

# 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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Leniolisib

Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2026

Version 1.0

## **Inhaltsverzeichnis**

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabellenverzeichnis .....                                                                  | 3  |
| Abkürzungsverzeichnis .....                                                                | 4  |
| Hintergrund .....                                                                          | 6  |
| 1 Fragestellung .....                                                                      | 7  |
| 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....                                        | 8  |
| 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....                                             | 8  |
| 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie .....                                         | 9  |
| 2.3 Endpunkte .....                                                                        | 13 |
| 2.3.1 Mortalität .....                                                                     | 14 |
| 2.3.2 Morbidität .....                                                                     | 14 |
| 2.3.3 Lebensqualität .....                                                                 | 22 |
| 2.3.4 Sicherheit .....                                                                     | 23 |
| 2.3.5 Erhebungszeitpunkte .....                                                            | 25 |
| 2.4 Statistische Methoden .....                                                            | 26 |
| 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....                              | 28 |
| 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie .....                                             | 29 |
| 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....                                     | 29 |
| 3.2 Mortalität .....                                                                       | 31 |
| 3.3 Morbidität .....                                                                       | 31 |
| 3.4 Lebensqualität .....                                                                   | 33 |
| 3.5 Sicherheit .....                                                                       | 34 |
| 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse .....                                             | 37 |
| 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation .....                                        | 38 |
| 4.2 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit ..... | 39 |
| 4.3 Mortalität .....                                                                       | 39 |
| 4.4 Morbidität .....                                                                       | 40 |
| 4.5 Lebensqualität .....                                                                   | 40 |
| 4.6 Sicherheit .....                                                                       | 40 |
| 5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                  | 42 |
| 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....                                                | 43 |
| Referenzen .....                                                                           | 45 |
| Anhang .....                                                                               | 47 |

## Tabellenverzeichnis

|             |                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1:  | Übersicht über die Studienbasis .....                                                                                                                                                                                                      | 8  |
| Tabelle 2:  | Charakterisierung der Studie CCDZ173X2201 .....                                                                                                                                                                                            | 9  |
| Tabelle 3:  | Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie<br>CCDZ173X2201 .....                                                                                                                                                     | 12 |
| Tabelle 4:  | Charakterisierung der Intervention in Studie CCDZ173X2201 .....                                                                                                                                                                            | 12 |
| Tabelle 5:  | Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie CCDZ173X2201 .....                                                                                                                                                                        | 13 |
| Tabelle 6:  | Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte<br>in der Studie CCDZ173X2201 .....                                                                                                                         | 25 |
| Tabelle 7:  | Verzerrungspotential der Studie CCDZ173X2201 .....                                                                                                                                                                                         | 28 |
| Tabelle 8:  | Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend<br>dargestellten Endpunkte der Studie CCDZ173X2201 .....                                                                                                    | 28 |
| Tabelle 9:  | Allgemeine Angaben; Studie CCDZ173X2201 .....                                                                                                                                                                                              | 29 |
| Tabelle 10: | Charakterisierung der Studienpopulation CCDZ173X2201 .....                                                                                                                                                                                 | 29 |
| Tabelle 11: | Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von $\geq 50\%$ in mindestens einem Studienarm<br>oder $\geq 25\%$ Unterschied zwischen den Studienarmen; Studie CCDZ173X2201 .....                                                                 | 30 |
| Tabelle 12: | Lymphadenopathie zu Tag 85; Studie CCDZ173X2201, ITT-Population (ergänzend<br>dargestellt) .....                                                                                                                                           | 32 |
| Tabelle 13: | Responderanalysen zum Endpunkt PtGA zu Tag 85; Studie CCDZ173X2201; ITT-<br>Population .....                                                                                                                                               | 32 |
| Tabelle 14: | Responderanalysen zum Endpunkt WPAI+CIQ - Aktivitätsbeeinträchtigung zu Tag 85;<br>Studie CCDZ173X2201; ITT-Population .....                                                                                                               | 33 |
| Tabelle 15: | Responderanalysen zum Endpunkt SF-36 zu Tag 85; Studie CCDZ173X2201; ITT-<br>Population .....                                                                                                                                              | 33 |
| Tabelle 16: | Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der<br>verblindeten Behandlungsphase, Studie CCDZ173X2201; Sicherheitspopulation ....                                                                                       | 34 |
| Tabelle 17: | UE mit Inzidenz $\geq 15\%$ in einem Studienarm in der Studie CCDZ173X2201;<br>Sicherheitspopulation .....                                                                                                                                 | 34 |
| Tabelle 18: | Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in<br>mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und<br>Preferred Term in der Studie CCDZ173X2201; Sicherheitspopulation ..... | 35 |
| Tabelle 19: | SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm<br>aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie<br>CCDZ173X2201; Sicherheitspopulation .....                            | 36 |
| Tabelle 20: | Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CCDZ173X2201 .....                                                                                                                                                                  | 43 |
| Tabelle 21: | Responderanalysen zum Endpunkt PGA zu Tag 85; Studie CCDZ173X2201; ITT-<br>Population .....                                                                                                                                                | 47 |
| Tabelle 22: | Normalisierung des Immunphänotyps zu Tag 85; Studie CCDZ173X2201, ITT-<br>Population .....                                                                                                                                                 | 48 |

## Abkürzungsverzeichnis

|               |                                                                                                    |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AM-NutzenV    | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                                                            |
| APDS          | Aktiviertes Phosphoinositid-3-Kinase-Delta-Syndrom                                                 |
| BSG           | Blutsenkungsgeschwindigkeit                                                                        |
| CT            | Comutertomographie                                                                                 |
| CTCAE         | Common Terminology Criteria for Adverse Events                                                     |
| CYP1A2        | Index Cytochrom P450 Familie 1, Unterfamilie A2                                                    |
| CYP3A         | Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A                                                          |
| EMA           | European Medicines Agency                                                                          |
| EPAR          | European Public Assessment Report                                                                  |
| ESID          | European Society for Immunodeficiencies                                                            |
| GBA           | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                                        |
| GH            | General Health                                                                                     |
| GKV           | Gesetzliche Krankenversicherung                                                                    |
| HR            | Hazard Ratio                                                                                       |
| hsCRP         | hochsensitives C-reaktives Protein                                                                 |
| IgG           | Immunglobulin G                                                                                    |
| IQWiG         | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                   |
| IRT           | Immunoglobulin Replacement Therapy                                                                 |
| ITT           | Intention to Treat                                                                                 |
| k. A.         | keine Angabe                                                                                       |
| KI            | Konfidenzintervall                                                                                 |
| LDH           | Laktatdehydrogenase                                                                                |
| MCS           | Mental Component Summary                                                                           |
| MedDRA        | Medical Dictionary for Regulatory Activities                                                       |
| mmHG          | Millimeter Quecksilbersäule                                                                        |
| MRT           | Magnetresonanztomographie                                                                          |
| MW            | Mittelwert                                                                                         |
| N             | Anzahl                                                                                             |
| OR            | Odds Ratio                                                                                         |
| PASLI         | p110 $\delta$ -activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency |
| PCS           | Physical Component Summary                                                                         |
| PGA           | Physician Global Assessment                                                                        |
| PI3K $\delta$ | Phosphoinositid-3-Kinase delta                                                                     |
| PIK3CD        | Phosphoinositid-3-Kinase Katalytische Untereinheit Delta                                           |
| PIK3R1        | Phosphoinositid-3-Kinase Regulatorische Untereinheit 1                                             |
| PT            | Preferred Term                                                                                     |
| PtGA          | Patient Global Assessment                                                                          |
| pU            | pharmazeutischer Unternehmer                                                                       |
| RCT           | Randomisierte kontrollierte Studie                                                                 |
| RR            | Relatives Risiko                                                                                   |
| SAP           | Statistischer Analyseplan                                                                          |
| SF-36         | Short-Form-36 Health Survey                                                                        |
| SGB           | Sozialgesetzbuch                                                                                   |

|          |                                                                                  |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------|
| SOC      | Systemorganklasse                                                                |
| SPD      | Summe der Produkte der Durchmesser                                               |
| SUE      | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                                           |
| UE       | Unerwünschtes Ereignis                                                           |
| VerfO    | Verfahrensordnung des GBA                                                        |
| WPAI+CIQ | Work Productivity Activity Impairment plus Classroom Impairment<br>Questionnaire |

## Hintergrund

Leniolisib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der GBA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den GBA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den GBA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der GBA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des GBA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Leniolisib zieht der GBA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Leniolisib in seiner Sitzung am 22. September 2026 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 01. Juli 2026 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 01. Oktober 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des GBA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der GBA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Leniolisib (Joenja®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der GBA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [11]:

Behandlung von APDS (aktiviertes Phosphoinositid-3-Kinase-Delta-Syndrom) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg.

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung 70 mg Leniolisib zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange ein Nutzen beobachtet wird oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

| Studienname<br>(Nummer)      | Studie mit<br>Dossier vom pU<br>eingereicht | Studie vom pU<br>als relevant für<br>die Ableitung<br>des Zusatz-<br>nutzens<br>erachtet | Studie relevant<br>für die Nutzen-<br>bewertung | Ausschlussgrund                                 |
|------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Studien zum Wirkstoff</b> |                                             |                                                                                          |                                                 |                                                 |
| CCDZ173X2201 <sup>1)</sup>   | Ja                                          | Ja                                                                                       | Ja                                              | -                                               |
| CCDZ173X2201E1               | Ja                                          | Ja <sup>2)</sup>                                                                         | Nein                                            | Nicht vergleichende,<br>offene Extensionsstudie |

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

<sup>2)</sup> Im Modul 4 führt der pU die Extensionsstudie nicht im Kapitel „Weitere Untersuchungen“ auf. Allerdings erachtet er die in der randomisiert kontrollierten Studie (RCT) gezeigten Effekte durch die Extensionsstudie in der „Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4“ als bestätigt an und präsentiert hierfür Auswertungen im Anhang G des Moduls 4.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Mit der zulassungsrelevanten RCT CCDZ173X2201 liegt eine vergleichende, verblindete Studie vor, in welcher die Wirksamkeit von Leniolisib gegenüber Placebo untersucht wurde (siehe Tabelle 2). Zudem präsentiert der pU Ergebnisse der Extensionsstudie CCDZ173X2201E1 im Anhang G des Moduls 4 des Nutzendossiers ohne diese Studie im Modul 4 im Kapitel „weitere Untersuchungen“ aufzubereiten. In dieser Extensionsstudie gingen Personen aus Teil I (n = 6) und Teil II (n = 29) der Studie CCDZ173X2201 über, sowie weitere Personen, die mit einem anderen Phosphoinositid-3-Kinase-delta-(PI3Kδ-)Inhibitor vorbehandelt waren (n = 2). Diese Personen erhielten für bis zu 6 Jahre eine fachinformationskonforme Dauertherapie mit Leniolisib (70 mg oral 2x täglich). In der vorliegenden Nutzenbewertung finden die Ergebnisse der Studie jedoch keine Berücksichtigung, da diese nicht vergleichend sind und die Patientenpopulation hinsichtlich der Vortherapie heterogen ist (Leniolisib, Placebo, weitere PI3Kδ-Inhibitoren). Mit der RCT CCDZ173X2201 liegt eine verblindete Studie vor, in der Leniolisib gegen Placebo verglichen wurde.

Im Kapitel 4.1 des Nutzendossiers („Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4“) referenziert der pU in einem separaten Abschnitt zudem auf eine Publikation mit einem indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator und stellt dessen Ergebnisse kurz dar. Der indirekte Vergleich bezieht sich auf die Ergebnisse der oben genannten offenen OLE-CCDZ173X2201E1-Studie, die mit Daten aus dem European-Society-for-Immunodeficiencies-(ESID-)APDS-Register verglichen werden [14].

Beim ESID-Register handelt es sich um ein internationales Register der European Society for Immunodeficiencies zur Erfassung klinischer Merkmale, genetischer Befunde und Behandlungen von Patientinnen und Patienten mit genetischen Immundefekten. Die Nachbeobachtung von Personen mit validierter Diagnose erfolgte prospektiv mit einer initial retrospektiven Datenerhebung. Für den indirekten Vergleich wurden 134 Patientinnen und Patienten aus dem APDS-Subregister als potenzielle Kontrollen sowie 40 Patientinnen und Patienten aus der offenen Leniolisib-Extensionsstudie für einen Einschluss in den indirekten Vergleich geprüft, um die Endpunkte "annualisierte Rate respiratorischer Infektionen" sowie "Serum-IgM-Spiegel" zu untersuchen. Mögliche Confounder wurden mittels Experten identifiziert. Für die einzelnen Auswertungen liegen unterschiedliche Confoundersets vor. Zur Berechnung der Propensity Scores wurde die logistische Regression herangezogen. Die Adjustierung erfolgte mittels Inverse probability of treatment weighting (ITPW).

Der pU bereitet den indirekten Vergleich im Modul 4 nicht gesondert auf, sondern präsentiert ausschließlich narrativ die Ergebnisse inklusive Effektschätzer zu den beiden untersuchten Endpunkten ("annualisierte Rate respiratorischer Infektionen" und "Serum-IgM-Spiegel") aus der referenzierten Publikation [14]. Ein Protokoll oder ein statistischer Analyseplan (SAP) für den indirekten Vergleich liegen nicht vor, sodass eine umfassende Bewertung des indirekten Vergleichs und der Datenquelle im Rahmen der Nutzenbewertung nicht erfolgen kann.

Basierend auf den vorliegenden Informationen ergeben sich folgende methodische Limitationen: Aufgrund von fehlender Nachbeobachtung und weiteren fehlenden Daten konnten von 134 nur 37 (27,6 %) der identifizierten möglichen Kontrollen in die Analyse zur annualisierten Infektionsrate eingeschlossen werden. Folglich kann ein Selektionsbias in der Gesamtschau nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin ist keine systematische Identifizierung und Auswahl von Confoundern mittels systematischer Literaturrecherche ersichtlich. Die Identifizierung wurde mittels Experten durchgeführt und kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht nachvollzogen werden. Insgesamt kann die klinische Austauschbarkeit und die statistische Positivität auf Basis der vorliegenden Informationen nicht bewertet werden. Es liegt kein naiver Vergleich vor und die statistischen Auswertungen sind mit inhärenten Limitationen verbunden.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### Zur Nutzenbewertung für Leniolisib herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Leniolisib [10]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie CCDZ173X2201 [7, 8, 9]
- Fachinformation zu Leniolisib [11]
- Publikationen zum Wirkstoff [12, 13]

## 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Leniolisib im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie CCDZ173X2201. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 bis Tabelle 4 charakterisiert.

