritis), Dossierbewertung A20-08, vom: 17.06.2020
107. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. Baricitinib (Rheumatoide Arthritis), Dossierbewertung A17-14, vom: 29.06.2017
108. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Secukinumab (Psoriasis-Arthritis), Dossierbewertung A20-80, vom: 27.11.2020.
109. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belimumab, vom: 2. August 2012.
110. Strand, V., Rentz, A. M., Cifaldi, M. A., Chen, N., Roy, S. & Revicki, D. 2012. Health-related Quality of Life Outcomes of Adalimumab for Patients with Early Rheumatoid Arthritis: Results from a Randomized Multicenter Study. *The Journal of Rheumatology*, 39, 63.
 111. Lubeck, D. P. 2004. Patient-reported outcomes and their role in the assessment of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*, 22, 27–38.
 112. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Hypereosinophiles Syndrom).
 113. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib.
 114. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab.
 115. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Baricitinib.
 116. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dasabuvir.
 117. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Crizanlizumab (Prävention vasookklusiver Krisen bei Sichelzellerkrankheit).
 118. Reilly, M. C., Zbrozek, A. S. & Dukes, E. M. 1993. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*, 4, 353–65.

119. Reilly Associates Health Outcomes Research, U. A. 2004. REILLY ASSOCIATES Health Outcomes Research, Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) [Online]. http://www.reillyassociates.net/WPAI_General.html.
120. Reilly, M. C., Tanner, A. & Meltzer, E. O. 1996. Work, Classroom and Activity Impairment Instruments. *Clinical Drug Investigation*, 11, 278–88.
121. Ciconelli, R. M., Soárez, P. C., Kowalski, C. C. & Ferraz, M. B. 2006. The Brazilian Portuguese version of the Work Productivity and Activity Impairment: General Health (WPAI-GH) Questionnaire. *Sao Paulo Med J*, 124, 325–32.
122. Yaras, A., Maher, S. M., Bayliss, M. S., Lovley, A., Cappelleri, J. C. & DiBonaventura, M. D. 2018. Psychometric validation of the work productivity and activity impairment questionnaire in ulcerative colitis: results from a systematic literature review. *J Patient Rep Outcomes*, 2, 62.
123. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab.
124. Tillett, W., Lin, C.-Y., Zbrozek, A., Sprabery, A. T. & Birt, J. 2019. A Threshold of Meaning for Work Disability Improvement in Psoriatic Arthritis Measured by the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire. *Rheumatology and Therapy*, 6, 379–91.
125. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Benralizumab (neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis).
126. 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 and adherence*, 8, 323–30.
127. 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 and adherence*, 11, 1171–80.
128. 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.

129. Rao, V. K., Šedivá, A., Dalm, V., Plebani, A., Schuetz, C., Shcherbina, A., Trizzino, A., Zharankova, Y., Orpia, A., Kulm, E., Webster, S., Körholz, J., Lougaris, V., Rodina, Y., Conlon, N., Coulter, T., Bradt, J., Relan, A. & Uzel, G. 2025. A randomised, placebo-controlled, phase III trial of leniolisib in activated phosphoinositide 3-kinase delta (PI3K δ) syndrome (APDS): Adolescent and adult subgroup analysis. *Clin Immunol*, 270, 110400.
130. ClinicalTrials.gov (CTgov) 2015. Study of Efficacy of CDZ173 in Patients With APDS/PASLI. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02435173>.
131. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2014. Study to assess the safety and efficacy of CDZ173 in patients with APDS/PASLI. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003876-22/GB>.
132. Novartis Institutes for BioMedical Research 2022. Clinical Study Report (Part II). Version 2.0. An open-label, non-randomized, within-patient dose-finding study followed by a randomized, subject, investigator and sponsor-blinded placebo controlled study to assess the efficacy and safety of CDZ173 (Leniolisib) in patients with APDS/PASLI (Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome/ p110 δ -activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency).
133. Novartis Institutes for BioMedical Research 2020. Site Operations Manual for Protocol No. CCDZ173X2201.
134. Novartis Institutes for BioMedical Research 2016. Full Clinical Study Report - CCDZ173X2101 - Randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single and multiple dose study to explore the safety, tolerability, pharmacokinetics including food effect, and pharmacodynamics of orally administered CDZ173 in healthy subjects.
135. Skusa, C., Weber, M. A., Böttcher, S. & Thierfelder, K. M. 2020. Criteria-Based Imaging and Response Evaluation of Lymphoma 20 Years After Cheson: What is New? *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 192, 657–68.
136. Novartis Institutes for BioMedical Research 2020. Clinical Trial Protocol CCDZ173X2201 / NCT02435173. Version 10.0. An open-label, non-randomized, within-patient dose-finding study followed by a randomized, subject, investigator and sponsor-blinded placebo controlled study to assess the efficacy and safety of CDZ173 (Leniolisib) in patients with APDS/PASLI (Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome/ p110 δ -activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency).
137. Biostatistics & Statistical Programming / Novartis Institutes for BioMedical Research 2021. Statistical Analysis Plan (SAP). An open-label, non-randomized, within-patient dose-finding study followed by a randomized, subject, investigator and sponsor-blinded placebo controlled study to assess the efficacy and safety of CDZ173 in patients with APDS/PASLI (Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome/p110 δ -activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency).

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	23.04.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Leniolisib[Supplementary Concept] OR "Leniolisib"[tiab] OR CDZ173[tiab] OR "CDZ 173"[tiab] OR "CDZ-173"[tiab] OR "Joenja"[tiab]	46

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	23.04.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Leniolisib":ti,ab,kw OR CDZ173:ti,ab,kw OR "CDZ 173":ti,ab,kw OR "CDZ-173":ti,ab,kw OR "Joenja":ti,ab,kw	17

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	11
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum

Beispiel [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	CTgov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	23.04.2026
Suchstrategie	AREA[InterventionSearch] Leniolisib OR CDZ173 OR "CDZ 173" OR "CDZ-173" OR Joenja
Treffer	11

Studienregister	EUCTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23.04.2026
Suchstrategie	Leniolisib OR CDZ173 OR "CDZ 173" OR "CDZ-173" OR Joenja
Treffer	4

Studienregister	CTIS
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	23.04.2026
Suchstrategie	Leniolisib, CDZ173, Joenja
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine gesichteten Volltexte ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder

Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ClinicalTrials.gov					
#	ID	Titel	Jahr	URL	Kriterium
1	NCT02435173	An Open-label, Non-randomized, Within-patient Dose-finding Study Followed by a Randomized, Subject, Investigator and Sponsor Blinded Placebo Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of CDZ173 (Leniolisib) in Patients With APDS/PASLI (Activated Phosphoinositide 3-kinase Delta Syndrome/ p110δ-activating Mutation Causing Senescent T Cells, Lymphadenopathy and Immunodeficiency)	2015	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02435173	eingeschlossen
2	NCT02859727	An Open-label, Non-randomized Extension Study to Evaluate the Long Term Safety, Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics of CDZ173 in Patients With APDS/PASLI (Activated Phosphoinositide 3-kinase Delta Syndrome/p110δ-activating Mutation Causing Senescent T Cells, Lymphadenopathy and Immunodeficiency)	2016	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02859727	A5 - Studiendesign
3	NCT02775916	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of CDZ173 in Patients With Primary Sjögren's Syndrome	2016	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02775916	A1 - Patientenpopulation
4	NCT05693129	An Open-label, Single Arm Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Leniolisib in Pediatric Patients (Aged 1 to 6 Years) With APDS (Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome) Followed by an Open-label Long-term Extension	2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05693129	A5 - Studiendesign
5	NCT05438407	An Open-label, Single Arm Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Leniolisib in Pediatric Patients Aged 4 to 11 Years With Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome Followed by an Open-label Long-term Extension	2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05438407	A5 - Studiendesign
6	NCT06249997	An Open-Label, Non-Randomized Study to Assess the Safety and Efficacy of Leniolisib in Japanese Patients With Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome	2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06249997	A5 - Studiendesign

