SALUTE LAZIO
SISTEMA SANITARIO REGIONALE

Commissione Regionale
Farmaco

VALUTAZIONE RELATIVA AL MEDICINALE NON NEGOZIATO C(nn) MITAPIVAT

Ref. Determina n°G14102 del 28/10/2025

15/09/2026

Oggetto:

Valutazione del medicinale mitapivat per il trattamento dell'anemia associata a talassemia alfa o beta dipendente da trasfusioni e non dipendente da trasfusioni.

Farmaco non negoziato in classe C(nn)

Mitapivat (ATC: B06AX04)

PREMESSA

Secondo il procedimento di valutazione dei farmaci C(nn) (det. n° G14102 del 28/10/2025), la CoReFa valuta esclusivamente i farmaci C(nn) offerti a prezzo simbolico e che, secondo quanto riportato nel *dossier* inviato dalla Azienda Farmaceutica, rispettino almeno una delle seguenti condizioni:

- il farmaco da valutare NON presenta alternativa terapeutica;
- in caso di alternativa terapeutica, possiede dati di superiorità.

Tutte le altre richieste verranno automaticamente scartate e rimandate al normale processo autorizzativo soggetto alla preventiva negoziazione da parte di AIFA.

RISULTATO DELLA VALUTAZIONE

Mitapivat è un attivatore della piruvato chinasi che, somministrato per via orale, agisce legandosi direttamente al tetramero piruvato chinasi [1]. Nel panorama delle terapie possibili, costituisce una novità tra i medicinali non curativi per la talassemia, perché a differenza di altri farmaci di recente introduzione, come il exagamglogene autotemcel (Casgevy), non va a curare la malattia ma ne riduce il fabbisogno trasfusionale. In Italia mitapivat, in particolare la confezione con AIC 050445079, si trova in classe C(nn) da agosto 2026 per il trattamento negli adulti dell'anemia associata a talassemia alfa o beta dipendente da trasfusioni e non dipendente da trasfusioni [2].

Su questa indicazione si concentra la presente valutazione, che ha prima verificato l'esistenza di alternative terapeutiche (1) e poi la presenza di dati di superiorità (2).

1. ALTERNATIVE TERAPEUTICHE

Alfa talassemia

Secondo le linee guida della Thalassaemia International Federation pubblicate nel 2023 non sono disponibili trattamenti farmacologici curativi e non curativi per l'alfa talassemia, ad eccezione del trapianto allogenico di cellule staminali come intervento per i pazienti trasfusione dipendenti [3]. Le linee guida tuttavia segnalano risultati promettenti come *"disease modifier"* associati ad alcuni farmaci quali il mitapivat e il luspatercept.

Beta talassemia

Per quanto riguarda l'anemia da beta talassemia, come riportato dalla documentazione presentata dall'azienda e dalle linee guida della Thalassaemia International Federation [4], esiste invece un'alternativa attualmente in commercio, cioè il farmaco luspatercept. Questo medicinale è autorizzato e rimborsato in Italia nel trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente, associata a beta-talassemia [5]. Questo è un agente di maturazione eritroide che, legandosi a specifici ligandi endogeni, inibisce la via di segnalazione denominata Smad2/3, aumentando la produzione di globuli rossi e consentendone la normale maturazione. La sua somministrazione è per via sottocutanea [6,7].

Ad oggi, non è disponibile in letteratura un confronto diretto tra mitapivat e luspatercept. Inoltre, come evidenziato dall'EMA [8], le differenze metodologiche e le caratteristiche basali delle popolazioni coinvolte negli studi rendono un confronto indiretto non adatto a definire l'efficacia comparativa dei due trattamenti.

2. VALUTAZIONE SUI DATI DI SUPERIORITÀ

L'efficacia di mitapivat è stata valutata rispetto al placebo nel trattamento dell'anemia associata alla talassemia in due studi clinici pivotali di fase 3, ENERGIZE [9] ed ENERGIZE-T [10, 11], condotti rispettivamente in pazienti adulti con alfa o beta talassemia non trasfusione dipendente e trasfusione dipendente.