*Tabelle 2: Charakterisierung der Studie CCDZ173X2201*

| Charakteristikum                | Beschreibung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Design und Studienablauf</b> | <p><b>Studie CCDZ173X2201 besteht aus 2 Teilen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teil I: Offene, multizentrische Phase-II-Dosis-Eskalationsstudie in der die Sicherheit, Pharmakokinetik und Auswirkungen auf die Lymphoproliferation und Immundysregulation von Leniolisib über einen Zeitraum von 12 Wochen bei Personen mit APDS untersucht wurde.</li> <li>• Teil II: Randomisierte, verblindete, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Leniolisib bei Personen mit APDS über einen Zeitraum von 12 Wochen.</li> </ul> <p>Da in Teil I der Studie Leniolisib bei jeder Person (n = 6) sequenziell von 10 mg über 30 mg auf 70 mg jeweils 4 Wochen auftitriert wurde, erfolgt die Anwendung nicht fachinformationskonform weshalb im Weiteren ausschließlich der randomisierte Teil II der Studie berücksichtigt wird. Personen aus Teil I konnten nicht an Teil II der Studie teilnehmen.</p> |

| Charakteristikum | Beschreibung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | <p>In Teil II der Studie wurden die Patientinnen und Patienten im Anschluss an die Screening-Periode (Tag -50 bis Tag -2) im Verhältnis 2:1 auf Leniolisib oder Placebo randomisiert. Nach Abschluss der 12-wöchigen Behandlungsperiode konnten die Teilnehmenden entweder in die offene Extensionsstudie (CCDZ173X2201E1) eintreten, die bis zu 6 Jahre dauern kann oder durchliefen 4 Wochen nach der letzten Dosis eine abschließende Sicherheitsuntersuchung. Im Fall eines vorzeitigen Abbruchs der Studienbehandlung erfolgt so bald wie möglich eine Visite zum vorzeitigen Behandlungsabbruch.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Population       | <p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: 12 bis 75 Jahre (einschließlich);</li> <li>• dokumentierte APDS/PASLI-assoziierte genetische PI3K-Delta-Mutation (Personen mit Mutationen in PIK3CD oder PIK3R1 konnten eingeschlossen werden);</li> <li>• nodale und/oder extranodale Lymphoproliferation und klinische Befunde und Manifestationen, die mit APDS/PASLI kompatibel sind, wie z. B. wiederholte oto-sino-pulmonale Infektionen und/oder Organfunktionsstörungen (z. B. Lunge, Leber);</li> <li>• mindestens eine messbare nodale Läsion auf einem CT- oder MRT-Scan;</li> <li>• Vitalparamater bei Screening in den folgenden Bereichen: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Systolischer Blutdruck, 90–139 mmHg,</li> <li>◦ Diastolischer Blutdruck, 50–89 mmHg,</li> <li>◦ Pulsfrequenz, 50–100 bpm, bis zu 110 bpm bei Jugendlichen;</li> </ul> </li> <li>• Körpergewicht mindestens 45 kg.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• frühere oder gleichzeitige Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten (siehe Begleitmedikationen);</li> <li>• Einnahme starker CYP3A-Inhibitoren und mäßiger oder starker CYP3A-Induktoren;</li> <li>• Einnahme von Arzneimitteln, die durch das Isoenzym CYP1A2 metabolisiert werden und enger therapeutischer Index;</li> <li>• frühere oder aktuelle EKG-Anomalien, die auf ein erhebliches Sicherheitsrisiko für die Teilnehmenden hindeuten wie z. B. klinisch relevante Herzrhythmusstörungen;</li> <li>• jeder chirurgische oder medizinische Zustand, der die Resorption, Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung von Arzneimitteln erheblich verändern könnte;</li> <li>• unbehandelte chronische oder wiederkehrende Infektionserkrankungen (mit Ausnahme derjenigen, die als charakteristisch für APDS/PASLI gelten) oder Anzeichen einer Tuberkuloseinfektion;</li> <li>• erworbene Immundefekte, einschließlich eines positiven HIV-Testergebnisses;</li> <li>• entzündliche Darmerkrankungen, Magengeschwüre, Blutungen im Magen-Darm-Trakt einschließlich rektaler Blutungen;</li> <li>• chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD);</li> <li>• Verletzungen der Bauchspeicheldrüse oder Pankreatitis;</li> <li>• positives Testergebnis für das Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder Hepatitis C;</li> <li>• Malignome in der Anamnese in einem beliebigen Organsystem (mit Ausnahme eines lokalisierten Basalzellkarzinoms der Haut);</li> <li>• Verabreichung von Lebendimpfstoffen (einschließlich attenuierter Lebendimpfstoffe) ab 6 Wochen vor Studieneintritt.</li> </ul> |

| Charakteristikum                                            | Beschreibung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b> | Gescreent gesamt: N = 32<br>Randomisiert/eingeschlossen: N = 31<br>Intervention (Leniolisib): N = 21<br>Kontrolle (Placebo): N = 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>     | <b>Studienzentren</b><br>10 Zentren in folgenden 9 Ländern gemäß Modul 4:<br>Belarus, Deutschland, Irland, Italien, Niederlande, Russland, Tschechien, Vereinigte Staaten von Amerika, Vereinigtes Königreich<br><br><b>Studienzeitraum</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erster Patient, erste Visite in Teil II: 05. Dezember 2017</li> <li>• Letzter Patient, letzte Visite in Teil II: 16. August 2021</li> <li>• Finaler Studienbericht für Teil II vom 12. September 2022</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>                     | <b>Co-primäre Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphadenopathie: Verringerung der Summe der Produkte der Durchmesser (SPD) der Indexläsionen;</li> <li>• Normalisierung des Immunphänotyps (Anteil der naiven B-Zellen).</li> </ul> <b>Sekundäre Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphadenopathie – weitere Operationalisierungen z. B. 3D-Volumen der Index- und messbaren Nicht-Index-Läsionen;</li> <li>• SF-36;</li> <li>• WPAI+CIQ (Work Productivity Activity Impairment plus Classroom Impairment Questionnaire);</li> <li>• visuelle analoge Skalen für PGA und PtGA;</li> <li>• Sicherheit;</li> <li>• Patientennarrative zum Nutzen der Behandlung;</li> <li>• inflammatorische Biomarker;</li> <li>• Pharmakokinetik;</li> <li>• Sicherheit.</li> </ul> <b>Explorative Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weitere Endpunkte zu Lymphoproliferation (Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie);</li> <li>• B-Zell- und T-Zell-Frequenzen;</li> <li>• Auswertungen zu dreiaxsigem Beschleunigungssensor;</li> <li>• Häufigkeit der Infektionen;</li> <li>• Reduktion des Antibiotikaeinsatzes.</li> </ul> |

Abkürzungen: APDS: Aktiviertes Phosphoinositid-3-Kinase-Delta-Syndrom; CT: Computertomographie; CYP1A2: Cytochrom P450 Familie 1, Unterfamilie A2; CYP3A: Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A; EKG: Elektrokardiogramm; mmHG: Millimeter Quecksilbersäule; MRT: Magnetresonanztomographie; PASLI: p110δ-activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency; PIK3CD: Phosphoinositid-3-Kinase Katalytische Untereinheit Delta; PIK3R1: Phosphoinositid-3-Kinase Regulatorische Untereinheit 1.

### Protokolländerungen

Es wurden 10 Änderungen des Originalprotokolls vom 11. November 2014 vorgenommen. Davon erfolgten 3 Amendments nach dem Einschluss der ersten Person am 05. Dezember 2017 in die Studie. Die wesentlichen Änderungen dieser 3 Amendments sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie CCDZ173X2201

| Amendment                                                                       | Wesentliche Änderungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Version 8 vom 07.02.2019<br>(Anzahl bis dahin eingeschlossener Personen: k. A.) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Streichung des Ausschlusskriteriums im Zusammenhang mit einer Immunoglobuli-Ersatzbehandlung um auch APDS-Patienten mit schwererem Krankheitsphänotyp einzuschließen;</li> <li>• Aktualisierung der Liste der verbotenen Medikationen: Erlaubnis einer höheren Dosis von Kortikosteroiden als Notfallmedikation (25 mg statt 10 mg).</li> </ul> |
| Version 9 vom 23.06.2020 und Version 10 vom 13.08.2020                          | Keine relevanten Änderungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

Abkürzungen: APDS: Aktiviertes Phosphoinositid-3-Kinase-Delta-Syndrom; k. A.: keine Angaben.

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in Studie CCDZ173X2201

| Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Kontrolle                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Leniolisib</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierung: 70 mg oral 2x täglich;</li> <li>• Einnahme im Abstand von 12 Stunden möglichst zu gleicher Tageszeit für 12 Wochen;</li> <li>• Dosisanpassungen sind nicht erlaubt.</li> </ul> <p>Dosisunterbrechungen waren erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zur Einnahme starker CYP3A-Inhibitoren und/oder TI-CYP1A2-Substrate;</li> <li>• aufgrund von Tolerabilitäts- oder Sicherheitsaspekten (maximal 14 Tage, unabhängig ob konsekutiv);</li> <li>• bei Grad 2 &amp; 3 Hautausschlag: Unterbrechung bis zum Abklingen bzw. bis zur Abheilung.</li> </ul> <p>Abbruch der Studienmedikation bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchfall CTCAE-Grad 2 oder höher an 3 aufeinanderfolgenden Tagen;</li> <li>• Durchfall CTCAE-Grad 3 oder höher;</li> <li>• Durchfall oder Bauchschmerzen in Verbindung mit Fieber (Magen-Darm-Infektion);</li> <li>• Hautausschlag Grad 4;</li> <li>• insgesamt &gt; 28 verpasste Dosen;</li> <li>• arzneimittelassoziertem SUE.</li> </ul> | <b>Placebo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wie bei Intervention, ohne den aktiven Wirkstoff</li> </ul> |
| <b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebendimpfung/Impfung mit abgeschwächten Erregern (6 Wochen vor Studienbeginn bis 7 Tage nach Ende der Studie);</li> <li>• starke CYP3A-Inhibitoren und mäßige oder starke CYP3A-Induktoren;</li> <li>• Arzneimittel, die durch das Isoenzym CYP1A2 metabolisiert werden;</li> <li>• immunsuppressive Arzneimittel<sup>1</sup>.</li> </ul> <b>Erlaubte Begleitmedikation (mit Vorsicht)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• moderate CYP3A-Inhibitoren;</li> <li>• Arzneimittel, bei denen das Risiko besteht, Torsades de Pointes auszulösen;</li> <li>• Begleitmedikamente, die durch CYP3A metabolisiert werden;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                     |

| Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kontrolle |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Substrate oder Inhibitoren/Induktoren der Efflux-Transporter BCRP;</li> <li>• Arzneimittel, die Substrate des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1/B3 sind;</li> <li>• Lebensmittel und pflanzliche Arzneimittel (Supplemente).</li> </ul> |           |

<sup>1)</sup> z. B. mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus), PI3K-Inhibitoren, B-Zell-Depleter (z. B. Rituximab), Belimumab oder Cyclophosphamid, Cyclosporin A, Methotrexat, systemische Glucosteroide über 25 mg Prednison oder äquivalent pro Tag, andere immunsuppressive Medikamente.

Abkürzungen: BCRP: Breast Cancer Resistance Protein; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP3A: Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A; mTOR: mechanistic target of rapamycin; OATP: Organisches Anionentransport-Polypeptid; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TI CYP1A2: Therapeutic Index Cytochrom P450 Familie 1, Unterfamilie A2.

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

*Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie CCDZ173X2201*

| Endpunkt                                                                                                                                                | Kategorie      | Berücksichtigung im Dossier des pU | Berücksichtigung in der Nutzenbewertung |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------|-----------------------------------------|
| Todesfälle                                                                                                                                              | Mortalität     | Ja                                 | Ja                                      |
| Lymphoproliferation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphadenopathie<sup>1)</sup></li> <li>• Splenomegalie</li> <li>• Hepatomegalie</li> </ul> | Morbidität     | Ja<br>Ja<br>Ja                     | Ergänzend<br>Nein<br>Nein               |
| Normalisierung des Immunphänotyps <sup>1)</sup>                                                                                                         |                | Ja                                 | Nein <sup>2)</sup>                      |
| Infektionen, Antibiotikaeinsatz und IRT                                                                                                                 |                | Ja                                 | Nein                                    |
| PGA                                                                                                                                                     |                | Ja                                 | Nein <sup>3)</sup>                      |
| PtGA                                                                                                                                                    |                | Ja                                 | Ja                                      |
| Inflammatorische Biomarker                                                                                                                              |                | Ja                                 | Nein                                    |
| WPAI+CIQ <sup>4)</sup>                                                                                                                                  |                | Ja                                 | Ja                                      |
| SF-36                                                                                                                                                   | Lebensqualität | Ja                                 | Ja                                      |
| Unerwünschte Ereignisse                                                                                                                                 | Sicherheit     | Ja                                 | Ja                                      |

<sup>1)</sup> Co-primärer Endpunkt

<sup>2)</sup> Da es sich um den co-primären Endpunkt handelt, wird das Ergebnis im Anhang dargestellt.

<sup>3)</sup> Darstellung aus Transparenzgründen im Anhang.

<sup>4)</sup> Vom pU der Lebensqualität zugeordnet.

Abkürzungen: IRT; Immunoglobulin Replacement Therapy; PGA: Physician Global Assessment; PtGA: Patient Global Assessment; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-36: Short-Form-36 Health Survey; WPAI+CIQ: Work Productivity Activity Impairment plus Classroom Impairment Questionnaire.

### 2.3.1 Mortalität

#### **Todesfälle**

Der Endpunkt Todesfälle wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Todesfälle werden im Rahmen der Sicherheit als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) über den gesamten Studienzeitraum erhoben und dokumentiert.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen. Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

### 2.3.2 Morbidität

#### **Lymphoproliferation**

##### ***Lymphadenopathie***

Bei dem Endpunkt Lymphadenopathie handelt es sich um den co-primären Endpunkt der Studie. Aufgrund unklarer Patientenrelevanz wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Lymphadenopathie wurde in der Studie CCDZ173X2201 über die Messung von Größe und Volumen der Lymphknoten bestimmt. Die Veränderung der log10-transformierten Summe der Produkte der Durchmesser (SPD) der Indexläsionen gegenüber Baseline war dabei der co-primäre Endpunkt der Studie.

Die Indexläsionen wurden gemäß der Cheson-Methodik [1] anhand von Magnetresonanztomographie (MRT) / Computertomographie (CT) aus den messbaren nodalen und extranodalen Läsionen identifiziert. Es wurden maximal 6 der größten dominanten Läsionen ausgewählt, zu Studienbeginn dokumentiert und am Ende der Behandlung erneut beurteilt. Zusätzlich zu diesen 6 Lymphknoten-Indexläsionen können bis zu 4 Indexläsionen aus Leber und/oder Milz sowie bis zu 4 Indexläsionen aus anderen extranodalen Knoten (z. B. Brust) ausgewählt werden, sodass insgesamt 14 Indexläsionen vorliegen. Sobald 14 Indexläsionen identifiziert wurden, werden weitere messbare Läsionen als Nicht-Indexläsionen eingestuft.

Das bildgebende Verfahren (MRT oder CT) konnte durch das Studienzentrum gemäß klinischer Praxis und lokaler Vorschriften (gemäß Imaging Review Charter (IRC)) ausgewählt werden. Jugendliche zwischen 12 und 15 Jahren (einschließlich) wurden mittels MRT oder Niedrigdosis-CT untersucht.

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.

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

Für die primäre Auswertung wird der SPD-Ansatz verwendet und als sekundärer Endpunkt wird die etwas experimentellere 3D-Messung zur Volumenbestimmung durchgeführt.

Folgende qualitative sowie quantitative Messwerte werden bestimmt:

- SPD der Indexläsionen und prozentuale Veränderung im in der Summe des Produkts im Vergleich zu Baseline;
- 3D-Volumen der Indexläsionen und messbaren nicht-index Läsionen;
- neu auftretende Läsionen;
- Lebertvolumen und -Größe (zweidimensional);
- Milzvolumen und -Größe (zweidimensional);
- qualitative Bewertung der Splenomegalie und Hepatomegalie.

Neben der Veränderung der log10-transformierten SPD der Indexläsionen gegenüber Baseline liegen Ergebnisse für folgende Auswertungen vor:

- Veränderung der Quadratwurzel der Produkte der Durchmesser der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85 (supportive Analyse);
- Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens ( $\text{mm}^3$ ) der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85;
- prozentuale Veränderung des 3D-Volumens ( $\text{mm}^3$ ) der Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85 (ergänzend dargestellt);
- Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens ( $\text{mm}^3$ ) der Nicht-Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85;
- prozentuale Veränderung des log10-transformierten 3D-Volumens ( $\text{mm}^3$ ) der Nicht-Indexläsionen gegenüber Baseline zu Tag 85 (ergänzend dargestellt);
- Reduktion/Vergrößerung der Lymphknotengröße um 25 % (post-hoc).

