

Update sui Farmaci

Newsletter indipendente
sull'uso e la sicurezza dei farmaci

N°2/2025



Il punto sulle evidenze

- Anticorpi Monoclonali Anti-CGRP: Dall'Emicrania alla Cefalea a Grappolo, Ruolo Attuale E Prospettive Future.....4

Spotlight sulla letteratura

- Pericardite e Pancreatite da Clozapina in Età Evolutiva: Revisione Sistematica e Studio su Dati di Farmacovigilanza.....9

Focus su trattamento delle patologie rare

- Setmelanotide: la Chiave Farmacologica per l'Obesità Ipotalamica Acquisita da Craniofaringioma.....11

Prefazione

In questo numero di “Update sui Farmaci” vengono affrontati alcuni argomenti di particolare attualità in relazione a patologie del sistema nervoso centrale. Viene fatto il punto sui dati relativi ai nuovi studi clinici sugli anticorpi monoclonali anti-CGRP nella profilassi della cefalea a grappolo. Viene poi presentata una revisione sistematica, accompagnata da uno studio di farmacovigilanza, relativa al rischio di pericardite e pancreatite associati all’uso di clozapina in età evolutiva. Infine, per quel che riguarda le novità nel trattamento delle patologie rare, si è attenzionata la setmelanotide, promettente nuova opzione terapeutica nel trattamento dell’obesità ipotalamica acquisita da craniofaringioma.

Il Direttore

Edoardo Spina

Direttore

Edoardo Spina

Responsabile Scientifico del Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Sicilia

Direttore U.O.S.D. di Farmacologia Clinica, A.O.U. “G. Martino” di Messina

Caporedattori

Vincenzo Arcoraci

Dirigente Medico

U.O.S.D. di Farmacologia Clinica, A.O.U. “G. Martino” di Messina

Paola Maria Cutroneo

Dirigente Farmacista

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Sicilia

U.O.S.D. di Farmacologia Clinica, A.O.U. “G. Martino” di Messina

Redazione

Maria Antonietta Barbieri

Ricercatore “to Hire”

U.O.S.D. di Farmacologia Clinica, A.O.U. “G. Martino” di Messina

Giuseppe Cicala

Ricercatore “to Hire”

U.O.S.D. di Farmacologia Clinica, A.O.U. “G. Martino” di Messina

Giulia Russo

Borsista

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Sicilia

Il punto sulle evidenze

Anticorpi Monoclonali Anti-CGRP: Dall'Emicrania alla Cefalea a Grappolo, Ruolo Attuale e Prospettive Future

La caratterizzazione del ruolo fisiopatologico del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP, Calcitonin Gene-Related Peptide) ha rappresentato un punto di svolta cruciale nella comprensione dei meccanismi alla base delle cefalee primarie, in particolare dell'emicrania. Storicamente, i modelli eziopatogenetici di questa patologia si sono basati principalmente su ipotesi di natura vascolare e serotonergica. Tuttavia, il progredire della ricerca scientifica ha evidenziato in modo sempre più marcato il ruolo del sistema trigemino-vascolare e di specifici mediatori neuropeptidici, tra cui il CGRP, che sembrerebbe svolgere un ruolo chiave nella genesi e nella modulazione del dolore emicranico. Il CGRP è un neuropeptide sintetizzato prevalentemente nei neuroni sensoriali del ganglio trigeminale. In risposta all'attivazione del sistema trigemino-vascolare, esso viene rilasciato a livello delle terminazioni delle fibre C, sia nel ganglio trigeminale sia nelle strutture meninge, dove esercita un'azione vasodilatatrice e pro-infiammatoria, mediata dall'attivazione dei mastociti e dal rilascio di citochine. Questi processi sono considerati fondamentali nella fase di amplificazione e mantenimento del dolore emicranico. Parallelamente, il CGRP e i suoi recettori sono stati identificati in numerose regioni del sistema nervoso centrale coinvolte nella trasmissione e modulazione del dolore, tra cui il nucleo trigeminale caudale, il talamo posteriore, il locus coeruleus, l'amigdala, l'ipotalamo, la corteccia cerebellare e il nucleo parabrachiale. Quest'ultimo, noto per il suo ruolo nell'integrazione multisensoriale e nella regolazione dell'allerta nocicettiva, potrebbe contribuire alla sensibilizzazione centrale e alla sintomatologia extra-cefalalgica tipica dell'emicrania. (1). Il crescente interesse per il ruolo del CGRP nella fisiopatologia dell'emicrania ha aperto la strada allo sviluppo di terapie mirate (2). Dopo il fallimento iniziale dei primi antagonisti recettoriali orali (come telcagepant e MK-3207, ritirati per epatotossicità), sono attualmente disponibili due tipologie di trattamenti farmacologici che agiscono sul CGRP (3). La prima categoria è rappresentata dagli antagonisti orali del recettore CGRP di seconda generazione, comunemente noti come gepanti (ubrogepant, rimegepant, atogeprant e zavegepant), indicati per il trattamento acuto o preventivo dell'emicrania e caratterizzati da un'emivita relativamente breve (4). La seconda categoria comprende gli anticorpi monoclonali (mAbs) anti-CGRP che, grazie alla loro lunga emivita, costituiscono la prima opzione preventiva "long-acting" per l'emicrania.

