



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Xervyteg

Parere negativo per il trattamento della malattia acuta da
trapianto contro l'ospite

Autore: Giorgia Loreto

Revisore: Lucia Gozzo

Luglio 2026

Il 25 giugno 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha adottato un parere negativo per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Xervyteg (microbiota fecale allogenico) per il trattamento della malattia acuta da trapianto contro l'ospite (*acute graft-versus-host disease*, aGvHD) con coinvolgimento intestinale, negli adulti con risposta inadeguata a corticosteroidi e ruxolitinib.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Xervyteg è un medicinale a base di microbiota fecale umano allogenico, disponibile come sospensione rettale, ottenuto da un *pool* di campioni di feci di diversi donatori sani, che racchiude un insieme di batteri e altri microrganismi benefici.

Nei pazienti affetti da aGvHD, il microbiota intestinale subisce profonde alterazioni che alimentano l'infiammazione, causando sintomi severi come la diarrea. L'obiettivo terapeutico di Xervyteg è quello di ripristinare l'equilibrio del microbiota, riducendo lo stato infiammatorio e migliorando i sintomi intestinali.

Il 25 febbraio 2019, Xervyteg è stato designato come "medicinale orfano" per il trattamento dell'aGvHD.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La malattia da trapianto contro l'ospite (*graft-versus-host disease*, GvHD) è una patologia multisistemica potenzialmente letale, che rappresenta una delle principali complicanze del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (*Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, allo-HSCT), associata a un'elevata morbidità e mortalità sia nella sua forma acuta (aGvHD) sia in quella cronica (cGvHD). L'incidenza dell'aGvHD si attesta tra il 30% e il 50%, e il 10-15% dei pazienti sviluppa una forma grave o molto grave (grado III-IV).

Tipicamente, la GvHD acuta coinvolge tre distretti principali quali cute, tratto gastrointestinale e fegato. Sono stati identificati altri bersagli secondari come midollo osseo, timo, polmone, ovaio, sistema nervoso centrale ed endotelio. La cute è l'organo bersaglio più comunemente interessato e l'aGvHD si manifesta tipicamente con un'eruzione morbilliforme, ma può includere petecchie, iperpigmentazione, lesioni bollose o desquamazione secca. Il coinvolgimento del tratto gastrointestinale superiore ha un'incidenza dal 24 al 60% ed è caratterizzato da anoressia, nausea, vomito e dispepsia; invece, la GvHD del tratto gastrointestinale inferiore, caratterizzata da diarrea coleriforme, ematochezia, forte dolore addominale o ileo, è la forma associata alla maggiore mortalità non correlata alla recidiva. Infine, il coinvolgimento epatico rappresenta la manifestazione classica meno frequente, il cui segno distintivo e aspecifico è l'iperbilirubinemia.

I corticosteroidi costituiscono il trattamento di prima linea per i gradi da II a IV, ma circa la metà dei pazienti si dimostra refrattaria agli steroidi (*Steroid-Refractory Graft-versus-Host Disease*, SR-GvHD) andando incontro a una prognosi infausta; in questi casi, i pazienti possono essere trattati con altri immunosoppressori, come micofenolato e immunoglobulina di coniglio antitimocitaria (inclusi nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della L.648/96), o con ruxolitinib, farmaco approvato per la SR-GvHD acuta e cronica, sia negli adulti che nei bambini.

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della decisione

La sicurezza e l'efficacia di Xervyteg sono state valutate nel *trial* ARES, uno studio di fase III, a braccio singolo e in aperto. Condotta in 50 centri in sei paesi europei, lo studio ha arruolato 66 pazienti adulti (53% uomini, 47% donne, età mediana 55 anni, *range* 24-76) con aGvHD gastrointestinale (GI) grave, refrattaria ai corticosteroidi e a ruxolitinib. Il 91% dei soggetti (n=60) presentava una aGvHD

di Grado III-IV con coinvolgimento gastrointestinale; l'86% (n=57) era steroide-resistente e il 14% (n=9) steroide-dipendente. Tutti i pazienti erano refrattari a ruxolitinib.

L'*Overall Response Rate* gastrointestinale (GI-ORR) al giorno 28 è stato osservato in 41/66 pazienti (62%) e consisteva prevalentemente in risposte complete (*Complete Response*, CR; n = 25, 38%) e ottime risposte parziali (*Very Good Partial Response*, VGPR; n = 13, 20%), mentre nel 5% dei casi è stata registrata una risposta parziale (*Partial Response*, PR). L'ORR globale (tutti gli organi) al Giorno 28 è stato riscontrato nel 64% dei casi (n = 42). Il GI-ORR al giorno 56 si è mantenuto al 49%, composto prevalentemente da CR (37%), mentre l'ORR globale al Giorno 56 è stato del 45%. Il GI-ORR e l'ORR globale a 3 mesi sono stati entrambi registrati nel 44% dei pazienti, con una prevalenza di CR del 36%. La sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS) stimata a 12 mesi è stata del 54%, superiore nei *responder* rispetto ai *non-responder* (75% versus 28%). Il profilo di sicurezza è risultato accettabile, nonostante la vulnerabilità dei soggetti arruolati. Gli eventi avversi correlati al trattamento (n = 34), di cui 7 gravi, sono insorti in 19 pazienti, mentre tra gli eventi fatali solo 1 è stato ritenuto correlato a Xervyteg.

Poiché lo studio non includeva un gruppo di confronto, è risultato complesso stabilire se gli effetti osservati fossero dovuti al farmaco o ad altri fattori. I pazienti, infatti, ricevevano contemporaneamente altri trattamenti, il che ha reso difficile separare gli effetti di Xervyteg da quelli delle terapie concomitanti o dal decorso naturale della malattia. Inoltre, lo studio era in aperto. I dati non mostravano chiaramente come il farmaco agisse in relazione agli effetti osservati e non è stato possibile distinguere le infezioni correlate al trattamento da quelle causate dalla malattia.

Per queste motivazioni, l'Agenzia ha ritenuto che non fosse possibile stabilire un bilancio favorevole tra benefici e rischi di Xervyteg nel trattamento della GVHD acuta, raccomandando il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Bibliografia

- [EMA. Refusal of the marketing authorisation for Xervyteg \(allogeneic faecal microbiota, pooled\).](#)
- Martelin E et al. Ruxolitinib treatment outcomes in acute graft-versus-host disease (aGvHD) in a real-world setting in Finland. *Ann Hematol.* 2025 Jun;104(6):3451-3458. doi: 10.1007/s00277-025-06439-2. Epub 2025 Jun 6. PMID: 40473960; PMCID: PMC12283849.
- Olivieri A et al. Approaches for the Prevention and Treatment of Acute and Chronic GVHD. *Cells.* 2024 Sep 11;13(18):1524. doi: 10.3390/cells13181524. PMID: 39329708; PMCID: PMC11431085.
- Malard F et al. MaaT013 for ruxolitinib-refractory acute graft-versus-host disease with gastrointestinal involvement: Results from the ARES phase III trial. *Blood* 2025; 146 (Supplement 1): 817. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-817>