



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

# Waskyra

Parere favorevole per il trattamento della sindrome di Wiskott-Aldrich

Autore: Consiglia Riccardi

Revisore: Lucia Gozzo

Dicembre 2025

**Il 13 novembre 2025, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha espresso parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Waskyra (etuvetidigene autotemcel) indicato per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 6 mesi affetti dalla sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) che presentano una mutazione nel gene WAS, per i quali è appropriato un trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) ma non è disponibile un donatore compatibile.**

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

Etuvetidigene autotemcel, disponibile in dispersione per infusione di  $2-10 \times 10^6$  cellule/ml, è costituito da una popolazione arricchita di cellule staminali emopoietiche CD34+ autologhe geneticamente modificate, trasdotte *ex vivo* con un vettore lentivirale codificante per il gene umano WAS. Si tratta di una terapia genica che consente di inserire il gene WAS corretto nel genoma cellulare, rendendo le cellule geneticamente modificate capaci di esprimere la proteina WAS funzionale. Dopo una chemioterapia di condizionamento, le cellule modificate vengono reinfuse nel paziente; successivamente, le cellule trapiantate migrano nel midollo osseo, dove iniziano a produrre cellule del sangue ed immunitarie in grado di produrre la proteina funzionale, alleviando così i sintomi della malattia [1-2].

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

La sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) è una malattia genetica rara a trasmissione recessiva, legata al cromosoma X, su cui è localizzato il gene WAS. Tale gene codifica per la proteina WASp (*Wiskott Aldrich syndrome protein*), espressa esclusivamente nelle cellule emopoietiche, essenziale per il corretto funzionamento delle cellule del sangue e del sistema immunitario. Pertanto, difetti nella funzione di WASp determinano una compromissione dei processi cellulari nelle cellule della linea mieloide e linfoide, tra cui l'adesione e la migrazione cellulare, la fagocitosi, l'assemblaggio delle sinapsi immunitarie, l'autofagia e la regolazione dell'inflammasoma. La patogenesi del difetto piastrinico si ritiene che derivi da una combinazione di disfunzione dei megacariociti che porta a piastrine piccole o di forma anomala e ad aumento della distruzione piastrinica nella milza.

In particolare, la WAS si manifesta sin dall'infanzia, con gravi manifestazioni: eczema e prurito, microtrombocitopenia con lividi, epistassi e diarrea emorragica [3]. La sindrome è, inoltre, associata ad un aumentato rischio di sviluppare malattie autoimmuni, linfomi e leucemie.

In questo contesto, quando ad un paziente viene diagnosticata la WAS, entro i primi 2 anni di vita, se presente un donatore compatibile HLA identico, si procede con l'esecuzione di un HSCT e terapia di supporto, che consiste nella prevenzione delle infezioni, nella gestione della trombocitopenia, dei sintomi autoimmuni e autoinfiammatori. Il trapianto di midollo da donatori HLA identici, fornisce risultati eccellenti con una guarigione definitiva della malattia in oltre l'85% dei casi [4]. Tuttavia, per i pazienti senza un donatore compatibile, le opzioni terapeutiche erano estremamente limitate. Pertanto, ad oggi, Waskyra rappresenta un approccio rivoluzionario e "su misura", somministrato una sola volta, per infusione endovenosa.

#### **Dati di efficacia e sicurezza della nuova specialità medicinale**

L'efficacia e la sicurezza di etuvetidigene autotemcel nel trattamento della WAS sono state valutate in studi clinici che hanno coinvolto un totale di 27 pazienti con WAS. In particolare, lo studio principale, a singolo braccio, è stato condotto su 10 bambini di età compresa tra 1 e 9 anni [5], supportato dai dati di un altro studio clinico [6] e di un programma di accesso allargato tramite uso compassionevole, per un totale di 17 pazienti di età compresa tra 1 e 35 anni. Nel complesso, i dati sono stati significativi, mostrando che il tasso annuale di infezioni gravi è diminuito da 2,0 eventi nei

12 mesi precedenti il trattamento a 0,15 eventi nei 1-2 anni dopo il trattamento con Waskyra e a 0,12 eventi nei 2-3 anni successivi all'infusione. Analogamente, il tasso annuale di episodi emorragici moderati e gravi è diminuito da 2,0 eventi nei 12 mesi prima del trattamento a 0,16 eventi nei 2-3 anni successivi alla terapia.

Il profilo di tollerabilità è risultato complessivamente favorevole: gli eventi avversi più comuni sono stati associati alle procedure e ai farmaci necessari per la somministrazione del farmaco, come il regime di condizionamento e il pretrattamento, e alle infezioni o i sanguinamenti correlati al dispositivo di infusione [2].

## Bibliografia

1. [EMA. Waskyra – Summaries of positive opinion](#)
2. [EMA. First gene therapy to treat rare disease Wiskott-Aldrich syndrome](#)
3. Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, Burns SO. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. Br J Haematol. 2019 May;185(4):647-655. doi: 10.1111/bjh.15831. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30864154; PMCID: PMC7612067
4. [ISS. Sindrome di Wiskott-Aldrich](#)
5. [Clinicaltrials.gov. Gene Therapy for Wiskott-Aldrich Syndrome \(TIGET-WAS\)](#)
6. [Clinicaltrials.gov. A Clinical Study to Evaluate the Use of a Cryopreserved Formulation of OTL-103 in Subjects With Wiskott-Aldrich Syndrome](#)