



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Hetlioz

Parere negativo per l'estensione di indicazione nel trattamento del disturbo del sonno notturno negli adulti con sindrome di Smith-Magenis

Autore: Giorgia Loreto

Revisore: Lucia Gozzo

Dicembre 2025

Il 13 novembre 2025, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha adottato un parere negativo per l'estensione dell'indicazione di Hetlioz (tasimelteon) per il trattamento del disturbo del sonno notturno nei pazienti adulti con sindrome di Smith-Magenis.

Descrizione del farmaco e del meccanismo d'azione

Hetlioz (tasimelteon) appartiene alla classe degli agonisti del recettore della melatonina. Nello specifico, è un agonista selettivo dei recettori della melatonina MT1 e MT2, coinvolti nel controllo dei ritmi circadiani. È stato già approvato da EMA per il trattamento della sindrome da ciclo sonno veglia alterato (sindrome "non-24") negli adulti non vedenti. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato la formulazione in capsule per il trattamento del disturbo del ritmo circadiano sonno-veglia non-24 ore negli adulti e per il trattamento dei disturbi del sonno notturno nella sindrome di Smith-Magenis (SMS) nei pazienti di età pari o superiore a 16 anni. La sospensione orale, invece, è stata approvata da FDA per il trattamento dei disturbi del sonno notturno nella SMS nei pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 15 anni.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La sindrome di Smith-Magenis (SMS) è una malattia genetica rara del neurosviluppo, autosomica dominante, caratterizzata da deficit cognitivo di gravità variabile, anomalie comportamentali, disturbi del sonno, con inversione del ritmo circadiano della melatonina, dismorfismi caratteristici e malformazione a livello cardiaco, renale e del sistema nervoso centrale. È causata nel 90% dei casi da una delezione 17p11.2, che coinvolge il gene *RAI1* (*retinoic acid-induced 1*). La prevalenza è stimata in 1/15.000-25.000, interessando maschi e femmine in eguale misura. Il trattamento è sintomatico e prevede l'uso di farmaci psicotropi per i disturbi dell'attenzione, l'iperattività e i problemi comportamentali, e una terapia per i disturbi del sonno. Non sono disponibili in Europa farmaci con indicazione specifica.

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

La sicurezza e l'efficacia di Hetlioz sono state valutate in uno studio di fase 2/3, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, con disegno *crossover*, che ha coinvolto 26 adulti e bambini dai 3 anni di età, affetti da SMS con disturbi del sonno notturno. Lo studio ha confrontato l'effetto di Hetlioz nei disturbi del sonno con un placebo per un periodo di quattro settimane. L'*endpoint* primario è stato il miglioramento del sonno notturno basato sulla qualità media e sulla durata media totale del sonno, valutata dai *caregiver* tramite un questionario. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella qualità del sonno ma non nella durata.

L'EMA ha ritenuto che vi fossero dubbi riguardo il disegno e le modalità di conduzione dello studio, nonché l'analisi statistica dei risultati, che hanno comportato incertezze negli effetti del trattamento osservati.

Pertanto, secondo l'Agenzia i benefici di Hetlioz nel trattamento della SMS non possono essere stabiliti, con conseguente rifiuto della modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il 24 novembre, l'Azienda ha richiesto una rivalutazione del parere, a seguito della quale l'EMA rilascerà una raccomandazione conclusiva.

Bibliografia

- [Ophanet. Sindrome di Smith-Magenis](#)
- [EMA. Refusal of a change to the marketing authorisation for Hetlioz \(tasimelteon\).](#)
- [FDA. Hetlioz. Highlights of prescribing information](#)
- Naoise C Synnott et al. Melatonin agonist tasimelteon (HETLIOZ®) improves sleep in patients with primary insomnia: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. PLoS One. 2025 Sep 19;20(9):e0332366. doi: 10.1371/journal.pone.0332366