INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-489/V1/10112026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de rilzabrutinib (Wayrilz®) para el tratamiento de la trombocitopenia inmune (TPI) en pacientes adultos que son refractarios a otros tratamientos

Fecha de publicación: 10 de noviembre de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción 1
2.- Datos sobre la autorización 3
3.- Discusión 3
4.- Conclusión 12
5.- Grupo de expertos 13
6.- Referencias 14

1.- Introducción

La trombocitopenia inmune (TPI), para la que también se utiliza la sigla PTI en la práctica clínica española, es una enfermedad autoinmune adquirida poco frecuente que puede afectar tanto a niños como a adultos, aunque su incidencia aumenta con la edad. Se caracteriza por la destrucción plaquetaria mediada por autoanticuerpos y por una alteración en la producción de plaquetas, lo que conduce a trombocitopenia (recuento plaquetario inferior a 100.000/µL), aumento del riesgo hemorrágico y posible aparición de eventos trombóticos (1).

La TPI es considerada una enfermedad rara. Los estudios epidemiológicos disponibles estiman una prevalencia global de entre 10 y 20 casos por 100.000 habitantes. Algunos estudios recientes sugieren un incremento progresivo de esta prevalencia, alcanzando valores de hasta 60 casos por 100.000 habitantes en determinadas poblaciones. En el caso de la TPI crónica, la prevalencia se sitúa aproximadamente entre 10 y 23,6 casos por 100.000 habitantes. La incidencia anual de TPI se ha estimado en torno a 6,1 casos por 100.000 habitantes. En Europa, la incidencia anual se sitúa aproximadamente entre 1 caso por cada 25.600 y 37.000 habitantes. El COMP estimó una prevalencia de TPI de aproximadamente 3 casos por 10.000 habitantes en la Unión Europea. En España, un estudio poblacional reciente estimó una prevalencia de TPI primaria de 10,8 casos por 100.000 habitantes y una incidencia anual de 1,5 casos por 100.000 habitantes (1-5).

Desde el punto de vista clínico, aproximadamente un tercio de los pacientes puede permanecer asintomático, siendo el diagnóstico en muchos casos incidental tras la detección de trombocitopenia en una analítica rutinaria. Cuando aparecen manifestaciones clínicas, estas se relacionan principalmente con el sangrado y la fatiga. La hemorragia

mucocutánea constituye la forma de presentación más frecuente y suele manifestarse en forma de petequias, púrpura o equimosis; con menor frecuencia pueden observarse epistaxis u otros sangrados de mucosas. La gravedad de las manifestaciones hemorrágicas es variable, oscilando desde formas leves hasta hemorragias graves o potencialmente mortales en localizaciones críticas. En los pacientes con enfermedad persistente o crónica, especialmente aquellos refractarios al tratamiento, el riesgo de hemorragia o sangrado puede alcanzar el 10%, y la hemorragia intracraneal se ha descrito en aproximadamente el 1-2% de los pacientes (1,2,6).

Entre los factores asociados a un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas se encuentran la gravedad de la trombocitopenia, la edad avanzada, los antecedentes de hemorragia y determinadas comorbilidades o tratamientos concomitantes que aumentan el riesgo de sangrado. Además del riesgo hemorrágico, los pacientes con TPI presentan un mayor riesgo de trombosis venosa y arterial, con independencia del recuento plaquetario. En este riesgo pueden influir factores asociados a la enfermedad, las comorbilidades y los tratamientos recibidos (1,2,6,7)

La fatiga constituye uno de los síntomas más frecuentes y de mayor impacto para los pacientes con TPI, pudiendo persistir incluso en presencia de recuentos plaquetarios relativamente conservados. En un estudio retrospectivo español se registró fatiga o astenia en el 55,3 % de los pacientes con TPI primaria y en el 76,0 % de aquellos con TPI crónica. En la encuesta internacional I-WISh, el 85 % de los pacientes refirió menor energía, el 77 % menor capacidad para hacer ejercicio y el 75 % limitaciones en las actividades diarias; el 49 % había reducido o considerado seriamente reducir su jornada laboral. También se han descrito alteraciones cognitivas y dificultades de concentración y memoria. Tanto la fatiga como el riesgo de sangrado se asocian a una reducción significativa de la calidad de vida relacionada con la salud, generando ansiedad por el temor a las hemorragias, restricciones en la actividad habitual y una importante carga derivada de la monitorización y los tratamientos (1,2,5,6,8).

Según su duración, la TPI se clasifica en TPI de reciente diagnóstico (menos de 3 meses desde el diagnóstico), persistente (entre 3 y 12 meses) y crónica (más de 12 meses). La carga de enfermedad es especialmente relevante en los pacientes con TPI persistente o crónica y en aquellos refractarios a las terapias disponibles. Aunque el pronóstico general de la enfermedad es favorable, la persistencia de la trombocitopenia y la necesidad de tratamiento continuado se asocian a un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, hospitalizaciones y una mortalidad superior a la observada en la población general (2).

La etiopatogenia de la TPI no se conoce completamente. La enfermedad presenta una fisiopatología compleja y multifactorial en la que intervienen diversos mecanismos inmunitarios. El mecanismo patogénico predominante está mediado por autoanticuerpos de tipo inmunoglobulina G dirigidos frente a glucoproteínas de la superficie plaquetaria, como GPIIb/IIIa, GPIa/IIa o GPIb-IX-V. La unión de estos autoanticuerpos a las plaquetas favorece su eliminación mediante fagocitosis mediada por receptores Fcγ en macrófagos, así como su destrucción hepática. Además, pueden intervenir otros mecanismos, como la activación del complemento, la citotoxicidad mediada por células T y la alteración de la producción y supervivencia de los megacariocitos, contribuyendo en conjunto a la disminución del recuento plaquetario. La heterogeneidad de los mecanismos implicados explica la variabilidad observada en la respuesta a los tratamientos disponibles y justifica el desarrollo de terapias dirigidas a diferentes vías patogénicas. (1,2,6).

