

SIF Pharma News

Dawnzera

Parere favorevole per la profilassi degli attacchi di angioedema ereditario

Autore: Chiara Pavanello

Revisore: Rossana Roncato

Dicembre 2025

Il 13 novembre 2025 il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell’Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha espresso parere positivo per il rilascio dell’autorizzazione all’immissione in commercio di Dawnzera (donidalorsen), indicato per la prevenzione degli attacchi di angioedema ereditario (*hereditary angioedema, HAE*) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni.

Descrizione del farmaco e meccanismo d’azione

Dawnzera (donidalorsen) è un oligonucleotide antisenso (ASO) che inibisce selettivamente la sintesi della precallicreina (PKK), un precursore chiave della cascata callicreina-chinina. Il medicinale è formulato in penne preriempite per somministrazione sottocutanea alla dose di 80 mg ogni quattro settimane ed è coniugato con N-acetilgalattosamina (GalNAc), una modifica chimica che ne favorisce la captazione selettiva da parte degli epatociti, principale sede di sintesi della PKK.

La PKK rappresenta il proenzima della callicreina plasmatica, la quale catalizza la generazione di bradichinina mediante clivaggio proteolitico del chininogeno ad alto peso molecolare. La bradichinina è un potente mediatore vasoattivo, responsabile dell’aumento della permeabilità vascolare e dei fenomeni di edema e infiammazione che caratterizzano l’HAE. Attraverso la riduzione dei livelli di PKK, donidalorsen agisce a monte della cascata patogenetica, limitando la formazione di callicreina e, conseguentemente, la produzione di bradichinina. Il farmaco ha ottenuto la designazione di medicinale orfano ed è indicato per la profilassi degli attacchi di HAE nei pazienti di età superiore ai 12 anni.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

L’angioedema ereditario è una malattia cronica rara, generalmente causata da varianti patogeniche del gene *SERPING1*, che codifica per il C1-inibitore (C1-INH), una proteina regolatoria del sistema del complemento e di numerose serin-proteasi plasmatiche. Le alterazioni di *SERPING1* determinano una riduzione quantitativa del C1-INH (HAE di tipo I) oppure la produzione di una proteina funzionalmente difettosa (HAE di tipo II).

Il C1-INH esercita un ruolo chiave nel controllo di proteasi coinvolte nella coagulazione e nella risposta infiammatoria, tra cui il fattore XII. La sua carenza o disfunzione comporta un’eccessiva attivazione del fattore XIIa, con conseguente conversione incontrollata della PKK in callicreina. L’aumentata attività della callicreina plasmatica determina il clivaggio del chininogeno ad alto peso molecolare e la liberazione di bradichinina, responsabile dell’aumento della permeabilità vascolare. Questo meccanismo patogenetico si traduce in episodi ricorrenti, improvvisi e spesso dolorosi di angioedema, che possono coinvolgere la cute, il tratto gastrointestinale e le vie aeree superiori. Gli attacchi, oltre a compromettere in modo significativo la qualità di vita, possono risultare potenzialmente letali.

In una minoranza di pazienti, l’HAE è associato a varianti patogeniche di altri geni implicati nella regolazione della cascata callicreina–chinina. La prevalenza globale stimata della malattia è di circa 1 caso ogni 50.000 individui [2,3].

La gestione terapeutica dell’HAE mira a controllare l’attivazione della cascata callicreina–chinina, prevenendo l’eccessiva produzione di bradichinina o antagonizzandone gli effetti biologici. Per il trattamento degli attacchi acuti sono disponibili concentrati di C1-INH plasmaderivato o ricombinante (conestat alfa), somministrati per via endovenosa, che consentono di ripristinare rapidamente il deficit funzionale della proteina. In alternativa, l’icatibant acetato, antagonista del recettore B2 della bradichinina, somministrato per via sottocutanea, blocca direttamente l’azione del principale mediatore responsabile dell’edema. Inoltre, di recente l’EMA ha autorizzato sebetalstat, inibitore selettivo della callicreina plasmatica, primo trattamento orale *on-demand*.