Anticorpi Monoclonali anti-CGRP

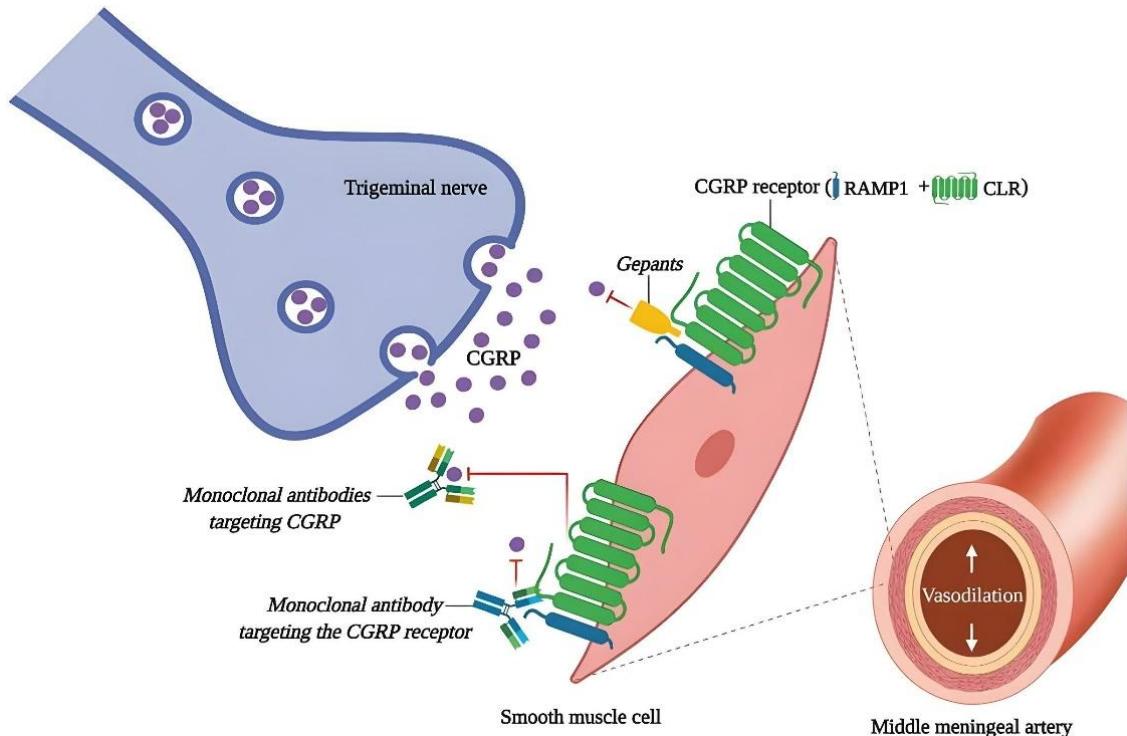
I mAb anti-CGRP agiscono sul sistema trigemino-vascolare a livello periferico, bloccando il legame del peptide con il suo recettore e prevenendo così l'attivazione delle fibre nocicettive trigeminali e, di conseguenza, la vasodilatazione mediata dal CGRP (5). Questo effetto può essere ottenuto tramite il legame del mAb direttamente al peptide oppure al recettore (fig.1).