### *Bewertung*

Es liegt keine Begründung vor, weshalb lediglich maximal 6 der größten dominanten Läsionen für die primäre Analyse ausgewählt werden sollten. Weiterhin konnte keine Begründung für die post-hoc gewählte Responseschwelle von 25 % für eine Veränderung der Lymphknotengröße identifiziert werden.

### Patientenrelevanz

Lymphadenopathie stellt eine der relevantesten klinischen Manifestationen des APDS dar, aus denen im Krankheitsverlauf eine Vielzahl von Symptomen wie Fieber und Nachtschweiß bis hin zu bösartigen Neubildungen resultieren können. Messbare Läsionen sind zudem ein Einschlusskriterium der Studie CCDZ173X2201. Die Erhebung und Auswertung des Endpunkts basieren ausschließlich auf der Größe bzw. dem Volumen der Läsionen und damit bildgebenden Verfahren, ohne Einbezug einer spürbaren Veränderung der Krankheitssymptomatik oder Lebensqualität. Es ist unklar, inwiefern die Läsionen oder Größenveränderungen der Läsionen für die Patientinnen und Patienten spürbar oder sichtbar sind. Aus diesen Gründen ist der Endpunkt in der vorliegenden Operationalisierung von unklarer Patientenrelevanz. Da es sich um einen der co-primären Endpunkte der Studie handelt, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

### Validität

Die Erhebung und Auswertung des Endpunkts erscheinen grundsätzlich valide. Es liegt eine detaillierte Imaging Review Charter vor. In den Studienunterlagen war zudem definiert, dass maximal 6 der größten und dominanten Läsionen, bewertet anhand der Cheson-Kriterien, für die primäre Auswertung berücksichtigt werden sollten.

### ***Splenomegalie***

Der Endpunkt Splenomegalie wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Splenomegalie wurde in der Studie CCDZ173X2201 über die Messung von Größe und Volumen der Milz mittels MRT oder CT bestimmt. Die Durchführung der bildgebenden Verfahren sowie die Auswertung folgten dem Vorgehen, das im vorangegangenen Abschnitt zur Lymphadenopathie beschrieben ist.

Für den Endpunkt liegen folgende Auswertungen vor:

- Veränderung des 3D-Milzvolumens (cm<sup>3</sup>) gegenüber Baseline zu Tag 85;
- Veränderung der zwei-dimensionalen Milzgröße (cm<sup>2</sup>) gegenüber Baseline zu Tag 85;
- Reduktion/Vergrößerung der Milzgröße um 20 % zu Tag 85 (post-hoc).

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitgehend nachvollziehbar. Es konnte keine Begründung für die post-hoc gewählte Responseschwelle von 20 % für eine Reduktion/Vergrößerung der Milzgröße identifiziert werden.

#### Patientenrelevanz

Splenomegalien treten bei einem signifikanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit APDS auf. Aus epidemiologischen Studien gehen Prävalenzen zwischen 44 % und 60 % hervor [3, 5]. Es liegen keine Informationen dazu vor, wie viele Personen aus der Studie CCDZ173X2201 bereits zu Baseline von einer Splenomegalie betroffen waren und in welchem Ausmaß. Weiterhin ist unklar, wie viele Personen im Studienverlauf eine Splenomegalie entwickelten. Die Erhebung und Auswertung des Endpunkts basiert ausschließlich auf dem Milzvolumen bzw. der Milzgröße und damit bildgebenden Verfahren, ohne Einbezug einer spürbaren Veränderung der Krankheitssymptomatik oder Lebensqualität. Aus diesen Gründen wird der Endpunkt in der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant erachtet und nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

### ***Hepatomegalie***

Der Endpunkt Hepatomegalie wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Hepatomegalie wurde in der Studie CCDZ173X2201 über die Messung von Größe und Volumen der Leber mittels MRT oder CT bestimmt. Die Durchführung der bildgebenden Verfahren sowie die Auswertung folgten dem Vorgehen, das im vorangegangenen Abschnitt zur Lymphadenopathie beschrieben ist.

Für den Endpunkt liegen folgende Auswertungen vor:

- Veränderung des 3D-Lebervolumens (cm<sup>3</sup>) gegenüber Baseline zu Tag 85;
- Veränderung der bi-dimensionalen Lebergröße (cm<sup>2</sup>) gegenüber Baseline zu Tag 85.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Hepatomegalien treten bei einem signifikanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit APDS auf. Aus epidemiologischen Studien gehen Prävalenzen zwischen 24 % und 45 % hervor [3, 5]. Es liegen keine Informationen dazu vor, wie viele Personen aus der Studie CCDZ173X2201 bereits zu Baseline von einer Hepatomegalie betroffen waren und in welchem Ausmaß. Weiterhin ist unklar, wie viele Personen im Studienverlauf eine Hepatomegalie entwickelten. Die Erhebung und Auswertung des Endpunkts basiert ausschließlich auf dem Lebervolumen bzw. der Lebergröße und damit bildgebenden Verfahren ohne Einbezug einer spürbaren Veränderung der Krankheitssymptomatik oder Lebensqualität. Aus diesen Gründen wird der Endpunkt in der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant erachtet und nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

### **Normalisierung des Immunphänotyps**

Der Endpunkt Normalisierung des Immunphänotyps wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Da es sich jedoch um einen der co-primären Endpunkte der pivotalen Studie handelt, erfolgt aus Transparenzgründen eine Darstellung im Anhang.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Die Veränderung des Anteils der naiven B-Zellen an den gesamten B-Zellen war neben der Lymphadenopathie einer der co-primären Endpunkte der Studie CCDZ173X2201. Die pharmakodynamische Wirkung von Leniolisib auf den B-Zell-Phänotyp wurde gemäß Modul 4 mittels Durchflusszytometrie erfasst. Dazu wurden den Studienteilnehmenden in den Zentren Vollblutproben entnommen, die anschließend gefärbt und eingefroren an ein Analyselabor geschickt wurden.

In die Analyse zur Bewertung der Normalisierung des Immunphänotyps sollten gemäß Studienunterlagen nur Personen mit einem verringerten Anteil an naiven B-Zellen zu Studienbeginn (definiert als < 48 %) einbezogen werden.

Im Modul 4 des Nutzendossiers präsentiert der pU ausschließlich Auswertungen unter Einbezug der gesamten Studienpopulation (Intention-to-Treat-(ITT-)Population), ohne Beschränkung auf Personen mit einem Anteil naiver B-Zellen < 48 %.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Es ist nicht beschrieben, weshalb der pU im Modul 4 des Nutzendossiers ausschließlich post-hoc Auswertungen der gesamten Studienpopulation darstellt und damit vom a priori definierten Vorgehen in den Studienunterlagen abweicht (Analyse der Personen mit einem Anteil naiver B-Zellen < 48 % zu Baseline).

### Patientenrelevanz

Der Anteil naiver B-Zellen an den gesamten B-Zellen stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar, sodass die Bewertung der Normalisierung des Immunphänotyps ausschließlich auf Basis eines Laborparameters erfolgt. Der pU legte keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung des Laborparameters als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Daher wird der Endpunkt Normalisierung des Immunphänotyps als nicht-patientenrelevant gewertet und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Da es sich bei dem Endpunkt um den co-primären Endpunkt der Studie handelt, erfolgt eine Darstellung aus Transparenzgründen im Anhang.

### Validität

Aufgrund fehlender Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht bewertet.

### **Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) plus Classroom Impairment (CIQ) Questionnaire**

Die Domäne „Beeinträchtigung der Aktivität“ des „Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questionnaire“ (WPAI+CIQ) wird als patientenrelevant erachtet und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der Fragebogen Work Productivity and Activity Impairment (WPAI+CIQ) ist ein Instrument zur Messung der Beeinträchtigungen sowohl im Arbeitsleben bzw. im Unterricht als auch bei alltäglichen Aktivitäten, für das sowohl krankheitsspezifische als auch allgemeine Versionen existieren. Nach Angaben des pU umfasst das in der Studie eingesetzte Messinstrument 10 Fragen, die zu folgenden Domänen zusammengefasst werden können:

- Berufstätigkeit (ja/nein);
- Arbeitsstunden pro Woche;
- versäumte Arbeitsstunden bedingt durch gesundheitliche Probleme;
- Auswirkung der gesundheitlichen Probleme auf die Arbeitsproduktivität mittels 11-Punkte-Likert-Skala;
- Unterricht in einer schulischen/akademischen Umgebung (ja/nein);
- Unterrichtsstunden pro Woche;
- Unterrichtsausfall in Stunden bedingt durch gesundheitliche Probleme;
- Auswirkungen der gesundheitlichen Probleme auf die Leistungsfähigkeit in der Schule oder im Unterricht mittels 11-Punkte-Likert-Skala;
- Beeinträchtigung der Aktivität durch gesundheitliche Probleme mittels 11-Punkte-Likert-Skala.

Bezugszeitraum sind die letzten 7 Tage. Alle Werte reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte mit einer stärkeren Beeinträchtigung und geringeren Produktivität bzw. geringeren Leistungsfähigkeit einher gehen.

Der Fragebogen sollte innerhalb von 3 Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation ausgefüllt werden.

Ausgewertet wurden die Veränderungen im WPAI+CIQ zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten im Vergleich zu Baseline. Post-hoc wurden zusätzlich Responderanalysen anhand des Responsekriteriums 15 % der Skalenspannweite durchgeführt, sowie Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung.

#### *Bewertung*

Die Auswertung ist weitgehend nachvollziehbar. Es wird davon ausgegangen, dass die allgemeine Version (GH; General Health) des Messinstruments in der Studie zum Einsatz kam (WPAI+CIQ:GH).

### Patientenrelevanz

Die Domäne „Beeinträchtigung der Aktivität“ des WPAI+CIQ ist patientenrelevant und wird für die vorliegende Nutzenbewertung in der Endpunktkategorie Morbidität herangezogen. Die weiteren Fragen bzw. Domänen des Messinstruments beziehen sich auf die Ab- bzw. Anwesenheit im Unterricht / auf der Arbeit sowie den Produktivitätsverlust. Diese werden nicht als patientenrelevante Endpunkte im Rahmen der Nutzenbewertung erachtet und nicht berücksichtigt.

## Validität

Die Validität der Domäne „Beeinträchtigung der Aktivität“ des WPAI+CIQ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und akzeptiert. Auch im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet wird die Domäne als valide eingeschätzt. Da es sich um eine eindimensionale Erhebung der Aktivitätseinschränkung handelt, wird das Messinstrument jedoch der Morbidität zugeordnet. Es ist zu berücksichtigen, dass eine gewisse inhaltliche Überschneidung mit dem Patient Global Assessment (PtGA) nicht auszuschließen ist. Die post-hoc gewählte Responseschwelle von 15 Prozentpunkten (entspricht 15 % der Skalenspannweite) erscheint adäquat.

## **Inflammatorische Biomarker**

Der Endpunkt Inflammatorische Biomarker wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

## Operationalisierung

### *Beschreibung*

Standardmäßige klinische Laboruntersuchungen (Hämatologie, Blutchemie, Urinanalyse) wurden im Rahmen der Sicherheitslaboruntersuchung vorgenommen. Für die Veränderung des inflammatorischen Biomarker-Wertes gegenüber Baseline wurden gemäß Studienprotokoll folgende Werte berücksichtigt:

- $\beta$ 2-Mikroglobulin;
- Laktatdehydrogenase (LDH);
- Ferritin;
- Fibrinogen;
- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG);
- hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP).

Für die Auswertung werden, sofern nicht anders angegeben, die vom Zentrallabor ausgewerteten Biomarker-Werte verwendet.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

## Patientenrelevanz

Die Biomarker hsCRP, LDH,  $\beta$ 2-Mikroglobulin, Ferritin, Fibrinogen und BSG stellen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Der pU legte keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der Biomarker als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Daher werden die Biomarker als nicht-patientenrelevant gewertet und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

## Validität

Aufgrund fehlender Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht bewertet.

## **Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes**

### ***Globale Einschätzung durch den Patienten/die Patientin (Patient Global Assessment (PtGA))***

Der Endpunkt "Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Betroffenen" wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

## Operationalisierung

### *Beschreibung*

Die Patientinnen und Patienten sollten folgende Frage bezogen auf den gegenwärtigen Zeitpunkt auf einer visuellen Analogskala von 100 mm (VAS) von „sehr schlecht“ (0) bis „sehr gut“ (100) bewerten: „Bitte geben Sie unter Berücksichtigung aller Aspekte, in denen sich APDS/PASLI auf Sie auswirkt, an, wie gut es Ihnen geht.“

Ausgewertet wurden neben der Veränderung gegenüber Baseline pro Visite auch die mittlere Veränderung gegenüber Baseline sowie post-hoc sowohl der Anteil der Responder in Bezug auf eine Verbesserung und Verschlechterung als auch die Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung jeweils anhand einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte).

Responder-Analysen werden zu den jeweiligen Visiten dargestellt. Personen, die zu einem Erhebungszeitpunkt mindestens einmal eine Verschlechterung bzw. eine Verbesserung gemäß dem 15-prozentigem Response-Kriterium aufwiesen, werden als Responder erachtet.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

## Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

## Validität

Grundsätzlich wird von einer validen Erfassung der Auswirkungen von APDS auf den Gesundheitszustand durch den PtGA ausgegangen, da es sich beim PtGA um ein einfaches, eindimensionales Messinstrument mit einer Frage handelt. Die post-hoc gewählte Responseschwelle von 15 Punkten und damit 15 % der Skalenspannweite erscheint adäquat.

### ***Globale Einschätzung durch das Prüfpersonal (Physicians Global Assessment (PGA))***

Der Endpunkt "Globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch das Prüfpersonal" wird aufgrund unklarer Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Zudem liegt eine ähnliche globale Einschätzung von den Patientinnen und Patienten vor. Aus Transparenzgründen wird der Endpunkt jedoch im Anhang dargestellt.

## Operationalisierung

### *Beschreibung*

Das Prüfpersonal sollte folgende Frage zur Krankheitsaktivität auf einer visuellen Analogskala von 100 mm (VAS) von „keine Krankheitsaktivität“ (0) bis „maximale Krankheitsaktivität“ (100) bewerten: „Unter Berücksichtigung aller Auswirkungen von APDS/PASLI, wie gut ist der Gesundheitszustand der behandelten Person heute?“

Die Bewertung muss in Unkenntnis der Ergebnisse des globalen Bewertungsfragebogens der Patientinnen und Patienten erfolgen, um die Objektivität zu erhöhen.

Ausgewertet wurden neben der mittleren Veränderung gegenüber Baseline auch der Anteil der Responder in Bezug auf eine Verbesserung und Verschlechterung sowie die Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung jeweils mittels einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte).

Responder-Analysen werden zu den jeweiligen Visiten dargestellt. Personen, die zu einem Erhebungszeitpunkt mindestens einmal eine Verschlechterung bzw. eine Verbesserung gemäß dem 15-prozentigem Response-Kriterium aufwiesen, werden als Responder erachtet.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Die Einschätzung des Prüfpersonals zur Veränderung des Gesundheitszustands der Studienteilnehmenden wird in der vorliegenden Patientenpopulation ab 12 Jahren als nicht patientenrelevant bewertet. Grundsätzlich wird die Selbsteinschätzung der betroffenen Person zum eigenen Krankheitszustand im Vergleich zu einer Fremdeinschätzung für die Nutzenbewertung bevorzugt.

