



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Xolremdi

Parere favorevole per il trattamento della sindrome di WHIM

Autore: Chiara Pavanello

Revisore: Giovanni Luca Romano

Marzo 2026

Il 26 febbraio 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 Xolremdi (mavorixafor), indicato per il trattamento della sindrome di WHIM (*warts, hypogammaglobulinaemia, infections and myelokathexis* - verruche, ipogammaglobulinemia, infezioni, e mielocatessi) nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Xolremdi (mavorixafor) agisce come antagonista selettivo del recettore CXC tipo 4 delle chemochine (CXCR4), appartenente alla classe degli immunostimolanti. Legandosi al recettore, ne blocca l'interazione con il ligando CXCL12. L'inibizione di questo asse di segnalazione favorisce la mobilitazione di neutrofili, linfociti e monociti dal midollo osseo alla circolazione periferica, determinando un aumento delle cellule immunitarie circolanti e riducendo così la suscettibilità alle infezioni.

Il farmaco è disponibile in capsule da 100 mg per somministrazione orale una volta al giorno. La dose raccomandata è pari a 400 mg nei pazienti con peso corporeo ≥ 50 kg e a 200 mg nei pazienti con peso corporeo < 50 kg.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La sindrome WHIM (*warts, hypogammaglobulinaemia, infections and myelokathexis*) è una malattia ultra-rara autosomica dominante, caratterizzata da verruche cutanee associate a infezione da HPV (papillomavirus umano), ipogammaglobulinemia, infezioni ricorrenti e mielocatessi, ossia la ritenzione dei neutrofili maturi nel midollo osseo. La malattia è oggi considerata una immunodeficienza combinata, caratterizzata da una compromissione sia dell'immunità innata sia di quella adattativa. A livello globale sono stati descritti poco più di 180 casi, ma la reale prevalenza della malattia è probabilmente sottostimata. Inoltre, solo una minoranza dei pazienti presenta contemporaneamente tutte le manifestazioni cliniche della tetrade WHIM, contribuendo a ritardi nella diagnosi.

La patologia è generalmente causata da mutazioni *gain-of-function* del gene *CXCR4*, che determinano un'attivazione persistente della via di segnalazione mediata dal recettore e una compromissione del normale traffico dei leucociti tra midollo osseo e circolazione periferica. Questa alterazione si traduce in neutropenia cronica e in una maggiore suscettibilità alle infezioni batteriche e virali.

Le strategie terapeutiche tradizionalmente impiegate sono prevalentemente di **supporto** e comprendono la somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa o sottocutanea, la profilassi antibiotica e l'impiego di fattori di crescita granulocitari (G-CSF) al fine di incrementare la conta dei neutrofili circolanti. Tuttavia, tali approcci non agiscono direttamente sul meccanismo molecolare alla base della malattia. In questo contesto, l'introduzione di mavorixafor rappresenta un approccio terapeutico innovativo, in quanto consente di intervenire direttamente sull'asse CXCR4/CXCL12, responsabile della ritenzione midollare dei leucociti.

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

L'efficacia e la sicurezza di mavorixafor sono state valutate nello studio di fase III 4WHIM, uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo che ha arruolato 31 pazienti di età ≥ 12 anni affetti da sindrome WHIM. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere mavorixafor oppure placebo una volta al giorno per 52 settimane. L'*endpoint primario* era rappresentato dal tempo trascorso con una conta assoluta dei neutrofili (ANC) ≥ 500 cellule/ μL nell'arco di 24 ore.

Il trattamento con mavorixafor ha determinato un incremento significativo del tempo trascorso con valori di ANC superiori alla soglia di 500 cellule/ μL rispetto al placebo (15 vs 2,8 ore; $p < 0,001$), evidenziando un miglioramento stabile della disponibilità di neutrofili circolanti. In maniera analoga, è stato osservato un aumento significativo del tempo trascorso con livelli di linfociti $\geq 1,0 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Tra gli *endpoint* secondari, il trattamento con mavorixafor ha mostrato una riduzione del tasso annualizzato di infezioni rispetto al placebo (1,7 vs 4,2 eventi), corrispondente a una diminuzione di circa il 60%, accompagnata da una riduzione della frequenza, della durata e della gravità degli episodi infettivi.

Il trattamento è risultato generalmente ben tollerato: gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati di entità lieve o moderata e hanno incluso principalmente disturbi gastrointestinali (quali nausea, vomito e dispepsia), capogiri e manifestazioni cutanee. Non sono state osservate interruzioni del trattamento dovute a eventi avversi né eventi avversi gravi correlati al farmaco.

L'approvazione di EMA è stata concessa in circostanze eccezionali, considerando la difficoltà di ottenere dati completi di efficacia e sicurezza a causa della rarità della malattia.

Bibliografia

1. [EMA. Xolremdi® – Summary of positive opinion](#)
2. Miller RZ, Geier CB, Bledsoe JR, Pereira J, Walter JE. WHIM syndrome: from mechanism to targeted therapy - advances shaping clinical care. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2026 Feb 1;26(1):67-75. doi: 10.1097/ACI.0000000000001128.
3. Badolato R, Alsina L, Azar A, Bertrand Y, Bolyard AA, Dale D, Deyà-Martínez À, Dickerson KE, Ezra N, Hasle H, Kang HJ, Kiani-Alikhan S, Kuijpers TW, Kulagin A, Langguth D, Levin C, Neth O, Olbrich P, Peake J, Rodina Y, Rutten CE, Shcherbina A, Tarrant TK, Vossen MG, Wysocki CA, Belschner A, Bridger GJ, Chen K, Dubuc S, Hu Y, Jiang H, Li S, MacLeod R, Stewart M, Taveras AG, Yan T, Donadieu J. A phase 3 randomized trial of mavorixafor, a CXCR4 antagonist, for WHIM syndrome. *Blood*. 2024 Jul 4;144(1):35-45. doi: 10.1182/blood.2023022658