Anticorpi anti-CGRP nella profilassi dell'emicrania

Attualmente, i mAb anti-CGRP autorizzati per l'impiego nell'emicrania sono quattro: tre agiscono direttamente sul peptide e uno sul suo recettore (tab.1). A oggi, rappresentano un'opzione consolidata per la profilassi dell'emicrania sia episodica sia cronica. Tale evidenza è confermata dalle linee guida europee, le quali riportano un elevato livello di prove a supporto del loro utilizzo in entrambe le forme

cliniche, raccomandandone l'impiego sulla base della comprovata efficacia e del buon profilo di sicurezza, anche nel lungo termine (6,7).

Fig.1: Modalità e sito di azione delle terapie mirate al signaling del CGRP



Crediti immagine: Rivera-Mancilla, et al. (2020). CGRP inhibitors for migraine prophylaxis: a safety review. *Expert Opinion on Drug Safety.* <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1811229>

Tab.1: Anticorpi monoclonali anti-CGRP approvati per l'emicrania

mAb ^a anti CGRP ^b	Tipo di anticorpo	Target	Via di somm.	Freq. di somm.
Galcanezumab	Anticorpo umanizzato	CGRP	Sottocutanea	Mensile
Fremanezumab	Anticorpo umanizzato	CGRP	Sottocutanea	Mensile o trimestrale
Eptinezumab	Anticorpo umanizzato	CGRP	Endovenosa	Trimestrale
Erenumab	Anticorpo umano	Recettore del CGRP	Sottocutanea	Mensile

^amAb: monoclonal antibody; ^bCGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide

Proprio dal punto di vista della sicurezza, rivestono particolare interesse i dati di una recente analisi retrospettiva condotta integrando le segnalazioni del database FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) con informazioni relative al volume delle prescrizioni nei primi sei mesi di commercializzazione di questi farmaci. Lo studio ha preso in esame tre dei quattro anticorpi monoclonali (erenumab, fremanezumab e galcanezumab), evidenziando come i sintomi legati all'emicrania stessa (es. "migraine", "headache") e le reazioni nel sito di iniezione fossero tra gli eventi avversi (AE) più comunemente riportati per tutti e tre i farmaci, insieme a segnalazioni di inefficacia terapeutica ("drug ineffective"). Gli eventi

cardiovascolari, frequentemente oggetto di attenzione data l’azione vasodilatatrice fisiologica del CGRP, si sono rivelati rari e mai tra i più frequenti, con tassi di segnalazione inferiori a 0,33 per 1000 pazienti esposti. Inoltre, meno del 2% di tutti gli eventi avversi è stato classificato come grave (8). Tali osservazioni trovano conferma in una recente analisi di farmacovigilanza condotta sul database europeo EudraVigilance, focalizzata sugli eventi cardiovascolari associati agli anti-CGRP. In questo studio, l’ipertensione ha mostrato una frequenza di segnalazione significativamente più elevata per erenumab rispetto agli altri mAb (ROR = 1,45; IC 95%: 1,14–1,85), mentre fremanezumab si è distinto per un aumento del rischio di segnalazione di pallore (ROR = 5,00; IC 95%: 1,68–14,89), trombosi venosa profonda (ROR = 3,86; IC 95%: 1,57–9,51), vampate di calore (ROR = 2,16; IC 95%: 1,43–3,25) e palpazioni (ROR = 1,48; IC 95%: 1,05–2,08). Per galcanezumab, infine, sono emersi segnali di associazione con fibrillazione atriale (ROR = 2,36; IC 95%: 1,02–5,46) e infarto miocardico (ROR = 2,21; IC 95%: 1,37–3,58). Tali risultati, ottenuti mediante analisi di disproporzionalità, suggeriscono la presenza di segnali di sicurezza potenzialmente rilevanti, sebbene siano necessarie ulteriori indagini per una loro conferma e validazione (9).