### Validität

Zur Einschätzung der Validität, siehe Ausführungen bei dem Endpunkt „PtGA“. Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz werden die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten Responderanalysen mit 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte) aus Transparenzgründen im Anhang berichtet.

## **Infektionen, Antibiotikaeinsatz und IRT**

### ***Infektionen***

Der Endpunkt "Infektionen" wird aufgrund unklarer Validität in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Alle Infektionen, die während der Studie auftraten, wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung erfasst. Für das Dossier wurden die Anzahl der Personen mit Infektionen sowie die annualisierte Infektionsrate dargestellt. Zusätzlich wurde post-hoc die Anzahl der Personen mit Atemwegsinfektionen (einschließlich Infektionen der oberen Atemwege) und deren annualisierte Infektionsrate präsentiert.

Die annualisierte Infektionsrate wurde definiert als  $(\text{Anzahl an Infektionen}/84) * 365$ . Es wurden nur Infektionen bis zum Studientag 84 (Behandlungsende) gezählt. Andere Infektionen, die nach diesem Tag auftraten, wurden nicht berücksichtigt.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nicht gänzlich nachvollziehbar. Zur Auswertung wurden ausschließlich Infektionen herangezogen, die im Rahmen der Sicherheitsbewertung erfasst wurden. Es ist jedoch unklar, welche UE für den Endpunkt „Infektionen“ berücksichtigt bzw. ausgewählt wurden und aus welchem Grund. Eine Wertung der UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und des PT „Infektion der oberen Atemwege“ erscheint plausibel, die Ereignisse der Wirksamkeitsdaten weichen jedoch leicht von den Ereignissen der Sicherheitsauswertung ab und eine Begründung hierfür liegt nicht vor.

### Patientenrelevanz

Bei Patientinnen und Patienten mit APDS ist eine häufige Infektionsneigung meist eines der ersten Krankheitsanzeichen bereits in frühen Lebensjahren [2, 3]. Im Krankheitsverlauf treten aufgrund der B- und T-Zell-Dysregulation wiederholt verschiedene virale und bakterielle Infektionen auf, die unter anderem zu strukturellen Lungenschäden, wie Bronchiektasen führen können. Daher wird der Endpunkt "Infektionen" als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

### Validität

Da die Operationalisierung des Endpunkts "Infektionen" sowie die Abgrenzung zu den UE der SOC "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" bzw. des PT "Infektion der oberen Atemwege" als Ereignisse für den Endpunkt "Infektionen" nicht eindeutig definiert sind, kann eine abschließende Beurteilung des Endpunkts nicht vorgenommen werden. Es ist nicht klar, welche UE für den Endpunkt ausgewählt wurden. Die Validität wird in der Folge als unklar bewertet. Die Ergebnisse zu den regulär im Rahmen der Sicherheitserfassung dokumentierten Infektionen sind der Endpunktkategorie "Sicherheit" zu entnehmen.

### **Antibiotikaeinsatz und IRT**

Der Endpunkt „Antibiotikaeinsatz und IRT“ wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Die Häufigkeit der Einnahme von Antibiotika und der Verwendung der überwiegend supportiven Immunglobulin-Ersatztherapie (Immunglobulin Replacement Therapy (IRT)) wurde in der Studie CCDZ173X2201 im Rahmen der Erhebung der Begleitmedikationen dokumentiert. Ausgewertet wurden die Anzahl der Personen mit IRT bzw. mit Antibiotikaeinsatz sowie die annualisierte Rate der IRT bzw. des Antibiotikaeinsatzes.

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

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nur teilweise nachvollziehbar. Bei der Anzahl der Personen mit IRT bzw. mit Antibiotikaeinsatz ist zu berücksichtigen, dass ein signifikanter Anteil der Studienpopulation diese Medikationen zu Baseline bereits erhielt. Weiterhin wurde z. B. bei der Antibiotikatherapie offensichtlich jeder Tag der Antibiotikatherapie als Ereignis gewertet. Die darauf basierenden statistischen Auswertungen über annualisierte Raten können nicht nachvollzogen werden.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt zum Antibiotikaeinsatz und zur IRT bildet Applikationshäufigkeiten im Studienverlauf ab, welche nicht per se als patientenrelevant erachtet werden. Vorteile von Leniolisib, die sich aus einem geringeren Bedarf dieser Medikationen ergeben, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten der Krankheitssymptomatik, Lebensqualität oder Nebenwirkungen widerspiegeln.

### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

## **2.3.3 Lebensqualität**

### **SF-36**

Der Endpunkt Lebensqualität anhand des Short-Form-36 Health Survey (SF-36) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der Fragebogen „Short-Form-36 Health Survey“ (SF-36) Version 2 wurde in der Studie zur Erfassung der selbstberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt.

Der SF-36 beinhaltet 36 Items, die 8 Domänen zugeordnet werden: „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperlicher Schmerz“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“. Zusätzlich werden die 8 Domänen zu einem „Körperlichen Summenscore“ (Physical Component Summary, PCS) und einem „Psychischen Summenscore“ (Mental Component Summary, MCS) zusammengefasst. Ausgewertet werden sowohl die Domänenwerte als auch die Summenscores. Für die Domänen- und Summenscores bedeuten höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Bezugszeitraum ist die vergangene Woche [6].

Als Responseschwelle wurden Veränderungen um mindestens 9,4 Punkte in der PCS und mindestens 9,6 Punkte in der MCS definiert. Dies entspricht 15 % der Skalenspannweite.

Ausgewertet wurden neben der Veränderung gegenüber Baseline pro Visite auch die mittlere Veränderung gegenüber Baseline sowie post-hoc sowohl der Anteil der Responder in Bezug auf eine Verbesserung und Verschlechterung als auch die Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung jeweils anhand einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte).

Responder-Analysen werden zu den jeweiligen Visiten dargestellt. Personen, die zu einem Erhebungszeitpunkt mindestens einmal eine Verschlechterung bzw. eine Verbesserung gemäß dem jeweiligen Response-Kriterium aufwiesen, werden als Responder erachtet.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt „SF-36“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Die Validität des SF-36 wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt. Aus dem Usermanual des SF-36v2 geht hervor, dass das Messinstrument für erwachsene Personen entwickelt und normiert wurde [6]. Ungefähr 40 % der Studienpopulation von CCDZ173X2201 war jedoch unter 18 Jahre alt und lag somit außerhalb der Zielpopulation des SF-36. Im Manual ist darüber hinaus ein erfolgreicher Einsatz des Messinstruments bei Kindern ab 14 Jahren dokumentiert. Aufgrund der sehr kleinen Studienpopulation in Verbindung mit der Seltenheit der Erkrankung APDS werden die Ergebnisse des SF-36 im vorliegenden Fall für alle Studienpersonen unabhängig vom Alter berücksichtigt. Der Einsatz des Messinstruments bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren stellt jedoch eine Unsicherheit bei der Interpretation der Ergebnisse dar.

### **2.3.4 Sicherheit**

#### **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist als jegliches unerwünschte medizinisches Ereignis nach Aufnahme einer Person in die Studie definiert, unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Es konnte sich um jegliche nachteiligen und unbeabsichtigten Anzeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptome oder Krankheiten handeln. Abnormale 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. Alle UE wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studienteilnahme (letzte Studienvisite) kontinuierlich erhoben.

Infektionsüberwachung: Alle Infektionen, die sich während der Studie entwickeln, werden als unerwünschte Ereignisse (UE) gemeldet. Das Prüfpersonal wird gebeten, bei jedem Besuch gezielt nach Anzeichen und Symptomen von Infektionen zu fragen, insbesondere nach bakterieller Enterokolitis.

UE wurden gemäß „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA, Version 24.0) nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert. Der Schweregrad der UE wurde anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Version 4.03) bewertet (mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich, Tod). Der Schweregrad eines UE, das nicht in der CTCAE-Skala aufgeführt ist, wurde wie folgt klassifiziert:

- Grad 1: mild
- Grad 2: moderat
- Grad 3: schwer
- Grad 4: lebensbedrohlich

Grad 5 wurde nicht verwendet, Todesfälle werden jedoch in anderen Abschnitten des CRF erhoben.

Ein UE wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) eingestuft, wenn es einem der folgenden Kriterien entsprach:

- führt zum Tod oder ist lebensbedrohend;
- führt zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung/Invalidität;
- führt zu einer angeborenen Anomalie / einem Geburtsfehler;
- erfordert eine stationäre Hospitalisierung oder die Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung;
- ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das die Testperson gefährdet oder einen medizinischen oder operativen Eingriff notwendig machen kann.

Alle bösartigen Neubildungen werden unter „medizinisch bedeutsam“ als schwerwiegend eingestuft, sofern keine anderen Schweregradkriterien erfüllt sind. Jeder Verdacht auf die Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel gilt ebenfalls als schwerwiegende Nebenwirkung.

Die Patientinnen und Patienten waren angewiesen, jedes neue unerwünschte Ereignis (auch außerhalb des im Protokoll festgelegten Beobachtungszeitraums) zu melden, von dem sie oder das behandelnde Personal der Ansicht war, dass es mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehen könnte. Sofern es sich um ein SUE handelt, musste es an den pU gemeldet werden.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es fehlen jedoch Beschreibungen für die jeweiligen Schweregrad-Einteilungen der UE bzw. Definitionen für die einzelnen Klassifikationen, sofern das UE nicht nach der CTCAE-Einstufung klassifizierbar ist. Zudem sind keine behandlungsbezogenen UE (TEAE) für die Auswertung definiert und von allen dokumentierten UE abgegrenzt, z. B. alle UE ab Verabreichung der 1. Dosis Studienmedikation.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

## Validität

Gemäß Studienprotokoll sollten alle UE ab Studieneinschluss dokumentiert werden. Für einen validen Vergleich der UE von Leniolisib gegenüber Placebo sind jedoch lediglich alle UE, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehen, relevant. Regelhaft werden hierfür lediglich „Treatment Emergent Adverse Events“ (TEAE) in Studien definiert. Dieses Vorgehen ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Weiterhin sollten auch neue UE, die nach Ende des festgelegten Beobachtungszeitraums auftreten, von den Studienteilnehmenden gemeldet werden, sofern sie nach Ansicht des behandelnden Personals mit der Prüfmedikation in Verbindung stehen könnten. Vor dem Hintergrund, dass die UE-Ereignisse teilweise leicht zwischen Modul 4 und Studienbericht/EPAR abweichen, ist unklar, ob auch diese UE mit in die Auswertungen zu Sicherheit eingingen bzw. welche UE in die Auswertungen im Rahmen des Moduls 4 berücksichtigt wurden.

Darüber hinaus legt der pU keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen. So ist z. B. eine verstärkte Infektionsneigung ein Leitsymptom und erstes Krankheitsmerkmal der APDS, von dem fast alle Patientinnen und Patienten betroffen sind. Zudem sind Infektionen in der Studie CCDZ173X2201 vom pU als Wirksamkeitsendpunkt definiert (siehe Morbidität). Da es sich bei APDS um eine sehr heterogene Erkrankung hinsichtlich Symptomatik handelt, ist nicht ausgeschlossen, dass Morbidität bzw. Krankheitsereignisse im relevanten Umfang im Rahmen der vorliegenden Sicherheitsergebnisse miterfasst wurden.

### 2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

*Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie CCDZ173X2201*

| Studienvisite<br>Endpunkt      | Baseline        | Visite 103<br>(Tag 29) | Visite 104<br>(Tag 57) | Behandlungs-<br>ende<br>(Tag 85) | Sicherheits-<br>Follow-up <sup>1)</sup><br>(Tag 112) |
|--------------------------------|-----------------|------------------------|------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|
| Mortalität                     | x <sup>2)</sup> |                        |                        |                                  |                                                      |
| Lymphadenopathie <sup>3)</sup> | x <sup>4)</sup> |                        |                        | x <sup>5)</sup>                  |                                                      |
| PtGA <sup>6)</sup>             | x               | x                      | x                      | x                                |                                                      |
| WPAI+CIQ <sup>6)</sup>         | x               | x                      | x                      | x                                |                                                      |
| SF-36 <sup>6)</sup>            | x               | x                      | x                      | x                                |                                                      |
| UE                             | x <sup>2)</sup> |                        |                        |                                  |                                                      |

<sup>1)</sup> Nur für Personen, die nicht direkt nach Behandlungsende in die Extensionsstudie übergehen. Diese werden für 4 Wochen nach der letzten Dosis in Bezug auf Sicherheit nachbeobachtet.

<sup>2)</sup> Kontinuierlich im Rahmen der Sicherheitserhebung.

<sup>3)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>4)</sup> Die Baseline-Untersuchung sollte im Zeitraum von -30 bis -1 Tag vor der Randomisierung durchgeführt werden.

<sup>5)</sup> Die Bildgebung zum Behandlungsende kann bis zu 14 Tage nach Tag 85 erfolgen.

<sup>6)</sup> PROs sollten spätestens 3 Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation in der Einrichtung ausgefüllt sein. Die ausgefüllten Fragebögen werden vom Prüfpersonal durchgesehen und überprüft.

Abkürzungen: PtGA: Patient Global Assessment; WPAI+CIQ: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questionnaire; SF-36: Short-Form 36; UE: Unerwünschte Ereignisse; PRO: Patient Reported Outcome.

## 2.4 Statistische Methoden

Der finale SAP (Addendum 01) der Studie CCDZ173X2201 vom 05. Januar 2022 basiert auf der letzten Protokollversion V10 vom 13. Oktober 2020 und wurde nach Datenbankschluss in Kraft gesetzt. Relevante Änderungen nach Datenbankschluss waren:

- Hinzufügen von Subgruppenanalysen nach Mutation (APDS1 and APDS2).

### Analysepopulationen

- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; nach erhaltener Studienmedikation;
- ITT-Population: Alle Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (post-hoc für das Modul 4 definiert).

### Datenschnitte

Für die Phase II der Studie CCDZ173X2201 liegt ein finaler Datenschnitt aus dem finalen Studienbericht vom 12. September 2022 vor. Darüber hinaus waren keine Interimsdatenschnitte für Teil II der Studie geplant.

### Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Es waren keine Subgruppenanalysen für die Studie CCDZ173X2201 präspezifiziert. Im Rahmen der Analysepopulation waren lediglich separate Auswertungen nach Alter vorgesehen (> 18 Jahre; ≤ 18 Jahre). Darüber hinaus sollten gemäß SAP-Addendum post-hoc Subgruppenanalysen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit nach Mutation (APDS1 vs. APDS2) durchgeführt werden.

Im Modul 4 präsentiert der pU keine Subgruppenanalysen.

### Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

#### Analysepopulation

Gemäß Studienprotokoll und SAP sollten alle Wirksamkeitsanalysen in der Pharmakodynamik-Population (alle Personen, die eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhielten und keine Protokollabweichungen mit relevanten Auswirkungen auf die PD-Daten aufwiesen) durchgeführt werden. Für das Modul 4 führt der pU post-hoc die Wirksamkeitsanalysen in der ITT-Population durch, die in der vorliegenden Studie der Sicherheitspopulation entspricht.

#### Binäre Auswertungen

In den Studienunterlagen wurde eine kontinuierliche Auswertung der patientenberichteten Endpunkte SF-36, WPAI+CIQ und PtGA anhand einer ANCOVA (Analysis of Covariance) mit Behandlung als festem Effekt und dem Ausgangswert (Baseline) als Kovariate sowie Glukokortikoid- und Immunglobulin-G-(IgG-)Behandlung zu Baseline als kategoriale Kovariate geplant und durchgeführt. Zusätzlich ist eine weitere kontinuierliche Auswertung mittels eines MMRM-Modells beschrieben, in der ebenfalls Glukokortikoid- und IgG-Behandlung zu Baseline als kategoriale Kovariaten berücksichtigt wurden.