Pazienti con talassemia non dipendente da trasfusioni (ENERGIZE)

Nello studio ENERGIZE [9], studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, sono stati inclusi 194 pazienti adulti con alfa o beta talassemia non trasfusione dipendente, i quali non avevano ricevuto più di 5 unità di sangue trasfuse nelle 24 settimane precedenti la randomizzazione e nessuna trasfusione di sangue nelle 8 settimane precedenti la firma del consenso informato. I pazienti sono stati inclusi se avevano una diagnosi documentata di talassemia (beta-talassemia con o senza mutazioni del gene dell'alfa-globina, HbE/beta talassemia o alfa talassemia/ malattia da HbH). I pazienti sono stati esclusi se presentavano malattia cardiaca o polmonare attiva e/o non controllata. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere mitapivat 100 mg due volte al giorno (n=130) oppure placebo (n=64) per un periodo in doppio cieco di 24 settimane.
L'endpoint primario era rappresentato dalla risposta emoglobinica, definita come un incremento ≥10,0 g/L della concentrazione media di emoglobina rispetto al basale nel periodo compreso tra la settimana 12 e la settimana 24. Tale endpoint è stato raggiunto da 55 dei 130 pazienti (42,3%) trattati con mitapivat, rispetto a 1 dei 64 pazienti (1,6%) trattati con placebo, con una differenza aggiustata tra i gruppi pari a 40,9 punti percentuali (IC 95%: 32,0–49,8; p<0,0001). Fra gli endpoint secondari, la variazione media dell'emoglobina ha mostrato un beneficio significativo: la differenza aggiustata tra mitapivat e placebo è risultata pari a 9,6 g/L (IC 95%: 7,8–11,5; p<0,0001). Il trattamento con mitapivat ha determinato inoltre un miglioramento significativo della fatigue. La variazione media del punteggio FACIT-Fatigue tra le settimane 12 e 24 è stata pari a 4,85 punti nel gruppo mitapivat e a 1,46 punti nel gruppo placebo, con una differenza tra i trattamenti di 3,40 punti (IC 95%: 1,21–5,59; p=0,0026).

Pazienti con talassemia dipendente da trasfusioni (ENERGIZE-T)

Lo studio ENERGIZE-T [10, 11] ha invece valutato mitapivat nei pazienti con talassemia trasfusione-dipendente. Si trattava di uno studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, nel quale sono stati inclusi 258 pazienti adulti con alfa o beta talassemia trasfusione dipendente. Questi avevano ricevuto da 6 a 20 unità di sangue trasfuse nelle 24 settimane precedenti la randomizzazione, con un intervallo libero da trasfusione non superiore a 6 settimane. I pazienti sono stati inclusi se avevano una diagnosi documentata di talassemia (beta-talassemia con o senza mutazioni del gene dell'alfa-globina, HbE/beta-talassemia o alfa talassemia/malattia da HbH). I pazienti sono stati esclusi se presentavano malattia cardiaca o polmonare attiva e/o non controllata. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere mitapivat 100 mg due volte al giorno (n=171) oppure placebo (n=87) per 48 settimane.
L'endpoint primario era rappresentato dalla transfusion reduction response, definita come una riduzione ≥50% del numero di unità di globuli rossi trasfuse, associata a una riduzione di almeno 2 unità, durante qualsiasi periodo consecutivo di 12 settimane fino alla settimana 48 rispetto al carico trasfusionale basale. La risposta è stata raggiunta da 52 dei 171 pazienti (30,4%) trattati con mitapivat rispetto a 11 degli 87 pazienti (12,6%) trattati con placebo. La differenza aggiustata tra i gruppi è risultata pari a 17,6 punti percentuali (IC 95%: 8,0–27,2; p=0,0003). Per quanto riguarda gli endpoint secondari, il beneficio sul carico trasfusionale è stato confermato dalla durata della risposta. Una riduzione ≥50% delle unità trasfuse durante qualsiasi periodo consecutivo di 24 settimane è stata raggiunta dal 13,5% dei pazienti trattati con mitapivat rispetto al 2,3% del gruppo placebo (p=0,0003). Inoltre, una riduzione ≥33% del carico trasfusionale tra le settimane 13 e 48 è stata osservata nel 14,6% dei pazienti trattati con mitapivat rispetto all'1,1% dei pazienti trattati con

placebo (p<0,0001), mentre una riduzione ≥50% nello stesso periodo è stata raggiunta rispettivamente dal 7,6% e dall'1,1% dei pazienti (p=0,0056).

