

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Leniolisib (Joenja®)

Pharming Group BV

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Leniolisib	9
Abbildung 2-2: Inhibition der PI3K δ durch Leniolisib.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	AKT Serin/Threonin Kinase
APDS	Aktiviertes Phosphoinositid-3-Kinase-Delta-Syndrom
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCR	B cell receptor (B-Zell-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
IEI	Inborn Error of Immunity (Angeborene Störung der Immunität)
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
p110δ	Katalytische Untereinheit der PI3Kδ
p85α	Regulatorische Untereinheit der PI3Kδ
PI3Kα	Phosphoinositid-3-Kinase alpha
PI3Kβ	Phosphoinositid-3-Kinase beta
PI3Kδ	Phosphoinositid-3-Kinase delta
PID	Primäre Immundefizienz
<i>PIK3CD</i>	<i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase-katalytische Delta-Untereinheit</i>

<i>PIK3R1</i>	<i>Phosphoinositid-3-Kinase-regulatorische Untereinheit 1</i>
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PIP ₃	Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat
PZN	Pharmazentralnummer
S6K	Ribosomale Protein-S6-Kinase
TCR	T cell receptor (T-Zell-Rezeptor)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

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

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

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in der Tabelle 2-1 Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Leniolisib
Handelsname:	Joenja®
ATC-Code:	L03AX22
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18435402	EU/1/26/2034/001	70 mg	1 Flasche mit 60 Filmtabletten
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

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

APDS ist eine seltene angeborene primäre Immundefizienz (PID), die auch als angeborene Störung der Immunität (Inborn Error of Immunity, IEI) bezeichnet wird [2-6]. Die Erkrankung wurde das erste Mal im Jahr 2013 beschrieben [2].

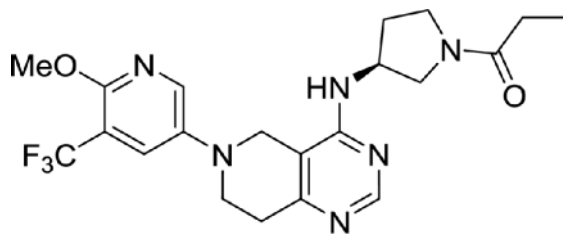
Es handelt sich bei APDS um eine autosomal-dominant vererbte oder durch *de novo* Mutationen entstehende Erkrankung [7]. Sie wird durch Mutationen in einem von zwei Genen (*Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase-katalytischen Delta-Untereinheit* [*PIK3CD*] oder *Loss-of-Function-Mutationen der Phosphoinositid-3-Kinase-regulatorischen Untereinheit 1* [*PIK3RI*]) verursacht, die für die katalytische Untereinheit p110 δ oder die regulatorische Untereinheit p85 α der Phosphoinositid-3-Kinase delta (PI3K δ) kodieren [2; 8-13]. Diese Mutationen führen zu einer Überaktivierung der PI3K δ in Immunzellen und beeinflussen dadurch eine Vielzahl nachgeschalteter zellulärer Prozesse wie Proliferation und Differenzierung [14]. Die klinische Präsentation bei APDS-Patienten ist variabel und umfasst vielfältige Symptome wie wiederkehrende Infektionen der Atemwege, Pneumonien, Bronchiektasen, Herpesvirus-Infektionen, Lymphadenopathie, Splenomegalie, Autoimmunerkrankungen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, neurologische Entwicklungsverzögerungen und hämatopoetische Malignome [15-18]. Die klinischen Manifestationen sind teils irreversibel (z. B. Bronchiektasen) und bedingen eine hohe Morbidität und Mortalität, weshalb eine frühe Diagnose und therapeutische Intervention bei APDS-Patienten von besonderer Bedeutung ist [15; 19].