Anticorpi anti-CGRP nella cefalea a grappolo

La cefalea a grappolo (cluster headache, CH) rappresenta un’altra forma di cefalea primaria nella quale è stato recentemente ipotizzato un ruolo patofisiologico di primo piano per il CGRP. È stato infatti osservato che i livelli di CGRP nel circolo venoso aumentano significativamente durante gli attacchi di CH, suggerendo il coinvolgimento di questo neuropeptide nella mediazione del dolore e della vasodilatazione tipici di tale condizione (10). Questa evidenza, unita alla scarsità di opzioni terapeutiche tradizionalmente disponibili (principalmente verapamil, litio e alcuni antiepilettici, spesso con efficacia parziale), ha favorito la sperimentazione degli anticorpi anti-CGRP anche nella profilassi delle forme episodiche e croniche di CH (11).

Cefalea a grappolo episodica

Per quanto riguarda le forme episodiche di CH, le evidenze a supporto dell’uso dei mAb anti-CGRP risultano ad oggi contrastanti, con differenze sostanziali a seconda dell’anticorpo considerato. Galcanezumab è stato il primo a essere valutato in questo contesto: i risultati dei trial di fase 3 hanno evidenziato, con una somministrazione mensile al dosaggio di 300 mg, un beneficio significativo rispetto al placebo nella riduzione della frequenza degli attacchi. Questi esiti positivi hanno portato, nel 2019, all’approvazione di galcanezumab da parte della FDA per la profilassi della CH episodica (12). Diverso è il caso di fremanezumab: lo sviluppo di una formulazione specifica per il trattamento della CH episodica è stato interrotto nel 2019 a seguito dei risultati negativi ottenuti nei trial di fase 3. Anche eptinezumab, somministrato per via endovenosa con cadenza trimestrale, è stato valutato in uno studio recente nella CH episodica, sebbene con risultati discordanti. Infatti, il trial ALLEViate ha mostrato che eptinezumab non ha raggiunto l’endpoint primario, ovvero la riduzione della frequenza degli attacchi nelle prime due settimane (variazione media: -4,0 attacchi/settimana vs -4,6 con placebo; differenza non significativa). Tuttavia, lo stesso studio ha evidenziato alcuni segnali di efficacia nelle settimane successive: alla quarta settimana, il 66,7% dei pazienti trattati con eptinezumab aveva ottenuto una riduzione di almeno il 50% nella frequenza degli attacchi, rispetto al 50,5% nel gruppo placebo ($p < 0,01$). Inoltre, durante le quattro settimane di osservazione, il farmaco ha mostrato tassi di risposta superiori al placebo ($\geq 50\%$ riduzione degli attacchi) e un miglioramento in alcuni indicatori di dolore medio giornaliero. Eptinezumab è risultato ben tollerato, con un’incidenza di eventi avversi simile al placebo (circa il 25% dei pazienti in entrambi i gruppi) e senza evidenza di segnali di sicurezza rilevanti (13).