La profilassi a lungo termine degli attacchi può essere ottenuta attraverso differenti strategie terapeutiche. L'acido tranexamico, grazie alla sua attività antifibrinolitica, rappresenta una delle opzioni storicamente più utilizzate, mentre gli androgeni attenuati, come il danazolo, aumentano la sintesi endogena di C1-INH. Più recentemente, l'introduzione di terapie mirate ha ampliato in modo sostanziale l'armamentario terapeutico, includendo lanadelumab, anticorpo monoclonale diretto contro la callicreina plasmatica, berotralstat, inibitore orale della stessa proteasi, e garadacimab, anticorpo monoclonale ricombinante umano contro il fattore XII attivato, che consentono un controllo più efficace e continuativo della malattia.

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

L'efficacia e la sicurezza di donidalorsen sono state valutate nello studio di fase III OASIS-HAE, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, condotto su 90 pazienti di età pari o superiore a 12 anni con diagnosi confermata di HAE di tipo I o II [4]. L'arruolamento richiedeva la documentazione di almeno due attacchi di HAE durante il periodo di *run-in* di 56 giorni antecedente la randomizzazione.

I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 2:1 a uno schema di trattamento ogni quattro settimane o ogni otto settimane; all'interno di ciascun gruppo, una seconda randomizzazione in rapporto 3:1 ha previsto l'assegnazione a donidalorsen 80 mg o placebo, entrambi somministrati per via sottocutanea.

L'*endpoint* primario era rappresentato dal tasso di attacchi normalizzato al tempo (*time-normalized attack rate*) per quattro settimane, valutato dalla settimana 1 alla settimana 25. Donidalorsen ha determinato una riduzione significativa e clinicamente rilevante della frequenza degli attacchi rispetto al placebo. Il tasso di attacchi normalizzato è risultato pari a 0,44 (IC 95%: 0,27–0,73) nel gruppo trattato ogni quattro settimane e a 1,02 (IC 95%: 0,65–1,59) nel gruppo trattato ogni otto settimane, rispetto a 2,26 (IC 95%: 1,66–3,09) nel gruppo placebo. Questi risultati corrispondono a una riduzione dell'81% degli attacchi con la somministrazione ogni quattro settimane e del 55% con la somministrazione ogni otto settimane rispetto al placebo ($P < 0,001$ e $P = 0,004$, rispettivamente). Tra gli *endpoint* secondari, è stata osservata una riduzione dell'87% del tasso di attacchi nel gruppo trattato ogni quattro settimane e del 60% nel gruppo trattato ogni otto settimane. Inoltre, lo schema di somministrazione ogni quattro settimane ha determinato un miglioramento significativo della qualità di vita, documentato da una riduzione media di 18,6 punti nel punteggio totale dell'*Angioedema Quality-of-Life Questionnaire*.

Dal punto di vista della sicurezza, donidalorsen ha mostrato un profilo complessivamente favorevole. Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati eritema nel sito di iniezione, cefalea e nasofaringite; il 98% degli eventi segnalati è risultato di intensità lieve o moderata.

Bibliografia

1. [EMA. Dawnzera – Summary of positive opinion](#)
2. Johnson F, Hofauer B. Unraveling angioedema: diagnostic challenges and emerging therapies. *Front Immunol.* 2025 Oct 1;16:1681763. doi: 10.3389/fimmu.2025.1681763. PMID: 411034073.
3. Guan X, Sheng Y, Liu S, He M, Chen T, Zhi Y. Epidemiology, economic, and humanistic burden of hereditary angioedema: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2024 Jul 8;19(1):256. doi: 10.1186/s13023-024-03265-z. PMID: 38978028

4. Riedl MA, Tachdjian R, Lumry WR, Craig T, Karakaya G, Gelincik A, Stobiecki M, Jacobs JS, Gokmen NM, Reshef A, Gompels MM, Manning ME, Bordone L, Newman KB, Treadwell S, Wang S, Yarlas A, Cohn DM; OASIS-HAE Team. Efficacy and Safety of Donidalorsen for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2024 Jul 4;391(1):21-31. doi: 10.1056/NEJMoa2402478. Epub 2024 May 31. PMID: 38819395.