Ätiologie von APDS

Die Lipidkinase PI3K δ vermittelt die nachgeschaltete Signalübertragung diverser Immunrezeptoren einschließlich des T-Zell-Rezeptors (T cell receptor, TCR), B-Zell-Rezeptors (B cell receptor, BCR), kostimulatorischer Moleküle und Zytokinrezeptoren. Sie wird vor allem in Zellen hämatopoetischen Ursprungs exprimiert und reguliert durch Phosphorylierung der Serin/Threonin-Kinase AKT zahlreiche Funktionen der Zellen des adaptiven (B-Zellen, T-Zellen) sowie des angeborenen Immunsystems (neutrophile, Granulozyten, Makrophagen und Mastzellen) [20-22]. So führen Mutationen der PI3K δ zu einer Hyperaktivierung des PI3K/AKT (AKT Serin/Threonin Kinase)/Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)/ribosomale Protein-S6-Kinase (S6K)-Signalweges in Immunzellen [2; 9; 10]. Diese Überaktivierung verändert die Differenzierung von B- und T-Zellen, was zu einem Mangel an funktionellen B- und T-Zellen und einer Immundefizienz führt. Immunologisch geht der Mangel funktioneller Zellen des adaptiven Immunsystems häufig mit einem Antikörpermangelsyndrom einher, welches sich durch erhöhte Immunglobulin M (IgM)-Serumspiegel und verringerte Serumspiegel von IgG und IgA auszeichnet. Dies, verbunden mit einer fortschreitenden B- und T-Zell-Dysregulation und massiver Lymphoproliferation, bedingt Infektionen und andere klinische Manifestationen bei APDS-Patienten, wie chronisch entzündliche Darmerkrankung und hämatopoetische Malignome. Bis zum Alter von 10 Jahren besteht eine 95%ige Wahrscheinlichkeit für mindestens eine Manifestation [7; 8; 14; 23-26].

Zu bewertendes Arzneimittel

Leniolisib (CDZ173) ist ein oral verabreichter, niedermolekularer, selektiver Inhibitor der katalytischen p110 δ -Untereinheit der PI3K δ [27]. Die chemische Struktur von Leniolisib ist in Abbildung 2-1 dargestellt.



Leniolisib (CDZ173)

Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Leniolisib

Modifiziert nach: [28]

Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels

Leniolisib inhibiert selektiv die primär in Zellen hämatopoetischen Ursprungs exprimierte PI3K δ und beeinflusst damit die intrazelluläre Signalübermittlung. Die PI3K δ wird durch Tyrosinkinasen-gekoppelte Rezeptoren aktiviert und zur Plasmamembran rekrutiert, wo sie durch Phosphorylierung von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat (PIP₃) generiert. Das PIP₃ ist ein wichtiges sekundäres Signalmolekül, welches spezifisch die Serin/Threonin-Kinase AKT aktiviert. Die Proteinkinase AKT wiederum reguliert durch Aktivierung der Kinase mTOR die Proteintranslation und somit eine Vielzahl von Zellfunktionen wie Proliferation, Differenzierung, Zytokinproduktion, Zellüberleben, Angiogenese und Stoffwechsel [29; 30].

Die Inhibition der PI3K δ durch Leniolisib verhindert die Produktion von PIP₃ durch die katalytische Untereinheit p110 δ der PI3K δ und somit die Signalkaskade über PI3K/AKT/mTOR (siehe Abbildung 2-2).