El diagnóstico de la TPI es fundamentalmente un diagnóstico de exclusión y se basa en la identificación de trombocitopenia aislada en ausencia de otras causas que la justifiquen. La evaluación incluye la historia clínica, la exploración física, el hemograma completo y el estudio del frotis de sangre periférica, así como pruebas complementarias dirigidas a descartar causas secundarias cuando sea necesario (2).

. El objetivo principal del tratamiento es prevenir el sangrado mediante el mantenimiento de un recuento plaquetario seguro, procurando minimizar la toxicidad del tratamiento y las limitaciones en la vida cotidiana, y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento de primera línea en pacientes adultos recién diagnosticados consiste habitualmente en el uso de corticoesteroides, como dexametasona a altas dosis o prednisona/prednisolona. Aunque la mayoría de los pacientes presenta una respuesta inicial, esta suele no ser duradera y el uso prolongado se asocia a un

perfil de toxicidad relevante. Otras opciones terapéuticas en primera línea incluyen las inmunoglobulinas intravenosas y, en pacientes seleccionados, la inmunoglobulina anti-D (1,6,9-12).

En segunda línea, la guía GEPTI 2023 sitúa los agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO: eltrombopag, avatrombopag y romiplostim) y fostamatinib como primera estrategia terapéutica; rituximab (off-label) y la esplenectomía se consideran opciones de una segunda estrategia. Según esta guía, los AR-TPO logran respuestas en más del 80 % de los pacientes y son generalmente bien tolerados, aunque debe considerarse el riesgo tromboembólico. Algunos pacientes pueden suspender el tratamiento manteniendo cifras plaquetarias hemostáticas. Fostamatinib, inhibidor de la tirosina cinasa esplénica (SYK), mostró una diferencia frente a placebo de aproximadamente 15 puntos porcentuales en la tasa de respuesta plaquetaria estable. Rituximab presenta tasas de respuesta del 50–60 %. La esplenectomía se reserva para pacientes seleccionados, especialmente tras el fracaso o la intolerancia a varias líneas de tratamiento, cuando se desea evitar un tratamiento médico prolongado o ante trombocitopenia grave que requiere tratamiento urgente y presenta una respuesta insuficiente a las terapias médicas. Puede proporcionar remisiones mantenidas, aunque conlleva riesgos quirúrgicos, infecciosos y tromboembólicos (1,6,9-12).A pesar de las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la TPI (Tabla 1), persiste una necesidad médica no cubierta en los pacientes con TPI refractaria, debido a la frecuencia de respuestas insuficientes o no mantenidas en el tiempo, la toxicidad asociada a los tratamientos disponibles y el impacto que la enfermedad continúa ejerciendo sobre la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes (1).

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 22/12/2025 ha adoptado una Decisión para la autorización de rilzabrutinib (Wayrilz®) en trombocitopenia inmune (TPI) en pacientes adultos que son refractarios a otros tratamientos, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento Wayrilz®, publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (1,4,13).

- Este medicamento ha sido designado medicamento huérfano. En noviembre de 2025, el COMP recomendó mantener esta designación al considerar establecido un beneficio significativo en la población con TPI refractaria, sustentado en las respuestas plaquetarias duraderas observadas incluso en pacientes que habían fracasado a múltiples tratamientos previos (4).
- Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

3.- Discusión

La evidencia principal de eficacia y seguridad de rilzabrutinib procede del estudio pivotal LUNA 3 (PRN1008-018), un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego (DC) y controlado con placebo, seguido de un periodo abierto (PA) de 28 semanas y un periodo de extensión a largo plazo (ELP), durante los cuales todos los pacientes recibieron rilzabrutinib. El estudio incluyó adultos con TPI primaria persistente o crónica que, durante el cribado, presentaban un promedio de dos recuentos plaquetarios <30 × 10^9/L separados al menos cinco días, sin ningún recuento >35 × 10^9/L en los 14 días previos a la primera dosis. Debían haber alcanzado previamente un recuento ≥50 × 10^9/L con IgIV/anti-D o corticoesteroides sin mantener esa respuesta y, además, presentar intolerancia documentada, respuesta insuficiente o contraindicación a otro tratamiento adecuado para la TPI (1,13).

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir rilzabrutinib 400 mg dos veces al día o placebo. La aleatorización se estratificó según la realización previa de esplenectomía y la gravedad de la trombocitopenia. Se

permitió el uso concomitante de corticoesteroides (CE) y/o agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO) a dosis estables, así como tratamiento de rescate cuando fue necesario (1,13).

En total, se incluyeron 202 pacientes, de los cuales 133 recibieron rilzabrutinib y 69 placebo. La población estudiada fue representativa de pacientes con enfermedad de larga evolución y elevada carga terapéutica previa: el 92,6% presentaba TPI crónica, la mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 7,69 años y la mediana de tratamientos previos fue de cuatro (rango 1-15) y el 46,0 % de los pacientes había recibido cinco o más. El 88,1% de los pacientes había recibido dos o más líneas terapéuticas previas y los tratamientos más frecuentes fueron CE, AR-TPO, IgIV o inmunoglobulina anti-D y rituximab. Las características basales fueron, en general, similares entre ambos grupos (1,13).

La variable principal fue la respuesta plaquetaria duradera (RPD), definida como la consecución de un recuento plaquetario ≥50.000/µl durante al menos 8 de las últimas 12 semanas del periodo DC de 24 semanas en ausencia de tratamiento de rescate. Entre las variables secundarias clave se incluyeron el número de semanas con respuesta plaquetaria, el tiempo hasta la primera respuesta plaquetaria, el uso de tratamiento de rescate, el cambio respecto al valor basal en la puntuación de fatiga física medida mediante el ítem 10 del ITP-PAQ a la semana 13 y el cambio respecto al valor basal en la puntuación de sangrado evaluada mediante la escala IBLS (*Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Bleeding Scale*) a la semana 25. El análisis de las variables secundarias clave siguió una estrategia jerárquica de control de la multiplicidad. En el caso del tratamiento de rescate, el análisis incluido en la estrategia jerárquica fue el tiempo hasta su primer uso; el valor de p de la comparación de las proporciones de pacientes que requirieron rescate se interpretó de forma exploratoria (1,13).