ClinicalTrials.gov					
#	ID	Titel	Jahr	URL	Kriterium
		(APDS) Followed By An Open-Label Long-Term Extension			
7	NCT06694363	New Biomarker-based Strategy to Screen and Monitor for Activated Phosphoinositide 3-kinase δ Syndrome	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06694363	A5 - Studiendesign
8	NCT06549114	A Study to Assess Safety and Tolerability, and Explore Efficacy of Leniolisib for Immune Dysregulation in Primary Immunodeficiency Disorders	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06549114	A1 - Patientenpopulation
9	NCT07031115	Linperlisib in Acquired Pure Red Cell Aplasia: a Single-arm, Cphase II Prospective Clinical Study	2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07031115	A1 - Patientenpopulation
10	NCT06990529	An Open-label, Single-arm Extension Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Leniolisib for Immune Dysregulation in Primary Immunodeficiency Disorders	2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06990529	A1 - Patientenpopulation
11	NCT06897358	A Study to Assess Safety and Tolerability, and Explore Efficacy of Leniolisib for Immune Dysregulation in Common Variable Immunodeficiency (CVID)	2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06897358	A1 - Patientenpopulation

EUCTR					
#	ID	Titel	Jahr	URL	Kriterium
1	2014-003876-22	An open-label, non-randomized, within-patient dose-finding study followed by a randomized, subject, investigator and sponsor-blinded placebo controlled study to assess the efficacy and safety of CD	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003876-22	eingeschlossen
2	2014-004616-12	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and preliminary efficacy of CDZ173 in patients with primary Sjögren's syndrome	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004616-12	A1 - Patientenpopulation
3	2016-000468-41	An open-label, non-randomized extension study to evaluate the long term safety, tolerability, efficacy and pharmacokinetics of CDZ173 (leniolisib) in patients with APDS/PASLI (Activated phosphoinos	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000468-41	A5 - Studiendesign
4	2022-001624-14	An Open-Label, Single Arm Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Leniolisib in Pediatric Patients (Aged 4 to 11 Years) With APDS (Activated Phosphoinositide 3-Kina	2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001624-14	A5 - Studiendesign

CTIS					
#	ID	Titel	Jahr	URL	Kriterium
1	2024-515489-15-00	An Open-Label, Single Arm Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Leniolisib in Pediatric Patients (Aged 4 to 11 Years) With APDS (Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome) Followed by an Open-Label Long-Term Extension	2023	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515489-15-00?lang=en	A5 - Studiendesign
2	2022-502180-38-00	An Open-label, Single Arm Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Leniolisib in Pediatric Patients (Aged 1 to 6 Years) with APDS (Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome) Followed by an Open-label Long-term Extension	2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502180-38-00?lang=en	A5 - Studiendesign
3	2023-508880-61-00	A six-way relative bioavailability study comparing 10, 30, 40 and 50 mg leniolisib film coated tablets and 30 mg film coated granules with 70 mg film coated tablet in healthy volunteers	2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508880-61-00?lang=en	A1 - Patientenpopulation
4	2023-508519-22-00	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	2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508519-22-00?lang=en	A5 - Studiendesign
5	2023-507134-25-00	An open-label cocktail drug-drug interaction (DDI) clinical study to assess the effect of multiple oral dosing with leniolisib on the pharmacokinetics (PK) of caffeine, midazolam, rosuvastatin, furosemide, and metformin in healthy subjects	2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507134-25-00?lang=en	A1 - Patientenpopulation
6	2024-517725-93-00	A study to assess safety and tolerability, and explore efficacy of leniolisib for immune dysregulation in common variable immunodeficiency	2025	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-517725-93-00?lang=en	A1 - Patientenpopulation
7	2025-522444-40-00	An open-label, single-arm extension study to evaluate the long-term safety, tolerability, and efficacy of leniolisib for immune dysregulation in patients with primary immunodeficiency	2026	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2025-522444-40-00?lang=en	A5 - Studiendesign

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-119 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-119 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CCDZ173X2201 (Teil II)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Phase III-Studie CCDZ173X2201 (Teil II): Primäres Ziel – Vergleich von Leniolisib (70 mg BID) gegenüber Placebo • Bewertung der Wirksamkeit von Leniolisib bei Patienten mit APDS/PASLI-assoziiierter genetischer PI3K-Delta-Mutation bzgl. Lymphadenopathie und Normalisierung des Immunphänotyps Sekundäre Ziele – Vergleich von Leniolisib (70 mg BID) gegenüber Placebo • Bewertung der Wirkung von Leniolisib auf die Lymphadenopathie (Nicht-Index Läsionen und Milz) • Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von Leniolisib bei APDS/PASLI-Patienten • Auswirkungen auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) bei APDS/PASLI-Patienten • Bewertung der Wirksamkeit von Leniolisib durch die Gesamtbeurteilung des Arztes (PGA) und die Gesamtbeurteilung der Patienten (PtGA) • Bewertung von Biomarkern systemischer Entzündungskomponenten der Krankheit • Auswirkung auf den Behandlungserfolg bei einzelnen Patienten • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Leniolisib bei APDS/PASLI-Patienten Explorativ – Vergleich von Leniolisib (70 mg BID) gegenüber Placebo • Bewertung der Wirkung der Behandlung auf die körperliche Aktivität • Bewertung der Auswirkungen auf die Lymphadenopathie (Leber) • Bewertung der Wirkung von Leniolisib auf B- und T-Zellen sowie ihre Funktion • Schätzung der Häufigkeit von Infektionen und Verringerung des Antibiotikaeinsatzes • Erforschung alternativer Biomarker, die zusätzliche Maße für die Wirksamkeit und die Medikamentenexposition von Leniolisib liefern könnten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation						
Methoden								
3	Studiendesign							
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie CCDZ173X2201 (Teil II) war eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, dreifach verblindete Phase III-Studie im Parallelgruppendesign (Randomized Controlled Trial, RCT). Diese Studie bestand aus einer RCT-Phase über 12 Wochen und einer sich anschließenden Langzeitextensionsstudie. Die gesamte Studiendauer betrug bis zu 112 Tage für Patienten, die nur an der RCT-Phase teilnahmen; dies beinhaltete eine Screening-Phase (Tag -50 bis -2), eine 12-wöchige Behandlungsphase und eine anschließende 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Patienten, welche nach Abschluss der RCT-Phase in die Langzeitextensionsstudie übergingen benötigten keine zusätzliche Nachbeobachtungs-Untersuchung der Sicherheit. Die Patienten wurden in einem 2 : 1-Verhältnis randomisiert dem Leniolisib- oder Placebo-Arm zugewiesen. Der letzte Studienbesuch erfolgte am 16. August 2021.						
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Der Einschluss von Patienten begann unter Protokollversion 1 von Februar 2015. Im Folgenden findet sich eine kurze Zusammenfassung der einzelnen Protokolländerungen. Zusammenfassung relevanter Protokolländerungen der Studie CCDZ173X220 <table><tr><th>Protokoll (Datum)</th><th>Relevante Änderungen</th></tr><tr><td>Version 1 (Feb 2015)</td><td> - Berücksichtigung der Rückmeldungen des National Institute of Allergy and Infectious Diseases (IRB, NIH, USA), der FDA und der MHRA in Bezug auf das Studienprotokoll - Änderung der Ein-/Ausschlusskriterien, um Unstimmigkeiten zu beseitigen. - Ergänzung weiterer klarstellender Informationen in anderen Abschnitten des Protokolls und Hinzufügen einer Empfehlung, dass ein Apotheker die Begleitmedikation der Patienten anhand der Liste eingeschränkter/verbotener Medikamente überprüfen soll. - Aufnahme der Sicherheitsüberwachung der Schilddrüsenfunktion unter Berücksichtigung der präklinischen Befunde in das Clinical Chemistry Safety Laboratory Panel - Hinzufügen der Forderung nach Verhütung für einen Menstruationszyklus oder einen Spermienzyklus nach der letzten Dosis, gemäß MHRA-Richtlinien, zu den Ausschlusskriterien </td></tr><tr><td>Version 2 (März 2015)</td><td> - Bereitstellen der aktualisierten Informationen zu Sicherheitsbefunden, die in einer laufenden 39-wöchigen toxikologischen Studie beobachtet wurden, und zu den damit verbundenen zusätzlichen </td></tr></table>	Protokoll (Datum)	Relevante Änderungen	Version 1 (Feb 2015)	- Berücksichtigung der Rückmeldungen des National Institute of Allergy and Infectious Diseases (IRB, NIH, USA), der FDA und der MHRA in Bezug auf das Studienprotokoll - Änderung der Ein-/Ausschlusskriterien, um Unstimmigkeiten zu beseitigen. - Ergänzung weiterer klarstellender Informationen in anderen Abschnitten des Protokolls und Hinzufügen einer Empfehlung, dass ein Apotheker die Begleitmedikation der Patienten anhand der Liste eingeschränkter/verbotener Medikamente überprüfen soll. - Aufnahme der Sicherheitsüberwachung der Schilddrüsenfunktion unter Berücksichtigung der präklinischen Befunde in das Clinical Chemistry Safety Laboratory Panel - Hinzufügen der Forderung nach Verhütung für einen Menstruationszyklus oder einen Spermienzyklus nach der letzten Dosis, gemäß MHRA-Richtlinien, zu den Ausschlusskriterien	Version 2 (März 2015)	Bereitstellen der aktualisierten Informationen zu Sicherheitsbefunden, die in einer laufenden 39-wöchigen toxikologischen Studie beobachtet wurden, und zu den damit verbundenen zusätzlichen
Protokoll (Datum)	Relevante Änderungen							
Version 1 (Feb 2015)	- Berücksichtigung der Rückmeldungen des National Institute of Allergy and Infectious Diseases (IRB, NIH, USA), der FDA und der MHRA in Bezug auf das Studienprotokoll - Änderung der Ein-/Ausschlusskriterien, um Unstimmigkeiten zu beseitigen. - Ergänzung weiterer klarstellender Informationen in anderen Abschnitten des Protokolls und Hinzufügen einer Empfehlung, dass ein Apotheker die Begleitmedikation der Patienten anhand der Liste eingeschränkter/verbotener Medikamente überprüfen soll. - Aufnahme der Sicherheitsüberwachung der Schilddrüsenfunktion unter Berücksichtigung der präklinischen Befunde in das Clinical Chemistry Safety Laboratory Panel - Hinzufügen der Forderung nach Verhütung für einen Menstruationszyklus oder einen Spermienzyklus nach der letzten Dosis, gemäß MHRA-Richtlinien, zu den Ausschlusskriterien							
Version 2 (März 2015)	Bereitstellen der aktualisierten Informationen zu Sicherheitsbefunden, die in einer laufenden 39-wöchigen toxikologischen Studie beobachtet wurden, und zu den damit verbundenen zusätzlichen							