Cefalea a grappolo cronica

La forma cronica di CH (CHC) è caratterizzata da attacchi che si susseguono senza periodi prolungati di remissione. Si tratta di una condizione particolarmente invalidante e storicamente ancora più difficile da trattare rispetto alla forma episodica. Attualmente, la CHC rappresenta la tipologia di CH per la quale vi sono le minori evidenze di efficacia dei mAb anti-CGRP. I risultati degli studi clinici disponibili sono infatti negativi sia per fremanezumab sia per galcanezumab, sebbene per quest'ultimo alcuni studi osservazionali suggeriscano un potenziale beneficio off-label (14,15). In questo contesto assumono particolare rilevanza i dati di due studi recentemente pubblicati: il CHRONICLE e il CHERUB01. Il CHRONICLE è uno studio multicentrico, open-label, di sicurezza della durata di 60 settimane, condotto su 131 pazienti affetti da CHC trattati con eptinezumab 400 mg per via endovenosa ogni 12 settimane. Sebbene la riduzione della frequenza degli attacchi non rappresentasse l'endpoint primario, i risultati hanno mostrato una riduzione clinicamente rilevante già dopo la prima infusione, mantenuta nel corso dell'anno: la riduzione media rispetto al basale è risultata pari a 22–26 attacchi/mese. Inoltre, il 52% dei pazienti ha ottenuto una riduzione $\geq 50\%$ della frequenza degli attacchi al mese 12. Il farmaco ha mostrato un profilo di sicurezza favorevole, con bassa incidenza di eventi avversi gravi e un'elevata aderenza al trattamento (85% dei pazienti ha completato tutte le infusioni). Tuttavia, l'assenza di un gruppo di controllo e il disegno in aperto impongono cautela nell'interpretazione dei risultati, pur suggerendo la necessità di ulteriori approfondimenti (16). Lo studio CHERUB01 rappresenta invece il primo trial clinico controllato che ha valutato l'efficacia di erenumab in pazienti con CHC. Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con follow-up di 12 settimane. Complessivamente, ha coinvolto 81 pazienti adulti affetti da CHC refrattaria. L'endpoint primario era rappresentato dalla riduzione del numero medio di attacchi settimanali alle settimane 5–6 rispetto al basale; gli endpoint secondari includevano il tasso di responder ($\geq 50\%$ di riduzione degli attacchi) e il miglioramento riferito dal paziente. I risultati del CHERUB01 sono stati nel complesso negativi. L'endpoint primario non è stato raggiunto: alla settimana 5–6, la riduzione media degli attacchi settimanali era di $-7,3$ nel gruppo erenumab contro $-5,9$ nel gruppo placebo, con una differenza statisticamente non significativa di $-1,5$ attacchi/settimana. Gli autori dello studio ipotizzano che tali risultati negativi possano riflettere una fisiopatologia più complessa della CHC, potenzialmente mediata da altri neuropeptidi, come il pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), o influenzata da componenti infiammatorie e disfunzioni ipotalamiche non modulabili attraverso il solo blocco del CGRP (17).

Prospettive future

Gli anticorpi monoclonali anti-CGRP rappresentano oggi uno degli avanzamenti terapeutici più rilevanti nel trattamento dell'emicrania. Il loro impiego ha trasformato l'approccio alla profilassi, offrendo per la prima volta un'opzione preventiva disegnata specificamente sulla base della fisiopatologia del disturbo. Grazie a un'efficacia supportata da evidenze consolidate e a un profilo di tollerabilità generalmente favorevole, questi farmaci sono ormai considerati uno standard terapeutico nella gestione dell'emicrania episodica e cronica, come indicato dalle principali linee guida internazionali. Rimane invece più incerto il loro ruolo nella cefalea a grappolo, in particolare nelle forme croniche, per le quali le evidenze attualmente disponibili appaiono frammentarie. Sebbene i risultati dello studio CHRONICLE siano incoraggianti, il disegno open-label e l'obiettivo primario di valutazione della sicurezza impongono una certa cautela nell'interpretazione. Parallelamente, i dati negativi emersi dal trial CHERUB01 con erenumab suggeriscono la necessità di esplorare nuovi target terapeutici oltre il CGRP. Uno dei candidati più promettenti è il pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), neuropeptide coinvolto

nei meccanismi nocicettivi centrali e nella vasodilatazione cranica, già implicato sia nell'emicrania sia nella cefalea a grappolo. Studi clinici con anticorpi diretti contro PACAP o i suoi recettori sono attualmente in fase di sviluppo e potrebbero ampliare l'arsenale terapeutico, offrendo un'alternativa ai pazienti non responder alle terapie anti-CGRP. In conclusione, se da un lato i mAb anti-CGRP hanno rivoluzionato la cura dell'emicrania, dall'altro il loro ruolo nella CH, in particolare nella forma cronica, resta ancora da definire con maggiore chiarezza.