Una característica relevante del diseño fue que únicamente los pacientes que alcanzaban una respuesta plaquetaria predefinida durante las primeras 12 semanas podían continuar en la fase doble ciego hasta la semana 24, mientras que los pacientes sin respuesta podían pasar al PA o retirarse del estudio (1,13).

Durante el periodo doble ciego de 24 semanas, rilzabrutinib demostró una eficacia superior a placebo en la variable principal y en las variables secundarias claves evaluadas (1,13).

Durante las primeras 12 semanas del periodo doble ciego, 85 pacientes (63,9%) del grupo tratado con rilzabrutinib y 22 pacientes (31,9%) del grupo placebo alcanzaron el criterio de respuesta plaquetaria temprana. Entre los pacientes respondedores, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 15 días en el grupo tratado con rilzabrutinib y de 50 días en el grupo placebo. Por otra parte, 55 pacientes (41,4%) del grupo tratado con rilzabrutinib y 55 pacientes (79,7%) del grupo placebo interrumpieron el periodo doble ciego por no alcanzar los criterios predefinidos de respuesta plaquetaria y/o por falta de respuesta según el criterio del investigador, considerándose fracasos terapéuticos en el análisis de la variable principal (1,13).

La variable principal, la respuesta plaquetaria duradera (RPD), se alcanzó en el 23,3% de los pacientes tratados con rilzabrutinib frente al 0% de los pacientes tratados con placebo, observándose una diferencia de riesgo ajustada del 23,1% (IC95%: 15,95-30,31; p<0,0001). Asimismo, un porcentaje numéricamente superior de pacientes tratados con rilzabrutinib en combinación con corticoesteroides y/o AR-TPO alcanzó una RPD en comparación con aquellos que recibieron rilzabrutinib en monoterapia (27,5% frente a 17%, respectivamente) (1,13).

En relación con las variables secundarias, los pacientes tratados con rilzabrutinib presentaron un mayor número de semanas con respuesta plaquetaria, definida como un recuento plaquetario ≥50.000/μl o entre 30.000 y <50.000/μl con, al menos, una duplicación respecto al valor basal, en ausencia de tratamiento de rescate, en comparación con placebo (media ajustada de mínimos cuadrados: 7,18 frente a 0,72 semanas; diferencia media: 6,46; IC95%: 4,92-7,99; p<0,0001). Resultados similares se observaron para la variable definida como un recuento plaquetario ≥30.000/μl y, al menos, una duplicación respecto al valor basal, también en ausencia de tratamiento de rescate, con una media ajustada de mínimos cuadrados de 6,95 semanas en el grupo tratado con rilzabrutinib frente a 0,64 semanas en el grupo placebo (diferencia media: 6,31; IC95%: 4,79-7,83; p<0,0001) (1,13).

Asimismo, el tiempo hasta la primera respuesta plaquetaria fue menor en los pacientes tratados con rilzabrutinib que en aquellos que recibieron placebo (HR: 3,10; IC95%: 1,95-4,93; p<0,0001). Del mismo modo, una menor proporción de pacientes tratados con rilzabrutinib requirió tratamiento de rescate durante el periodo doble ciego en comparación con placebo (33,1% frente a 58,0%). Además, el tiempo hasta el primer uso de tratamiento de rescate fue mayor en el grupo tratado con rilzabrutinib (HR: 0,48; IC95%: 0,31-0,73; p=0,0007) (1,13).

Respecto al sangrado, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de la escala de sangrado de la trombocitopenia inmune (IBLS). El cambio medio ajustado respecto al valor basal en la semana 25 fue de −0,040 en el grupo tratado con rilzabrutinib, frente a 0,047 en el grupo placebo, con una diferencia media entre grupos de −0,087 puntos (IC95%: −0,136 a −0,037; p=0,0006) En cuanto a la fatiga física, la diferencia entre grupos en el cambio respecto al valor basal de la puntuación del ítem 10 del ITP-PAQ hasta la semana 13 fue de 8,08 puntos a favor de rilzabrutinib (IC95%: 1,82-14,34; p=0,0114). La EMA señala que la interpretación de este resultado está limitada porque el ítem 10 del ITP-PAQ, utilizado de forma aislada, no estaba previamente validado para evaluar la fatiga (1,13).

Tras la finalización del periodo doble ciego, 180 pacientes accedieron al periodo abierto. En esta fase, 14 de los 65 pacientes (21,5%) inicialmente asignados a placebo alcanzaron una respuesta duradera tras la exposición a rilzabrutinib. Asimismo, 10 de los 84 pacientes (11,9%) que habían recibido rilzabrutinib durante el periodo doble ciego y que no habían alcanzado previamente una respuesta duradera, lograron posteriormente una respuesta duradera durante el periodo abierto. En un análisis post hoc con una definición modificada de respuesta duradera basada en criterios IWG (recuento plaquetario ≥30 × 10^9/L, al menos duplicación del valor basal y ausencia de sangrado en al menos el 50 % de las evaluaciones de las últimas 16 semanas del periodo abierto), 74 de los 180 pacientes (41%) alcanzaron dicha respuesta durante el periodo abierto (1,13,14).

Durante el periodo abierto, el cambio medio respecto al valor basal en la puntuación de fatiga física del ITP-PAQ en la semana 53 fue de +11,7 puntos (DE: 27,4) en el conjunto de pacientes y de +15,6 puntos (DE: 28,3) en los inicialmente asignados a rilzabrutinib. En la escala de sangrado IBLS, el cambio medio respecto al valor basal en la semana 53 fue de −0,13 puntos (DE: 0,19). Estos resultados son descriptivos y proceden de una fase sin grupo comparador (14)

La robustez de la evidencia disponible debe interpretarse teniendo en cuenta que la autorización de rilzabrutinib se fundamenta en un único ensayo pivotal confirmatorio. Aunque esta aproximación puede considerarse aceptable en el contexto de una enfermedad rara como la TPI, las guías regulatorias establecen que, en estos casos, la evidencia debe ser particularmente consistente para sustentar la eficacia del tratamiento (1,13).