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
			Sicherheitsmaßnahmen, die in Bezug auf das potenzielle Risiko von Infektionen und Magen-Darm-Infektionen stehen. - Klarstellung in Bezug auf die laufende Überprüfung der Patientendaten bezüglich der Sicherheitsüberprüfung bei den Dosiseskaltationsbesuchen für jeden Patienten. - Der Risiko-Nutzen-Abschnitt wurde aktualisiert für UE, die bei einer hohen Dosis beobachtet werden.
		Version 3 (Juni 2015)	Verwendung der neuen 70 mg-Leniolisib-Kapsel für die 70 mg-Dosis anstelle von 7 Kapseln mit je 10 mg Leniolisib.
		Version 4 (Sept 2015)	Überarbeitung der Anforderungen an die Empfängnisverhütung in Einklang mit den „Empfehlungen in Bezug auf Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests in klinischen Studien“, die von der European Heads of Medicine Agencies (HMA) im September 2014 veröffentlicht wurden.
		Version 5 (Dez 2015)	- Überarbeitung der Einschränkungen der gleichzeitigen Medikamenteneinnahme nach dem Ergebnis einer vorläufigen Datenüberprüfung einer Arzneimittel-Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie (CCDZ173X2102) - Die Beobachtungen stammen sowohl aus der laufenden 26-wöchigen Studie zur Toxizität in Ratten als auch aus einer 10-wöchigen Jugendstudie an Ratten, in der festgestellt wurde, dass es minimale und reversible Auswirkungen auf die Hoden gab.
		Version 6 (April 2016)	- Einführung einer Sicherheitsmaßnahme, die auf Informationen aus einem anderen PI3K-δ-Hemmer beruht. Novartis schlug vor, eine Co-Medikation mit immunsuppressiven Medikamenten auszuschließen und eine Auswaschphase für solche Medikamente vor der Aufnahme in diese Studie zu verlangen. - Das Mindestalter für die Aufnahme in die Studie wurde von 16 auf 12 Jahre revidiert.
		Version 7 (Juli 2017)	- Anpassung des Designs, der Endpunkte und der Biomarker der Studie Teil II auf der Grundlage der Ergebnisse aus der Studie Teil I - Der Verlängerungszeitraum der Studie Teil II wurde ausgeschlossen, da eine separate Verlängerungsstudie CCDZ173X2201E1 mit dem Ziel eingerichtet wurde, Patienten aus Teil I und II zu übertragen und ihnen eine kontinuierliche Behandlung zu ermöglichen. - Änderung der Verhütungsanforderungen, um hormonelle Kontrazeptiva einzubeziehen, basierend auf den Ergebnissen einer DDI-Studie mit einem monophasischen oralen hormonellen Kontrazeptivum (CCDZ173X2104).
		Version 8 (Feb 2019)	- Änderung der Zulassungskriterien, um die Einbeziehung von APDS-Patienten mit schwererem Krankheitsphänotyp zu ermöglichen, die oft keine stabile Immunglobulinsatzbehandlung erhielten, sondern je nach tatsächlichem Bedarf unterschiedliche Dosen erhielten. - Leichte Änderung der Zulassungskriterien für Blutdruck und Pulsfrequenz (restriktiver) und der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
			Kriterien für QT, die durch die Formel von Fridericia (QTcF) korrigiert und nach Altersgruppen (12 bis 15 Jahre vs. 16 bis 75 Jahre) differenziert wurden. Darüber hinaus wurde der Abschnitt zu unzulässigen Medikamenten aktualisiert, um eine Behandlung mit einer höheren Dosis von Kortikosteroiden als Notfallmedikation zu ermöglichen.
		Version 9 (Juni 2020)	Änderungen der Studiendurchführung im Falle einer Epidemie oder Pandemie, die Studienbesuche vor Ort einschränkten oder verhinderten (z. B. COVID-19-Pandemie). Das Protokoll wurde angepasst, um alternative Methoden der kontinuierlichen Versorgung sowie die Fernerfassung von Wirksamkeitseindpunkten, soweit möglich, zu einzurichten.
		Version 10 (Okt 2020)	- Ziel dieser Änderung war es, Fragen und Anmerkungen der Gesundheitsbehörde in Deutschland zu beantworten. Der Abschnitt Risiken und Nutzen wurde erweitert, um das spezifische Nutzen-Risiko-Profil von Jugendlichen (12 bis 15 Jahre) aufzuzeigen. - Darüber hinaus wurde gemäß den internen Novartis-Richtlinien ein COVID-19-Test vor der Aufnahme in die Studie aufgenommen.
4	Probanden / Patienten		
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Es wurden Patienten eingeschlossen, die eine dokumentierte APDS/PASLI-assoziierte genetische PI3K-Delta-Mutation aufwiesen. Patienten mit Mutationen in <i>PIK3CD</i> oder <i>PIK3RI</i> konnten eingeschlossen werden. Haupteinschlusskriterien Alter: 12 bis 75 Jahre (einschließlich) Geschlecht: Männliche und weibliche Patienten - Patienten mit nodaler und/oder extranodaler Lymphoproliferation und klinischen Befunden und Manifestationen, die mit APDS/PASLI kompatibel sind, wie z. B. wiederholte oto-sino-pulmonale Infektionen und/oder Organfunktionsstörungen (z. B. Lunge, Leber). Nodale Läsion: Patienten mit mindestens einer messbaren nodalen Läsion auf einem CT- oder MRT-Scan Vitalparameter: Beim Screening wurden die Vitalparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck und Pulsfrequenz) in sitzender Position beurteilt, nachdem der Patient mindestens drei Minuten lang geruht hatte. Die Vitalzeichen im Sitzen sollten in den folgenden Bereichen liegen: Systolischer Blutdruck, 90 – 139 mm Hg, Diastolischer Blutdruck, 50 – 89 mm Hg, Pulsfrequenz, 50 – 100 bpm; bis zu 110 bpm bei Jugendlichen Körpergewicht: Minimum 45 kg	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Hauptausschlusskriterien <i>Medikation</i> Frühere oder gleichzeitige Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten wie: - Verwendung eines mTOR-Inhibitors (z. B. Sirolimus (Rapamycin), Everolimus) oder eines PI3K-δ-Inhibitors (selektive oder nicht-selektive PI3K-Inhibitoren) innerhalb von 6 Wochen vor der ersten Verabreichung der Behandlung innerhalb der Studie. Eine kurzfristige Anwendung für insgesamt 5 Tage war erlaubt, jedoch nur bis zu 1 Monat vor der Aufnahme in die Studie. - B-Zell-Depleter (z. B. Rituximab) innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation; Wenn Patienten zuvor mit einem B-Zell-Depleter behandelt worden waren, mussten sich die absoluten B-Lymphozytenzahlen im Blut wieder normalisiert haben. - Belimumab oder Cyclophosphamid innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Verabreichung von Studienmedikamenten. - Cyclosporin A, Mycophenolat, 6-Mercaptopurin, Azathioprin oder Methotrexat innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation. - Glukokortikoide über 25 mg täglich (Prednison oder Äquivalent) innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation. - Andere immunsuppressive Medikamente, deren Wirkung zu Beginn der Einnahme der Studienmedikation noch anhalten würde. Aktuelle Einnahme von Medikamenten: wenn bekannt ist, dass diese starke Inhibitoren oder moderate oder starke Induktoren des Isoenzym CYP3A sind, wenn die Behandlung vor Beginn der Studienbehandlung nicht abgebrochen oder auf ein anderes Medikament umgestellt werden kann. Aktuelle Einnahme von Medikamenten: Medikamente, die durch das Isoenzym CYP1A2 metabolisiert werden und einen engen therapeutischen Index aufweisen (Arzneimittel, deren Expositions-Reaktion darauf hindeutet, dass ein Anstieg ihrer Expositions-niveaus durch die gleichzeitige Anwendung wirksamer Inhibitoren zu ernsthaften Sicherheitsbedenken führen kann (z. B. Torsades de Pointes)) Lebendimpfstoffe: Verabreichung von Lebendimpfstoffen (einschließlich attenuierter Lebendimpfstoffe) ab 6 Wochen vor Studieneintritt, während der Studie und bis zu 7 Tage nach der letzten Dosis von Leniolisib. Schwangerschaft und Stillzeit: Schwangere oder stillende Frauen, bei denen die Schwangerschaft als der Zustand einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Frau nach der Empfängnis und bis zum Schwangerschaftsabbruch definiert ist, bestätigt durch einen positiven hCG-Labortest. 