



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Imreplys

Parere positivo per il trattamento della sindrome acuta da radiazioni

Autore: Fabrizio Calapai

Revisore: Jacopo Angelini

Luglio 2025

Il 19 giugno 2025, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha adottato un parere positivo raccomandando l'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali di Imreplys (sargramostim) per il trattamento di pazienti con sindrome ematologica acuta da radiazioni (*haematopoietic acute radiation syndrome*, H-ARS) a seguito dell'esposizione a dosi mielosoppressive di radiazioni.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Imreplys è un nuovo medicinale contenente il principio attivo sargramostim, un fattore stimolante le colonie granulocito-macrofagiche (GM-CSF), appartenente alla classe farmacologica degli immunostimolanti (codice ATC: L03AA09). Sargramostim viene formulato come polvere per soluzione iniettabile da 250 µg ed ha ricevuto un parere positivo da parte del CHMP dell'EMA per la sua autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali.

Il GM-CSF è una citochina endogena che stimola la proliferazione, la differenziazione e la funzionalità delle cellule progenitrici ematopoietiche del midollo osseo. In particolare, promuove la produzione di granulociti, monociti, macrofagi, ma anche di piastrine ed eritrociti. Sargramostim, in quanto analogo ricombinante di questo fattore, agisce come stimolatore della ricostituzione ematopoietica in condizioni di mielosoppressione severa, come avviene nei soggetti colpiti da H-ARS.

L'efficacia del farmaco deriva dalla sua capacità di accelerare il recupero delle cellule del sangue, prevenendo così le complicanze potenzialmente fatali dell'immunodeficienza e della trombocitopenia secondarie all'esposizione radiologica massiva.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La sindrome acuta da radiazioni (ARS) è una condizione ad esordio acuto causata dall'esposizione a elevate dosi di radiazioni ionizzanti, tipicamente in eventi nucleari accidentali o bellici.

Quando le radiazioni sono a carico, principalmente, del midollo osseo, si manifesta la sottosindrome ematopoietica (H-ARS), caratterizzata da leucopenia, anemia e piastrinopenia.

L'H-ARS, o sindrome ematopoietica acuta da radiazioni, emerge in seguito alla soppressione dell'emopoiesi midollare indotta da radiazioni ionizzanti, culminando in un'aumentata suscettibilità a complicanze infettive ed emorragiche. Tale condizione si manifesta tipicamente a seguito di esposizioni a radiazioni corporee totali con dosi comprese tra 1 e 6 Gy, prevalentemente associate a scenari di irradiazione acuta derivanti da emergenze radiologiche o nucleari. In tale contesto patofisiologico, il sargramostim, un analogo ricombinante del GM-CSF, esercita un'azione terapeutica contrastando l'H-ARS attraverso l'induzione della mielopoiesi midollare, con conseguente stimolazione della produzione di leucociti immunoprotettivi (inclusi granulociti, macrofagi e monociti), nonché di eritrociti e trombociti.

Attualmente, le opzioni terapeutiche specifiche per H-ARS sono molto limitate, principalmente a causa della rarità e imprevedibilità della condizione, che rende difficile la conduzione di studi clinici controllati. I trattamenti disponibili sono principalmente di supporto: trasfusioni, antibiotici ad ampio spettro, antifungini e cure intensive per gestire infezioni e sanguinamenti. Alcuni fattori di crescita ematopoietici, come G-CSF (filgrastim o pegfilgrastim), sono stati utilizzati in via compassionevole in scenari di emergenza, ma nessun farmaco specifico era stato precedentemente approvato in Europa per questa indicazione. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato anche romiplostim per i pazienti adulti e pediatrici con H-ARS.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nota dell'EMA

La valutazione dell'efficacia di Imreplys si basa su tre studi randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo, condotti su macachi Rhesus (*Macaca mulatta*), una specie considerata modello preclinico affidabile per l'H-ARS. Gli animali sono stati esposti a dosi letali di radiazione totale corporea e successivamente trattati con sargramostim o placebo. I risultati hanno mostrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza a 60 giorni nel gruppo trattato con Imreplys rispetto al gruppo placebo. Inoltre, si è osservata una più rapida normalizzazione dei valori di neutrofili e piastrine, una minore incidenza di infezioni gravi e sepsi, e un recupero più veloce della funzionalità ematopoietica.

Per quanto riguarda la sicurezza, Imreplys presenta un profilo di tollerabilità compatibile con l'azione del GM-CSF. Gli effetti collaterali più comuni includono febbre, vomito, diarrea, reazioni cutanee, astenia, dolori ossei, ipomagnesemia, iperglicemia, perdita di peso, rash, artralgia, ansia e sintomi gastrointestinali (tra cui emorragie e dolore addominale). Tali eventi avversi, sebbene non trascurabili, sono generalmente gestibili e giustificati dal beneficio clinico in uno scenario potenzialmente letale come l'H-ARS.

Poiché l'esecuzione di studi clinici su pazienti reali esposti a radiazioni non è eticamente praticabile, l'autorizzazione all'immissione in commercio è stata concessa in circostanze eccezionali, con la richiesta di monitoraggio continuo e aggiornamento annuale dei dati.

Bibliografia scientifica

1. Farese AM, Cohen MV, MacVittie TJ. A Nonhuman Primate Model of the Hematopoietic Acute Radiation Syndrome: Response to Graded Doses of Ionizing Radiation. *Health Phys.* 2012;103(4):367–382.
2. Clayton NP, Khan-Malek RC, Dangler CA, Zhang D, Ascah A, Gains M, Gardner B, Mockbee C, Keutzer JM, McManus J, Authier S. Sargramostim (rhu GM-CSF) Improves Survival of Non-Human Primates with Severe Bone Marrow Suppression after Acute, High-Dose, Whole-Body Irradiation. *Radiat Res.* 2021 Feb 1;195(2):191-199. doi: 10.1667/RADE-20-00131.1. PMID: 33302291.
3. Zhong Y, Pouliot M, Downey AM, Mockbee C, Roychowdhury D, Wierzbicki W, Authier S. Efficacy of delayed administration of sargramostim up to 120 hours post exposure in a nonhuman primate total body radiation model. *Int J Radiat Biol.* 2021;97(sup1):S100-S116. doi: 10.1080/09553002.2019.1673499. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32960660.
4. U.S. Food and Drug Administration. Sargramostim (Leukine) - Animal Rule Approval Summary. 2018. <https://www.fda.gov>
5. European Medicines Agency. CHMP Summary of Positive Opinion for Imreplys (sargramostim). EMA/CHMP/82619/2025. June 2025.
6. MacVittie TJ, Farese AM. Comparative Efficacy of G-CSF and GM-CSF in the Hematopoietic Syndrome of the Acute Radiation Syndrome. *Health Phys.* 2020;119(4):446–460.