Post-hoc wurden für Modul 4 relative Risiken (RR), Odds Ratios (OR) sowie Hazard Ratios (HR) für binäre Endpunkte berechnet. Zur Schätzung des RR wurden die klassischen Schätzer aus der 2x2-Tafel eingesetzt; die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden mithilfe einer Normalapproximation der logarithmierten Schätzer bestimmt. Der p-Wert wurde mittels exaktem Barnard-Test berechnet. Das HR basiert auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als festem Effekt und dem Ausgangswert (Baseline) als Kovariate. Zusätzlich wurden im statistischen Modell die Glukokortikoid- sowie die IgG-Behandlung als kategoriale Kovariaten

aufgenommen. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test und die Verteilung der Ereignisse wird mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

Eine Auswertung der UE war lediglich deskriptive geplant. Für das Modul 4 berechnet der pU RR und OR sowie die dazugehörigen 95%-KI mit p-Wert nach dem Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest.

### **Fehlende Werte und Daten-Imputation**

Die Auswertungen zur Lymphadenopathie umfassten ausschließlich Personen, bei denen zu Studienbeginn und am Ende der Behandlung Messwerte vorliegen. Personen ohne Läsionen zu Studienbeginn werden aus den Analysen ausgeschlossen.

Es waren keine Datenimputationen für fehlende Werte geplant.

### **Einschätzung der statistischen Auswertungen**

Der pU führt alle Wirksamkeitsanalysen in den Studienunterlagen anhand der einer PD-Population durch (alle Personen, die eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhielten und keine Protokollabweichungen mit relevanten Auswirkungen auf die PD-Daten aufwiesen). Die post-hoc durchgeführten Auswertungen der Wirksamkeitsendpunkte in der ITT-Population für das Modul 4 erscheinen nachvollziehbar, da die Protokollverletzungen, die zum Ausschluss der Personen aus der PD-Population geführt haben, hauptsächlich keine (adäquate) Bildgebung zu Baseline oder das Fehlen nodaler Läsionen waren.

Die Endpunkte SF-36, WPAI+CIQ und PtGA wertet der pU post-hoc sowohl über Responderanalysen (sowohl Verbesserung als auch Verschlechterung) zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten aus, als auch über Ereigniszeitanalysen. Aufgrund der vollständigen Erhebung der Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Responderanalysen zum letzten Erhebungszeitpunkt am Ende der randomisierten Behandlungsphase berücksichtigt. Im Hinblick auf die Ereigniszeitanalysen ist zudem die Definition des Ereignisses (1. Verschlechterung oder 1. Verbesserung) nicht ausreichend begründet.

Im Hinblick auf die Responderanalysen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung auf eine Verbesserung zu Tag 85 fokussiert, da es sich bei APDS um eine langsam progrediente, chronische Erkrankung handelt und für Leniolisib als Dauertherapie von einer symptom-reduzierenden Wirkung auszugehen ist. Weiterhin wird nicht von relevanten Verschlechterungen der Krankheitssymptomatik innerhalb des kurzen Studienzeitraums von 12 Wochen ausgegangen. Die Ergebnisse zu den Responderanalysen mit Verschlechterung werden jedoch bei der Interpretation der Ergebnisse mitbetrachtet. Anders als bei der Ereigniszeitanalyse bzw. den kontinuierlichen Auswertungen, führt der pU jedoch keine Adjustierung hinsichtlich der Einnahme von Glukokortikoiden und der Behandlung mit Immunglobulin G (IgG) zu Baseline durch. Eine Begründung liegt nicht vor.

## 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie CCDZ173X2201

| Studie       | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung Patientin/Patient | Verblindung Behandlungsperson | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential auf Studienebene |
|--------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| CCDZ173X2201 | Ja <sup>1)</sup>                              | Ja                              | Ja                            | Ja                            | Nein                                              | Nein                                                     | Niedrig                               |

<sup>1)</sup> Die Randomisierung erfolgte unstratifiziert.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie CCDZ173X2201

| Endpunkt                             | Verblindung adäquat | ITT adäquat | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential |
|--------------------------------------|---------------------|-------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Mortalität</b>                    |                     |             |                                                   |                                                          |                      |
| Todesfälle                           | Ja                  | Ja          | Nein                                              | Nein                                                     | Niedrig              |
| <b>Morbidität</b>                    |                     |             |                                                   |                                                          |                      |
| Lymphadenopathie                     | Ja                  | Ja          | Nein                                              | Nein                                                     | Niedrig              |
| WPAI+CIQ                             | Ja                  | Ja          | Nein                                              | Ja <sup>1)</sup>                                         | Unklar               |
| PtGA                                 | Ja                  | Ja          | Nein                                              | Ja <sup>1)</sup>                                         | Unklar               |
| <b>Lebensqualität</b>                |                     |             |                                                   |                                                          |                      |
| SF-36                                | Ja                  | Ja          | Nein                                              | Ja <sup>1)</sup>                                         | Unklar               |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>       |                     |             |                                                   |                                                          |                      |
| Schwere UE (Gesamtrate, SOC/PT)      | Ja                  | Ja          | Nein                                              | Ja <sup>2)</sup>                                         | Niedrig              |
| SUE (Gesamtrate, SOC/PT)             | Ja                  | Ja          | Nein                                              | Ja <sup>2)</sup>                                         | Niedrig              |
| Abbruch wegen UE (Gesamtrate)        | Ja                  | Ja          | Nein                                              | Nein                                                     | Niedrig              |
| UE, jeglichen Schweregrades (SOC/PT) | Ja                  | Ja          | Nein                                              | Nein                                                     | Niedrig              |

<sup>1)</sup> Es liegt keine Begründung vor, weshalb für die berücksichtigten Responderanalysen keine Adjustierung für Glukokortikoide und die Behandlung mit Immunglobulin G (IgG) zu Baseline analog zu den geplanten Wirksamkeitsanalysen aus den Studienunterlagen sowie den post-hoc-Ereigniszeitanalysen durchgeführt wurde. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential für die post-hoc-Responderanalysen als unklar bewertet.

<sup>2)</sup> Abweichende Ergebnisdaten zwischen Modul 4 und Studienbericht. Daraus ergeben sich keine relevanten Änderungen bei der Einschätzung der statistischen Signifikanz.

Abkürzungen: UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Term; WPAI+CIQ; PtGA; SF-36.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

32 Personen wurden gescreent, eine Person war ein Screening-Fehler und 31 Personen wurden letztendlich auf die Behandlungsarme Leniolisib und Placebo randomisiert.

Alle Patientinnen und Patienten schlossen die Behandlungsphase ab und entsprechend ist die mediane Behandlungsdauer vergleichbar zwischen den Studienarmen, genau wie die mediane Beobachtungsdauer (siehe Tabelle 9).

*Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie CCDZ173X2201*

| <b>Studie CCDZ173X2201<br/>Allgemeine Angaben</b>      | <b>Leniolisib<br/>(N = 21)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 10)</b> |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| ITT-Population, n (%) <sup>1)</sup>                    | 21 (100)                       | 10 (100)                    |
| Sicherheitspopulation, n (%)                           | 21 (100)                       | 10 (100)                    |
| Studie abgeschlossen, n (%)                            | 21 (100)                       | 10 (100)                    |
| Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)      | 0                              | 0                           |
| Übergang in die Extensionsstudie CCDZ173X2201E1, n (%) | 20 (95)                        | 9 (90)                      |
| Mediane Behandlungsdauer Tage (min; max)               | 84 (82; 86)                    | 84 (82; 86)                 |
| Mediane Beobachtungsdauer Tage (min; max)              | 85 (83; 116)                   | 85 (83; 161)                |

<sup>1)</sup> Definition, siehe Kapitel 2.4.

Abkürzungen: UE: Unerwünschtes Ereignis; ITT: Intention to Treat.

Die Baselinecharakteristika für die Patientinnen und Patienten aus der Studie CCDZ173X2201 sind in Tabelle 10 dargestellt. Im Median war die Patientenpopulation mit 20 Jahren relativ jung und wies überwiegend eine Phosphoinositid-3-Kinase-katalytische-Untereinheit-Delta-(PIK3CD-)Mutation (APDS1) auf.

*Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation CCDZ173X2201*

| <b>Studie CCDZ173X2201<br/>Charakterisierung der Studienpopulation</b>              | <b>Leniolisib<br/>(N = 21)</b>     | <b>Placebo<br/>(N = 10)</b>          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Alter (Jahre)</i><br>MW (SD)<br>Median (min; max)                                | 22,2 (10,0)<br>20,0 (11,0; 54,0)   | 26,7 (13,4)<br>19,5 (15,0; 48,0)     |
| <i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i><br>< 18 Jahre<br>≥ 18 Jahre                      | 8 (38)<br>13 (62)                  | 4 (40)<br>6 (60)                     |
| <i>Geschlecht, n (%)</i><br>männlich<br>weiblich                                    | 11 (52)<br>10 (48)                 | 4 (40)<br>6 (60)                     |
| <i>Abstammung (genetisch), n (%)</i><br>Asiatisch<br>Farbig<br>Andere<br>Kaukasisch | 1 (5)<br>1 (5)<br>1 (5)<br>18 (86) | 1 (10)<br>1 (10)<br>1 (10)<br>7 (70) |
| <i>Region, n (%)</i><br>Europa<br>USA                                               | 11 (52)<br>10 (48)                 | 4 (40)<br>6 (60)                     |

| Studie CCDZ173X2201<br>Charakterisierung der Studienpopulation | Leniolisib<br>(N = 21) | Placebo<br>(N = 10) |
|----------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------|
| <i>Ethnie, n (%)</i>                                           |                        |                     |
| Hispano- oder Lateinamerikaner                                 | 0 (0)                  | 1 (10)              |
| Nicht Hispano- oder Lateinamerikaner                           | 14 (67)                | 7 (70)              |
| Fehlend                                                        | 7 (33)                 | 2 (20)              |
| <i>Glukokortikoide zu Baseline, n (%)</i>                      |                        |                     |
| Ja                                                             | 12 (57)                | 6 (60)              |
| Nein                                                           | 9 (43)                 | 4 (40)              |
| <i>IgG zu Baseline, n (%)</i>                                  |                        |                     |
| Ja                                                             | 5 (24)                 | 1 (10)              |
| Nein                                                           | 16 (76)                | 9 (90)              |
| <i>Mutation, n (%)</i>                                         |                        |                     |
| PIK3CD (APDS1)                                                 | 16 (76)                | 9 (90)              |
| PIK3R1 (APDS2)                                                 | 5 (24)                 | 1 (10)              |
| <i>Gewicht in kg</i>                                           |                        |                     |
| MW (SD)                                                        | 66,1 (15,6)            | 68,6 (11,7)         |
| Median (min; max)                                              | 67,1 (46,9; 100,6)     | 68,9 (50,0; 88,0)   |

Abkürzungen: APDS1: Aktiviertes Phosphoinositid-3-Kinase-Delta-Syndrom 1; APDS2: Aktiviertes Phosphoinositid-3-Kinase-Delta-Syndrom 2; IgG: Immunglobulin G; MW: Mittelwert; PIK3CD: Phosphoinositid-3-Kinase Katalytische Untereinheit Delta; PIK3R1: Phosphoinositid-3-Kinase Regulatorische Untereinheit 1; SD: Standardabweichung.

### Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie CCDZ173X2201 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

### Begleitmedikation

Anhand der in der Studie CCDZ173X2201 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich insgesamt keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens. Es wird jedoch angemerkt, dass sich relativ viele Unterschiede > 20 % zwischen den Behandlungsgruppen zeigen, was bei kleinen Fallzahlen nicht ungewöhnlich scheint. Auffällig ist jedoch, dass die Unterschiede > 20 % häufig dahingehend ausfallen, dass in der Placebogruppe mehr Personen die jeweilige Begleitmedikation erhalten (siehe Tabelle 11).

*Tabelle 11: Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von  $\geq 50$  % in mindestens einem Studienarm oder  $\geq 25$  % Unterschied zwischen den Studienarmen; Studie CCDZ173X2201*

| Studie CCDZ173X2201<br>Begleitmedikation<br>ATC-Klassifikation | Leniolisib<br>(N°= 21)<br>n (%) | Placebo<br>(N°= 10)<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| Erhalt mindestens einer Begleitmedikation                      | 21 (100)                        | 10 (100)                     |
| Glucocorticoide                                                | 15 (71)                         | 7 (70)                       |
| Anilide                                                        | 13 (62)                         | 6 (60)                       |
| Antibiotika                                                    | 9 (43)                          | 8 (80)                       |
| Kortikosteroide                                                | 10 (48)                         | 7 (70)                       |
| Kortikosteroide, rein                                          | 12 (57)                         | 5 (50)                       |
| Kortikosteroide, potent (Gruppe III)                           | 10 (48)                         | 7 (70)                       |
| Kortikosteroide, lokal wirkend                                 | 11 (52)                         | 5 (50)                       |

| <b>Studie CCDZ173X2201</b><br><b>Begleitmedikation</b><br>ATC-Klassifikation                      | <b>Leniolisib</b><br><b>(N°= 21)</b><br><i>n (%)</i> | <b>Placebo</b><br><b>(N°= 10)</b><br><i>n (%)</i> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| sonstige Ophthalmologika                                                                          | 10 (48)                                              | 6 (60)                                            |
| normale humane Immunglobuline                                                                     | 9 (43)                                               | 5 (50)                                            |
| selektive Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten                                                           | 9 (43)                                               | 5 (50)                                            |
| Antinfektiva und Antiseptika zur oralen Lokalbehandlung                                           | 7 (33)                                               | 5 (50)                                            |
| homöopathische Zubereitungen                                                                      | 6 (29)                                               | 6 (60)                                            |
| Lösungen mit Wirkung auf den Elektrolythaushalt                                                   | 5 (24)                                               | 5 (50)                                            |
| andere Nasenmittel                                                                                | 5 (24)                                               | 5 (50)                                            |
| Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim, inkl. Derivate                                   | 4 (19)                                               | 5 (50)                                            |
| Zubereitungen zur Behandlung von Wunden und Geschwüren                                            | 4 (19)                                               | 5 (50)                                            |
| Sympathomimetika in Kombination mit Corticosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika | 2 (10)                                               | 4 (40)                                            |
| Fluorchinolone                                                                                    | 2 (10)                                               | 4 (40)                                            |
| Imidazol- und Triazol-Derivate                                                                    | 2 (10)                                               | 4 (40)                                            |
| andere Antibiotika zur topischen Anwendung.                                                       | 1 (5)                                                | 4 (40)                                            |
| alle anderen nicht therapeutischen Mittel                                                         | 1 (5)                                                | 3 (30)                                            |
| nicht-medikamentöse Therapien und medizinische Verfahren                                          | 1 (5)                                                | 3 (30)                                            |
| Organische Säuren                                                                                 | 1 (5)                                                | 3 (30)                                            |
| Triazol-Derivate                                                                                  | 1 (5)                                                | 3 (30)                                            |
| nicht näher spezifizierte pflanzliche und traditionelle Arzneimittel                              | 1 (5)                                                | 3 (30)                                            |
| Influenza-Impfstoffe                                                                              | 0                                                    | 3 (30)                                            |

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (Klassifikationssystem).

## Folgetherapien

Fast alle Studienteilnehmenden gingen in die Extensionsstudie über und erhielten dort Leniolisib. Weitere Folgetherapien sind nicht berichtet.

### 3.2 Mortalität

In der randomisierten Phase der Studie CCDZ173X2201 sind keine Todesfälle aufgetreten.