6. Gebärfähige Frauen: Frauen im gebärfähigen Alter, definiert als alle Frauen, die physiologisch in der Lage sind, schwanger zu werden, es sei denn, sie verwendeten hochwirksame Verhütungsmethoden während der Einnahme der Studienmedikation und für 2 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es handelt sich um eine multizentrische Studie, die in 10 Zentren in 9 Ländern durchgeführt wurde (Belarus, Deutschland, Irland, Italien, Niederlande, Russland, Tschechien, Vereinigte Staaten von Amerika, Vereinigtes Königreich), in denen jeweils mindestens ein Patient eingeschlossen wurde. Untersuchungsleiter: V. Koneti Rao, MD (NIH, National Institutes of Health, Bethesda, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Leniolisib Für die 12-wöchige RCT-Phase der Studie wurden die Patienten randomisiert im Verhältnis 2 : 1 auf den Behandlungs- und den Placebo-Arm aufgeteilt. Das Prüfpräparat Leniolisib (70 mg) und entsprechende Placebokapseln wurden 12 Wochen lang oral BID eingenommen. Die Patienten wurden angewiesen, die Kapseln täglich morgens und abends zur ungefähr gleichen Zeit einzunehmen. Trat im Verlauf der Behandlung Erbrechen auf, durften die Patienten vor der nächsten Einnahme keine weitere Dosis einnehmen. Die morgendlichen Dosen an Tag 1, Tag 29, 57 und 85 wurden direkt vor Ort verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Ko-primärer Endpunkt: • Veränderung der log10-transformierten Summe der Produkte der Durchmesser (SPD) der Indexläsionen (nach der Cheson-Methodik aus der MRT/CT-Bildgebung) an Tag 85 gegenüber Baseline • Veränderung des Anteils der naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen an Tag 1, 29, 57 und 85 gegenüber Baseline Sekundäre Endpunkte: • MRT/CT-Bildgebung – z. B. 3D-Volumen der Index- und messbaren Nicht-Index-Läsionen (ausgewählt nach der Cheson-Methodik) sowie 3D-Volumen und zweidimensionale Größe der Milz • PK-Parameter von Leniolisib-Einzeldosis (einschließlich, aber nicht beschränkt auf C_{max} und AUC) und Durchgangsbewertungen nach Mehrfachdosis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
		• Fragebögen: SF-36 (Short Form-36) und WPAI-CIQ (Work Productivity Activity Impairment plus Classroom Impairment Questionnaire) • Visuelle analoge Skalen für PGA und PtGA • C-reaktives Protein (CRP), Laktatdehydrogenase (LDH) Für Teil II zusätzlich: B2-Mikroglobulin, Ferritin, Fibrinogen und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) • Narrative • Alle Sicherheitsparameter, einschließlich UE, körperliche Untersuchungen, Vitalzeichen, EKG, Sicherheitslabor (Hämatologie, Blutchemie, Urinanalyse) Alle sekundären Endpunkte wurden erhoben zu Baseline, Tag 29, 57 und 85.				
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<table><tr><th>Änderung</th><th>Begründung</th></tr><tr><td>Eine T-Zell-Proliferationsanalyse ist in diesem klinischen Studienbericht nicht enthalten.</td><td>Die Proben wurden nicht rechtzeitig für die Erstellung dieses klinischen Studienberichts analysiert. Ein Bericht hierfür wird separat erstellt.</td></tr></table>	Änderung	Begründung	Eine T-Zell-Proliferationsanalyse ist in diesem klinischen Studienbericht nicht enthalten.	Die Proben wurden nicht rechtzeitig für die Erstellung dieses klinischen Studienberichts analysiert. Ein Bericht hierfür wird separat erstellt.
Änderung	Begründung					
Eine T-Zell-Proliferationsanalyse ist in diesem klinischen Studienbericht nicht enthalten.	Die Proben wurden nicht rechtzeitig für die Erstellung dieses klinischen Studienberichts analysiert. Ein Bericht hierfür wird separat erstellt.					
7	Fallzahl					
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der Stichprobenumfang (20 Patienten in der Leniolisib- und 10 Patienten in der Placebogruppe, insgesamt 30 Patienten) wurde hauptsächlich durch die Analyse eines der beiden primären Endpunkte bestimmt, nämlich der Veränderung des log10-transformierten SPD der Indexläsionen gegenüber dem Baseline-Wert. Zur Schätzung der Variabilität der Veränderung der log10-transformierten SPD der Indexläsionen gegenüber Baseline wurden die Daten von 43 Patienten aus der unkontrollierten Everolimus-Studie CRAD001N2201 (Mantelzell-Lymphom) herangezogen. Unter der Annahme einer vergleichbaren Variabilität in dieser Patientenpopulation (Standardabweichung von 0,2 auf der log10-Skala) hätte dieser Teil der Studie mit 30 Patienten eine Aussagekraft von 80 %, um einen statistisch signifikanten p-Wert zu ermitteln, der den Unterschied in der Veränderung gegenüber Baseline in der log10-transformierten SPD zwischen der aktiven und der Placebogruppe vergleicht. Es wurde ein 5 %-Typ I-Fehler in einem zweiseitigen Zweistichproben-t-Test verwendet unter der Annahme einer echten Differenz von -0,225. Auf der ursprünglichen Skala entsprach dies einem Rückgang von etwa 40 %. Die beobachtete Standardabweichung war etwas geringer (0,14) bei den sechs Patienten aus Teil I dieser Studie. Geht man von einer Standardabweichung von 0,14 aus, so hätte dieser Teil der Studie mit 30 Patienten eine Aussagekraft von 97 %, um einen statistisch signifikanten p-Wert zu ermitteln.				