SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Zeydovio

Parere positivo per il trattamento della sindrome dell'intestino corto

Autore: Irma Convertino
Revisore: Matteo Fornai

Ottobre 2026

Il 18 settembre 2026, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha adottato un parere positivo raccomandando il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Zeydovio (glepaglutide), indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da sindrome dell'intestino corto (*Short Bowel Syndrome*, SBS), stabili dopo un periodo di adattamento intestinale successivo ad un intervento chirurgico.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Zeydovio è glepaglutide, un analogo sintetico a lunga durata d'azione del peptide-2 simile al glucagone (*Glucagon-Like Peptide-2*, GLP-2) umano, costituito da una catena di 39 amminoacidi. La struttura molecolare di glepaglutide è stata ingegnerizzata introducendo 9 sostituzioni amminoacidiche mirate ad aumentarne la stabilità chimica e la resistenza alla proteolisi da parte dell'enzima dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4), unitamente all'integrazione di una coda C-terminale eptapeptidica/esalisinica basata sulla tecnologia SIP (*Structure Inducing Probe*). Questa specifica conformazione previene i fenomeni di aggregazione e fibrillazione, consentendo lo sviluppo di una formulazione liquida in soluzione acquosa "pronta all'uso", esente dalla necessità di ricostituzione estemporanea prima della somministrazione.
Zeydovio viene somministrato per via sottocutanea. A seguito dell'iniezione, il farmaco forma un deposito locale a rilascio progressivo da cui derivano i principali metaboliti farmacologicamente attivi, M1 e M2 (in particolare M2, che rappresenta circa il 90% dell'esposizione plasmatica allo *steady-state*). Sia il *parent drug* sia i metaboliti M1/M2 mantengono la piena attività agonista sui recettori del GLP-2. L'emivita effettiva di eliminazione di glepaglutide è di circa 88 ore (~3,7 giorni), una caratteristica farmacocinetica che supporta uno schema di somministrazione a frequenza ridotta (due volte a settimana, *twice-weekly*).
Dal punto di vista farmacodinamico, glepaglutide agisce come agonista selettivo del recettore del GLP-2, espresso prevalentemente a livello dei neuroni enterici, delle cellule enteroendocrine e dei miofibroblasti subepiteliali della mucosa intestinale. L'attivazione recettoriale stimola la proliferazione cellulare nelle cripte e inibisce l'apoptosi enterocitaria, determinando un significativo aumento dell'altezza dei villi e della profondità delle cripte intestinali (ipertrofia mucosale). A questo si associano l'aumento del flusso ematico mesenterico, il rallentamento della motilità e della secrezione gastrica e l'incremento dell'espressione dei trasportatori di membrana per fluidi, elettroliti e nutrienti, traducendosi in un netto potenziamento della capacità assorbitiva dell'intestino residuo.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La sindrome dell'intestino corto (*Short Bowel Syndrome*, SBS) è una malattia rara, grave e ampiamente invalidante causata dalla perdita anatomica o funzionale di porzioni estese del piccolo intestino. Nella maggioranza dei casi, la SBS è la conseguenza di resezioni chirurgiche massive rese necessarie da infarti mesenterici, patologie infiammatorie croniche intestinali (es. malattia di Crohn severa), complicanze post-operatorie, traumi o volvoli.
La drastica riduzione della superficie mucosale assorbente porta allo sviluppo di insufficienza intestinale (*Intestinal Failure*, IF), definita come l'incapacità dell'organismo di mantenere l'equilibrio idro-elettrolitico e nutrizionale tramite il solo apporto enterale o dietetico. Clinicamente, la SBS si manifesta con diarrea profusa, steatorrea, grave malnutrizione calorico-proteica, disidratazione cronica, squilibri elettrolitici e deficit progressivi di micronutrienti e vitamine.
Per garantire la sopravvivenza dei pazienti affetti da SBS-IF, si rende necessaria l'instaurazione del supporto parenterale (SP), che comprende la nutrizione parenterale (NP) e la somministrazione endovenosa di fluidi ed elettroliti. Sebbene lo SP sia un presidio salvavita, la sua somministrazione

