



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Wayrilz

Parere positivo per il trattamento della porpora
trombocitopenica immune

Autore: Elisabetta Caiazzo

Revisore: Maria Antonietta Riemma

Novembre 2025

Il 16 ottobre 2025, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere positivo, raccomandando il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Wayrilz, destinato al trattamento della porpora trombocitopenica immune (ITP) negli adulti refrattari ad altri trattamenti.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Wayrilz, rilzabrutinib, è un inibitore selettivo e reversibile della tirosin-chinasi di Bruton (BTK), un enzima chiave nella trasduzione del segnale intracellulare coinvolto nei processi di attivazione, differenziazione e sopravvivenza di diverse cellule del sistema immunitario, in particolare linfociti B, monociti e macrofagi. L'inibizione della BTK da parte di rilzabrutinib determina una soppressione della segnalazione mediata dal recettore delle cellule B (BCR), con conseguente riduzione dell'attivazione dei linfociti B e della produzione di autoanticorpi diretti contro le piastrine, meccanismo patogenetico centrale nella porpora trombocitopenica immune (ITP). Parallelamente, rilzabrutinib interferisce con la fagocitosi mediata dai recettori Fcγ (FcγR), inibendo l'attivazione dei macrofagi e limitando la distruzione nella milza e nel fegato delle piastrine opsonizzate da autoanticorpi. Questo effetto contribuisce al mantenimento di una conta piastrinica più stabile e alla riduzione della *clearance* piastrinica. Inoltre, attraverso la modulazione di diverse popolazioni cellulari dell'immunità innata e adattativa, rilzabrutinib esercita un effetto antinfiammatorio indiretto, attenuando lo stato infiammatorio cronico che frequentemente accompagna l'ITP. Tale modulazione può tradursi in un miglioramento del controllo a lungo termine della malattia, con un impatto favorevole sulla risposta terapeutica e sulla tollerabilità complessiva del trattamento.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La ITP è una patologia autoimmune caratterizzata da una riduzione della conta piastrinica dovuta a un'aumentata distruzione e, in parte, a un difetto nella loro produzione midollare. La patogenesi della malattia è principalmente mediata da autoanticorpi diretti contro antigeni piastrinici, che determinano l'opsonizzazione delle piastrine e la loro eliminazione da parte dei macrofagi. Alterazioni della regolazione immunitaria, in particolare dei linfociti B e T, contribuiscono alla perdita della tolleranza e alla produzione persistente di autoanticorpi. Dal punto di vista clinico, l'ITP si manifesta con un rischio aumentato di sanguinamento, che può variare da lieve a severo, a seconda del grado di trombocitopenia e dei fattori individuali del paziente. La diagnosi è di esclusione e si basa sull'identificazione di una trombocitopenia isolata in assenza di altre cause sottostanti.

L'obiettivo del trattamento farmacologico è di prevenire gli episodi emorragici e mantenere una conta piastrinica sicura piuttosto che normalizzare i valori ematologici. Le terapie di prima linea comprendono i corticosteroidi sistemici (prednisone o desametasone), che riducono la distruzione immuno-mediata delle piastrine. Nei casi in cui sia necessario un aumento rapido della conta piastrinica, possono essere utilizzate immunoglobuline endovenose (IVIG) o, in pazienti selezionati, anti-D immunoglobuline.

Nei pazienti con risposta insufficiente o recidiva, vengono impiegate terapie di seconda linea, tra cui gli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-RA) come romiplostim, eltrombopag e avatrombopag che stimolano la produzione piastrinica e rappresentano oggi una delle principali opzioni terapeutiche per l'ITP persistente o cronica. Altre alternative comprendono rituximab (rimborsato in Italia ai sensi della L.648/96), un anticorpo monoclonale anti-CD20 che riduce la popolazione di linfociti B produttori di autoanticorpi, e fostamatinib, un inibitore della tirosina chinasi SYK che interferisce con la fagocitosi piastrinica mediata dai recettori Fcγ.

In casi selezionati o refrattari, possono essere utilizzati immunosoppressori convenzionali (es. azatioprina, micofenolato mofetile, ciclosporina) o il paziente può essere sottoposto a splenectomia, storicamente associata a tassi elevati di remissione ma oggi riservata solo a coloro che non sono responsivi alle terapie farmacologiche disponibili, in considerazione dei rischi chirurgici e infettivi associati.

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

L'efficacia e la sicurezza di Wayrilz (rilzabrutinib) nel trattamento della ITP negli adulti refrattari ai trattamenti convenzionali sono state valutate principalmente nello studio di fase III LUNA-3, un *trial* clinico multicentrico, in doppio cieco, randomizzato controllato con placebo che ha coinvolto oltre 200 pazienti con ITP persistente o cronica precedentemente trattati. I risultati hanno mostrato che rilzabrutinib somministrato per via orale, 400 mg due volte al giorno, ha determinato un miglioramento clinicamente significativo e statisticamente rilevante della conta piastrinica rispetto al placebo. In particolare, circa un paziente su quattro ha raggiunto una risposta piastrinica duratura (definita come mantenimento stabile di una conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$ in almeno il 70% delle valutazioni), mentre oltre il 60% dei pazienti ha mostrato un aumento rapido e sostenuto delle piastrine già entro le prime settimane di trattamento.

Oltre alla risposta ematologica, lo studio ha evidenziato una riduzione degli episodi emorragici e un miglioramento dei parametri di qualità di vita, in particolare per quanto riguarda la fatica fisica, un sintomo spesso debilitante per i pazienti con ITP.

Inoltre, rilzabrutinib ha mostrato un profilo di tollerabilità favorevole, con la maggior parte degli eventi avversi classificati di grado lieve o moderato. I più comuni sono stati diarrea, nausea, cefalea e dolore addominale. Gli eventi avversi gravi correlati al trattamento sono risultati rari e non si sono osservati segnali di aumento del rischio emorragico, aspetto di particolare rilevanza in questa popolazione di pazienti.

Complessivamente, i dati clinici di LUNA-3, supportati da risultati del *trial* di fase I-II (*dose finding*), delineano per Wayrilz un profilo beneficio/rischio positivo, con un meccanismo d'azione innovativo e una buona tollerabilità.

Bibliografia

- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wayrilz>
- Langrish CL, Bradshaw JM, Francesco MR, Owens TD, Xing Y, Shu J, LaStant J, Bisconte A, Outerbridge C, White SD, Hill RJ, Brameld KA, Goldstein DM, Nunn PA. Preclinical Efficacy and Anti-Inflammatory Mechanisms of Action of the Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Rilzabrutinib for Immune-Mediated Disease. *J Immunol.* 2021;206(7):1454-1468.
- Kuter DJ, Ghanima W, Cooper N, Liebman HA, Zhang L, Hu Y, Miyakawa Y, Homenda W, Galindo LEM, Basquiera AL, Tan CW, Saydam G, Hütter-Krönke ML, Chai-Adisaksopha C, Gómez-Almaguer D, Tran H, Shin HJ, Dantas da Cunha Junior A, Lazar Z, Izquierdo CP, Kirgner I, Lucchini E, Kuzmina G, Fillitz M, Audia S, Taparua M, Cordoba M, Diab R, Yao M, Gouia I, Lee M, Daak A. Safety and efficacy of rilzabrutinib vs placebo in adults with immune thrombocytopenia: the phase 3 LUNA3 study. *Blood.* 2025;145(24):2914-2926.