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Unter der Annahme, dass 10 % der Patienten von der Analyse des anderen ko-primären Endpunktes, der Veränderung des Prozentsatzes der naiven B-Zellen im Verhältnis zu den gesamten B-Zellen gegenüber Baseline, ausgeschlossen wurden, weil der Prozentsatz der naiven B-Zellen zu Beginn der Studie nicht reduziert war, wurde davon ausgegangen, dass 27 Patienten Daten für die Analyse liefern würden. Unter der Annahme eines Anstiegs von 25 Prozentpunkten und einer vergleichbaren Variabilität wie in Teil I für die Veränderung des Anteils naiver B-Zellen gegenüber Baseline zu Woche 12 (Standardabweichung von 14) hätte dieser Teil der Studie mit 27 Patienten eine Aussagekraft von 98 %, um einen statistisch signifikanten p-Wert auf dem 5 %-Niveau nachzuweisen. Unter den oben genannten Annahmen ist die Aussagekraft, um eine statistische Signifikanz in beiden Endpunkten zu erreichen, mindestens 78 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interims-/Futilitätsanalyse erfolgte für diese Phase III-Studie nicht. Es gibt einen Interims-CSR des ersten Teils der Studie (Phase II-Studie) vom 13. September 2017 und ein dazugehöriges CSR-Amendment (vom 3. Oktober 2018). Der aktuell vorliegende CSR (CCDZ173X2201) behandelt Teil II der Studie, das Datum seiner Finalisierung ist der 3. Februar 2022. Für Patienten, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrechen, erfolgt so bald wie möglich nach Absetzen der Behandlung ein Studienbesuch. Patienten können die Studienbehandlung jederzeit freiwillig abbrechen. Der Prüfarzt sollte die Studienbehandlung für einen bestimmten Patienten abbrechen, wenn eine Fortsetzung dem Wohlbefinden des Patienten abträglich wäre. Die Studienbehandlung muss unter folgenden Umständen abgebrochen werden: • Patient widerruft Einverständnis • Schwangerschaft • Der Patient erleidet ein arzneimittelbedingtes schwerwiegendes UE • Durchfall von CTCAE Grad 2 oder höher an drei aufeinanderfolgenden Tagen • Durchfall von CTCAE Grad 3 oder höher • Durchfall oder Bauchschmerzen mit begleitendem Fieber im Zusammenhang mit einer Magen-Darm-Infektion • Hautausschlag Grad 4 Die folgenden Abweichungen vom vorgeschriebenen Dosierungsschema für die Studienbehandlung: • Mehr als 10 vergessene Dosen in Teil I der Studie und mehr als 28 vergessene Dosen der Studienbehandlung in Teil II (kumulativ). Das Absetzen der Studienmedikation liegt unter folgenden Umständen im Ermessen des Prüfarztes: • Jede Protokollabweichung oder jedes UE, das zu einem erheblichen Risiko für die Sicherheit der Patienten führt • Verwendung verbotener Begleitmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem 2 : 1-Verhältnis einem 70 mg BID Leniolisib- oder Placebo-Arm zugeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde gemäß Protokoll weder nach Alter, Geschlecht noch nach genetischer Diagnose stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es wurde eine Randomisierungsliste unter Verwendung eines validierten Systems erstellt, welches die Randomisierungszuordnung von Behandlungsarmen zu Randomisierungszahlen im angegebenen Verhältnis automatisiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Registrierung der Patienten erfolgte während des Screening-Besuchs. Die Patienten wurden nur randomisiert, sofern alle Baseline-Untersuchungen abgeschlossen waren und durch den Prüfarzt sichergestellt wurde, dass alle o. g. Kriterien für die Teilnahme an der Studie erfüllt waren. Das Randomisierungsschema für Patienten wurde von einem Mitglied der Novartis Integrated Information Sciences Randomization Group überprüft und genehmigt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Patienten waren verblindet Die Studie beinhaltet eine dreifach verblindete RCT-Phase. Das Aufheben der Verblindung sollte lediglich im Falle eines Patienten-Notfalls oder nach Beenden der Studie erfolgen. In dieser Studie wurde die Verblindung nicht vorzeitig aufgehoben. b) Das gesamte Studienpersonal war verblindet Das gesamte Studienpersonal, war für die gesamte Dauer der RCT-Phase verblindet gegenüber der Behandlung. Beide Prüfpräparate waren identisch in ihren Verpackungen, Etiketten, Verabreichungszeitplänen, ihrem Aussehen und Geruch. c) Endpunkterheber waren verblindet mit Ausnahme eines unabhängigen Datenüberwachungsausschuss Die Datenanalysten blieben hinsichtlich der Identität der Studienbehandlungen verblindet. Ein unabhängiger Datenüberwachungsausschuss (DMC) bewertete die unverblindeten Daten zu Sicherheitszwecken. Die Randomisierungsdaten wurden bis zum Zeitpunkt der Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war zugänglich, mit den folgenden Ausnahmen: DMC-Mitglieder, unverblindete Apotheker oder bevollmächtigte Vertreter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation													
		am Studienstandort, unverblindete Monitore (sofern eingesetzt) und der PK-Bioanalytiker.													
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verpackung, Etikettierung, Verabreichungsschema, Aussehen und Geruch der Behandlungen waren identisch.													
12	Statistische Methoden														
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert: Safety: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation (Leniolisib oder Placebo) erhalten haben. PK: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation (Leniolisib oder Placebo) erhalten haben, mit mindestens einer validen PK-Konzentrationsmessung und keiner Protokollabweichung mit relevanten Auswirkungen auf die PK-Daten PD: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation (Leniolisib oder Placebo) erhalten haben und bei denen keine Abweichungen mit relevanten Auswirkungen auf die PD-Daten festgestellt wurden. Zur Untersuchung der Wirksamkeit wurde die folgende Behandlungsgruppe gemäß Randomisierung im Vergleich zu Placebo herangezogen: - Leniolisib: 70 mg BID über 12 Wochen Übersicht statistischer Analysen für die primären und die sekundären Endpunkte: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th><th>Statistische Methoden</th><th>Analysepopulation(en)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Lymphadenopathie</td><td>Primäranalyse</td><td></td></tr> <tr> <td> - Veränderung des log10-transformierten SPD gegenüber Baseline (Analyse der Kovarianz an Tag 85; ANCOVA) </td><td>PD (> 0 Läsionen bei Baseline)</td></tr> <tr> <td>Ergänzende Analysen</td><td></td></tr> <tr> <td></td><td> - Veränderung der Summe der Quadratwurzel aus den </td><td>PD</td></tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Statistische Methoden	Analysepopulation(en)	Lymphadenopathie	Primäranalyse		Veränderung des log10-transformierten SPD gegenüber Baseline (Analyse der Kovarianz an Tag 85; ANCOVA)	PD (> 0 Läsionen bei Baseline)	Ergänzende Analysen			Veränderung der Summe der Quadratwurzel aus den	PD
Endpunkt	Statistische Methoden	Analysepopulation(en)													
Lymphadenopathie	Primäranalyse														
	Veränderung des log10-transformierten SPD gegenüber Baseline (Analyse der Kovarianz an Tag 85; ANCOVA)	PD (> 0 Läsionen bei Baseline)													
	Ergänzende Analysen														
	Veränderung der Summe der Quadratwurzel aus den	PD													