La dosis de 400 mg dos veces al día seleccionada para el estudio confirmatorio se basó en los resultados del estudio fase 1/2. Aunque el reducido número de pacientes incluidos en algunos de los grupos de dosis limita la capacidad para establecer con precisión la pauta óptima, la selección final se consideró adecuadamente justificada al asociarse con una mayor proporción de respuestas plaquetarias en comparación con las dosis inferiores (1,13).

El estudio LUNA 3 presenta características metodológicas generalmente adecuadas, incluyendo aleatorización, doble ciego y control con placebo, así como una duración suficiente para evaluar la respuesta mantenida al tratamiento. La población incluida fue representativa de la indicación autorizada, al estar constituida por pacientes adultos con TPI refractaria a tratamientos previos, con enfermedad de larga evolución y elevada carga terapéutica previa. No obstante, la representación de pacientes con TPI persistente fue limitada: solo 10 recibieron rilzabrutinib. Tres de ellos alcanzaron una respuesta plaquetaria duradera, por lo que la estimación en este subgrupo es poco precisa. La EMA consideró que esta limitación no requería distinguir entre TPI persistente y crónica en la indicación autorizada. (1,13).

La aleatorización y los factores de estratificación empleados permitieron obtener grupos basales equilibrados. No obstante, no se realizó estratificación según el uso de tratamientos concomitantes para la TPI, a pesar de tratarse de un aspecto recomendado en las guías regulatorias. Dado que una proporción considerable de pacientes recibió

corticoesteroides y/o agonistas del receptor de trombopoyetina, no puede descartarse que estos tratamientos contribuyeran parcialmente a la respuesta observada (1,13).

Una limitación metodológica importante es la evaluación de la respuesta plaquetaria a las 12 semanas: solo los pacientes que cumplían el criterio de respuesta temprana podían continuar en la fase doble ciego hasta la semana 24. Los pacientes sin respuesta temprana se contabilizaban como no respondedores en el análisis principal. Por ello, aunque la variable principal se definió como respuesta plaquetaria duradera durante las últimas 12 semanas, su resultado combina la respuesta temprana con su mantenimiento posterior, lo que dificulta interpretar por separado ambos componentes. La EMA reconoció la justificación clínica de interrumpir un tratamiento ineficaz y consideró que esta limitación no era determinante para la conclusión general de eficacia de rilzabrutinib (1,13).

Los análisis realizados a petición del CHMP mostraron que la diferencia observada entre rilzabrutinib y placebo en la respuesta temprana a las 12 semanas fue incluso superior a la observada para la variable principal. Este hallazgo sugiere que una parte importante del efecto observado sobre la respuesta plaquetaria duradera podría estar impulsada por la capacidad de inducir una respuesta precoz más que por un efecto independiente sobre el mantenimiento de la respuesta (1,13).

Asimismo, el diseño impide evaluar adecuadamente la existencia de respondedores tardíos en condiciones controladas, ya que los pacientes sin respuesta inicial no permanecían en la fase doble ciego. Aunque algunos pacientes alcanzaron posteriormente una respuesta duradera durante el periodo abierto, estos resultados aportan información descriptiva complementaria. La ausencia de grupo comparador y el carácter post hoc del análisis de respuestas posteriores en pacientes previamente tratados con rilzabrutinib limitan su interpretación. (1,13,14).

Las variables secundarias también se ven afectadas por estas limitaciones metodológicas. La interrupción precoz de los pacientes no respondedores obligó a recurrir a estrategias de imputación para la evaluación de varias variables de eficacia, dificultando la diferenciación entre los efectos tempranos y los efectos mantenidos del tratamiento (1,13).

A pesar de estas limitaciones, la evaluación estadística se realizó sobre la población por intención de tratar y los análisis de sensibilidad mostraron resultados globalmente consistentes con los análisis principales, lo que aporta solidez interna a los hallazgos observados (1,13).

La respuesta plaquetaria duradera se alcanzó en el 23,3% de los pacientes tratados con rilzabrutinib, frente a ningún paciente en el grupo placebo. La variable principal y las variables secundarias clave alcanzaron significación estadística. No alcanzar una respuesta plaquetaria duradera según la definición del ensayo no implica necesariamente ausencia de beneficio en otras variables. Los resultados del análisis post hoc del periodo abierto con criterios IWG modificados aportan información complementaria, pero no son directamente equiparables al resultado principal por las diferencias en la definición de respuesta, el periodo de evaluación y la ausencia de grupo comparador (1,13,14)

Los resultados sugieren la existencia de pacientes respondedores y no respondedores claramente diferenciados. En una proporción limitada de los pacientes tratados se observaron incrementos rápidos y sostenidos del recuento plaquetario, alcanzándose valores superiores a 100.000/µl y manteniéndose durante el seguimiento. Por el contrario, una proporción importante de pacientes mostró una evolución más próxima a la observada en el grupo placebo y no alcanzó una respuesta plaquetaria duradera (1,13).

La elevada tasa de discontinuación durante el periodo doble ciego refuerza esta interpretación. Más de la mitad de los pacientes tratados con rilzabrutinib y la mayoría de los pacientes tratados con placebo abandonaron esta fase del estudio, principalmente por falta de respuesta. Este patrón pone de manifiesto la heterogeneidad de la respuesta al tratamiento y la necesidad de identificar precozmente a los pacientes con probabilidad de beneficio (1,13).

