



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Ekterly

Parere favorevole per il trattamento degli attacchi acuti di
angioedema ereditario

Autore: Consiglia Riccardi

Revisore: Rossana Roncato

Settembre 2025

Il 24 luglio 2025, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha espresso parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Ekterly (sebetralstat) indicato per il trattamento sintomatico degli attacchi acuti di angioedema ereditario (*hereditary angioedema*, HAE) negli adulti e negli adolescenti a partire dai 12 anni di età.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Sebetralstat è un inibitore selettivo della callicreina plasmatica, enzima chiave del sistema callicreina-chinina. Agisce interrompendo il circuito di *feedback* positivo mediato dal fattore XIIa, con conseguente riduzione della produzione di callicreina plasmatica. L'inibizione di quest'ultima, comporta una diminuzione della sintesi di bradichinina, principale mediatore della vasodilatazione e dell'aumento della permeabilità endoteliale alla base degli attacchi di HAE. Disponibile in compresse rivestite con film da 300 mg, sebetralstat è il primo trattamento orale *on-demand* per l'angioedema ereditario [1].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

L'HAE è una malattia genetica rara a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da episodi ricorrenti di edema sottocutaneo e sottomucoso, in assenza di prurito od orticaria. L'evento clinico più grave è l'edema laringeo, che può risultare fatale per asfissia [2].

Sulla base della patogenesi, l'HAE si distingue in tre forme principali: il tipo 1, con deficit quantitativo di C1 esterasi-inibitore (C1-INH), e il tipo 2, con deficit funzionale di C1-INH, sono forme di HAE associate a mutazioni nel gene *SERPING1*; il tipo 3 è una forma di HAE con livelli normali di C1-INH ma presenza di mutazioni in geni che regolano la produzione di bradichinina o la permeabilità vascolare, quali *F12*, *ANGPT1*, *PLG* [3,5]. C1-INH, oltre a modulare il sistema del complemento, svolge un ruolo regolatorio anche su coagulazione, fibrinolisi e sistema di contatto, inibendo l'attivazione del fattore XII e della callicreina [4].

L'esordio clinico dell'HAE si verifica generalmente durante l'infanzia o l'adolescenza, con interessamento prevalente della cute, del tratto gastrointestinale e delle vie aeree superiori. Alcuni pazienti riferiscono sintomi prodromici, quali astenia, parestesie o *rash* non pruriginoso [6].

La diagnosi di HAE di tipo 1 e 2 si basa sul dosaggio di proteine del complemento (C4, C1q) e sulla valutazione quantitativa e funzionale del C1-INH, mentre, per l'HAE di tipo 3 è essenziale il riconoscimento clinico, supportato da test genetici mirati [7-8].

La strategia terapeutica comprende tre approcci: il trattamento degli attacchi acuti, la profilassi a breve termine in occasione di procedure invasive e la profilassi di *routine* nei pazienti con attacchi frequenti o gravi [9]. Attualmente, le opzioni disponibili per la gestione degli attacchi acuti comprendono l'icatibant, antagonista del recettore B2 della bradichinina, somministrato per via sottocutanea, e il C1-INH umano somministrato per via endovenosa, che può essere utilizzato anche per la profilassi pre-procedura e di *routine*. Inoltre, per la profilassi di *routine* sono disponibili anche farmaci mirati come lanadelumab e berotralstat, entrambi inibitori della callicreina plasmatica [10], e il garadacimab, anticorpo monoclonale ricombinante umano contro il fattore XII attivato.

L'introduzione di sebetralstat rappresenta quindi un progresso significativo, offrendo per la prima volta un'opzione orale di trattamento *on-demand*.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

L'efficacia di sebetralstat è stata valutata nello studio di fase III KONFIDENT, *trial* randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con disegno crossover a tre vie, che ha coinvolto 136 pazienti

di età ≥ 12 anni affetti da HAE di tipo 1 o 2. I partecipanti hanno ricevuto sebetralstat 300 mg, 600 mg o placebo.