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
			Produkten der Durchmesser (Analyse der Kovarianz an Tag 85; ANCOVA)	
		Immunfunktion	Primäranalyse	
			Veränderung der naiven B-Zellen von Baseline (Analyse der Kovarianz bei Tag 85; ANCOVA)	PD (< 48 % naive B-Zellen zu Baseline)
			Sensitivitätsanalyse	
			Veränderung der naiven B-Zellen von Baseline (MMRM zu den Zeitpunkten Tag 29, Tag 57 und Tag 85)	PD (< 48 % naive B-Zellen zu Baseline)
			Ergänzende Analysen	
			Veränderung der naiven B-Zellen von Baseline (Analyse der Kovarianz an Tag 85; ANCOVA)	PD
		Klinischer Gesamtnutzen	Sekundäre Analyse	
			SF-36/WPAI-CIQ/PGA/PtGA: Veränderung von Baseline in jeweiligem Endpunkt (Analyse der Kovarianz an Tag 85; ANCOVA)	PD
			Sensitivitätsanalyse	
			Veränderung von Baseline in jeweiligem Endpunkt (MMRM zu den Zeitpunkten Tag 29, Tag 57 und Tag 85)	PD
		Lymphadenopathie	Sekundäre Analyse	
			3D-Volumenindex Läsionen/zweidimensional Größe der Milz: Veränderung von BL in jeweiligen log10-transformierten Endpunkt (Analyse der Kovarianz an Tag 85; ANCOVA)	PD
		ANCOVA: Analyse der Kovarianz (Analysis of Covariance); PD: Pharmakodynamik (Pharmacodynamics); SPD: Summe der Produkte der Durchmesser (Sum of Product of Diameters)		
		Primäranalyse In allen Analysen wurde die Einnahme von Glukokortikoiden zu Baseline sowie die Information über die Behandlung mit Immunglobulin G (IgG) als kategorische Kovariate (Ja/Nein) in die Studie aufgenommen. Der Baseline-Wert wurde in allen Analysen definiert als das arithmetische Mittel des Ausgangswertes und des Wertes an Tag 1, sofern beide vorlagen. Wenn entweder der Ausgangswert oder der Wert für Tag 1 fehlte, wurde der vorhandene Wert verwendet. Das Ende der Behandlung wurde definiert als Tag 85 bei Patienten, die den 12-wöchigen Behandlungszeitraum		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		abgeschlossen haben; oder als der Tag des Therapieabbruchs für Patienten, die die Behandlung vor Tag 85 vorzeitig abbrachen. <i>Variablen</i> Die Indexläsionen wurden aus messbaren nodalen und extranodalen Läsionen nach der Cheson-Methode ausgewählt[19]. Maximal sechs der größten dominanten Läsionen sollten zu Studienbeginn ausgewählt und dokumentiert und am Ende der Behandlung erneut untersucht werden. Der Prozentsatz der naiven B-Zellen wurde zu Beginn der Behandlung (Baseline) ermittelt, an Tag 1, Tag 29, Tag 57 und Tag 85 sowie beim Studienbesuch zum Therapieabbruch bei Patienten, die die Behandlung vor Tag 85 vorzeitig abbrachen. Die ko-primären Variablen zur Bewertung der Wirksamkeit in dieser Studie sind die Veränderung gegenüber Baseline in der log10-transformierten Summe der Produkte der Durchmesser (SPD) der Indexläsionen und die Veränderung des prozentualen Anteils naiver B-Zellen an der Gesamtzahl der B-Zellen im Vergleich zu Baseline. <i>Deskriptive Analysen</i> Die SPD der Indexläsionen wurde log10-transformiert, und die Veränderung der log10-transformierten SPD gegenüber Baseline zum Ende der Behandlung wurde für Patienten, die Messdaten für jeweils beide Zeitpunkte haben, berechnet. Ein zweiter Endpunkt wurde als Summe der Quadratwurzel der Produkte der Durchmesser und der Veränderung gegenüber Baseline abgeleitet. Die Veränderung des Anteils der naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen an Tag 29, Tag 57 und Tag 85 sowie am Ende der Behandlung wurden für die Patienten berechnet, bei denen der Baseline-Wert und anderen entsprechenden Messzeitpunkte vorlagen. Deskriptive zusammenfassende Statistiken und individuelle Patientenprofile wurden nach Altersgruppen, Behandlung und Zeitpunkt erstellt. <i>Statistisches Modell, Annahmen und Hypothesen</i> Es wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt, um die Veränderung der log10-transformierten SPD gegenüber Baseline zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu vergleichen, wobei die Behandlung als fester Effekt und der log10-transformierte Baseline-SPD als Kovariate diente. Der Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde zweiseitig, mit einem Typ I-Fehler von 5 % durchgeführt. Patienten mit null Läsionen bei Studienbeginn wurden von der Analyse ausgeschlossen. Eine unterstützende Analyse wurde anhand eines Kovarianzanalyse-Modells mit der Behandlung als festem Effekt und der Baseline der Summe der Quadratwurzel der PD als Kovariate durchgeführt, um die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Summe der Quadratwurzel aus den Produkten der Durchmesser zwischen den Behandlungsgruppen zu vergleichen. In diese unterstützende Analyse wurden alle Patienten einbezogen, unabhängig von der Anzahl ihrer Läsionen bei Studienbeginn. Es wurde eine weitere Kovarianzanalyse durchgeführt, um die Veränderung der naiven B-Zellen von Baseline zum Ende der Behandlung zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu vergleichen, bereinigt um die Häufigkeit naiver B-Zellen zu Baseline. Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen erfolgte zweiseitig, mit einem Typ I-Fehler von 5 %. Nur Patienten mit einem verminderten Prozentsatz an naiven B-Zellen zu Baseline (definiert als weniger als 48 %[29]) wurden in die Analyse einbezogen. Als Sensitivitätsanalyse wurde die Veränderung der naiven B-Zellen gegenüber Baseline mit Hilfe eines MMRM analysiert, mit Behandlung, Zeit, Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Baseline und Interaktion zwischen Baseline und Zeit als feste Effekte. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angepasst, um Korrelationen zwischen den Messungen am selben Patienten zu bereinigen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert nach 12 Behandlungswochen wird mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % bewertet. Nur Patienten mit einem reduzierten Prozentsatz naiver B-Zellen zu Beginn der Behandlung wurden in die Analyse einbezogen. Für Patienten, die den Behandlungszeitraum abgeschlossen haben, wurden in dieser Analyse mit wiederholten Messungen alle Messungen während des Behandlungszeitraums einbezogen (Baseline, Tag 29, Tag 57 und Tag 85). Es wurde eine unterstützende Kovarianzanalyse durchgeführt, um die Veränderung der naiven B-Zellen am Ende der Behandlung zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu vergleichen, bereinigt um die Baseline-Häufigkeit naiver B-Zellen. Der Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde zweiseitig, mit einem Typ I-Fehler von 5 % durchgeführt. Alle Patienten in der PD-Analysegruppe wurden in diese Analyse einbezogen. <i>Sekundäre Analysen</i> <i>Variablen</i> <i>1. Kurzform 36-Umfrage (Short form 36 Survey, SF-36)</i> Der SF-36 dient in dieser Studie zur Bewertung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit der Patienten. Der SF-36 ist ein weit verbreitetes Instrument zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustands. Es handelt sich um einen 36-Punkte-Fragebogen, der sich bei der Überwachung allgemeiner und