En un análisis post hoc del periodo abierto, 25 de los 31 pacientes (81%) que habían alcanzado una respuesta plaquetaria duradera con rilzabrutinib durante el periodo doble ciego alcanzaron también una respuesta duradera durante el

periodo abierto. En la extensión a largo plazo, cuya población de análisis incluía 50 pacientes en la fecha de corte, la mediana del recuento plaquetario de los pacientes incluidos se mantuvo por encima de 75.000/µl durante los dos años de seguimiento comunicados. Estos resultados son descriptivos y deben interpretarse considerando la selección de pacientes y la ausencia de grupo comparador (1,13,14). Durante la extensión a largo plazo, según recoge el informe del COMP, 15 de los 27 pacientes que recibían AR-TPO concomitantes (56%) redujeron o suspendieron este tratamiento manteniendo los recuentos plaquetarios. Asimismo, 11 de los 47 pacientes con medicación concomitante para TPI (23%) suspendieron el tratamiento concomitante y continuaron con rilzabrutinib en monoterapia. El informe señala que la interpretación de estos resultados está limitada por el carácter exploratorio de los análisis y la ausencia de un comparador directo para la reducción de tratamientos (4)

Los resultados de las variables secundarias clave apoyaron la eficacia de rilzabrutinib. Se observaron mejoras en la persistencia de la respuesta plaquetaria, una reducción del tiempo hasta la respuesta y una menor necesidad de tratamiento de rescate en comparación con placebo (1,13).

Sin embargo, la relevancia clínica de algunas de estas variables presenta ciertas limitaciones. La mejoría observada en la escala de sangrado (IBLS) fue estadísticamente significativa, aunque de magnitud modesta. Los resultados del periodo abierto aportan información complementaria sobre la evolución del sangrado, si bien su carácter descriptivo y la ausencia de grupo comparador limitan su interpretación. Del mismo modo, la interpretación de los resultados relacionados con la fatiga está condicionada por la utilización de un único ítem del cuestionario ITP-PAQ, cuya validez como variable independiente fue cuestionada durante la evaluación regulatoria. A pesar de ello, otros resultados comunicados por los pacientes, incluidos parámetros relacionados con la calidad de vida, mostraron una tendencia favorable al tratamiento (1,13,14).

Los análisis de subgrupos mostraron un efecto consistente de rilzabrutinib frente a placebo sin identificarse señales claras de heterogeneidad del efecto. Asimismo, aunque las tasas de respuesta fueron numéricamente superiores en pacientes que recibían tratamiento concomitante con corticoesteroides y/o agonistas del receptor de trombopoyetina respecto a aquellos tratados en monoterapia (27,5% frente a 17%), el reducido tamaño de los subgrupos y el solapamiento de los intervalos de confianza impiden extraer conclusiones firmes sobre el impacto de estos tratamientos concomitantes (1,13).

La interpretación de los datos de seguridad está condicionada por algunas de las limitaciones metodológicas descritas para la eficacia. La elevada tasa de discontinuación durante el periodo doble ciego, especialmente en el grupo placebo pero también relevante en el grupo tratado con rilzabrutinib, generó diferencias importantes en la duración de la exposición entre ambos grupos. Como consecuencia, la capacidad para realizar comparaciones directas frente a placebo más allá de las primeras semanas de tratamiento resulta limitada. Asimismo, el uso concomitante de corticoesteroides y agonistas del receptor de trombopoyetina dificulta la atribución exclusiva de determinados acontecimientos adversos al tratamiento evaluado (1,7).

Globalmente, los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento fueron más frecuentes en los pacientes tratados con rilzabrutinib que en aquellos que recibieron placebo, aunque la mayoría fueron de intensidad leve o moderada. En el conjunto de 284 pacientes con TPI expuestos a rilzabrutinib en los estudios de fase I/II y III, las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (34,5%), náuseas (25,4%), cefalea (18,3%), COVID-19 (15,5%), dolor abdominal (15,8%), artralgia (11,3%) y nasofaringitis (11,6%). Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción de rilzabrutinib, que se produjeron cada una en 2 pacientes (0,7 %), fueron diarrea, náuseas, cefalea y neumonía (1,13).

El principal aspecto de seguridad identificado durante la evaluación regulatoria fue el aumento de infecciones observado en los pacientes tratados con rilzabrutinib. Aunque la incidencia global de acontecimientos adversos graves fue comparable a la observada con placebo, se registró una mayor frecuencia de infecciones graves en el grupo activo. Durante el periodo doble ciego de LUNA 3 se notificaron infecciones graves de grado 3 o superior en 2 pacientes tratados

con rilzabrutinib (1,5%) y en ninguno de los pacientes tratados con placebo. Como consecuencia, la ficha técnica incorpora una advertencia específica sobre el riesgo de infecciones graves y la necesidad de monitorización clínica estrecha (1,13).

Los acontecimientos adversos gastrointestinales constituyen el otro componente principal del perfil de seguridad de rilzabrutinib. Estos eventos fueron generalmente de aparición temprana, predominantemente leves o moderados y, en la mayoría de los casos, autolimitados. No obstante, algunos de ellos motivaron interrupciones temporales o definitivas del tratamiento. La elevada frecuencia de este tipo de acontecimientos llevó a incluir en la ficha técnica recomendaciones específicas para su manejo (1,13).

Los acontecimientos adversos graves fueron relativamente poco frecuentes y consistieron principalmente en infecciones, alteraciones hematológicas y acontecimientos gastrointestinales. La tasa de discontinuación por acontecimientos adversos puede considerarse moderada y las principales causas de suspensión fueron las infecciones y los trastornos gastrointestinales. Asimismo, se notificaron algunos acontecimientos potencialmente relevantes, como reactivación de hepatitis B, embolia pulmonar, hematoma subdural y elevaciones de enzimas hepáticas, aunque con baja frecuencia y sin identificarse nuevas señales importantes de seguridad (1,13).

Entre los acontecimientos adversos de especial interés identificados durante la evaluación regulatoria se incluyeron las infecciones graves, las elevaciones de transaminasas, los trastornos gastrointestinales, los acontecimientos tromboembólicos, determinadas alteraciones del ritmo cardíaco y la uveítis. No obstante, la evidencia disponible no mostró señales consistentes de aumento significativo de citopenias, neoplasias o acontecimientos cardiovasculares graves. Asimismo, los episodios hemorrágicos fueron menos frecuentes con rilzabrutinib que con placebo, si bien continúan siendo clínicamente relevantes en pacientes que no responden al tratamiento y mantienen trombocitopenia grave (1,13).

