



SIF Pharma News

# Hetlioz

Parere negativo per l'estensione di indicazione nel disturbo del sonno notturno nei bambini con sindrome di Smith-Magenis

Autore: Giorgia Loreto

Revisore: Lucia Gozzo

Gennaio 2026

**L'11 dicembre 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 bambini di età compresa tra 3 e 15 anni con sindrome di Smith-Magenis. Questo parere segue quello di novembre 2025, con il quale era stata rifiutata l'estensione dell'indicazione di Hetlioz 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 approvato da EMA nel 2015 per il trattamento della sindrome da ciclo sonno veglia alterato (sindrome "non-24") negli adulti non vedenti. La *Food and Drug Administration* (FDA), invece, 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, autosomica dominante, che interessa maschi e femmine in eguale misura. È caratterizzata da deficit cognitivo di gravità variabile, anomalie comportamentali, disturbi del sonno, con inversione del ritmo circadiano della melatonina, dismorfismi caratteristici e malformazioni a livello cardiaco, renale e del sistema nervoso centrale. Nella maggior parte dei casi è causata da una delezione 17p11.2, che coinvolge il gene *RAI1* (*retinoic acid-induced 1*). Il trattamento è multimodale e sintomatico, focalizzato su terapie comportamentali e educative che permettono di intervenire sui principali difetti di sviluppo, oltre che una terapia farmacologica a base di melatonina per gestire 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 di 9 settimane, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, con disegno *crossover*, che ha coinvolto 11 pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 15 anni e 15 adulti e adolescenti dai 16 anni in su, affetti da SMS con disturbi del sonno notturno. Lo studio ha confrontato l'effetto di Hetlioz sui disturbi del sonno rispetto ad un placebo somministrati 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.

L'EMA ha sollevato dubbi riguardo il disegno, le modalità di conduzione dello studio e l'analisi statistica dei risultati, che hanno comportato incertezze sugli effetti del trattamento osservati. Pertanto, secondo l'Agenzia i benefici di Hetlioz nel trattamento della SMS nei pazienti pediatrici con età compresa tra 3 e 15 anni non possono essere stabiliti, con conseguente rifiuto della modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il 18 dicembre 2025, l'Azienda ha richiesto una rivalutazione del parere, a seguito della quale l'EMA rilascerà una raccomandazione conclusiva.

#### **Bibliografia**

- Ophanet. Sindrome di Smith-Magenis. <https://www.orpha.net/it/disease/detail/819>
- [EMA. Refusal of a change to the marketing authorisation for Hetlioz \(tasimelteon\)](#)
- [FDA. Hetlioz. Highlights of prescribing information](#)
- Polymeropoulos CM et al. Tasimelteon safely and effectively improves sleep in Smith-Magenis syndrome: a double-blind randomized trial followed by an open-label extension. *Genet Med.* 2021 Dec;23(12):2426-2432