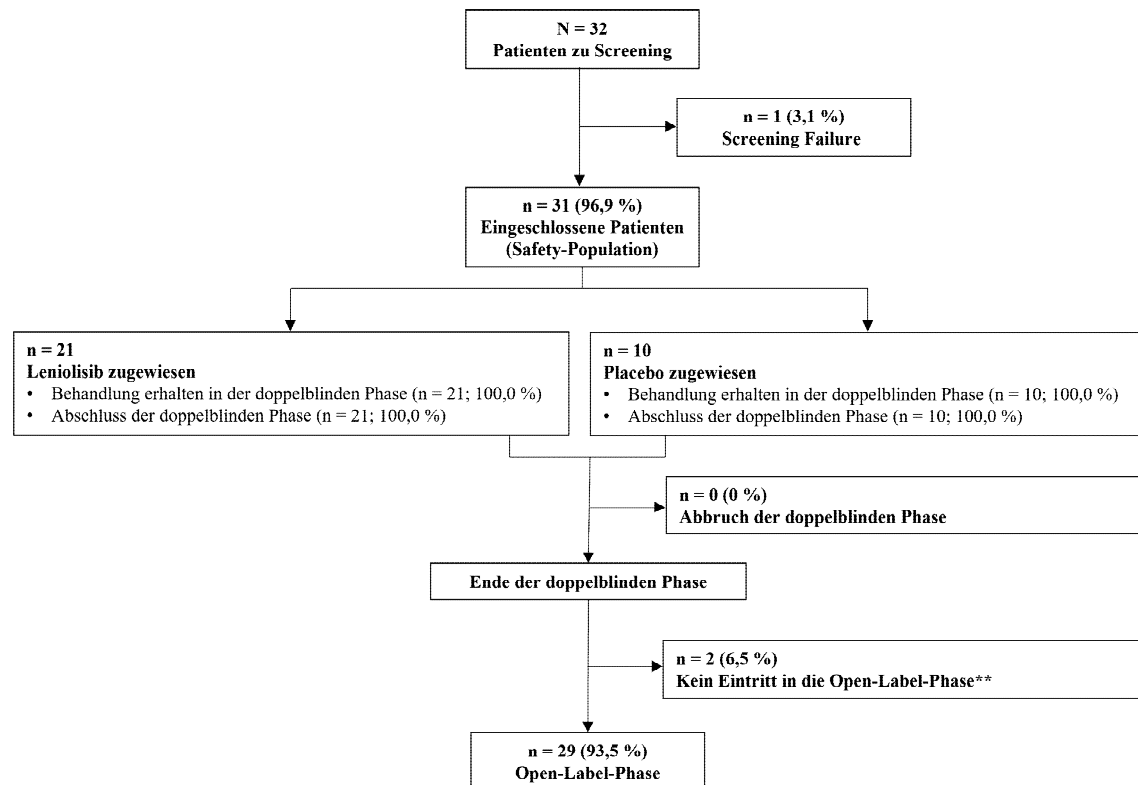
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		spezifischer Populationen als nützlich erwiesen hat, indem er die relative Belastung durch verschiedene Krankheiten, die Differenzierung des gesundheitlichen Nutzens verschiedener Behandlungen und das Screening einzelner Patienten vergleicht. Der SF-36 misst die Auswirkungen von Krankheiten auf die allgemeine Lebensqualität und besteht aus acht Unterskalen (körperliche Funktion, Schmerzen, allgemeine und psychische Gesundheit, Vitalität, soziale Funktion, körperliche und emotionale Gesundheit), die aggregiert werden können, um einen Gesamtscore für die körperliche Komponente und einen zusammenfassenden Wert für die psychische Komponente abzuleiten. <i>2. Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI) plus Beeinträchtigung im Klassenzimmer (CIQ) Fragebogen</i> Der WPAI misst das Ausmaß der verpassten Arbeitszeit (Absentismus), die Beeinträchtigung während der Arbeit (Präsentismus), die Gesamtarbeitsbeeinträchtigung (Absentismus und Präsentismus zusammengekommen) und die Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten), die auf APDS/PASLI zurückzuführen sind. Da auch jüngere Patienten (ab 12 Jahren) in die Studie aufgenommen wurden, wurde die WPAI-CIQ-Version des Fragebogens für alle Patienten verwendet, da auch die Schulanwesenheit/-abwesenheit und/oder die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten in der Schule erfasst werden, die auf APDS/PASLI zurückzuführen sind. <i>3. Patient's Global assessment (PtGA) Fragebogen</i> Der Fragebogen zur Gesamtbeurteilung der Patienten fragt die Patienten nach ihrem Wohlbefinden im Zusammenhang mit APDS anhand einer 100 mm langen visuellen Analogskala (VAS), die von „sehr schlecht“ (0) bis „sehr gut“ (100) reicht. <i>4. Physician's Global assessment (PGA) Fragebogen</i> Im Fragebogen zur Gesamtbeurteilung durch den Arzt bewertet der Prüfer die Krankheitsaktivität seines Patienten anhand einer 100-mm-VAS, die von „keine Krankheitsaktivität“ (0) bis „maximale Krankheitsaktivität“ (100) reicht. Um die Objektivität zu erhöhen, darf der Arzt die globale Bewertung des Patienten nicht kennen, wenn er seine eigene Bewertung für diesen Patienten vornimmt. <i>5. Bildgebende Daten</i> Die MRT/CT-Bilder werden mit VirtualScopics analysiert, wie in der Charta zur Bildgebung beschrieben. Die folgenden quantitativen und qualitativen Messungen werden zusammengefasst:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Summe der Produkte der Durchmesser der Indexläsionen und prozentuale Veränderung der Summe der Produkte der Durchmesser im Vergleich zu Baseline • 3D-Volumen der Index- und messbaren Nicht-Index-Läsionen • Vorhandensein von neu auftretenden Läsionen • Lebertvolumen und zweidimensionale Größe • Milzvolumen und zweidimensionale Größe • Qualitative Bewertung von Splenomegalie und Hepatomegalie <i>Deskriptive Analysen</i> Die Veränderung gegenüber Baseline der zusammengefassten Scores des SF-36 und WPAI-CIQ sowie der visuellen Analogskala für PGA und PtGA wurden berechnet. Außerdem wurden zusammenfassende Statistiken nach Altersgruppe, Behandlung und Besuch vorgelegt. Es wurden Mittelwerts (SD)-Profile und individuelle Profildigramme nach Altersgruppe und Behandlung erstellt. Für die Veränderung folgender Messgrößen gegenüber Baseline wurden zusammenfassende Statistiken nach Altersgruppe, Behandlung und Besuch erstellt: • hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) • Laktatdehydrogenase (LDH) • β2-Mikroglobulin • Ferritin • Fibrinogen • Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) Eine Behandlung mit Glukokortikoiden (z. B. Prednisolon) kann sich auf diese Parameter auswirken; Produkt, Dosis und Zeitpunkt einer solchen Behandlung wurden daher erfasst. Das 3D-Volumen der Indexläsionen wurde log10-transformiert und die Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens zum Ende der Behandlung wurde für Patienten berechnet, für die zu beiden Zeitpunkten eine jeweilige Messung erfolgte. Individuelle Profildigramme und zusammenfassende Statistiken wurden nach Altersgruppe und Behandlung bereitgestellt. <i>Statistisches Modell, Annahmen und Hypothesen</i> Eine Kovarianzanalyse wurde für die SF-36- und WPAI-CIQ-Werte sowie für die Werte der visuellen Analogskala für PGA und PtGA durchgeführt, um die Veränderung gegenüber Baseline am Ende der Behandlung zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu vergleichen, mit der Behandlung als festem Effekt und dem Baseline-Wert als Kovariate. Der Vergleich zwischen den beiden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsgruppen wurde zweiseitig, mit einem Typ I-Fehler von 5 % durchgeführt. Die Veränderung gegenüber Baseline wurde ebenfalls anhand eines MMRM analysiert, mit Behandlung, Zeit, Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Baseline und Interaktion zwischen Baseline und Zeit als feste Effekte. Bei Patienten, die den Behandlungszeitraum abschlossen, umfasste diese Analyse mit wiederholten Messungen alle Messungen im Behandlungszeitraum (Baseline, Tag 29, Tag 57 und Tag 85). Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix angepasst, um die Korrelationen zwischen den Messungen bei demselben Patienten zu bereinigen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Veränderung gegenüber Baseline nach 12 Wochen Behandlung wird auf zweiseitigem 5 %-Signifikanzniveau bewertet. Eine Kovarianzanalyse wurde für das 3D-Volumen der Index- und messbaren Nicht-Index-Läsionen sowie das 3D-Volumen und die zweidimensionale Größe der Milz durchgeführt, um die Veränderung des log10-transformierten Wertes gegenüber Baseline zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu vergleichen, mit der Behandlung als festem Effekt und dem Baseline-Wert als Kovariate. Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen erfolgt zweiseitig, mit einem Typ I-Fehler von 5 %. <i>Umgang mit fehlenden Werten/Zensierung/Diskontinuität</i> In die schlussfolgernden Analysen der Lymphadenopathie wurden nur Patienten einbezogen, bei denen die Lymphadenopathie zu Beginn und am Ende der Behandlung gemessen wurde. Patienten mit null Läsionen bei Studienbeginn wurden von der primären Analyse und der Sensitivitätsanalyse für Lymphadenopathie ausgeschlossen. In die primäre Analyse der naiven B-Zellen wurden nur Patienten einbezogen, bei denen zu Beginn und am Ende der Behandlung die Zahl der naiven B-Zellen gemessen wurde und die außerdem einen reduzierten Prozentsatz naiver B-Zellen zu Baseline aufwiesen (definiert als unter 48 %, [29]).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<i>A priori</i> geplante Subgruppen umfassten: - Alterskategorie: ≥ 18 Jahre alt und < 18 Jahre alt) - Geschlecht (männlich; weiblich)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	Insgesamt wurden 32 Patienten gescreent, von denen ein Patient ausgeschlossen wurde: a) Es wurden 31 Patienten im Verhältnis 2 : 1 randomisiert: Leniolisib 70 mg BID: 21, Placebo: 10 b) Es erhielten 31 Patienten die geplante Behandlung. c) Es wurden 26 Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: Leniolisib: 18; Placebo: 8.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden																									
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	100 % der 31 behandelten Patienten schlossen die Behandlung ab. 0 % der Patienten beendeten die Studie frühzeitig. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patienten</th><th>Placebo (N = 10) n (%)</th><th>Leniolisib (N = 21) n (%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gescreent</td><td colspan="2">32</td></tr> <tr> <td>Randomisiert</td><td colspan="2">31</td></tr> <tr> <td>Behandelt</td><td>10</td><td>21</td></tr> <tr> <td>Behandlung abgeschlossen</td><td>10</td><td>21</td></tr> <tr> <td>Studie abgeschlossen</td><td>10</td><td>21</td></tr> <tr> <td>Studie abgebrochen aufgrund von vorzeitigem Studienabbruch</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr> <td>Studie abgebrochen (nicht aufgrund von vorzeitigem Studienabbruch)</td><td>0</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	Patienten	Placebo (N = 10) n (%)	Leniolisib (N = 21) n (%)	Gescreent	32		Randomisiert	31		Behandelt	10	21	Behandlung abgeschlossen	10	21	Studie abgeschlossen	10	21	Studie abgebrochen aufgrund von vorzeitigem Studienabbruch	0	0	Studie abgebrochen (nicht aufgrund von vorzeitigem Studienabbruch)	0	0
Patienten	Placebo (N = 10) n (%)	Leniolisib (N = 21) n (%)																								
Gescreent	32																									
Randomisiert	31																									
Behandelt	10	21																								
Behandlung abgeschlossen	10	21																								
Studie abgeschlossen	10	21																								
Studie abgebrochen aufgrund von vorzeitigem Studienabbruch	0	0																								
Studie abgebrochen (nicht aufgrund von vorzeitigem Studienabbruch)	0	0																								
14	Aufnahme / Rekrutierung																									
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zum 16. August 2021 abgeschlossen. Patienten konnten anschließend in eine Erweiterungsstudie (CCDZ173X2201E1) eintreten oder durchliefen vier Wochen nach der letzten Dosis eine Sicherheitsuntersuchung. Beginn der Studie: 05. Dezember 2017 Letzter Studienbesuch: 16. August 2021																								
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Zeitpunkt, zu dem der letzte Patient seinen Studienbesuch am Ende der Studie abgeschlossen hatte.																								
a: nach CONSORT 2010.																										