### 3.3 Morbidität

#### Lymphadenopathie (ergänzend dargestellt)

Lymphadenopathie stellt einen co-primären Endpunkt der Studie CCDZ173X2201 dar und ist operationalisiert als Reduktion im SPD der Indexläsionen zum Behandlungsende im Vergleich zu Baseline. Wie in Tabelle 12 dargestellt, liegt eine statistisch signifikante Reduktion zugunsten von Leniolisib vor. Abgesehen von der „Veränderung des log10-transformierten 3D-

Volumens der Indexläsionen“ zeigten sich auch bei allen weiteren, kontinuierlichen Operationalisierungen des Endpunkts statistisch signifikante Effekte.

*Tabelle 12: Lymphadenopathie zu Tag 85; Studie CCDZ173X2201, ITT-Population (ergänzend dargestellt)*

| <b>Studie CCDZ173X2201</b><br><b>Veränderung der log10-transformierten SPD der Indexläsionen<sup>1)</sup> (ergänzend dargestellt)</b> | <b>Leniolisib</b><br><b>N = 21</b> | <b>Placebo</b><br><b>N = 10</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| <i>Baseline</i><br>verfügbare Werte, n (%)<br>MW (SD)                                                                                 | 19 (90,5)<br>3,00 (0,42)           | 9 (90,0)<br>3,08 (0,39)         |
| <i>Tag 85</i><br>verfügbare Werte, n (%)<br>MW (SD)                                                                                   | 18 (85,7)<br>2,74 (0,41)           | 9 (90,0)<br>3,07 (0,45)         |
| <i>Veränderung zu Tag 85</i><br>verfügbare Werte, n (%)<br>LS Mean (SE) <sup>2)</sup>                                                 | 18 (85,7)<br>-0,28 (0,03)          | 9 (90,0)<br>-0,02 (0,05)        |
| <i>Veränderung zu Tag 85</i><br>LS-Mean-Differenz [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert                                                     | -0,26 [-0,38; -0,14] 0,0002        |                                 |

<sup>1)</sup> Indexläsionen waren definiert als maximal 6 größte und dominante Läsionen zu Baseline.

<sup>2)</sup> ANCOVA mit Behandlung als festem Effekt und dem Wert zu Baseline als Kovariate. Zusätzlich wurden im statistischen Modell die Glukokortikoid- sowie die IgG-Behandlung zu Baseline als kategoriale Kovariate aufgenommen.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

## PtGA

Die Responderanalysen für eine Verbesserung im PtGA zu Tag 85 sind in Tabelle 13 dargestellt. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Die Ergebnisse der Responderanalysen für eine Verschlechterung zu Tag 85 waren ebenfalls statistisch knapp nicht signifikant ( $p = 0,051$ ), wobei mehr Verschlechterungen im Placebo-Arm ( $n = 4$ ; 40 %) zu beobachten waren, verglichen mit dem Leniolisib-Arm ( $n = 2$ ; 9,5 %).

*Tabelle 13: Responderanalysen zum Endpunkt PtGA zu Tag 85; Studie CCDZ173X2201; ITT-Population*

| <b>Studie CCDZ173X2201</b><br><b>PtGA</b><br><b>Responderanalyse zu Tag 85</b> | <b>Leniolisib</b><br><b>N = 21</b> | <b>Placebo</b><br><b>N = 10</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Verbesserung im PtGA<sup>1)</sup></b>                                       |                                    |                                 |
| verfügbare Werte, n (%)                                                        | 21 (100)                           | 10 (100)                        |
| Responder, n (%)                                                               | 11 (52,4)                          | 3 (30,0)                        |
| RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>                                              | 1,75 [0,63; 4,85] 0,29             |                                 |

<sup>1)</sup> Verbesserung bzw. Verschlechterung war definiert als Veränderung um mindestens 15 Punkte (Skala von 0–100).

<sup>2)</sup> Zur post-hoc-Schätzung des RR werden die klassischen Schätzer aus der 2x2-Tafel eingesetzt; die zugehörigen Konfidenzintervalle werden mithilfe einer Normalapproximation der logarithmierten Schätzer bestimmt. Der p-Wert wird mittels exaktem Barnard-Test berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PtGA: Patient Global Assessment; RR: Relatives Risiko.

### WPAI+CIQ - Aktivitätsbeeinträchtigung

Die Responderanalysen für eine Verbesserung in der Aktivitätsdomäne des WPAI+CIQ zu Tag 85 sind in Tabelle 14 dargestellt. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Die Ergebnisse der Responderanalysen für eine Verschlechterung zu Tag 85 waren ebenfalls statistisch nicht signifikant ( $p = 0,29$ ), wobei mehr Verschlechterungen im Leniolisib-Arm ( $n = 49$ ; 43 %) zu beobachten waren, verglichen mit dem Placebo-Arm ( $n = 2$ ; 20 %).

Tabelle 14: Responderanalysen zum Endpunkt WPAI+CIQ - Aktivitätsbeeinträchtigung zu Tag 85; Studie CCDZ173X2201; ITT-Population

| Studie CCDZ173X2201<br>WPAI+CIQ - Aktivitätsbeeinträchtigung<br>Responderanalyse zu Tag 85 | Leniolisib<br>N = 21   | Placebo<br>N = 10 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|
| <b>Verbesserung<sup>1)</sup></b>                                                           |                        |                   |
| verfügbare Werte, n (%)                                                                    | 21 (100)               | 10 (100)          |
| Responder, n (%)                                                                           | 4 (19,0)               | 4 (40,0)          |
| RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>                                                          | 0,48 [0,12; 1,86] 0,29 |                   |

<sup>1)</sup> Verbesserung bzw. Verschlechterung war definiert als Veränderung um mindestens 15 Punkte (Skala von 0–100).

<sup>2)</sup> Zur post-hoc-Schätzung des RR werden die klassischen Schätzer aus der 2×2-Tafel eingesetzt; die zugehörigen Konfidenzintervalle werden mithilfe einer Normalapproximation der logarithmierten Schätzer bestimmt. Der p-Wert wird mittels exaktem Barnard-Test berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PtGA: Patient Global Assessment; RR: Relatives Risiko; WPAI+CIQ: Work Productivity Activity Impairment plus Classroom Impairment Questionnaire.

### 3.4 Lebensqualität

#### SF-36

Die Responderanalysen für eine Verbesserung in der körperlichen Summenskala sowie der psychischen Summenskala zu Tag 85 sind in Tabelle 15 dargestellt. Es zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt. Die Ergebnisse der Responderanalysen für eine Verschlechterung zu Tag 85 waren sowohl für die körperliche Summenskala ( $p = 0,15$ ) als auch die psychische Summenskala ( $p = 0,48$ ) ebenfalls statistisch nicht signifikant. Bei der körperlichen Summenskala ereignete sich insgesamt nur eine Verschlechterung im Placebo-Arm und bei psychischen Summenskala verschlechterten sich jeweils 2 Personen je Behandlungsarm (9,5 vs. 20 %).

Tabelle 15: Responderanalysen zum Endpunkt SF-36 zu Tag 85; Studie CCDZ173X2201; ITT-Population

| Studie CCDZ173X2201<br>SF-36<br>Responderanalyse zu Tag 85   | Leniolisib<br>N = 21   | Placebo<br>N = 10 |
|--------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|
| Verbesserung im SF-36 – körperliche Summenskala ≥ 9,4 Punkte |                        |                   |
| verfügbare Werte, n (%)                                      | 21 (100)               | 10 (100)          |
| Responder, n (%)                                             | 1 (4,8)                | 3 (30,0)          |
| RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>                            | 0,16 [0,02; 1,07] 0,06 |                   |
| Verbesserung im SF-36 – psychische Summenskala ≥ 9,6 Punkte  |                        |                   |
| verfügbare Werte, n (%)                                      | 21 (100)               | 10 (100)          |
| Responder, n (%)                                             | 3 (14,3)               | 2 (20,0)          |
| RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>                            | 0,71 [0,10; 5,13] 0,75 |                   |

<sup>1)</sup> Zur Schätzung des RR werden die klassischen Schätzer aus der 2x2-Tafel eingesetzt; die zugehörigen Konfidenzintervalle werden mithilfe einer Normalapproximation der logarithmierten Schätzer bestimmt. Der p-Wert wird mittels exaktem Barnard-Test berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PtGA: Patient Global Assessment; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short-Form-36 Health Survey.

### 3.5 Sicherheit

Alle randomisierten Personen schlossen die Behandlungsphase der Studie CCDZ173X2201 ab. Entsprechend waren keine Therapieabbrüche aufgrund von UE zu verzeichnen und sowohl die Behandlungs- als auch die Beobachtungsdauer war mit 84 bzw. 85 Tagen im Median gleich zwischen den Studienarmen. Abgesehen von jeweils einer Person im Interventions- bzw. Kontrollarm, gingen alle Studienteilnehmenden in die Extensionsphase über, sodass nur 2 Personen die 30-tägige Sicherheitsnachbeobachtung absolvierten.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Unter anderem aufgrund der häufig dokumentierten Infektionen ist davon auszugehen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen. Die Ergebnisse zu den Gesamtraten der UE sind Tabelle 16 zu entnehmen.

*Tabelle 16: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase, Studie CCDZ173X2201; Sicherheitspopulation*

| <b>Studie CCDZ173X2201</b><br><b>Zusammenfassung der UE</b><br><i>Personen mit mindestens einem ...</i> | <b>Intervention</b><br><b>N = 21</b><br><i>n (%)</i> | <b>Kontrolle</b><br><b>N = 10</b><br><i>n (%)</i> | <b>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert<sup>1)</sup></b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| UE (ergänzend dargestellt)                                                                              | 18 (86)                                              | 9 (90)                                            | -                                                   |
| UE CTCAE-Grad ≥ 3                                                                                       | 3 (14)                                               | 3 (30)                                            | 0,48 [0,11; 2,10]; 0,33                             |
| SUE                                                                                                     | 3 (14)                                               | 2 (20)                                            | 0,71 [0,10; 5,13]; 0,75                             |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte                                                        | 0                                                    | 0                                                 | -                                                   |

<sup>1)</sup> Post-hoc wurden die RR und die dazugehörigen 95%-KI mit p-Wert nach dem Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest berechnet und dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; - : nicht berechenbar.

### Unerwünschte Ereignisse

*Tabelle 17: UE mit Inzidenz ≥ 15 % in einem Studienarm in der Studie CCDZ173X2201; Sicherheitspopulation*

| <b>Studie CCDZ173X2201</b><br><b>UE</b><br><b>MedDRA-Systemorganklasse</b><br><i>Preferred Term</i> | <b>Leniolisib</b><br><b>N = 21</b><br><i>n (%)</i> | <b>Placebo</b><br><b>N = 10</b><br><i>n (%)</i> | <b>RR [95%-KI]; p-Wert<sup>1)</sup></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                                      | <b>11 (52)</b>                                     | <b>4 (40)</b>                                   | <b>1,31 [0,50; 3,42]; 0,59</b>          |
| Sinusitis                                                                                           | 4 (19)                                             | 0 (0)                                           | 4,50 [0,59; 34,5]; 0,15                 |
| Infektion der oberen Atemwege                                                                       | 2 (10)                                             | 2 (20)                                          | 0,48 [0,06; 3,58]; 0,48                 |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                               | <b>6 (29)</b>                                      | <b>3 (30)</b>                                   | <b>0,95 [0,00; &gt; 99]; 0,999</b>      |
| Kopfschmerzen                                                                                       | 5 (24)                                             | 2 (20)                                          | 1,19 [0,19; 7,31]; 0,86                 |

| Studie CCDZ173X2201<br>UE<br>MedDRA-Systemorganklasse<br>Preferred Term | Leniolisib<br>N = 21<br>n (%) | Placebo<br>N = 10<br>n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                                | 1 (5)                         | 2 (20)                     | 0,24 [0,02; 2,37]; 0,22           |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums              | 2 (10)                        | 2 (20)                     | 0,48 [0,06; 3,58]; 0,48           |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                                 | 7 (33)                        | 4 (40)                     | 0,83 [0,22; 3,14]; 0,80           |
| Übelkeit                                                                | 1 (5)                         | 3 (30)                     | 0,16 [0,02; 1,07]; 0,06           |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes                          | 7 (33)                        | 1 (10)                     | 3,33 [0,53; 21,1]; 0,20           |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen                | 5 (24)                        | 2 (20)                     | 1,19 [0,19; 7,31]; 0,86           |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse                   | 0 (0)                         | 2 (20)                     | 0,10 [0,01; 0,90]; 0,04           |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort            | 5 (24)                        | 2 (20)                     | 1,19 [0,19; 7,31]; 0,86           |
| Asthenie                                                                | 1 (5)                         | 2 (20)                     | 0,24 [0,02; 2,37]; 0,22           |
| Untersuchungen                                                          | 5 (24)                        | 2 (20)                     | 1,19 [0,19; 7,31]; 0,86           |

<sup>1)</sup> Post-hoc wurden die RR und die dazugehörigen 95%-KI mit p-Wert nach dem Chi<sup>2</sup>-H-Hypothesentest berechnet und dargestellt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

*Tabelle 18: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie CCDZ173X2201; Sicherheitspopulation*

| Studie CCDZ173X2201<br>Schwere UE<br>MedDRA-Systemorganklasse<br>Preferred Term | Intervention<br>N = 21<br>n (%) | Kontrolle<br>N = 10<br>n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                                         | 0 (0)                           | 1 (10)                       | 0,17 [0,01; 1,94]; 0,15           |
| Harnwegsinfektion                                                               | 0 (0)                           | 1 (10)                       | 0,17 [0,01; 1,94]; 0,15           |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                                    | 0 (0)                           | 1 (10)                       | 0,17 [0,01; 1,94]; 0,15           |
| Lymphadenopathie                                                                | 0 (0)                           | 1 (10)                       | 0,17 [0,01; 1,94]; 0,15           |
| Erkrankungen des Nervensystems                                                  | 2 (10)                          | 0 (0)                        | 2,50 [0,30; 20,7]; 0,40           |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums                      | 0 (0)                           | 1 (10)                       | 0,17 [0,01; 1,94]; 0,15           |
| Dyspnoe                                                                         | 0 (0)                           | 1 (10)                       | 0,17 [0,01; 1,94]; 0,15           |
| Untersuchungen                                                                  | 1 (5)                           | 1 (10)                       | 0,48 [0,01; 27,4]; 0,73           |
| Gewicht erhöht                                                                  | 0 (0)                           | 1 (10)                       | 0,17 [0,01; 1,94]; 0,15           |

<sup>1)</sup> Post-hoc wurden die RR und die dazugehörigen 95%-KI mit p-Wert nach dem Chi<sup>2</sup>-H-Hypothesentest berechnet und dargestellt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

*Tabelle 19: SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie CCDZ173X2201; Sicherheitspopulation*

| <b>Studie CCDZ173X2201<br/>SUE<br/>MedDRA-Systemorganklasse<br/>Preferred Term</b> | <b>Intervention<br/>N = 21<br/>n (%)</b> | <b>Kontrolle<br/>N = 10<br/>n (%)</b> | <b>RR [95%-KI]; p-Wert<sup>1)</sup></b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                     | <b>1 (5)</b>                             | <b>2 (20)</b>                         | <b>0,24 [0,02; 2,37]; 0,22</b>          |
| Verschlimmerung der Bronchiektasie durch Infektion                                 | 0 (0)                                    | 1 (10)                                | 0,17 [0,01; 1,94]; 0,15                 |
| Harnwegsinfektion                                                                  | 0 (0)                                    | 1 (10)                                | 0,17 [0,01; 1,94]; 0,15                 |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                | <b>0 (0)</b>                             | <b>1 (10)</b>                         | <b>0,17 [0,01; 1,94]; 0,15</b>          |
| Lymphadenopathie                                                                   | 0 (0)                                    | 1 (10)                                | 0,17 [0,01; 1,94]; 0,15                 |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                  | <b>0 (0)</b>                             | <b>1 (10)</b>                         | <b>0,17 [0,01; 1,94]; 0,15</b>          |
| Dyspnoe                                                                            | 0 (0)                                    | 1 (10)                                | 0,17 [0,01; 1,94]; 0,15                 |

<sup>1)</sup> Post-hoc wurden die RR und die dazugehörigen 95%-KI mit p-Wert nach dem Chi<sup>2</sup>-H-Hypothesentest berechnet und dargestellt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### Studiendesign

Studie CCDZ173X2201 besteht aus zwei Teilen: einer offenen, multizentrischen Phase-II-Dosis-Eskalationsstudie, in der Leniolisib über einen Zeitraum von 12 Wochen bei Personen mit APDS untersucht wurde (Teil I) und einer randomisierten, dreifach verblindeten, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Leniolisib bei Personen mit APDS über einen Zeitraum von 12 Wochen (Teil II). Aufgrund der nicht-fachinformationskonformen, sequentiellen Auftitration von Leniolisib in Teil I der Studie wird ausschließlich der randomisierte Teil II der Studie für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Darin wurden die Patientinnen und Patienten im Anschluss an die Screening-Periode im Verhältnis 2:1 auf Leniolisib oder Placebo randomisiert. Nach Abschluss der 12-wöchigen Behandlungsperiode konnten die Teilnehmenden entweder in die offene Extensionsstudie (CCDZ173X2201E1) übergehen, die bis zu 6 Jahre dauern kann oder sie durchliefen vier Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine abschließende Sicherheitsuntersuchung. Die Studie CCDZ173X2201 ist abgeschlossen und es liegt ein finaler Studienbericht vom 12. September 2022 vor.

