SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Jyseleca

Estensione di indicazione per il trattamento della spondiloartrite assiale

Autore: Giovanna Rigillo
Revisore: Daniela Gabbia

Ottobre 2026

Il 17 settembre 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha adottato un parere positivo in merito all'estensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Jyseleca (filgotinib) per il trattamento della spondiloartrite assiale negli adulti. La nuova indicazione comprende sia la spondiloartrite assiale non radiografica (*non-radiographic axial spondyloarthritis,* nr-axSpA) nei pazienti con malattia attiva, segni obiettivi di infiammazione documentati da aumento della proteina C-reattiva (PCR) e/o dalla risonanza magnetica (RM) e risposta inadeguata ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), sia la spondilite anchilosante, corrispondente alla forma radiografica della spondiloartrite assiale (*radiographic axial spondyloarthritis*, r-axSpA), negli adulti con malattia attiva e risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Jyseleca è filgotinib (codice ATC: L04AF04), un inibitore preferenziale della Janus chinasi 1 (JAK1) appartenente alla classe degli immunosoppressori mirati. Filgotinib inibisce la segnalazione intracellulare mediata dalle JAK, interferendo con la trasduzione dei segnali di numerose citochine coinvolte nella risposta immunitaria e nei processi infiammatori. Nella spondiloartrite assiale, l'infiammazione cronica è sostenuta dall'attivazione di diverse vie citochiniche coinvolte nell'immunità innata e adattativa. L'inibizione della segnalazione JAK da parte di filgotinib determina una riduzione della trasduzione dei segnali pro-infiammatori, con conseguente attenuazione dell'attività infiammatoria e dei sintomi della malattia.

L'attività farmacologica di filgotinib è data sia dal farmaco sia dal suo principale metabolita attivo, GS-829845. L'EMA ha tuttavia precisato che filgotinib non può essere considerato un inibitore esclusivo di JAK1, poiché, alle concentrazioni utilizzate nella pratica clinica, possono essere inibiti anche altri membri della famiglia JAK.

Jyseleca è somministrato per via orale una volta al giorno. Il dosaggio utilizzato nello studio registrativo OLINGUITO per la spondiloartrite assiale è stato di 200 mg una volta al giorno.

Il farmaco era già approvato per l'artrite reumatoide e la colite ulcerosa.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La spondiloartrite assiale (*axial spondyloarthritis*, axSpA) è una malattia reumatica infiammatoria cronica che interessa prevalentemente lo scheletro assile, in particolare le articolazioni sacroiliache e la colonna vertebrale. La malattia può essere accompagnata da manifestazioni periferiche, quali artrite, entesite e dattilite, e da manifestazioni extra-muscoloscheletriche, tra cui uveite anteriore, psoriasi e malattia infiammatoria intestinale. L'axSpA comprende un continuum di malattia costituito dalla forma non radiografica (*non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-axSpA), nella quale non sono ancora presenti alterazioni radiografiche definite, e dalla forma radiografica (*radiographic axial spondyloarthritis*, r-axSpA), tradizionalmente denominata spondilite anchilosante.

La malattia è caratterizzata da dolore e rigidità, prevalentemente a livello assiale, e può determinare una progressiva compromissione della funzionalità fisica e della qualità di vita. L'infiammazione persistente può inoltre associarsi, nella forma radiografica, alla progressione del danno strutturale della colonna vertebrale. La diagnosi e la valutazione dell'attività di malattia si basano sull'integrazione dei dati clinici con marcatori di infiammazione e tecniche di imaging, tra cui la RM delle articolazioni sacroiliache.

Il trattamento dell'axSpA comprende interventi non farmacologici e farmacologici. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) rappresentano il trattamento farmacologico di prima scelta per il controllo del dolore e della rigidità. Nei pazienti con malattia persistentemente attiva

nonostante il trattamento convenzionale, le raccomandazioni ASAS-EULAR prevedono l'impiego di farmaci biologici modificanti la malattia, in particolare inibitori del *tumor necrosis factor* (TNFi) e inibitori dell'IL-17 (IL-17i), oppure di farmaci sintetici mirati, quali gli inibitori delle JAK (JAKi). La scelta del trattamento deve tenere conto delle caratteristiche cliniche individuali e della presenza di manifestazioni extra-muscoloscheletriche: ad esempio, gli anticorpi monoclonali anti-TNF sono generalmente preferiti nei pazienti con uveite ricorrente o malattia infiammatoria intestinale attiva, mentre gli IL-17i possono essere preferiti in presenza di psoriasi.
L'introduzione di filgotinib amplia pertanto la disponibilità di opzioni terapeutiche orali appartenenti alla classe degli JAK-inibitori per il trattamento dell'axSpA, in un contesto nel quale una quota di pazienti non ottiene una risposta adeguata o non tollera i trattamenti disponibili.