En los análisis de subgrupos, los pacientes de edad avanzada presentaron una mayor frecuencia de acontecimientos adversos graves, particularmente infecciones, así como una mayor tasa de discontinuación. Del mismo modo, los pacientes con esplenectomía previa o tratamiento concomitante para la TPI mostraron una incidencia superior de acontecimientos adversos, probablemente relacionada con una mayor complejidad clínica subyacente (1,13).

En conjunto, rilzabrutinib presenta un perfil de seguridad globalmente manejable y consistente con su mecanismo de acción. Los principales riesgos identificados son las infecciones y los acontecimientos gastrointestinales, mientras que los datos actualmente disponibles no sugieren nuevas señales relevantes de seguridad. Sin embargo, continúa siendo relevante disponer de datos de seguimiento y farmacovigilancia para caracterizar la seguridad a largo plazo, incluida la vigilancia de fibrilación auricular y otras arritmias cardíacas. (1,13).

Actualmente, las principales opciones terapéuticas empleadas en pacientes con trombocitopenia inmune (TPI) que presentan recaída, refractariedad o dependencia de corticoesteroides incluyen los AR-TPO, rituximab y fostamatinib existiendo además otras alternativas terapéuticas, como la esplenectomía o los inmunosupresores, que pueden utilizarse en pacientes seleccionados. Asimismo, los corticoesteoirdes y las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) continúan desempeñando un papel fundamental en el tratamiento inicial o en situaciones de rescate. Los corticoesteroides constituyen el tratamiento de primera línea de elección en la mayoría de los pacientes con TPI de reciente diagnóstico, mientras que las IgIV se utilizan principalmente cuando se requiere una elevación rápida del recuento plaquetario o en presencia de hemorragia clínicamente significativa (1,9,10,15-19).

Los agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO) constituyen actualmente una de las alternativas terapéuticas más utilizadas en segunda línea para los pacientes con TPI. La guía ASH 2026 recomienda un agente trombopoyético en adultos con TPI primaria que requieren tratamiento adicional tras la terapia inicial con corticoesteroides, con o sin IgIV, mediante una recomendación fuerte basada en evidencia de certeza moderada. Su mecanismo de acción se basa en la estimulación de la proliferación y diferenciación de los megacariocitos mediante la activación del receptor de

trombopoyetina, favoreciendo así el aumento de la producción plaquetaria. En los estudios clínicos realizados con los distintos AR-TPO se han observado tasas elevadas de respuesta plaquetaria, aunque la mayoría de los pacientes requiere tratamiento continuado para mantener dichas respuestas (1,9-11,15-19).

Eltrombopag es un agonista oral del receptor de trombopoyetina que estimula la producción de plaquetas. Su eficacia se demostró en los estudios pivotales de fase III RAISE (TRA102537) y TRA100773B, ambos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes adultos con TPI previamente tratados. En RAISE, de seis meses de duración, la variable principal evaluó la respuesta plaquetaria, definida como un recuento entre 50 y 400 $\times 10^9$/L durante el tratamiento. Eltrombopag mostró una mayor posibilidad de alcanzar dicha respuesta frente a placebo (OR: 8,2; IC99%: 3,59–18,73; p<0,0001). En TRA100773B, de seis semanas de duración, la variable principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron un recuento plaquetario ≥50 $\times 10^9$/L en el día 43, desde un valor basal <30 $\times 10^9$/L; la respuesta se alcanzó en el 59% con eltrombopag frente al 16% con placebo (p<0,001). Entre las advertencias de seguridad destacan la hepatotoxicidad y las complicaciones trombóticas y tromboembólicas (20)

Avatrombopag es un agonista oral del receptor de trombopoyetina. Su eficacia en pacientes adultos con TPI crónica previamente tratados se demostró en el estudio pivotal de fase III 302, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. La variable principal fue el número acumulado de semanas con recuentos plaquetarios ≥50 $\times 10^9$/L sin tratamiento de rescate durante seis meses. La mediana fue de 12,4 semanas con avatrombopag frente a 0 semanas con placebo (p<0,0001). Entre las advertencias de seguridad destacan los acontecimientos trombóticos y tromboembólicos (21).

Fostamatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa del bazo (SYK) que actúa reduciendo la destrucción inmunológica de las plaquetas y se emplea principalmente en pacientes con enfermedad refractaria a tratamientos previos. La aprobación de fostamatinib se basó en los estudios pivotales de fase III FIT-1 (C788-047) y FIT-2 (C788-048), dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que incluyeron a 150 pacientes con TPI persistente o crónica previamente tratados con otras terapias. La variable principal de eficacia fue la respuesta plaquetaria estable, definida como la consecución de un recuento plaquetario ≥50.000/µL en al menos 4 de las 6 visitas realizadas entre las semanas 14 y 24. En el análisis conjunto de ambos estudios, esta respuesta se alcanzó en el 17% de los pacientes tratados con fostamatinib, frente al 2% de los que recibieron placebo. Entre las advertencias de seguridad destacan la hipertensión arterial, las alteraciones de las pruebas de función hepática, la diarrea, la neutropenia y las infeccione (22,23).

Romiplostim es un agonista del receptor de trombopoyetina de administración subcutánea semanal. Su eficacia se demostró en dos estudios pivotales de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, con un periodo de tratamiento de 24 semanas, realizados en pacientes adultos con TPI crónica, esplenectomizados y no esplenectomizados. La variable principal fue la respuesta plaquetaria duradera, definida como recuentos ≥50 $\times 10^9$/L en al menos seis evaluaciones semanales entre las semanas 18 y 25, sin tratamiento de rescate durante el periodo de tratamiento. En pacientes no esplenectomizados, se alcanzó en el 61% con romiplostim frente al 5% con placebo (p<0,0001); en pacientes esplenectomizados, las tasas fueron del 38% y del 0%, respectivamente (p=0,0013). Entre las advertencias de seguridad destacan el aumento de reticulina medular y las complicaciones trombóticas y tromboembólicas (24).

Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que produce una depleción de linfocitos B, reduciendo la producción de autoanticuerpos implicados en la destrucción plaquetaria. Aunque su uso en la trombocitopenia inmune primaria es fuera de indicación (off-label), constituye una alternativa ampliamente utilizada en pacientes que desean evitar procedimientos quirúrgicos o tratamientos crónicos mantenidos. La evidencia disponible, procedente de un ensayo clínico aleatorizado y de revisiones de la literatura que integran estudios prospectivos y observacionales, muestra tasas iniciales de respuesta de hasta el 60%; sin embargo, únicamente el 20–30 % de los pacientes mantienen remisiones

sostenidas a largo plazo. Entre sus principales limitaciones destacan la pérdida progresiva de eficacia a largo plazo y el riesgo de infecciones relacionado con la inmunosupresión mantenida (25,26).

Rilzabrutinib es un inhibidor selectivo, covalente y reversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). En la TPI, su efecto terapéutico implica la inhibición de la activación de los linfocitos B y de la fagocitosis mediada por receptores Fc γ , así como una potencial mejoría de la inflamación crónica. Su mecanismo de acción difiere del de los otros medicamentos mencionados para el tratamiento de la TPI (13).

Actualmente no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente rilzabrutinib frente a los principales tratamientos utilizados en la práctica clínica habitual para la TPI refractaria, incluyendo AR-TPO, rituximab o fostamatinib. Asimismo, no se han identificado comparaciones indirectas ajustadas ni metaanálisis en red robustos que permitan establecer comparaciones fiables entre rilzabrutinib y estas alternativas terapéuticas.

Aunque los AR-TPO han mostrado tasas de respuesta superiores a las observadas con rilzabrutinib en sus respectivos estudios pivotales y rituximab presenta tasas iniciales de respuesta de hasta el 60%, cualquier comparación entre estudios debe interpretarse con cautela debido a diferencias relevantes en las poblaciones incluidas, la duración de la enfermedad, el número y tipo de tratamientos previos recibidos, el uso de tratamientos concomitantes y la definición de las variables de eficacia utilizadas. Estas limitaciones son especialmente importantes en el caso de rilzabrutinib, dado que el estudio LUNA 3 incorporó un análisis de respondedores tempranos a las 12 semanas que condicionaba la permanencia en la fase doble ciego y dificulta adicionalmente la comparabilidad con la evidencia disponible para otras alternativas terapéuticas.

Por tanto, no es posible establecer con suficiente certeza la superioridad, equivalencia o inferioridad de rilzabrutinib frente a los tratamientos actualmente disponibles. En este contexto, la valoración de su beneficio clínico debe basarse fundamentalmente en los resultados obtenidos en el estudio LUNA 3, en su mecanismo de acción diferenciado y en la necesidad médica no cubierta existente en pacientes con TPI refractaria a múltiples líneas de tratamiento.

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes.

Nombre	Rilzabrutinib	Eltrombopag	Avatrombopag	Romiplostim	Fostamatinib	Rituximab
Presentación	Comprimidos orales	Comprimidos orales	Comprimidos orales	Polvo y disolvente para solucion inyectable	Comprimidos orales	Concentrado para solucion para perfusion
Posología y vía de administración	Administración oral dos veces al día	Administración oral diaria	Administración oral diaria	Administración subcutánea semanal	Administración oral dos veces al día	Administración intravenosa en ciclos
Indicación aprobada en FT	TPI en pacientes adultos refractarios a otros tratamientos	TPI en pacientes adultos refractarios a otros tratamientos	TPI crónica en pacientes adultos refractarios a otros tratamientos	TPI en pacientes adultos refractarios a otros tratamientos	TPI crónica en pacientes adultos resistentes a otros tratamientos	Uso fuera de indicación
Características diferenciales	Inhibidor reversible de BTK. Vía oral. Los comprimidos se pueden tomar aproximadamente a la misma hora cada día con o sin alimentos	Agonista del receptor de trombopoyetina. Vía oral Eltrombopag está indicado en pacientes pediátricos de 1 año o más de edad. Debe administrarse al menos 2 horas antes o 4 horas después de medicamentos, suplementos o alimentos que contengan cationes polivalentes. Requiere monitorización de la función hepática.	Agonista del receptor de trombopoyetina. Vía oral Debe administrarse con alimentos.	Agonista del receptor de trombopoyetina. Vía subcutánea	Inhibidor de SYK. Vía oral.	Anticuerpo monoclonal anti-CD20. Vía intravenosa.

4.- Conclusión

Rilzabrutinib (Wayrilz®) está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia inmune (TPI) en pacientes adultos refractarios a otros tratamientos. La evidencia de eficacia y seguridad disponible procede principalmente del estudio pivotal fase III LUNA 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, seguido de un periodo abierto de 28 semanas y un periodo de extensión a largo plazo, realizado en una población de pacientes con enfermedad de larga evolución, elevada carga terapéutica previa y necesidad médica no cubierta.

En este estudio, rilzabrutinib demostró una mayor proporción de respuestas plaquetarias duraderas en comparación con placebo (23,3% frente a 0%), así como mejoras en variables secundarias clave relacionadas con la respuesta plaquetaria, el tiempo hasta la respuesta, la necesidad de tratamiento de rescate, la fatiga y el sangrado. Estos resultados complementan la valoración del beneficio, pero no permiten, por sí solos, determinar qué proporción de pacientes sin respuesta plaquetaria duradera presentó una mejoría clínicamente relevante. Los resultados del periodo abierto aportan información descriptiva complementaria sobre el mantenimiento de la respuesta, la aparición de respuestas posteriores y la evolución de la fatiga y el sangrado.

La interpretación de los resultados está condicionada por la evaluación de la respuesta temprana a las 12 semanas, que dificulta distinguir el efecto inicial del mantenimiento posterior de la respuesta. Además, la ausencia de un grupo comparador en las fases abierta y de extensión limita las conclusiones sobre los resultados a largo plazo.

