



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

# Joenja

Parere favorevole per il trattamento della sindrome da attivazione della fosfoinositide 3-chinasi delta

Autore: Chiara Pavanello

Revisore: Giovanni Luca Romano

Aprile 2026

**Il 26 marzo 2026, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere positivo al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, in circostanze eccezionali, per il medicinale Joenja (leniolisib), indicato per il trattamento della sindrome da attivazione della fosfoinositide 3-chinasi delta (*activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome, APDS*) nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni e peso di almeno 45 kg.**

### **Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione**

Joenja (leniolisib) agisce come inibitore selettivo della fosfoinositide 3-chinasi delta (PI3K $\delta$ ), appartenente alla classe degli immunostimolanti. Il farmaco si lega alla subunità catalitica p110 $\delta$  della PI3K $\delta$ , inibendo l'iperattivazione della via di segnalazione PI3K. Questa inibizione consente di ristabilire una più fisiologica funzione immunitaria, con normalizzazione delle popolazioni linfocitarie B e T.

Il medicinale è stato designato come farmaco orfano ed è disponibile in compresse rivestite da 70 mg per somministrazione orale due volte al giorno.

### **Descrizione della patologia e delle alternative disponibili**

La sindrome da attivazione della fosfoinositide 3-chinasi delta (*activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome, APDS*) è una malattia genetica rara a trasmissione autosomica dominante, appartenente al gruppo delle immunodeficienze primitive, caratterizzata da una compromissione della funzione del sistema immunitario. La prevalenza della patologia è stimata in circa 0,01 casi su 10.000 individui nell'Unione Europea, ma è verosimilmente sottostimata a causa della difficoltà diagnostica e dell'eterogeneità clinica. La patologia è causata da varianti *gain-of-function* nei geni *PIK3CD* o *PIK3R1*, che determinano un'attivazione persistente della via di segnalazione PI3K $\delta$ . Questa alterazione interferisce con il normale sviluppo e la funzione dei linfociti B e T, determinando una combinazione peculiare di immunodeficienza e disregolazione immunitaria.

Dal punto di vista clinico, l'APDS si manifesta tipicamente con infezioni ricorrenti, prevalentemente a carico dell'apparato respiratorio, associate a linfadenopatia, splenomegalia e, in una quota significativa di pazienti, fenomeni autoimmuni come citopenie. Nei casi più gravi, la malattia può evolvere verso complicanze croniche, quali bronchiectasie e disordini linfoproliferativi, con un aumentato rischio di sviluppo di linfomi.

L'esordio clinico si manifesta generalmente in età pediatrica; tuttavia, la diagnosi può risultare tardiva, in ragione dell'elevata eterogeneità fenotipica e della significativa sovrapposizione con altre forme di immunodeficienza.

Le opzioni terapeutiche attualmente disponibili sono prevalentemente sintomatiche e includono la somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa o sottocutanea, la profilassi antibiotica e l'impiego di farmaci immunosoppressori per il controllo delle manifestazioni autoimmuni, tra cui anticorpi monoclonali quali il rituximab. In specifici contesti clinici, trovano impiego inibitori della via mTOR, come il sirolimus, capaci di modulare indirettamente l'iperattivazione della PI3K.

Nonostante ciò, tali strategie non agiscono direttamente sul difetto molecolare sottostante e, ad oggi, mancano linee guida terapeutiche condivise a livello internazionale. Inoltre, nessuna di queste opzioni ha indicazione specifica per l'APDS.

In questo scenario, lo sviluppo di leniolisib rappresenta un approccio innovativo e razionale, consentendo un intervento selettivo sulla via PI3K $\delta$ , nodo cruciale nel meccanismo patogenetico della malattia.

### **Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione**

L'efficacia e la sicurezza di leniolisib sono state valutate in uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, della durata di 12 settimane, che ha arruolato 31 pazienti di età  $\geq 12$  anni affetti da sindrome APDS. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere leniolisib 70 mg due volte al giorno oppure placebo.

Gli *endpoint* co-primari erano rappresentati dalla variazione rispetto al basale della dimensione dei linfonodi e dalla variazione della percentuale di linfociti B *naïve* sul totale dei linfociti B.

Il trattamento con leniolisib ha determinato un miglioramento significativo di entrambi gli *endpoint* co-primari rispetto al placebo. In particolare, è stata osservata una riduzione della linfadenopatia (differenza media aggiustata  $-0,25$ ;  $p=0,0006$ ) e un aumento significativo della percentuale di linfociti B *naïve* (differenza media  $+37,3\%$ ;  $p=0,0002$ ), indicativo di una correzione della disregolazione immunitaria.

Tra gli *endpoint* secondari, il trattamento con leniolisib ha mostrato una riduzione significativa del volume splenico ( $-186 \text{ cm}^3$ ;  $p=0,0020$ ) e un miglioramento di ulteriori parametri immunologici, inclusa la riduzione dei livelli di immunoglobuline M sieriche.

Per quanto concerne il profilo di sicurezza, gli eventi avversi più frequentemente segnalati includono cefalea, sinusite e altre affezioni delle vie respiratorie superiori, disturbi gastrointestinali, alopecia e incremento ponderale, con un'incidenza complessivamente sovrapponibile a quella osservata nel gruppo placebo. La maggior parte di tali eventi si è manifestata con intensità lieve o moderata; non sono stati rilevati eventi avversi gravi correlati al trattamento, né si sono verificate interruzioni dello studio imputabili a tossicità.

L'autorizzazione da parte dell'*European Medicines Agency* (EMA) è stata concessa in circostanze eccezionali, in considerazione della rarità della patologia e della conseguente limitata disponibilità di dati completi in termini di efficacia e sicurezza.

## Bibliografia

1. [EMA. Joenja® – Summary of positive opinion.](#)
2. Zhu K, Li Q, Han L, Sun J. Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome: Pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Pediatr Discov.* 2024 Aug 23;2(3):e2504. doi: 10.1002/pdi3.2504.
3. Rao VK, Webster S, Šedivá A, Plebani A, Schuetz C, Shcherbina A, Conlon N, Coulter T, Dalm VA, Trizzino A, Zharankova Y, Kulm E, Körholz J, Lougaris V, Rodina Y, Radford K, Bradt J, Kucher K, Relan A, Holland SM, Lenardo MJ, Uzel G. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial of the PI3K $\delta$  inhibitor leniolisib for activated PI3K $\delta$  syndrome. *Blood.* 2023 Mar 2;141(9):971-983. doi: 10.1182/blood.2022018546.