



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Pyrukynd

Estensione dell'indicazione per il trattamento della alfa o beta
talassemia

Autore: Martina Giacon

Revisore: Michela Campolo

Novembre 2025

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere positivo, raccomandando una modifica ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Pyrukynd (mitapivat). In particolare, viene approvata una nuova indicazione e un nuovo dosaggio (comprese rivestite con film da 100 mg), per il trattamento dell'anemia associata a talassemia alfa o beta, sia in pazienti adulti trasfusione-dipendenti sia non trasfusione-dipendenti.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Pyrukynd è mitapivat, appartenente alla classe degli agenti ematologici (ATC: B06AX04). Si tratta di un attivatore della piruvato-chinasi (PK) e agisce legandosi direttamente al tetramero PK. Il farmaco è già approvato in pazienti adulti per il trattamento del deficit di PK, in cui la forma eritrocitaria dell'enzima (PKR) è compromessa per la presenza di mutazioni, determinando una riduzione dei livelli di adenosina trifosfato (ATP), una minore sopravvivenza eritrocitaria ed emolisi cronica. Mitapivat migliora l'omeostasi energetica degli eritrociti aumentando l'attività della PKR.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Le talassemie costituiscono un gruppo eterogeneo di disordini ematologici ereditari caratterizzati da una sintesi inefficace delle catene alfa o beta dell'emoglobina (Hb). La produzione ridotta di una di queste catene determina la formazione di eritrociti microcitici e ipocromici incapaci di trasportare ossigeno in modo efficiente, causando una anemia cronica precoce e persistente. La malattia è trasmessa secondo modalità autosomica recessiva, ed è dovuta a mutazioni puntiformi o delezioni geniche che compromettono l'espressione dei geni dell'Hb, con oltre 200 varianti note. Nell'alfa-talassemia, il difetto è determinato dalla delezione di uno o più alleli dei geni *HBA1* e *HBA2*, con gravità proporzionale al numero di geni coinvolti. La beta-talassemia è causata da mutazioni puntiformi del gene *HBB*, localizzate frequentemente nei siti di *splicing* o nelle regioni promotrici, e si manifesta con fenotipi distinti: la beta-minor, tipicamente asintomatica; la beta-intermedia, con anemia moderata e modesta espansione midollare; e la beta-major (anemia di Cooley), caratterizzata da grave anemia trasfusione-dipendente, epatosplenomegalia, deformità scheletriche e disfunzioni endocrine. Il quadro clinico riflette l'eritropoiesi inefficace e il sovraccarico marziale secondario a trasfusioni ripetute.

Il trattamento è modulato in base alla gravità: le forme lievi richiedono solo monitoraggio clinico, mentre le forme trasfusione-dipendenti necessitano di trasfusioni regolari associate a terapia chelante (deferassirox, deferossamina, deferiprone) per prevenire l'accumulo di ferro tissutale. Nei pazienti pediatrici con beta-talassemia major, il trapianto di cellule staminali emopoietiche rappresenta l'unica opzione potenzialmente curativa. Per i pazienti con β -talassemia trasfusione-dipendente eleggibili al trapianto ma privi di donatori compatibili è ora approvato Casgevy, una terapia avanzata basata su tecniche di *genome editing* (CRISPR/Cas9), che agisce riattivando la produzione di emoglobina fetale. Accanto a queste strategie, una terapia attualmente disponibile nella pratica clinica è luspatercept, indicato per il trattamento dell'anemia associata a β -talassemia.

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

L'efficacia di Pyrukynd è stata valutata nello studio di fase 3 ENERGIZE (NCT04770753), randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco, condotto su 194 partecipanti affetti da alfa o beta talassemia non-trasfusione dipendente assegnati a mitapivat compresse 100 mgx2/die (n = 130) o placebo (n = 64) per 24 settimane. La maggior parte dei pazienti trattati con mitapivat ha

mostrato incrementi rapidi e sostenuti dell'emoglobina. Una percentuale significativamente più alta di pazienti nel gruppo mitapivat ha raggiunto una risposta emoglobinica (42%) rispetto al gruppo placebo (2%; $p < 0,0001$), con un aumento medio dell'Hb di 1,56 g/dL nei *responder*. Inoltre, è stato osservato un miglioramento significativo dell'affaticamento.

Lo studio di fase 3 ENERGIZE-T, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di mitapivat in 258 soggetti con alfa o beta talassemia trasfusione-dipendente. I pazienti arruolati sono stati randomizzati 2:1 a ricevere mitapivat compresse 100 mgx2/die ($n = 171$) o placebo ($n = 87$) per 48 settimane. L'obiettivo primario era la *transfusion reduction response* (TRR), misurata come una riduzione di almeno il 50% del numero di unità trasfuse in un periodo di 12 settimane, raggiunto nel 30,4% dei pazienti del gruppo mitapivat versus il 12,6% del gruppo placebo ($p < 0,0003$). Inoltre, il 9,9% dei pazienti trattati con mitapivat è risultato trasfusione-indipendente (assenza di trasfusioni per almeno 8 settimane) versus l'1,1% del gruppo placebo.

Gli eventi avversi più comuni ($\geq 10\%$) nei pazienti trattati con mitapivat sono stati cefalea, insonnia iniziale, nausea e infezioni delle alte vie respiratorie.

Bibliografia

- [EMA. Pyrukynd mitapivat - opinion on variation to marketing authorization](#)
- Bajwa H, Basit H. Thalassemia. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.
- Cappellini M.D. et al. ENERGIZE-T: A Global, Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Mitapivat in Adults with Transfusion-Dependent Alpha- or Beta-Thalassemia. *Blood* (2024) 144 (Supplement 1): 409.
- Delgado J, Voltz C, Stain M, Balkowiec-Iskra E, Mueller B, Wernsperger J, Malinowska I, Gisselbrecht C, Enzmann H, Pignatti F. The European Medicines Agency Review of Luspatercept for the Treatment of Adult Patients With Transfusion-dependent Anemia Caused by Low-risk Myelodysplastic Syndromes With Ring Sideroblasts or Beta-thalassemia. *Hemasphere*. 2021 Jul 19;5(8):e616. doi: 10.1097/HS9.0000000000000616.
- Taher AT, et al. Mitapivat in adults with non-transfusion-dependent α -thalassaemia or β -thalassaemia (ENERGIZE): a phase 3, international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2025 Jul 5;406(10498):33-42. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00635-X.