Nach Einschluss der ersten Person in die Studie wurden 3 Amendments implementiert, wobei die wesentlichste Änderung die Lockerung der Ausschlusskriterien hinsichtlich Begleitmedikation war, sodass auch Personen mit Immunglobulin-Ersatzbehandlung und höheren Dosen von Kortikosteroiden als Notfallbehandlung eingeschlossen werden konnten und somit folglich Personen mit einem schwereren Krankheitsphänotyp.

Im Studienbericht waren lediglich stetige Auswertungen der Wirksamkeitsendpunkte unter Einbezug der Adjustierungsvariablen IgG und Glukokortikoidtherapie zu Baseline geplant. Für das Modul 4 berechnet der pU post-hoc binäre Auswertungen (Responderanalysen) anhand exakter Tests, ohne eine Adjustierung für diese Variablen. Es liegt keine Begründung vor, weshalb der pU hier keine adjustierten Schätzer präsentiert. Die Verteilung der Adjustierungsvariablen zu Baseline war jedoch weitgehend ausgeglichen. Weiterhin liegen keine Subgruppenanalysen für die relevanten Auswertungen für die Nutzenbewertung vor. Zwar sind in den Studienunterlagen separate Auswertungspopulationen für das Alter definiert und es wurden gemäß SAP post-hoc Subgruppenanalysen für den Mutationstyp durchgeführt. Diese wären jedoch aufgrund der geringen Studienpopulation und der entsprechend noch geringen Fallzahlen in den Subgruppen in ihrer Aussagekraft in jedem Fall limitiert. Insgesamt kann nicht beurteilt werden, ob Unterschiede in den Effekten nach Mutationstyp bzw. Alter bestehen.

Neben den Ergebnissen der pivotalen Studie CCDZ173X2201 zieht der pU im Modul 4 noch unterstützend die Ergebnisse der Extensionsstudie CCDZ173X2201E1 heran, ohne die Studie vollständig im Modul 4 darzustellen. Da es sich um eine nicht vergleichende Studie mit einer ebenfalls geringen Studienpopulation handelt, werden die Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### Studienpopulation

In die Studie CCDZ173X2201 konnten Personen von 12 bis 75 Jahren mit einer dokumentierten APDS/PASLI-assoziierten genetischen PI3K-Delta-Mutation und einem Gewicht von mindestens 45 Kilo eingeschlossen werden. Patientinnen und Patienten mussten eine nodale und/oder extranodale Lymphoproliferation und klinische Befunde sowie Manifestationen aufweisen, die mit APDS/PASLI kompatibel sind. Mindestens eine messbare nodale Läsion war Voraussetzung. Ausgeschlossen wurden dagegen Personen mit einer früheren oder gegenwärtigen Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten, der Einnahme starker Cytochrom-P450-Familie-3-Unterfamilie-A-(CYP3A)-Inhibitoren und mäßiger oder starker CYP3A-Induktoren sowie weiteren erworbenen Immundefekten.

Von den 32 gescreenten Personen wurden 31 in die Studie eingeschlossen, wobei aufgrund der 2:1 Randomisierung 21 in die Interventionsgruppe aufgenommen wurden und 10 in die Placebogruppe. Nach dem Ende der Behandlungsphase gingen fast alle Studienteilnehmenden in die Extensionsphase über (20 vs. 9 Personen).

Die Studienteilnehmenden waren im Median in beiden Behandlungsgruppen 20 Jahre alt, wobei mit 8 Personen im Leniolisib-Arm und 4 Personen im Placebo-Arm gut 40 % der Patientenpopulation unter 18 Jahre alt war. Männliche und weibliche Personen wurden in etwa zu gleichen Anteilen eingeschlossen und alle Personen kamen entweder aus Europa und den USA, auch hier in etwa zu gleichen Anteilen. In Bezug auf den Mutationsstatus dominiert die PIK3CD-Mutation (APDS1) (76 % bzw. 90 %) im Vergleich zur PIK3R1-Mutation (APDS2) (24 % vs. 10 %). Ungefähr 60 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsgruppen wurden mit Glukokortikoiden zu Baseline behandelt. Deutlich weniger Personen, 25 % in der Interventionsgruppe und 10 % in der Kontrollgruppe, wurden dagegen mit einer IgG-Ersatztherapie behandelt.

Insgesamt waren die relativ spärlich berichteten Patientencharakteristika zu Baseline vor dem Hintergrund der kleinen Studienpopulation und der fehlenden Stratifizierung der Randomisierung weitgehend balanciert zwischen den Behandlungsarmen.

### **Studienmedikation**

In der 12-wöchigen Behandlungsphase wurde Leniolisib als Dauertherapie zweimal täglich oral in einer Dosis von 70 mg verabreicht. Die Einnahme sollte im Abstand von 12 Stunden erfolgen, möglichst zur gleichen Tageszeit. Die Verabreichung von Placebo war vergleichbar. Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Lediglich Dosisunterbrechungen aus Tolerabilitäts- oder Sicherheitsaspekten (z. B. Hautausschlag Grad 2 & 3) sowie zur Einnahme starker CYP3A-Inhibitoren und/oder TI-CYP1A2-Substrate waren zulässig. Anzumerken ist, dass Immunsuppressive Arzneimittel wie z. B. Mechanistic-target-of-rapamycin-(mTOR-)Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus), PI3K-Inhibitoren, Cyclosporin A, Methotrexat, systemische Glucosteroide über 25 mg Prednison oder äquivalent pro Tag nicht als Begleitmedikationen zulässig waren.

Von den eingeschlossenen Personen erhielten alle ihre zugewiesene Medikation. Es ereigneten sich keine Behandlungsabbrüche und alle Personen nahmen die Studienmedikation bis zum vorgesehenen Behandlungsende ein. Zu Behandlungsunterbrechungen liegen dagegen keine Daten vor.

Alle Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Begleitmedikation und es wurden insgesamt sehr viele Medikationen begleitend eingenommen. Auffällig ist dabei, dass Unterschiede > 20 % zwischen den Studienarmen häufig dahingehend ausfallen, dass in der Placebogruppe mehr Personen die jeweilige Begleitmedikation (z. B. Antibiotika) erhielten.

## **4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation**

### **Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet**

Leniolisib ist zugelassen zur Behandlung von APDS (aktiviertes Phosphoinositid-3-Kinase-Delta-Syndrom) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, mit einem Gewicht ab 45 kg. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung 70 mg Leniolisib zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange ein Nutzen beobachtet wird oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Die Verabreichung von Leniolisib in der Studie CCDZ173X2201 erfolgte fachinformationskonform, war jedoch nur für 12 Wochen in der Behandlungsphase vorgesehen, was für eine Dauertherapie einer chronischen Erkrankung relativ kurz erscheint.

Die in der Studie CCDZ173X2201 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet abgedeckt. Lediglich eine Person aus der Interventionsgruppe war zu Studienbeginn erst 11 Jahre alt. Es waren deutlich mehr Betroffene mit APDS1 als mit APDS2 enthalten. Ein ähnliches Verhältnis zeigt sich jedoch auch in epidemiologischen Studien [5]. Voraussetzung für die Studienteilnahme war mindestens eine messbare Läsion auf einem CT- oder MRT-Scan, bzw. eine nodale und/oder extranodale Lymphoproliferation. Lymphoproliferationen sind ein weit verbreitetes Krankheitssymptom von APDS, von dem ca. 60 bis 75 % der Patientenpopulation betroffen sind. Entsprechend weist jedoch ein relevanter Anteil der APDS-Betroffenen keine solchen Krankheitsmerkmale auf und konnte nicht in die Studie eingeschlossen werden. Dies stellt eine Diskrepanz zwischen der Studienpopulation und dem Anwendungsgebiet dar.

Aus Sicherheitsgründen waren auch Personen von der Studie ausgeschlossen, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, sofern sie diese vor Studieneinschluss nicht abbrechen. Aus der vorliegenden Evidenz geht hervor, dass ein mit ca. 30 % signifikanter Anteil der Patientenpopulation auf Immunsuppressiva angewiesen ist [3]. Es ist unklar, inwiefern Patientinnen und Patienten in der Lage sind, diese immunsuppressive Therapie abzubrechen. Da Immunsuppressiva zudem zur symptomatischen Standardbehandlung von APDS zählen, stellt sich darüber hinaus die Frage, ob bei Patientinnen und Patienten in der Placebogruppe nicht teilweise von einer Untertherapie auszugehen ist.

### **Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext**

Den Unterlagen des pU ist zu entnehmen, dass alle Studienteilnehmenden in Studienzentren in Europa und Nordamerika behandelt wurden und davon knapp 50 % in Europa, dabei lediglich 2 (6 %) Personen in Studienzentren in Deutschland.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Limitationen beim Anwendungsgebiet ist insgesamt dennoch von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

## **4.2 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit**

Zusammenfassend ergibt sich für den Teil 2 der Studie CCDZ173X2201 ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene aufgrund des randomisierten, verblindeten Studiendesigns und der hohen Datenvollständigkeit.

Beim vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich jedoch um eine sehr heterogene Patientenpopulation, insbesondere hinsichtlich der Symptomatik der Erkrankung. Zwar scheint die Verteilung zwischen APDS1 und APDS2 ähnlich zu den Anteilen, die in Publikationen beschrieben werden. Dennoch verbleiben aufgrund der sehr niedrigen Prävalenz der Erkrankung, dem heterogenen Krankheitsbild und den sehr geringen Fallzahlen in der Studie CCDZ173X2201 in Verbindung mit den oben beschriebenen Limitationen durch die Ein- und Ausschlusskriterien Unsicherheiten, die sich auf die Aussagesicherheit der Studie auswirken. Hinzu kommt die kurze Dauer der Behandlungsphase (12 Wochen) vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung APDS. Ein längerer, vergleichender Behandlungszeitraum zur Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit ist wünschenswert.

## **4.3 Mortalität**

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung dokumentiert. Im Verlauf der Phase II der Studie CCDZ173X2201 ist keine Person verstorben. Eine abschließende Bewertung der Mortalität ist aufgrund der kurzen vergleichenden Behandlungsphase nicht möglich.

#### 4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU in Modul 4 Daten zu den Endpunkten „Lymphoproliferation“, „Normalisierung des Immunphänotyps“, „Inflammatorische Biomarker“, „Infektionen, Antibiotikaeinsatz, IRT“ sowie den patienten-, bzw. arztberichteten Endpunkten „PtGA“ und „PGA“ vor. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist im Kapitel 2.3 abgebildet. Zusammenfassend wurden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte „PtGA“ und „WPAI+CIQ“ herangezogen, die im Rahmen der Nutzenbewertung der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet wurden. Eine ergänzende Darstellung erfolgte für den Endpunkt „Lymphadenopathie“ aufgrund unklarer Patientenrelevanz, da es sich um den co-primären Endpunkt der Studie CCDZ173X2201 handelt. Der andere co-primäre Endpunkt „Normalisierung des Immunphänotyps“ wird dagegen aufgrund fehlender Patientenrelevanz lediglich aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt, ebenso der arztberichtete PGA.

Für die patientenberichteten Endpunkte PtGA und die Aktivitätsdomäne des „WPAI+CIQ“ zeigten sich bei den Responderanalysen für eine Verbesserung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Diese post-hoc durchgeführten Analysen bezogen sich auf eine Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite und unter Verwendung exakter Tests und es erfolgte keine Adjustierung hinsichtlich IgG und Glukokortikoiden, wie sie in den kontinuierlichen Analysen geplant und durchgeführt wurde.

Aus den Ergebnissen zur Morbidität resultiert insgesamt kein Vorteil von Leniolisib gegenüber Placebo. Das Verzerrungspotential für die beiden patientenberichteten Endpunkte wird aufgrund der fehlenden Adjustierung der Responderanalysen mit „unklar“ bewertet. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße und der kurzen Behandlungsdauer ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse jedoch eingeschränkt.

#### 4.5 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie "Lebensqualität" legte der pU Daten für die patientenberichteten Instrumente SF-36 und WPAI+CIQ vor. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist im Kapitel 2.3 abgebildet. Da der WPAI+CIQ in der Nutzenbewertung der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet wird, werden für die Lebensqualität ausschließlich die Ergebnisse des SF-36 berücksichtigt.

Sowohl für die Responderanalysen der körperlichen Summenskala als auch für die der psychischen Summenskala zu Tag 85 zeigten sich statistisch signifikante Effekte für eine Verbesserung zum Behandlungsende (Tag 85). Die Ergebnisse zeigten auch keine klaren Trends, sodass kein Vor- oder Nachteil für Leniolisib in der Endpunktkategorie "Lebensqualität" abgeleitet werden kann.

Analog zu den patientenberichteten Endpunkten ist auch für die Responderanalysen des SF-36 unklar, weshalb keine adjustierten Auswertungen durchgeführt wurden. Das Verzerrungspotential wird aus diesem Grund mit „unklar“ bewertet. Die Ergebnisse sind in ihrer Aussagekraft aufgrund der kurzen Studiendauer und der kleinen Stichprobengröße limitiert. Der Einsatz des Messinstruments bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren in der Studie CCDZ173X2201 stellt eine zusätzliche Unsicherheit bei der Interpretation der Ergebnisse dar.

#### 4.6 Sicherheit

Alle UE wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studienteilnahme (letzte Studienvisite) kontinuierlich erhoben. Patientinnen und Patienten waren darüber hinaus angewiesen, jedes neue UE zu melden, auch wenn es sich außerhalb des im Protokoll festgelegten Beobachtungszeitraums ereignete, sofern sie oder die behandelnde

Person der Ansicht war, dass es mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehen könnte. Weder in den Studienunterlagen noch aus dem Modul 4 ist eine Definition zu entnehmen, welche UE in den Auswertungen berücksichtigt wurden. Regelhaft werden hierfür in klinischen Studien Treatment Emergent Adverse Events definiert, also UE, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation stehen. Auch vor dem Hintergrund geringfügiger Abweichungen bei den UE-Ereignissen zwischen Modul 4 des pU und dem Studienbericht/EPAR ist unklar, welche UE mit in die Auswertungen zu Sicherheit eingingen und ob diese auch Ereignisse umfassen, die vor Behandlungsbeginn oder nach Beendigung der 30-tägigen Sicherheitsnachbeobachtung auftraten.