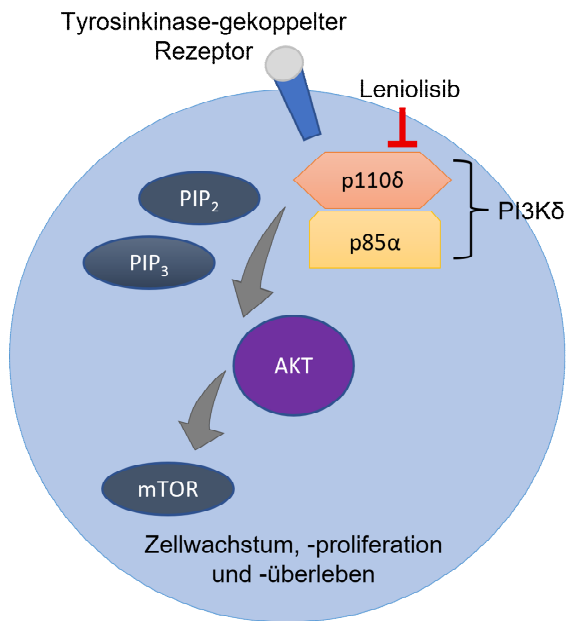


Abbildung 2-2: Inhibition der PI3K δ durch Leniolisib

Nach Stimulation Tyrosinkinase-gekoppelter Rezeptoren durch spezifische Liganden phosphoryliert die PI3K δ PIP₂ zu PIP₃. Nachgeschaltet wird der AKT/mTOR-Signalweg durch PIP₃ aktiviert, welcher verschiedene zelluläre Prozesse wie Zellwachstum, -proliferation und -überleben steuert. Leniolisib inhibiert die Untereinheit p110 δ der PI3K δ und verhindert somit die Signalweiterleitung über AKT und mTOR.

Modifiziert nach: [29; 31].

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Im Gegensatz zu Inhibitoren, die auch die ubiquitär exprimierten Lipidkinasen PI3K α und PI3K β hemmen, stellt die selektive Inhibition von PI3K δ durch Leniolisib eine gezielte Therapieoption für die Behandlung von APDS-Patienten dar [28; 32; 33].

Es ist anzunehmen, dass Leniolisib durch die Inhibition der PI3K δ unabhängig von den genetischen Veränderungen bei APDS die Überaktivierung des Immunsystems verhindert und so den o. g. pathologischen Mechanismen einer Hyperaktivierung des Immunsystems vorgelagert entgegenwirkt (siehe Abbildung 2-2).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die Fachinformation von Leniolisib zugrunde [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) Code des Arzneimittels stammt aus der aktuellen Fachinformation von Leniolisib. Die Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels und zur Erkrankung stammen aus der Fachinformation von Leniolisib sowie aus mittels einer ergänzenden, nicht-systematischen Handsuche identifizierten Quellen. Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die Fachinformation von Leniolisib zugrunde.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

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

1. Pharming Technologies B.V. 2026. Fachinformation Joenja® - Stand: Mai 2026.
2. Angulo, I., Vadas, O., Garçon, F., Banham-Hall, E., Plagnol, V., Leahy, T. R., Baxendale, H., Coulter, T., Curtis, J., Wu, C., Blake-Palmer, K., Perisic, O., Smyth, D., Maes, M., Fiddler, C., Juss, J., Cilliers, D., Markelj, G., Chandra, A., Farmer, G., Kielkowska, A., Clark, J., Kracker, S., Debré, M., Picard, C., Pellier, I., Jabado, N., Morris, J. A., Barcenas-Morales, G., Fischer, A., Stephens, L., Hawkins, P., Barrett, J. C., Abinun, M., Clatworthy, M., Durandy, A., Doffinger, R., Chilvers, E. R., Cant, A. J., Kumararatne, D., Okkenhaug, K., Williams, R. L., Condcliffe, A. & Nejentsev, S. 2013. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*, 342, 866–71.
3. Vanselow, S., Wahn, V. & Schuetz, C. 2023. Activated PI3K δ syndrome - reviewing challenges in diagnosis and treatment. *Frontiers in immunology*, 14, 1208567.
4. Picard, C., Bobby Gaspar, H., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Casanova, J. L., Chatila, T., Crow, Y. J., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A., Franco, J. L., Holland, S. M., Klein, C., Morio, T., Ochs, H. D., Oksenhendler, E., Puck, J., Tang, M. L. K., Tangye, S. G., Torgerson, T. R. & Sullivan, K. E. 2018. International Union of Immunological

- Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *Journal of clinical immunology*, 38, 96–128.
5. Lougaris, V., Cancrini, C., Rivalta, B., Castagnoli, R., Giardino, G., Volpi, S., Leonardi, L., La Torre, F., Federici, S., Corrente, S., Cinicola, B. L., Soresina, A., Marseglia, G. L. & Cardinale, F. 2022. Activated phosphoinositide 3-dinase delta syndrome (APDS): An update. *Pediatric Allergy and Immunology*, 33, 69–72.
 6. Maccari, M. E., Wolkewitz, M., Schwab, C., Lorenzini, T., Leiding, J. W., Aladjdi, N., Abolhassani, H., Abou-Chahla, W., Aiuti, A., Azarnoush, S., Baris, S., Barlogis, V., Barzaghi, F., Baumann, U., Bloomfield, M., Bohynikova, N., Bodet, D., Boutboul, D., Buccioli, G., Buckland, M. S., Burns, S. O., Cancrini, C., Cathébras, P., Cavazzana, M., Cheminant, M., Chinello, M., Ciznar, P., Coulter, T. I., D'Aveni, M., Ekwall, O., Eric, Z., Eren, E., Fasth, A., Frange, P., Fournier, B., Garcia-Prat, M., Gardembas, M., Geier, C., Ghosh, S., Goda, V., Hammarström, L., Hauck, F., Heeg, M., Heropolitanska-Pliszka, E., Hilfanova, A., Jolles, S., Karakoc-Aydiner, E., Kindle, G. R., Kiykim, A., Klemann, C., Koletsi, P., Koltan, S., Kondratenko, I., Körholz, J., Krüger, R., Jeziorski, E., Levy, R., Le Guenno, G., Lefevre, G., Lougaris, V., Marzollo, A., Mahlaoui, N., Malphettes, M., Meinhardt, A., Merlin, E., Meyts, I., Milota, T., Moreira, F., Moshous, D., Mukhina, A., Neth, O., Neubert, J., Neven, B., Nieters, A., Nove-Josserand, R., Oksenhendler, E., Ozen, A., Olbrich, P., Perlat, A., Pac, M., Schmid, J. P., Pacillo, L., Parra-Martinez, A., Paschenko, O., Pellier, I., Sefer, A. P., Plebani, A., Plantaz, D., Prader, S., Raffray, L., Ritterbusch, H., Riviere, J. G., Rivalta, B., Rusch, S., Sakovich, I., Savic, S., Scheible, R., Schleinitz, N., Schuetz, C., Schulz, A., *et al.* 2023. Activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: Update from the ESID Registry and comparison with other autoimmune-lymphoproliferative inborn errors of immunity. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 152, 984–96.e10.
 7. Jamee, M., Moniri, S., Zaki-Dizaji, M., Olbrich, P., Yazdani, R., Jadidi-Niaragh, F., Aghamahdi, F., Abolhassani, H., Condcliffe, A. M. & Aghamohammadi, A. 2020. Clinical, immunological, and genetic features in patients with activated PI3K δ syndrome (APDS): a systematic review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 59, 323–33.
 8. Crank, M., Grossman, J., Moir, S., Pittaluga, S., Buckner, C., Kardava, L., Agharahimi, A., Meuwissen, H., Stoddard, J. & Niemela, J. 2014. Mutations in PIK3CD can cause hyper IgM syndrome (HIGM) associated with increased cancer susceptibility. *Journal of clinical immunology*, 34, 272–6.
 9. Lucas, C. L., Kuehn, H. S., Zhao, F., Niemela, J. E., Deenick, E. K., Palendira, U., Avery, D. T., Moens, L., Cannons, J. L. & Biancalana, M. 2014. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI (3) K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nature immunology*, 15, 88–97.
 10. Lucas, C. L., Zhang, Y., Venida, A., Wang, Y., Hughes, J., McElwee, J., Butrick, M., Matthews, H., Price, S. & Biancalana, M. 2014. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *Journal of Experimental Medicine*, 211, 2537–47.