Desde el punto de vista de la seguridad, rilzabrutinib presenta un perfil globalmente manejable y consistente con su mecanismo de acción. Rilzabrutinib presentó un perfil de seguridad caracterizado principalmente por acontecimientos gastrointestinales e infecciones. Continúa siendo relevante disponer de datos de seguimiento y farmacovigilancia para completar la caracterización de la seguridad a largo plazo, incluida la vigilancia de fibrilación auricular y otras arritmias cardíacas.

Actualmente existen diversas opciones terapéuticas para pacientes con TPI refractaria, incluyendo los agonistas del receptor de trombopoyetina (eltrombopag, avatrombopag y romiplostim), rituximab y fostamatinib. Sin embargo, no se dispone de comparaciones directas ni de comparaciones indirectas ajustadas robustas que permitan establecer la superioridad, equivalencia o inferioridad de rilzabrutinib frente a estas alternativas terapéuticas.

En conjunto, rilzabrutinib aporta un mecanismo de acción novedoso y diferenciado dentro del arsenal terapéutico disponible para la TPI y ha demostrado inducir respuestas plaquetarias duraderas en una proporción limitada de pacientes con enfermedad refractaria. A pesar de las incertidumbres derivadas del diseño del estudio y de la ausencia de evidencia comparativa frente a las alternativas disponibles, el balance beneficio-riesgo fue considerado favorable.

Por todo ello, rilzabrutinib puede considerarse una opción terapéutica adicional en pacientes adultos con TPI refractaria a tratamientos previos, especialmente en aquellos pacientes en los que otras opciones disponibles hayan fracasado, estén contraindicadas o no sean adecuadas.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Paula Castro Salinas. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés. La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España (CGCF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), Agrupación Española de Entidades de Lucha Contra la Leucemia y Enfermedades de la Sangre (AELCLES), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Wayrilz (rilzabrutinib). EPAR – Public Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/006425/0000. Amsterdam: European Medicines Agency; 2025.
2. Neunert C, Terrell DR. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate.
3. Orphanet. Trombocitopenia inmune.
4. European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report. Wayrilz (rilzabrutinib). Noviembre 2025.
5. González-López TJ, Alperovich G, Burillo E, Espejo-Saavedra Soler M, Rebollo-Gómez E, Hernández I, Justicia JL, Lozano ML. Epidemiology, Treatment Patterns, and Cost Analysis of Immune Thrombocytopenia in Spain between 2014 and 2020: A Population-based Study. TH Open. 2024;8(3):e252–e265. doi:10.1055/a-2336-1062.
6. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood. 2017;129(21):2829–2835.
7. Martínez-Carballeira D, Bernardo Á, Caro A, Soto I, Gutiérrez L. Pathophysiology, Clinical Manifestations and Diagnosis of Immune Thrombocytopenia: Contextualization from a Historical Perspective. Hematol Rep. 2024;16(2):204–219. doi:10.3390/hematolrep16020021
8. Cooper N, Kruse A, Kruse C, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISh): Impact of ITP on health-related quality of life. Am J Hematol. 2021;96(2):199–207. doi:10.1002/ajh.26036.
9. Cuker A, Neunert C. Initial treatment of immune thrombocytopenia (ITP) in adults. UpToDate.
10. Cuker A, Neunert C. Second-line and subsequent therapies for immune thrombocytopenia (ITP) in adults. UpToDate.
11. Cuker A, Terrell DR, Sowdagar H, Arnold DM, Audia S, Bussel JB, et al. American Society of Hematology 2026 Guidelines for Immune Thrombocytopenia (ITP): Initial and Second-Line Therapy in Adults with Primary ITP. Blood Adv. Publicado en línea el 19 de agosto de 2026. doi:10.1182/bloodadvances.2026021269.
12. Pascual Izquierdo C, Canaro Hirnyk M, Sánchez González B, Mingot Castellano ME, coordinadoras. Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune. Fundación Española de Hematología y Hemoterapia; 2023.
13. European Medicines Agency (EMA). Wayrilz (rilzabrutinib): ficha técnica o resumen de las características del producto. Amsterdam: European Medicines Agency; 2025.
14. Kuter DJ, et al. Clinical activity and safety of rilzabrutinib in patients with previously treated immune thrombocytopenia (LUNA3): results from the open-label period of a phase 3 trial. Lancet Haematol. 2026;13(10):e710–e721. doi:10.1016/S2352-3026(26)00193-6.
15. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829–3866.
16. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780–3817.
17. Neunert CE, Arnold DM, Grace RF, Kühne T, McCrae KR, Terrell DR. The 2022 review of the 2019 American Society of Hematology guidelines on immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2024;8(13):3578–3582.
18. Gafter-Gvili A. Current approaches for the diagnosis and management of immune thrombocytopenia. Eur J Intern Med. 2023;108:18–24.
19. Ghanima W, Cuker A, Michel M. Insights on treatment of adult ITP: algorithm for management and role of multimodal therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2024;2024(1):678–684.
20. European Medicines Agency (EMA). Revolade (eltrombopag): EPAR – Public Assessment Report. London: European Medicines Agency.
21. European Medicines Agency (EMA). Doptelet (avatrombopag): ficha técnica o resumen de las características del producto. Amsterdam: European Medicines Agency; 2025.
22. European Medicines Agency (EMA). Tavlesse (fostamatinib): ficha técnica o resumen de las características del producto. Amsterdam: European Medicines Agency.
23. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018;93:921–930. doi:10.1002/ajh.25125.

24. European Medicines Agency (EMA). Nplate (romiplostim): ficha técnica o resumen de las características del producto. Amsterdam: European Medicines Agency.

25. Lucchini E, Zaja F, Bussel JB. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? Haematologica. 2019;104(6):1124–1135. doi:10.3324/haematol.2019.218883.

26. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Ben Romdhane N, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;385(9978):1653–1661. doi:10.1016/S0140-6736(14)61495-1.