L'endpoint primario era rappresentato dal tempo all'inizio del sollievo dai sintomi, definito come il raggiungimento, secondo la scala *Patient Global Impression of Change* (PGI-C), di un punteggio pari ad almeno "A Little Better" in due rilevazioni consecutive entro 12 ore dalla somministrazione del farmaco in studio. Gli endpoint secondari principali comprendevano la riduzione della gravità dell'attacco, valutata mediante *Patient Global Impression of Severity* (PGI-S) e la risoluzione completa dei sintomi entro 24 ore.

I risultati hanno evidenziato un tempo significativamente più rapido all'inizio del sollievo dai sintomi con entrambe le dosi del farmaco rispetto al placebo. La percentuale di attacchi risolti completamente entro 24 ore è stata del 42,5% con sebetralstat 300 mg e del 49,5% con 600 mg, rispetto al 27,4% osservato nel gruppo placebo. Il profilo di sicurezza si è dimostrato favorevole, senza eventi avversi gravi correlati al trattamento.

Bibliografia

1. [EMA. Ekterly – Summaries of positive opinion.](#)
2. Cicardi, M., Aberer, W., Banerji, A., Bas, M., Bernstein, J. A., Bork, K., Caballero, T., Farkas, H., Grumach, A., Kaplan, A. P., Riedl, M. A., Triggiani, M., Zanichelli, A., Zuraw, B., & HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) (2014). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*, 69(5), 602–616. <https://doi.org/10.1111/all.12380>
3. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med*. 2019;80(7):391–8. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.7.391>
4. Zuraw, B. L., & Christiansen, S. C. (2016). HAE Pathophysiology and Underlying Mechanisms. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 51(2), 216–229. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8561-8>
5. Miyata, T., & Horiuchi, T. (2023). Biochemistry, molecular genetics, and clinical aspects of hereditary angioedema with and without C1 inhibitor deficiency. *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology*, 72(3), 375–384. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2023.04.004>
6. Bork, K., Meng, G., Staubach, P., & Hardt, J. (2006). Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *The American journal of medicine*, 119(3), 267–274. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.064>
7. Drouet, C., López-Lera, A., Ghannam, A., López-Trascasa, M., Cichon, S., Ponard, D., Parsopoulou, F., Grombirikova, H., Freiburger, T., Rijavec, M., Veronez, C. L., Pesquero, J. B., & Germenis, A. E. (2022). SERPING1 Variants and C1-INH Biological Function: A Close Relationship With C1-INH-HAE. *Frontiers in allergy*, 3, 835503. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.835503>
8. Zuraw, B. L., Bernstein, J. A., Lang, D. M., Craig, T., Dreyfus, D., Hsieh, F., Khan, D., Sheikh, J., Weldon, D., Bernstein, D. I., Blessing-Moore, J., Cox, L., Nicklas, R. A., Oppenheimer, J.,

- Portnoy, J. M., Randolph, C. R., Schuller, D. E., Spector, S. L., Tilles, S. A., Wallace, D., ... American College of Allergy, Asthma and Immunology (2013). A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 131(6), 1491–1493. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.03.034>
9. Maurer, M., Magerl, M., Betschel, S., Aberer, W., Ansotegui, I. J., Aygören-Pürsün, E., Banerji, A., Bara, N. A., Boccon-Gibod, I., Bork, K., Bouillet, L., Boysen, H. B., Brodzski, N., Busse, P. J., Bygum, A., Caballero, T., Cancian, M., Castaldo, A., Cohn, D. M., Csuka, D., ... Craig, T. (2022). The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*, 77(7), 1961–1990. <https://doi.org/10.1111/all.15214>
10. Costanzo, G., Sambugaro, G., & Firinu, D. (2024). Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: current therapeutic approaches. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 24(6), 488–495. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000001042>