cronica per via endovenosa centrale è correlata a complicanze a lungo termine severe e potenzialmente letali, quali:
infezioni catetere-correlate del circolo ematico (*Catheter-Related Bloodstream Infections*, CRBSI);
trombosi venose centrali e perdita progressiva degli accessi vascolari;
epatopatia associata all'insufficienza intestinale (*Intestinal Failure-Associated Liver Disease*, IFALD), che può evolvere verso la cirrosi e l'insufficienza epatica terminale;
malattia metabolica ossea e grave compromissione della qualità di vita.
L'obiettivo primario della gestione terapeutica della SBS consiste nel favorire il processo fisiologico di adattamento intestinale e nell'aumentare l'assorbimento enterale, al fine di ridurre l'entità (volume e frequenza) dello SP o, idealmente, consentire lo svezzamento completo dal supporto endovenoso (*autonomia enterale*).
Le opzioni terapeutiche attualmente disponibili comprendono:
trattamento medico conservativo, con adattamenti nutrizionali e dietetici specifici, associati a farmaci antimotilità (es. loperamide) e antisecretivi (es. inibitori di pompa protonica, H2-antagonisti);
terapia farmacologica con analoghi del GLP-2, in particolare teduglutide, somministrato per via sottocutanea con frequenza monogiornaliera, dopo ricostituzione estemporanea del liofilizzato, in pazienti con SBS adulti e pediatrici;
procedure chirurgiche, tra cui interventi di ricostruzione autologa dell'intestino (es. procedimenti di allungamento intestinale come la *Serial Transverse Enteroplasty*, STEP) o il trapianto di intestino nei casi gravati da complicanze irreversibili legate allo SP o fallimento completo dell'adattamento.

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della decisione
L'approvazione di Zeydovio da parte dell'EMA si basa sui risultati del programma clinico pivotale di Fase 3 EASE, in particolare lo studio EASE SBS-1 (NCT03690206), multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 24 settimane, condotto su 106 pazienti adulti affetti da SBS con insufficienza intestinale dipendenti da supporto parenterale (fabbisogno medio basale di SP pari a 14,4 litri/settimana).
Nello studio EASE SBS-1, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere glepaglutide 10 mg due volte a settimana (*twice-weekly*, TW), glepaglutide 10 mg una volta a settimana (*once-weekly*, OW) o placebo.
L'*endpoint* primario di efficacia era la variazione assoluta del volume settimanale di SP prescritto dal basale alla settimana 24.
Il trattamento con somministrazione TW ha raggiunto l'*endpoint* primario, dimostrando una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante del fabbisogno di SP rispetto al placebo (riduzione media dal basale di -5,13 L/settimana nel gruppo glepaglutide TW vs -2,85 L/settimana nel gruppo placebo; differenza media stimata tra i trattamenti: -2,28 L/settimana [IC 95%: da -3,83 a -0,73]; p = 0,0039).
Circa 1 paziente su 7 (14%) trattato con glepaglutide due volte a settimana ha raggiunto la completa autonomia enterale entro le 24 settimane, riuscendo a sospendere integralmente la somministrazione del SP.
I dati a lungo termine derivanti dagli studi di estensione EASE-2 ed EASE-3 hanno confermato che la riduzione del volume di SP e il miglioramento dell'assorbimento intestinale si mantengono costanti nel tempo con il prosieguo del trattamento.
Glepaglutide ha mostrato un profilo di sicurezza favorevole e ben tollerato. Gli eventi avversi emersi durante il trattamento (*Treatment-Emergent Adverse Events*, TEAEs) sono stati prevalentemente di grado lieve o moderato, per lo più riconducibili ai noti effetti farmacodinamici gastrointestinali del

GLP-2 e alla via di somministrazione, come reazioni locali transitorie in sede di iniezione (eritema, dolore locale), disturbi gastrointestinali (dolore addominale, nausea, distensione addominale), edema periferico, correlato alla ritenzione idrica secondaria al rapido e marcato incremento dell'assorbimento intestinale di fluidi e sodio.
L'EMA ha, inoltre, stabilito un aggiornamento del Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan*, RMP) per Zeydovio, includendo misure specifiche volte al monitoraggio a lungo termine del rischio potenziale di iperplasia mucosale o formazione di polipi intestinali (dovuti all'effetto trofico sulla mucosa) e alla gestione dell'equilibrio idrico per prevenire complicanze da sovraccarico di fluidi nei pazienti con patologie cardiovascolari concomitanti.

Bibliografia

- European Medicines Agency (EMA). Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 14-17 September 2026.
- Jeppesen PB, et al. Glepaglutide, a Long-Acting Glucagon-like Peptide-2 Analogue, Reduces Parenteral Support in Patients With Short Bowel Syndrome: A Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2025 Apr;168(4):701-713.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2024.11.028
- Naimi RM, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Glepaglutide, a Novel Long-Acting GLP-2 Analog, in Patients with Short Bowel Syndrome: A Phase 2 Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019 Sep;43(7):878-887. doi: 10.1002/jpen.1500
- Pertzov B, Eliakim R, Ungar B. Emerging GLP-2 Receptor Agonists for Short Bowel Syndrome: Focus on Glepaglutide. *Expert Opin Investig Drugs*. 2024 May;33(5):489-498. doi: 10.1080/13543784.2024.2341201