11. Chantry, D., Vojtek, A., Kashishian, A., Holtzman, D. A., Wood, C., Gray, P. W., Cooper, J. A. & Hoekstra, M. F. 1997. p110delta, a novel phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit that associates with p85 and is expressed predominantly in leukocytes. *The Journal of biological chemistry*, 272, 19236–41.
12. Deau, M. C., Heurtier, L., Frange, P., Suarez, F., Bole-Feysot, C., Nitschke, P., Cavazzana, M., Picard, C., Durandy, A., Fischer, A. & Kracker, S. 2014. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *The Journal of clinical investigation*, 124, 3923–8.
13. Büsch, K., Memmott, H. L., McLaughlin, H. M., Upton, J. E. & Harrington, A. 2025. Genetic etiologies and outcomes in malignancy and mortality in activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome: a systematic review. *Advances in Therapy*, 42, 752–71.
14. Elkaim, E., Neven, B., Bruneau, J., Mitsui-Sekinaka, K., Stanislas, A., Heurtier, L., Lucas, C. L., Matthews, H., Deau, M.-C. & Sharapova, S. 2016. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: a cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138, 210–8. e9.
15. Condliffe, A. M. & Chandra, A. 2018. Respiratory Manifestations of the Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome. *Frontiers in immunology*, 9, 338.
16. Pham, M. N. & Cunningham-Rundles, C. 2018. Evaluation of Lymphoproliferative Disease and Increased Risk of Lymphoma in Activated Phosphoinositide 3 Kinase Delta Syndrome: A Case Report With Discussion. *Frontiers in pediatrics*, 6, 402.
17. Nunes-Santos, C. J., Uzel, G. & Rosenzweig, S. D. 2019. PI3K pathway defects leading to immunodeficiency and immune dysregulation. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 143, 1676–87.
18. Preite, S., Cannons, J. L., Radtke, A. J., Vujkovic-Cvijin, I., Gomez-Rodriguez, J., Volpi, S., Huang, B., Cheng, J., Collins, N., Reilley, J., Handon, R., Dobbs, K., Huq, L., Raman, I., Zhu, C., Li, Q. Z., Li, M. O., Pittaluga, S., Uzel, G., Notarangelo, L. D., Belkaid, Y., Germain, R. N. & Schwartzberg, P. L. 2019. Hyperactivated PI3K δ promotes self and commensal reactivity at the expense of optimal humoral immunity. *Nat Immunol*, 19, 986–1000.
19. Mahendran, M., Upton, J. E., Ramasubramanian, R., Memmott, H. L., Germain, G., Büsch, K., Laliberté, F. & Harrington, A. 2025. Overall survival among patients with activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome (APDS). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 20, 212.
20. Vanhaesebroeck, B., Leever, S. J., Ahmadi, K., Timms, J., Katso, R., Driscoll, P. C., Woscholski, R., Parker, P. J. & Waterfield, M. D. 2001. Synthesis and function of 3-phosphorylated inositol lipids. *Annual review of biochemistry*, 70, 535–602.

21. Marone, R., Cmiljanovic, V., Giese, B. & Wymann, M. P. 2008. Targeting phosphoinositide 3-kinase—moving towards therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1784, 159–85.
22. Kandel, E. S. & Hay, N. 1999. The regulation and activities of the multifunctional serine/threonine kinase Akt/PKB. *Experimental cell research*, 253, 210–29.
23. Yazdani, R., Fekrvand, S., Shahkarami, S., Azizi, G., Moazzami, B., Abolhassani, H. & Aghamohammadi, A. 2019. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clinical Immunology*, 198, 19–30.
24. Coulter, T. I., Chandra, A., Bacon, C. M., Babar, J., Curtis, J., Screaton, N., Goodlad, J. R., Farmer, G., Steele, C. L. & Leahy, T. R. 2017. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: a large patient cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139, 597–606. e4.
25. Wang, W., Min, Q. & Lai, N. 2022. Cellular Mechanisms Underlying B Cell Abnormalities in Patients With Gain-of-Function Mutations in the PIK3CD Gene. *Front Immunol* 2022; 13: 890073.
26. Maccari, M. E., Kracker, S., Chandra, A., Ehl, S., Seidel, M. G., Nolthenius, J. T., Clark, L. J., Page, J., Griffiths, A., Whalen, J., Hassan, A., Hana, A., Nathalie, A., Peter, A., Saba, A., Safa, B., Vincent, B., Paul, B., Ulrich, B., Jolanta, B., Geraldine, B.-R., Markéta, B., Valentina, B., Giorgia, B., Matthew, B., Caterina, C., Andrew, C., Martin, C., Marina, C., Matteo, C., Alison, C., Jérémie, D., Olov, E., Evangelia, F., Maria, F., Marco, F., Pierre, F., Lionel, G., Marina, G. P., Andrew, G., Sujal, G., Antonios, G., Vera, G., Sofia, G., Bodo, G., Fabian, H., Edyta, H.-P., Gerhard, K., Ayça, K., Christian, K., Julia, K., Patra, K., Sylwia, K., Lorenzo, L., Vassilios, L., Nizar, M., Marion, M., Antonio, M., Tomas, M., Zohreh, N., Peter, O., Ahmed, O., Jana, P. S., Smita, P., Antoinette, P., Alessandro, P., Seraina, P., Rivalta, Rivière Jacques, G., Nicolas, S., Ansgar, S., Kilic Sara, S., Anna, S., Michaela, S., Benjamin, S., Mary, S., Georgios, S., Pere, S. P., Maarja, S., Catherine, S., Felipe, S., Johannes, T., Annette, U., Austen, W., Esra, Y. & Eric, Z. 2026. Natural history of clinical manifestations in activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome (APDS): Time-to-event analyses using the European Society for Immunodeficiencies-APDS registry. *Clinical Immunology*, 283, 110632.
27. Pharming Group N.V. 2020. Leniolisib - Application for orphan medicinal product designation. EMA/OD/0000034892
28. Hoegenauer, K., Soldermann, N., Zécree, F., Strang, R. S., Graveleau, N., Wolf, R. M., Cooke, N. G., Smith, A. B., Hollingworth, G. J., Blanz, J., Gutmann, S., Rummel, G., Littlewood-Evans, A. & Burkhardt, C. 2017. Discovery of CDZ173 (Leniolisib), Representing a Structurally Novel Class of PI3K Delta-Selective Inhibitors. *ACS medicinal chemistry letters*, 8, 975–80.
29. Fruman, D. A., Chiu, H., Hopkins, B. D., Bagrodia, S., Cantley, L. C. & Abraham, R. T. 2017. The PI3K Pathway in Human Disease. *Cell*, 170, 605–35.