So fehlten sowohl bei den SUE als auch bei den schweren UE die beiden PT „Abhängigkeit von der Sauerstofftherapie“ und „Pulmonale Hypertonie“ in den vom pU aufbereiteten und ausgewerteten Daten für das Modul 4. Im EPAR und in den Studienunterlagen sind diese jedoch enthalten. Darüber hinaus ist das UE „Pulmonale Hypertonie“ als GRAD 5 klassifiziert, was gemäß Definition einem UE mit Todesfolge entspricht. In Teil II der Studie ist jedoch kein Todesfall dokumentiert. Es ist unklar, ob dieses Ereignis erst nach Beendigung des Teil II der Studie auftrat und Folge einer nicht ausreichenden Abgrenzung der behandlungsbezogenen UE ist, oder ob es sich um eine Fehldokumentation handelt.

Da die Abweichungen jedoch geringfügig und keine Auswirkungen auf die statistische Signifikanz der Ergebnisse zu erwarten sind, werden die Sicherheitsdaten der Studie CCDZ173X2201 dennoch berücksichtigt und dargestellt.

Sowohl die mediane Behandlungsdauer als auch die mediane Beobachtungsdauer waren mit 84 bzw. 85 Tagen gleich und alle Studienteilnehmenden haben die Behandlungsphase der Studie CCDZ173X2201 abgeschlossen.

UE ereigneten sich bei fast allen Studienteilnehmenden, 18 (86 %) Personen aus der Interventionsgruppe und 9 (90 %) aus der Kontrollgruppe. Schwere UE und SUE traten jeweils etwas häufiger in der Placebogruppe auf (14 vs. 30 % und 14 vs. 20 %), die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant. Es ereigneten sich keine UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten.

Hinsichtlich der UE nach SOC und PT traten die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (52 vs. 40 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (33 vs. 40 %)“ sowie „Erkrankungen des Nervensystems (29 vs. 30 %)“ am häufigsten auf. Bei den PT waren es „Kopfschmerzen“ (24 vs. 20 %), „Infektion der oberen Atemwege (10 vs. 20 %)“ und „Übelkeit“ (5 vs. 30 %). Abgesehen vom SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“, das statistisch signifikant häufiger unter Placebo auftrat (0 vs. 20 %); RR 0,10, 95%-KI [0,01; 0,90], zeigten sich keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Dies gilt auch für die schweren UE und die SUE nach SOC und PT. Dabei trat bei den schweren UE nur das SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (10 vs. 0 %) bei mehr als einer Person in einem Behandlungsarm auf und bei den SUE lediglich das SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (5 vs. 20 %).

Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. So sind „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ das am häufigste dokumentierte SOC. Gleichzeitig ist z. B. eine verstärkte Infektionsneigung ein Leitsymptom und erstes Krankheitsmerkmal der APDS, von dem fast alle Patientinnen und Patienten betroffen sind. Da es sich bei APDS um eine sehr heterogene Erkrankung hinsichtlich Symptomatik handelt, muss insgesamt davon ausgegangen werden, dass Krankheitsereignisse im relevanten Umfang im Rahmen der vorliegenden Sicherheitsergebnisse miterfasst wurden.

Das Verzerrungspotential der UE wird insgesamt mit niedrig bewertet. Die Ergebnisse sind aufgrund der geringen Studiendauer und kleinen Fallzahl in ihrer Aussagekraft limitiert.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Leniolisib (Joenja®) ist zugelassen für die Behandlung von APDS bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Gewicht ab 45 kg. Die Nutzenbewertung von Leniolisib basiert auf dem zweiten Teil der zulassungsbegründenden Studie CCDZ173X2201. Es handelt sich bei der Studie CCDZ173X2201 – Teil 2 um eine randomisierte, dreifach verblindete, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Leniolisib bei Personen mit APDS.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Leniolisib ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CCDZ173X2201

| Studie<br>CCDZ173X2201<br>Darstellung der<br>Ergebnisse | Wirkstoff<br>N = 21 |                                  | Komparator<br>N = 10 |                                 | Wirkstoff vs. Komparator          | Effekt |
|---------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Mortalität                                              |                     |                                  |                      |                                 |                                   |        |
| Gesamtüberleben                                         | N <sup>1)</sup>     | Personen mit<br>Ereignis, n (%)  | N <sup>1)</sup>      | Personen mit<br>Ereignis, n (%) | Effektschätzer                    |        |
| Todesfälle                                              | 21                  | 0                                | 10                   | 0                               | -                                 | ↔      |
| Morbidität                                              |                     |                                  |                      |                                 |                                   |        |
| PtGA <sup>2)</sup>                                      | N                   | Personen mit<br>Ereignis, n (%)  | N <sup>3)</sup>      | Personen mit<br>Ereignis, n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup> |        |
| Verbesserung                                            | 21                  | 11 (52,4)                        | 10                   | 3 (30,0)                        | 1,75 [0,63; 4,85]; 0,29           | ↔      |
| WPAI+CIQ <sup>2)</sup>                                  | N                   | Personen mit<br>Ereignis, n (%)) | N                    | Personen mit<br>Ereignis, n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup> |        |
| Verbesserung                                            | 21                  | 4 (19,0)                         | 10                   | 4 (40,0)                        | 0,48 [0,12; 1,86]; 0,29           | ↔      |
| Lebensqualität                                          |                     |                                  |                      |                                 |                                   |        |
| SF-36                                                   | N                   | Personen mit<br>Ereignis, n (%)  | N                    | Personen mit<br>Ereignis, n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup> |        |
| Körperliche Summenskala <sup>4)</sup>                   |                     |                                  |                      |                                 |                                   |        |
| Verbesserung                                            | 21                  | 1 (4,8)                          | 10                   | 3 (30,0)                        | 0,16 [0,02; 1,07]; 0,06           | ↔      |
| Psychische Summenskala <sup>5)</sup>                    |                     |                                  |                      |                                 |                                   |        |
| Verbesserung                                            | 21                  | 3 (14,3)                         | 10                   | 2 (20,0)                        | 0,71 [0,10; 5,13]; 0,75           | ↔      |

| Studie<br>CCDZ173X2201<br>Darstellung der<br>Ergebnisse  | Wirkstoff<br>N = 21 |                                 | Komparator<br>N = 10 |                                 | Wirkstoff vs. Komparator          | Effekt |
|----------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Sicherheit <sup>6)</sup>                                 |                     |                                 |                      |                                 |                                   |        |
| Unerwünschte<br>Ereignisse                               | N                   | Personen mit<br>Ereignis, n (%) | N                    | Personen mit<br>Ereignis, n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup> |        |
| Schwere UE<br>(CTCAE-Grad ≥ 3)                           | 21                  | 3 (14)                          | 10                   | 3 (30)                          | 0,48 [0,11; 2,10]; 0,33           | ↔      |
| SUE                                                      | 21                  | 3 (14)                          | 10                   | 2 (20)                          | 0,71 [0,10; 5,13]; 0,75           | ↔      |
| UE, das zum Abbruch<br>der Studien-<br>medikation führte | 21                  | 0                               | 10                   | 0                               | -                                 | ↔      |

<sup>1)</sup> Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

<sup>2)</sup> Verbesserung bzw. Verschlechterung war definiert als Veränderung um mindestens 15 Punkte (Skala von 0–100).

<sup>3)</sup> Zur Schätzung des RR werden die klassischen Schätzer aus der 2×2-Tafel eingesetzt; die zugehörigen Konfidenzintervalle werden mithilfe einer Normalapproximation der logarithmierten Schätzer bestimmt. Der p-Wert wird mittels exaktem Barnard-Test berechnet.

<sup>4)</sup> Verbesserung bzw. Verschlechterung war definiert als Veränderung um mindestens 9,4 Punkte.

<sup>5)</sup> Verbesserung bzw. Verschlechterung war definiert als Veränderung um mindestens 9,6 Punkte.

<sup>6)</sup> Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind im Ergebniskapitel 3.5 Sicherheit dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PtGA: Patient Global Assessment; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short-Form-36 Health Survey; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; WPAI+CIQ: Work Productivity Activity Impairment plus Classroom Impairment Questionnaire; -: nicht berechenbar.

## Referenzen

1. **Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al.** Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol 1999;17(4):1244. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.1999.17.4.1244>.
2. **Condcliffe AM, Chandra A.** Respiratory manifestations of the activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome. Front Immunol 2018;9:338. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00338>.
3. **Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Screaton N, et al.** Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome: a large patient cohort study. J Allergy Clin Immunol 2017;139(2):597-606. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.021>.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Joenja (international non-proprietary name leniolisib): European public assessment report EMEA/H/C/005927/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 26.03.2026. [Zugriff: 16.07.2026]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/joenja-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/joenja-epar-public-assessment-report_en.pdf).
5. **Jamee M, Moniri S, Zaki-Dizaji M, Olbrich P, Yazdani R, Jadidi-Niaragh F, et al.** Clinical, immunological, and genetic features in patients with activated PI3Kdelta syndrome (APDS): a systematic review. Clin Rev Allergy Immunol 2020;59(3):323-333. <https://dx.doi.org/10.1007/s12016-019-08738-9>.
6. **Maruish M, Kosinski M, Bjorner J, Gandek B, Turner-Bowker D, Ware J.** User's manual for the SF36v2 Health Survey, 3rd edition. Lincoln (GBR): Quality Metric Incorporated; 2011.
7. **Novartis Institutes for BioMedical Research.** 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); CCDZ173X2201 (part II); clinical study report (part II), vers. 2.0 [unveröffentlicht]. 29.09.2022.
8. **Novartis Institutes for BioMedical Research.** 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); CCDZ173X2201; clinical trial protocol, vers. 10.0 [unveröffentlicht]. 13.10.2020.
9. **Novartis Institutes for BioMedical Research.** 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); CCDZ173X2201 (part II); statistical analysis plan, addendum vers. 1.0 [unveröffentlicht]. 05.01.2022.

10. **Pharming Group.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Leniolisib, 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 [unveröffentlicht]. 30.06.2026.
11. **Pharming Technologies.** Joenja 70 mg Filmtabletten [online]. 09.2026. Frankfurt/Main (GER): Rote Liste. [Zugriff: 10.09.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025789/joenja-r-70-mg-filmtabletten>.
12. **Rao VK, Sediva A, Dalm V, Plebani A, Schuetz C, Shcherbina A, et al.** A randomised, placebo-controlled, phase III trial of leniolisib in activated phosphoinositide 3-kinase delta (PI3Kdelta) syndrome (APDS): adolescent and adult subgroup analysis. Clin Immunol 2025;270:110400. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2024.110400>.
13. **Rao VK, Webster S, Sediva A, Plebani A, Schuetz C, Shcherbina A, et al.** A randomized, placebo-controlled phase 3 trial of the PI3Kdelta inhibitor leniolisib for activated PI3Kdelta syndrome. Blood 2023;141(9):971-983. <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2022018546>.
14. **Whalen J, Chandra A, Kracker S, Ehl S, Seidel MG, Gulas I, et al.** 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 (PI3Kdelta) syndrome (APDS): an externally controlled study. Clin Exp Immunol 2025;219(1). <https://dx.doi.org/10.1093/cei/uxae107>.

## Anhang

### PGA

Die Responderanalysen für eine Verbesserung im PGA zu Tag 85 sind in Tabelle 21 dargestellt. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt. Die Ergebnisse der Responderanalysen für eine Verschlechterung zu Tag 85 waren ebenfalls statistisch nicht signifikant ( $p = 0,75$ ), wobei sich 3 Personen aus dem Leniolisib-Arm (14 %) und 2 Personen aus dem Placebo-Arm (20 %) verschlechterten.

*Tabelle 21: Responderanalysen zum Endpunkt PGA zu Tag 85; Studie CCDZ173X2201; ITT-Population*

| <b>Studie CCDZ173X2201<br/>PGA<br/>Responderanalyse zu TAG 85</b> | <b>Leniolisib<br/>N = 21</b> | <b>Placebo<br/>N = 10</b> |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| <b>Verbesserung im PGA<sup>1)</sup></b>                           |                              |                           |
| verfügbare Werte, n (%)                                           | 21 (100)                     | 10 (100)                  |
| Responder, n (%)                                                  | 15 (71,4)                    | 6 (60,0)                  |
| RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>                                 | 1,19 [0,63; 2,27]; 0,61      |                           |

<sup>1)</sup> Verbesserung bzw. Verschlechterung war definiert als Veränderung um mindestens 15 Punkte (Skala von 0–100).

<sup>2)</sup> Zur Schätzung des RR werden die klassischen Schätzer aus der 2×2-Tafel eingesetzt; die zugehörigen Konfidenzintervalle werden mithilfe einer Normalapproximation der logarithmierten Schätzer bestimmt. Der p-Wert wird mittels exaktem Barnard-Test berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PGA: Physician Global Assessment; RR: Relatives Risiko.

## Normalisierung des Immunphänotyps

Die Normalisierung des Immunphänotyps wird anhand der Veränderung des Anteils naiver B-Zellen an der Gesamtzahl der B-Zellen zum Behandlungsende im Vergleich zu Baseline bewertet. Gemäß Studienunterlagen war die Analyse auf Personen beschränkt, die zu Baseline einen verringerten Anteil an naiven B-Zellen (< 48 %) aufwiesen. Dies traf gemäß Studienbericht auf 8 Personen aus der PD-Population zu. Post-hoc legt der pU eine Auswertung in der ITT-Population vor, deren Ergebnisse Tabelle 22 zu entnehmen sind.

*Tabelle 22: Normalisierung des Immunphänotyps zu Tag 85; Studie CCDZ173X2201, ITT-Population*

| <b>Studie CCDZ173X2201<br/>Anteil naiver B-Zellen<sup>1)</sup></b>                    | <b>Leniolisib<br/>N = 21</b> | <b>Placebo<br/>N = 10</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| <i>Baseline<sup>2)</sup></i><br>verfügbare Werte, n (%)<br>MW (SD)                    | 19 (90,5)<br>38,1 (14,4)     | 10 (100)<br>40,1 (16,5)   |
| <i>Tag 85</i><br>verfügbare Werte, n (%)<br>MW (SD)                                   | 16 (76,2)<br>66,5 (11,5)     | 10 (100)<br>41,6 (22,9)   |
| <i>Veränderung zu Tag 85</i><br>verfügbare Werte, n (%)<br>LS Mean (SE) <sup>3)</sup> | 15 (71,4)<br>28,7 (3,30)     | 10 (100)<br>1,67 (4,0)    |
| <i>Veränderung zu Tag 85</i><br>LS-Mean-Differenz [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert     | 27,0 [16,1; 37,9]; < 0,001   |                           |

<sup>1)</sup> Anteil als Wert in %.

<sup>2)</sup> Der Baselinewert wird als Mittelwert aus dem Wert zu Studienbeginn und dem Wert am Tag 1 definiert, sofern beide Werte vorliegen. Fehlt entweder der Wert zu Studienbeginn oder der Wert am Tag 1, wird der vorhandene Wert verwendet.

<sup>3)</sup> ANCOVA mit Behandlung als festem Effekt und Baseline als Kovariate. Zusätzlich wurden im statistischen Modell die Glukokortikoid- sowie die IgG-Behandlung als kategoriale Kovariate aufgenommen

Abkürzungen: IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; ANCOVA: Analysis of Covariance; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.