



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Winrevair

Estensione dell'indicazione per il trattamento dell'ipertensione
arteriosa polmonare

Autore: Consiglia Riccardi

Revisore: Lucia Gozzo

Gennaio 2026

L'11 settembre 2025, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha espresso parere favorevole alla modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Winrevair (sotatercept). La raccomandazione riguarda l'impiego del farmaco, in combinazione con le terapie standard per l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH), nei pazienti adulti in classe funzionale (*Functional Class*, FC) II, III e IV dell'OMS, ampliando così l'attuale indicazione limitata al miglioramento dell'esercizio fisico nei pazienti in classe II o III.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Sotatercept, disponibile in polvere per soluzione iniettabile, è una proteina di fusione ricombinante del recettore dell'attivina di tipo IIA-Fc (ActRIIA-Fc), che inibisce il segnale dell'attivina-A e di altri ligandi coinvolti nell'infiammazione, nella proliferazione cellulare, nell'apoptosi e nell'omeostasi dei tessuti [1-2]. In particolare, l'aumento delle concentrazioni di attivina A nell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) promuove i segnali proliferativi, stimolando la crescita delle cellule vascolari, con il conseguente rimodellamento patologico della parete arteriosa polmonare, il restringimento del lume arterioso, l'aumento delle resistenze vascolari con conseguente aumento della pressione arteriosa polmonare e disfunzione ventricolare destra.

Sotatercept è già approvato, in associazione ad altre terapie per la PAH, per migliorare la capacità di esercizio fisico in pazienti adulti di classe funzionale (*Functional Class*, FC) II e III.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La PAH è una patologia emodinamica complessa e multifattoriale, caratterizzata da un aumento della resistenza vascolare polmonare con conseguente sovraccarico e insufficienza ventricolare destra. In base all'eziologia sottostante, la PAH è suddivisa in sottogruppi, tra cui troviamo la PAH idiopatica, ereditaria, indotta da farmaci e tossine, associata a malattie del connettivo, o a cardiopatia congenita [3]. Inizialmente, i pazienti con PAH presentano sintomi aspecifici (tipicamente dispnea da sforzo e affaticamento), mentre nella malattia avanzata sono comuni dolore toracico, sincope e sintomi di insufficienza cardiaca. Se non trattati, i pazienti hanno una prognosi infausta che in genere progredisce verso l'insufficienza cardiaca destra e il decesso [4].

La terapia prevede l'uso di farmaci che aumentano la regolazione della via di segnalazione dell'ossido nitrico-guanosina monofosfato ciclico (NO/cGMP, tadalafil, sildenafil, riociguat), antagonisti che bloccano la via di segnalazione dell'endotelina (ambrisentan, bosentan, macitentan) e agonisti della via di segnalazione della prostaciclina (iloprost, treprostinil, epoprostenolo, selexipag). Questi farmaci possono essere usati da soli o in associazione sulla base della risposta al trattamento. Nonostante i progressi terapeutici, la morbilità e la mortalità associate alla malattia rimangono elevate.

Dati di efficacia e sicurezza

Il parere positivo del CHMP si basa principalmente sui risultati dello studio di fase III ZENITH, che ha dimostrato una riduzione statisticamente e clinicamente significativa del rischio di eventi maggiori nei pazienti con PAH in classe funzionale OMS III-IV con l'aggiunta di sotatercept alla terapia di fondo [5]. Lo studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico e a gruppi paralleli è stato condotto su 172 partecipanti adulti con PAH (FC III o IV secondo l'OMS) ad alto rischio di mortalità, randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere Winrevair (dose target 0,7 mg/kg) più terapia di base o placebo più terapia di base, somministrati per via sottocutanea ogni 3 settimane.

Il trattamento ha determinato una riduzione del 76% del rischio dell'*endpoint* primario composito – tempo al primo evento di morte per qualsiasi causa, trapianto polmonare o ospedalizzazione per peggioramento della PAH di almeno 24 ore – rispetto al placebo (17% versus 55%; HR 0,24; IC 95% 0,13–0,43; $p<0,001$). Lo studio è stato interrotto precocemente sulla base dei risultati positivi dell'analisi ad interim.

Le reazioni avverse più comuni sono state infezioni (67,4% contro 44,2%), epistassi (45,3% contro 9,3%), diarrea (25,6% contro 17,4%), teleangectasia (25,6% contro 3,5%), aumento dell'emoglobina (15,1% contro 1,2%), eruzione cutanea (10,5% contro 4,7%), eritema (10,5%) e sanguinamento gengivale (10,5% contro 2,3%).

Pertanto, il parere positivo del CHMP permetterà di estendere il beneficio terapeutico anche ai pazienti più gravi in classe funzionale IV.

Bibliografia

1. [EMA. Winrevair – Riassunto delle caratteristiche del prodotto.](#)
2. [EMA. Winrevair – EPAR - Medicine overview.](#)
3. Humbert, M., et al. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European heart journal*, 43(38), 3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
4. Ruopp, N. F., & Cockrill, B. A. (2022). Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Review. *JAMA*, 327(14), 1379–1391. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4402>
5. Humbert M, et al. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. *N Engl J Med*. 2025 May 29;392(20):1987-2000. doi: 10.1056/NEJMoa2415160. Epub 2025 Mar 31. PMID: 40167274.