30. Cant, A. J., Chandra, A., Munro, E., Rao, V. K. & Lucas, C. L. 2024. PI3K δ Pathway Dysregulation and Unique Features of Its Inhibition by Leniolisib in Activated PI3K δ Syndrome and Beyond. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 12, 69–78.
31. Okkenhaug, K. & Vanhaesebroeck, B. 2003. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. *Nature reviews. Immunology*, 3, 317–30.
32. Maccari, M. E., Abolhassani, H., Aghamohammadi, A., Aiuti, A., Aleinikova, O., Bangs, C., Baris, S., Barzaghi, F., Baxendale, H., Buckland, M., Burns, S. O., Cancrini, C., Cant, A., Cathébras, P., Cavazzana, M., Chandra, A., Conti, F., Coulter, T., Devlin, L. A., Edgar, J. D. M., Faust, S., Fischer, A., Prat, M. G., Hammarström, L., Heeg, M., Jolles, S., Karakoc-Aydiner, E., Kindle, G., Kiykim, A., Kumararatne, D., Grimbacher, B., Longhurst, H., Mahlaoui, N., Milota, T., Moreira, F., Moshous, D., Mukhina, A., Neth, O., Neven, B., Nieters, A., Olbrich, P., Ozen, A., Schmid, J. P., Picard, C., Prader, S., Rae, W., Reichenbach, J., Rusch, S., Savic, S., Scarselli, A., Scheible, R., Sediva, A., Sharapova, S. O., Shcherbina, A., Slatter, M., Soler-Palacin, P., Stanislas, A., Suarez, F., Tucci, F., Uhlmann, A., van Montfrans, J., Warnatz, K., Williams, A. P., Wood, P., Kracker, S., Condliffe, A. M. & Ehl, S. 2018. Disease Evolution and Response to Rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome: The European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome Registry. *Frontiers in immunology*, 9.
33. Rao, V. K., Webster, S., Šedivá, A., Plebani, A., Schuetz, C., Shcherbina, A., Conlon, N., Coulter, T., Dalm, V. A., Trizzino, A., Zharankova, Y., Kulm, E., Körholz, J., Lougaris, V., Rodina, Y., Radford, K., Bradt, J., Kucher, K., Relan, A., Holland, S. M., Lenardo, M. J. & Uzel, G. 2023. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial of the PI3K δ inhibitor leniolisib for activated PI3K δ syndrome. *Blood*, 141, 971–83.