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della nuova indicazione
Il parere positivo del CHMP si basa principalmente sui risultati dello studio di fase III OLINGUITO (LPG0634-CL-336; NCT05785611), costituito da due studi internazionali, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo, condotti rispettivamente in pazienti con r-axSpA e nr-axSpA. I pazienti presentavano una diagnosi di axSpA secondo i criteri ASAS e una risposta inadeguata o un'intolleranza ad almeno due FANS. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere filgotinib 200 mg una volta al giorno oppure placebo per 16 settimane, con successiva prosecuzione del trattamento fino alla settimana 52.
L'*endpoint* primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti che raggiungevano una risposta ASAS40 alla settimana 16, ovvero un miglioramento di almeno il 40% e un miglioramento assoluto di almeno 2 unità (o 10 unità su una scala da 0 a 100) in almeno tre dei quattro domini seguenti: valutazione globale del paziente sull'attività della malattia, valutazione del dolore (in particolare il dolore lombare o spinale), funzionalità, misurata tramite l'indice BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), infiammazione, valutata tramite la gravità e la durata della rigidità mattutina. L'*endpoint* è stato raggiunto in entrambi gli studi. Nella popolazione con r-axSpA, il 39,5% dei pazienti trattati con filgotinib ha raggiunto una risposta ASAS40 rispetto al 20,9% dei pazienti trattati con placebo, con una differenza del 18,6% (IC 95%: 7,6–29,6; p=0,001). Nella popolazione con nr-axSpA, la risposta ASAS40 è stata raggiunta dal 34,5% dei pazienti trattati con filgotinib rispetto al 17,8% del gruppo placebo, con una differenza del 16,7% (IC 95%: 5,7–27,6; p=0,003).
L'effetto di filgotinib è risultato evidente precocemente: miglioramenti della risposta ASAS40 sono stati osservati già dalla prima settimana di trattamento, indipendentemente dai livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità e dall'eventuale precedente utilizzo di farmaci biologici modificanti la malattia. Sono stati inoltre osservati miglioramenti significativi *dell'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) e dell'infiammazione delle articolazioni sacroiliache valutata mediante RM in entrambe le popolazioni. Nella r-axSpA sono stati inoltre documentati miglioramenti degli indici di funzionalità fisica e qualità di vita, tra cui il BASFI e l'*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* (ASQoL).
I benefici osservati alla settimana 16 sono risultati mantenuti o ulteriormente incrementati fino alla settimana 52, in particolare l'84,6% dei pazienti con r-axSpA e il 78,0% di quelli con nr-axSpA mantenevano la risposta alla settimana 52. Questi risultati indicano una persistenza dell'effetto clinico nel corso del primo anno di trattamento.
Il profilo di sicurezza è risultato coerente con quello già noto per filgotinib nelle indicazioni precedentemente autorizzate, senza l'identificazione di nuovi segnali di sicurezza nel corso delle 52 settimane di trattamento. Nel programma OLINGUITO sono stati tuttavia osservati alcuni eventi di interesse già rilevanti per la classe degli inibitori JAK. In particolare, sono stati riportati due casi di infarto miocardico, uno nel gruppo placebo e uno nel gruppo inizialmente trattato con placebo e

successivamente passato a filgotinib, tre casi di herpes zoster nel gruppo placebo-filgotinib e quattro neoplasie, escluse quelle cutanee non melanoma, tre nel gruppo filgotinib e una nel gruppo placebo-filgotinib. Il profilo di sicurezza di filgotinib deve inoltre essere interpretato alla luce delle informazioni di sicurezza già disponibili per gli inibitori JAK. L'EMA ha identificato, per questa classe, rischi di infezioni gravi, tromboembolismo, eventi cardiovascolari maggiori e neoplasie in determinate categorie di pazienti, per le quali sono previste specifiche misure di minimizzazione del rischio. Tali aspetti assumono particolare rilevanza anche nell'impiego di filgotinib nell'axSpA e devono essere considerati nella selezione e nel monitoraggio dei pazienti.
Nel complesso, il CHMP ha espresso parere positivo per l'estensione dell'indicazione di Jyseleca sulla base della dimostrazione di un'efficacia clinica significativa sia nella spondiloartrite assiale radiografica sia nella forma non radiografica, associata a un profilo di sicurezza coerente con quello già noto per filgotinib.

Bibliografia

- EMA. Jyseleca – Opinion on variation to marketing authorisation. CHMP, 17 September 2026.
- EMA. Jyseleca – EPAR. European Medicines Agency.
- Baraliakos X, et al. Efficacy and safety of filgotinib in patients with active radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from OLINGUITO, a phase 3 trial consisting of 2 randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group studies. *Ann Rheum Dis.* 2026; 12:S0003-4967(26)00372-9. doi:10.1016/j.ard.2026.06.024.
- Ramiro S, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:19–34. doi:10.1136/ard-2022-223296.