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



*Von N = 32, inklusive Screening Failure-Patient

**Gründe: Ein Patient (Placebo-Arm) verstarb ca. 3,5 Monate nach der letzten Gabe der Studienmedikation an pulmonaler Hypertonie. Ein Patient (Leniolisib-Arm).

Abbildung 4-7: Patienten-Flow-Chart der Studie CCDZ173X2201.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CCDZ173X2201

Studie: CCDZ173X2201

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Novartis Institutes for BioMedical Research. Clinical Study Report (Part II) Version 1.0. An open-label, non-randomized, within-patient dose-finding study followed by a randomized, subject, investigator and sponsor-blinded placebo controlled study to assess the efficacy and safety of CDZ173 (Leniolisib) in patients with APDS/PASLI (Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome/ p110δ-activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency) [132]	CSR
Novartis Institutes for BioMedical Research. Clinical Trial Protocol CCDZ173X2201 / NCT02435173 Version 10.0. An open-label, non-randomized, within-patient dose-finding study followed by a randomized, subject, investigator and sponsor-blinded placebo controlled study to assess the efficacy and safety of CDZ173 (Leniolisib) in patients with APDS/PASLI (Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome/ p110δ-activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency). [136]	CSP
Statistical Analysis Plan (SAP). An open-label, non-randomized, within-patient dose-finding study followed by a randomized, subject, investigator and sponsor-blinded placebo controlled study to assess the efficacy and safety of CDZ173 in patients with APDS/PASLI (Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome/p110δ-activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency) [137]	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei Teil II der Studie CCDZ173X2201 handelt es sich um eine randomisierte, dreifach verblindete, placebokontrollierte, multizentrische, Phase III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet.

Patienten: Die Studie beinhaltet eine dreifach verblindete RCT-Phase. Das Aufheben der Verblindung sollte lediglich im Falle eines Patienten-Notfalls oder nach Beenden der Studie erfolgen. In dieser Studie wurde die Verblindung nicht vorzeitig aufgehoben. Die Patienten wurden in einem 2 : 1-Verhältnis randomisiert dem Leniolisib- oder Placebo-Arm zugewiesen.

Studienpersonal: Das gesamte Studienpersonal, war für die gesamte Dauer der RCT-Phase verblindet gegenüber der Behandlung. Beide Prüfpräparate waren identisch in ihren Verpackungen, Etiketten, Verabreichungszeitplänen, ihrem Aussehen und Geruch.

Datenanalysten: Die Datenanalysten blieben hinsichtlich der Identität der Studienbehandlungen verblindet. Ein unabhängiger Datenüberwachungsausschuss (DMC) bewertete die unverblindeten Daten zu Sicherheitszwecken.

Die Randomisierungsdaten wurden bis zum Zeitpunkt der Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war zugänglich, mit den folgenden Ausnahmen: DMC-Mitglieder, unverblindete Apotheker oder bevollmächtigte Vertreter am Studienstandort, unverblindete Monitore (sofern eingesetzt) und der PK-Bioanalytiker.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, dreifach verblindete, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Todesfälle****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Todesfälle wird als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Lymphoproliferation - Lymphadenopathie (SPD der Indexläsionen und 3D-Volumen der Nicht-Indexläsionen und Indexläsionen)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Lymphadenopathie (SPD der Indexläsionen und 3D-Volumen der Nicht-Indexläsionen und Indexläsionen)“ wird als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Lymphoproliferation - Splenomegalie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Splenomegalie“ wird als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Lymphoproliferation - Hepatomegalie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hepatomegalie“ wird als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Normalisierung des Immunphänotyps**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Normalisierung des Immunphänotyps“ wird als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Infektionen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Infektionen“ wird als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: PtGA & PGA (VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „PtGA & PGA (VAS)“ wird als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Inflammatorische Biomarker**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Inflammatorische Biomarker“ wird als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SF-36“ wird als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: WPAI-CIQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „WPAI-CIQ“ wird als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Prüfarzte sowie das gesamte Studienpersonal und die Datenanalysten waren für die Studienbehandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit“ wird als „niedrig“ eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

9. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Vollständige statistische Analysen

Anhang 4-G befindet sich in einem separaten Dokument.