Nel complesso, i risultati dei due studi dimostrano che mitapivat esercita un beneficio clinicamente rilevante in due differenti contesti della talassemia. Nei pazienti non trasfusione dipendente, lo studio ENERGIZE ha dimostrato un aumento significativo e sostenuto dell'emoglobina, associato a un miglioramento della fatigue. Nei pazienti trasfusione dipendente, lo studio ENERGIZE-T ha invece dimostrato una riduzione significativa del carico trasfusionale rispetto al placebo. Entrambi gli studi hanno incluso pazienti con alfa e beta talassemia, fornendo le principali evidenze cliniche a supporto dell'impiego di mitapivat nell'anemia associata a entrambe le forme di talassemia. Rispetto alle terapie alternative il farmaco offre il vantaggio di una somministrazione per via orale.

CONCLUSIONI

Nel caso della alfa talassemia, sia trasfusione dipendente che trasfusione non dipendente, e della beta talassemia trasfusione non dipendente, non sono presenti alternative terapeutiche non curative rimborsate. Tuttavia, nella valutazione è stato considerato il potenziale vantaggio offerto dalla somministrazione orale del nuovo farmaco e di alcuni dati relativi al potenziale vantaggio nel ridurre il bisogno trasfusionale dei pazienti, sia alfa che beta, più o meno trasfusione dipendenti. Pertanto, sulla base dei dati sopraesposti, del dossier presentato dall'azienda con gli studi (ENERGIZE ed ENERGIZE-T) e tenendo conto del bisogno terapeutico definito insieme al parere di un clinico esperto il farmaco mitapivat - classificato ora in classe Cnn - può essere considerato eleggibile ad un prezzo simbolico nella regione Lazio con la seguente indicazione:

- *per il trattamento dell'anemia associata ad alfa o beta talassemia trasfusione dipendente negli adulti che hanno ricevuto non più di 20 unità di sangue nelle 24 settimane precedenti il trattamento e non presentano malattia cardiaca o polmonare attiva e/o non controllata*
- *per il trattamento dell'anemia associata ad alfa o beta talassemia trasfusione non dipendente negli adulti che hanno ricevuto non più di 5 unità di sangue nelle 24 settimane precedenti il trattamento e non presentano malattia cardiaca o polmonare attiva e/o non controllata.*

LETTERATURA CONSULTATA

1. Pyrukynd, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pyrukynd-epar-product-information_en.pdf
2. Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano, a base di mitapivat, «Pyrukynd». (Determina n. 1120/2026). (26A04237) (GU Serie Generale n.192 del 20-08-2026)
3. Amid A, et al., editors. Guidelines for the Management of α-Thalassaemia. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK602223/
4. Taher AT, et al. editors. Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β-Thalassaemia (TDT). 5th edition. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK614251/

5. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Reblozyl», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG/1401/2021). (21A07129) (GU Serie Generale n.292 del 09-12-2021)
6. Reblozyl, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_it.pdf
7. Reblozyl, EPAR - Medicine overview, Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/reblozyl-epar-medicine-overview_en.pdf
8. Pyrukynd, Orphan Maintenance Assessment Report, Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/pyrukynd-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf
9. Taher, Ali T et al. "Mitapivat in adults with non-transfusion-dependent α-thalassaemia or β-thalassaemia (ENERGIZE): a phase 3, international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *Lancet (London, England)* vol. 406,10498 (2025): 33-42. doi:10.1016/S0140-6736(25)00635-X
10. Cappellini, Maria Domenica et al. "Efficacy and safety of mitapivat in adults with transfusion-dependent α-thalassaemia or β-thalassaemia (ENERGIZE-T): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial." Lancet (London, England) vol. 408,10559 (2026): 1010-1018. doi:10.1016/S0140-6736(26)00874-3
11. Cappellini, Maria Domenica et al. ENERGIZE-T: A Global, Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Mitapivat in Adults with Transfusion-Dependent Alpha- or Beta-Thalassemia. Blood 2024; 144 (Supplement 1): 409. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2024-200867