SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Frehemgo

Parere favorevole per la profilassi degli episodi emorragici nell'emofilia A

Autore: Consiglia Riccardi
Revisore: Elisabetta Caiazzo

Ottobre 2026

Il 17 settembre 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha espresso parere favorevole raccomandando l'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Frehemgo (denecimig) indicato per la profilassi degli episodi emorragici in pazienti, di tutte le fasce d'età, con emofilia A (deficit congenito del fattore VIII, FVIII), con o senza inibitori, affetti da malattia grave (FVIII < 1%) o moderata (FVIII ≥ 1% e ≤ 5%) che richiede trattamento profilattico.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Denecimig (codice ATC: B02BX13) è un anticorpo monoclonale umano bispecifico di classe IgG4, che agisce come mimetico del fattore VIII attivato (FVIIIa), progettato per sostituire la funzione cofattoriale del fattore VIIIa mancante nei pazienti con emofilia A. Il medicinale si lega contemporaneamente al fattore IX attivato (FIXa) e al fattore X (FX) sulla superficie delle piastrine attivate, promuovendo così la conversione di FX in fattore X attivato (FXa). In tal modo, denecimig favorisce la generazione di trombina e la conseguente formazione di fibrina, contribuendo al mantenimento dell'emostasi e alla prevenzione o al controllo degli episodi emorragici nei pazienti pediatrici, negli adolescenti e negli adulti affetti da emofilia A. Denecimig rappresenta il primo mimetico del fattore VIIIa ad offrire una profilassi mediante regimi di somministrazione settimanali, bisettimanali o mensili. Il medicinale è disponibile come soluzione iniettabile in penne preriempite contenenti rispettivamente 1,6 mg, 4 mg, 9 mg, 20 mg o 46 mg di principio attivo.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

L'emofilia A è una malattia emorragica ereditaria legata al cromosoma X, causata da un deficit del FVIII della coagulazione, che determina una ridotta generazione di trombina ed una conseguente compromissione dell'emostasi. La patologia è caratterizzata da episodi emorragici spontanei o conseguenti a traumi, con particolare coinvolgimento di articolazioni, muscoli e tessuti molli, la cui frequenza e gravità dipendono dal livello residuo di attività del FVIII. L'approccio terapeutico si basa sulla prevenzione e sul controllo degli episodi emorragici mediante profilassi a lungo termine. Tradizionalmente, la gestione della malattia si è basata su terapie sostitutive del FVIII, che, sebbene efficaci, richiedono infusioni frequenti e possono comportare il rischio di sviluppo di inibitori anti-FVIII, che possono ridurre o neutralizzare l'efficacia del trattamento. Negli ultimi decenni, il panorama terapeutico dell'emofilia A si è ampliato con l'introduzione di terapie non sostitutive basate su anticorpi monoclonali bispecifici che mimano l'attività del FVIIIa, come emicizumab e concizumab, nonché, per specifiche popolazioni di pazienti idonei, della terapia genica. Tali approcci hanno contribuito a migliorare la prevenzione degli episodi emorragici e a ridurre il carico terapeutico associato alle somministrazioni frequenti. Tuttavia, persistono esigenze terapeutiche non completamente soddisfatte nella gestione della malattia, evidenziando la necessità di ulteriori opzioni terapeutiche.

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della decisione

L'efficacia e la sicurezza di denecimig nella profilassi degli episodi emorragici nei pazienti affetti da emofilia A sono state valutate nel programma FRONTIER, che comprende gli studi clinici FRONTIER 1-5 e ha incluso pazienti pediatrici, adolescenti e adulti, con o senza inibitori anti-fattore VIII. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio si è basata principalmente sui risultati degli studi FRONTIER2, FRONTIER3 e FRONTIER4. FRONTIER2 ha valutato il trattamento con denecimig somministrato una volta al mese e una volta alla settimana, in pazienti di età pari o superiore a 12 anni, mentre FRONTIER3 ha valutato l'efficacia e la sicurezza degli stessi regimi di trattamento in pazienti pediatrici (< 12 anni). Lo studio di estensione in aperto FRONTIER4 ha valutato l'efficacia di

denecimig una volta ogni due settimane ed ha fornito dati aggiuntivi sulla sicurezza a lungo termine di tutti i regimi di dosaggio (una volta al mese, una volta ogni due settimane e una volta alla settimana) in pazienti con o senza inibitori. Nello studio cardine FRONTIER2, denecimig ha determinato una riduzione clinicamente rilevante del tasso annualizzato di sanguinamento rispetto alla precedente profilassi con concentrati di fattore della coagulazione e al trattamento *on-demand*; risultati coerenti sono stati osservati nella popolazione pediatrica dello studio FRONTIER3. Inoltre, nello studio FRONTIER5, non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza a seguito del passaggio diretto dalla profilassi con emicizumab a quella con denecimig. Le reazioni avverse più frequentemente associate al trattamento con denecimig sono rappresentate da reazioni al sito di iniezione e alterazioni di alcuni biomarcatori della coagulazione, in particolare l'aumento del frammento di protrombina 1.2 e del D-dimero. Nel complesso, i dati disponibili hanno evidenziato un profilo di tollerabilità favorevole, senza l'emergere di segnali di sicurezza clinicamente rilevanti.

Bibliografia

- EMA. Frehemgo – Summaries of positive opinion.
- Iurea, I. M., Severin, E., & Matei, A. (2024). Transforming Hemophilia A Care: Insights into New Therapeutic Options. *Life (Basel, Switzerland)*, *14*(12), 1568. https://doi.org/10.3390/life14121568
- Mancuso, M. E., et al (2026). Mim8 Bispecific Antibody Prophylaxis in Hemophilia A with or without Inhibitors. The New England journal of medicine, 394(17), 1696–1709. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2517384
- ClinicalTrials.gov. A Research Study Looking at Mim8 in Children With Haemophilia A With or Without Inhibitors
- ClinicalTrials.gov. A Research Study Looking at Long-term Treatment With Mim8 in People With Haemophilia A (FRONTIER4)
- Hermans, C., et al. (2026). FRONTIER5: Safety and patient experience of a direct switch from emicizumab to denecimig (Mim8) in patients with haemophilia A with or without inhibitors. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH, S1538-7836(26)00564-7. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.jtha.2026.09.004