



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

# Imcivree

Estensione dell'indicazione per l'obesità ipotalamica acquisita

Autore: Clelia Di Salvo

Revisore: Lucia Gozzo

Aprile 2026

**Il 26 Marzo 2026 il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) di EMA ha adottato un parere positivo per l'estensione delle indicazioni terapeutiche del farmaco Imcivree (setmelanotide). In particolare, Imcivree è ora indicato anche per il trattamento dell'obesità e per il controllo della fame negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 4 anni con obesità ipotalamica acquisita (*acquired hypothalamic obesity*, aHO) causata da lesione o compromissione dell'ipotalamo.**

### **Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione**

Imcivree (setmelanotide) è un agonista selettivo del recettore della melanocortina-4 (MC4R), recettore localizzato a livello del cervello e coinvolto nella regolazione della fame, della sazietà e del dispendio energetico. Nelle forme genetiche di obesità associate a una mancata o insufficiente attivazione di tale recettore, setmelanotide ne ristabilisce l'attività con lo scopo di ridurre la fame e favorire il calo ponderale attraverso una riduzione dell'apporto calorico e un aumento del consumo energetico [1].

Il farmaco è già approvato per il trattamento dell'obesità e il controllo della fame associati a sindrome di Bardet-Biedl (*Bardet Biedl syndrome*, BBS), deficit di pro-opiomelanocortina (POMC), compreso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica, o deficit bi-allelico del recettore della leptina (*leptin receptor*, LEPR), geneticamente confermati, negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 2 anni.

### **Descrizione della patologia e delle alternative disponibili**

L'obesità ipotalamica è caratterizzata da una disregolazione centrale del bilancio energetico, conseguente a un danno strutturale o funzionale dell'ipotalamo, regione chiave nella regolazione di fame e sazietà. Tale disregolazione è associata alla compromissione della via di segnalazione mediata dal recettore MC4R. Questa condizione può derivare sia da mutazioni genetiche che interessano la via leptina–melanocortina, in particolare nei geni *POMC*, *PCSK1* o *LEPR*, sia da lesioni acquisite dell'ipotalamo [2]. In quest'ultimo caso, la condizione viene definita obesità ipotalamica acquisita (*acquired hypothalamic obesity*, aHO) ed è frequentemente conseguente a tumori della regione ipotalamo-ipofisaria, tra cui il craniofaringioma, interventi chirurgici, radioterapia cranica e patologie infiammatorie del sistema nervoso centrale.

Dal punto di vista clinico, l'obesità ipotalamica si manifesta con fame intensa e persistente (iperfagia), spesso associata a comportamento alimentare compulsivo e a un rapido aumento di peso, generalmente sproporzionato rispetto all'introito calorico, che conduce allo sviluppo di una forma di obesità severa e progressiva [2]. I pazienti presentano, inoltre, alterazioni endocrine, tra cui iperinsulinemia, insulino-resistenza e ipotiroidismo, frequentemente associate a disturbi neurocomportamentali, quali sonnolenza, alterazioni cognitive e disfunzioni del ritmo sonno-veglia [2].

Imcivree rappresenta attualmente il primo e unico farmaco approvato specificamente per il trattamento dell'aHO, non essendo disponibili altre terapie farmacologiche formalmente approvate per questa condizione [3]. Gli interventi farmacologici alternativi sono, pertanto, utilizzati principalmente a scopo sintomatico e comprendono, ad esempio, la somministrazione di metformina per il trattamento dell'iperinsulinemia, degli agonisti del GLP-1 per il controllo del peso corporeo, di terapie ormonali sostitutive mirate per i pazienti con disfunzioni endocrine, come ormone della crescita o levotiroxina [3].

### **Dati di efficacia e sicurezza a supporto della nuova indicazione**

Il parere positivo del CHMP si basa sui risultati dello studio clinico di fase III TRANSCEND. Si tratta di uno studio multicentrico internazionale di fase III, randomizzato, in doppio cieco e controllato con

placebo, che ha arruolato 142 pazienti di età  $\geq 4$  anni affetti da aHO documentata. Lo studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza di setmelanotide rispetto al placebo, somministrato mediante iniezione sottocutanea giornaliera per 52 settimane [4]. I risultati hanno evidenziato una riduzione statisticamente significativa del *Body Mass Index* (BMI) rispetto al placebo pari al  $-18,4\%$ . In particolare, i partecipanti trattati con setmelanotide ( $n=94$ ) hanno mostrato una riduzione media del BMI del  $15,8\%$  rispetto al basale, mentre nel gruppo placebo ( $n=48$ ) si è osservato un aumento del  $2,6\%$  del BMI dopo 52 settimane di trattamento ( $p<0,0001$ ) [4].

Setmelanotide è risultato generalmente ben tollerato; gli eventi avversi più comuni ( $\geq 20\%$  dei partecipanti) sono stati iperpigmentazione cutanea, nausea, vomito e cefalea [4]. Questi risultati, insieme alle evidenze precedentemente disponibili raccolte nel corso dello studio di fase II, hanno supportato l'estensione dell'indicazione del farmaco anche per l'aHO.

### Bibliografia

1. [Riassunto delle caratteristiche del prodotto – Imcivree](#). Disponibile al link:
2. Hochberg I, Hochberg Z. Expanding the definition of hypothalamic obesity. *Obes Rev*. 2010 Oct;11(10):709-21. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00727.x. PMID: 20233310.
3. Shoemaker AH, Tamaroff J. Approach to the Patient With Hypothalamic Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Apr 13;108(5):1236-1242. doi: 10.1210/clinem/dgac678. PMID: 36413492.
4. [FDA. Imcivree. Highlights Of Prescribing Information](#).