



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Hetlioz

Parere negativo per l'estensione di indicazione nella sindrome di Smith-Magenis

Autore: Giorgia Loreto

Revisore: Lucia Gozzo

Aprile 2026

Il 16 marzo 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), dopo aver riesaminato i pareri negativi espressi nella seduta di novembre e dicembre 2025, ha confermato il rifiuto dell’estensione di indicazione di Hetlioz (tasimelteon) per il trattamento del disturbo del sonno notturno nei pazienti adulti e pediatrici di età compresa tra 3 e 15 anni con sindrome di Smith-Magenis.

Descrizione del farmaco e del meccanismo d’azione

Hetlioz (tasimelteon) 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 negli adulti non vedenti (sindrome "non-24"). La *Food and Drug Administration* (FDA), invece, ha approvato la formulazione in capsule per il trattamento degli adulti con disturbo del ritmo circadiano sonno-veglia non-24 ore e dei pazienti di età pari o superiore a 16 anni con disturbi del sonno notturno nella sindrome di Smith-Magenis (SMS). La sospensione orale, invece, è stata approvata da FDA per l’uso nei pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 15 anni con disturbi del sonno notturno nella SMS.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La SMS è una malattia genetica rara, autosomica dominante, con una prevalenza di 1/15.000-25.000, interessando maschi e femmine in eguale misura. Nella maggior parte dei casi è causata da una delezione 17p11.2, che coinvolge il gene *RAI1* (*retinoic acid-induced 1*), e determina un deficit cognitivo di gravità variabile, anomalie comportamentali, disturbi del sonno, con inversione del ritmo circadiano della melatonina, dismorfismi caratteristici e malformazioni cardiache, renali e del sistema nervoso centrale.

Il trattamento è multimodale e sintomatico, focalizzato su terapie comportamentali e educative, oltre che sulla 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

Il parere si basa sui risultati di uno studio di fase 2/3 di 9 settimane, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, con disegno *crossover*, che ha coinvolto 26 pazienti (11 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 nei 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 sul disegno e le modalità di conduzione dello studio, oltre che sull'analisi statistica dei risultati, che hanno determinato incertezze sulla valutazione degli effetti del trattamento.

La rivalutazione dei dati disponibili non ha permesso di risolvere i punti sollevati dall’Agenzia, pertanto, il parere negativo per l’estensione di indicazione, sia negli adulti sia nella popolazione pediatrica, è stato confermato.

Bibliografia

- [Ophanet. Sindrome di Smith-Magenis.](#)
- [EMA. Refusal of a change to the marketing authorisation for Hetlioz \(tasimelteon\).](#)

- [EMA. Outcome of re-examination.](#)
- [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