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

Ottobre 2026

Il 17 settembre 2026 il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), a seguito della rivalutazione del parere iniziale, ha raccomandato il rifiuto 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).

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" e nel giugno del 2026 aveva ricevuto dal CHMP un primo parere negativo per l'uso negli adulti con aGvHD con coinvolgimento intestinale e risposta inadeguata a corticosteroidi e ruxolitinib.

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 morbilità 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 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 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, che 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).
Al termine della valutazione iniziale, l'Agenzia ha ritenuto che lo studio principale non fornisse prove attendibili sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale. L'assenza di un gruppo di controllo e la natura in aperto dello studio hanno reso difficile attribuire i risultati osservati a Xervyteg, anche a causa della somministrazione concomitante di altre terapie che ne hanno confuso gli effetti.
In sede di riesame, l'Agenzia ha ritenuto ancora insufficienti gli elementi a supporto della sicurezza e dell'efficacia del farmaco, nonché dell'entità del beneficio clinico, confermando pertanto 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