A cura di: Giuseppe Cicala

Bibliografia

1. Wattiez AS, Sowers LP, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. *Expert Opin Ther Targets*. 1 febbraio 2020;24(2):91–100.
2. Cohen F, Yuan H, Silberstein SD. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Targeted Monoclonal Antibodies and Antagonists in Migraine: Current Evidence and Rationale. *BioDrugs*. maggio 2022;36(3):341–58.
3. Dubowchik GM, Conway CM, Xin AW. Blocking the CGRP Pathway for Acute and Preventive Treatment of Migraine: The Evolution of Success. *J Med Chem*. 9 luglio 2020;63(13):6600–23.
4. Rissardo JP, Caprara ALF. Gepants for Acute and Preventive Migraine Treatment: A Narrative Review. *Brain Sci*. 24 novembre 2022;12(12):1612.
5. De Matteis E, Guglielmetti M, Ornello R, Spuntarelli V, Martelletti P, Sacco S. Targeting CGRP for migraine treatment: mechanisms, antibodies, small molecules, perspectives. *Expert Rev Neurother*. 2 giugno 2020;20(6):627–41.
6. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *J Headache Pain*. 11 giugno 2022;23(1):67.
7. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med*. 11 luglio 2019;381(2):132–41.
8. Silberstein SD, Reshef S, Cohen JM, Gandhi S, Seminerio M, Ramirez Campos V, et al. Adverse Events Reported with Therapies Targeting the CGRP Pathway During the First 6 Months Post-launch: A Retrospective Analysis Using the FDA Adverse Events Reporting System. *Adv Ther*. febbraio 2023;40(2):445–59.
9. Sorbara EE, Barbieri MA, Russo G, Cicala G, Spina E. Cardiovascular Adverse Drug Reactions of Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies for Migraine Prevention: An Analysis from the European Spontaneous Adverse Event Reporting System. *BioDrugs*. marzo 2024;38(2):275–85.
10. Carmine Belin A, Ran C, Edvinsson L. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Cluster Headache. *Brain Sci*. 6 gennaio 2020;10(1):30.
11. Giani L, Proietti Cecchini A, Leone M. Anti-CGRP in cluster headache therapy. *Neurol Sci*. maggio 2019;40(S1):129–35.
12. Goadsby PJ, Dodick DW, Martinez JM, Ferguson MB, Oakes TM, Zhang Q, et al. Onset of efficacy and duration of response of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: a post-hoc analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. agosto 2019;90(8):939–44.
13. Jensen RH, Tassorelli C, Tepper SJ, Charles A, Goadsby PJ, Snoer AH, et al. Efficacy and Safety of Eptinezumab in Episodic Cluster Headache. *JAMA Neurol*. 19 maggio 2025;e251317.
14. Barbosa Da Silva M, Baroni Coelho De Oliveira Ferreira D, Mendieta CD, Pereira Da Silva H, Aguiar Nogueira-Rosa L, Moraes-Figueiredo N. Efficacy and safety of galcanezumab for cluster headache preventive treatment: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2 gennaio 2025;47(1):63–76.
15. Lamas Pérez R, Millán-Vázquez M, González-Oria C. Efficacy and safety of galcanezumab as chronic cluster headache preventive treatment under real world conditions: Observational prospective study. *Cephalgia [Internet]*. marzo 2024 [citato 7 luglio 2025];44(3). Disponibile su: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/03331024231226181>
16. Tassorelli C, Jensen RH, Goadsby PJ, Charles AC, Tepper SJ, Snoer AH, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of eptinezumab in chronic cluster headache (CHRONICLE): an open-label safety trial. *Lancet Neurol*. 1 maggio 2025;24(5):429–40.
17. Mecklenburg J, Gaul C, Fitzek M, Overeem LH, Heinze A, Fleischmann R, et al. Erenumab for Chronic Cluster Headache: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 17 giugno 2025;8(6):e2516318.

Spotlight sulla letteratura

Pericardite e Pancreatite da Clozapina in Età Evolutiva: Revisione Sistematica e Studio su Dati di Farmacovigilanza

Tratto da: *Clozapine-associated pericarditis and pancreatitis in children and adolescents: A systematic literature review and pharmacovigilance study using the VigiBase database*

L'articolo analizza in modo sistematico l'associazione tra clozapina e due reazioni infiammatorie gravi, ma finora scarsamente descritte nei pazienti pediatrici: la pericardite (con o senza versamento) e la pancreatite. L'indagine è stata basata su due principali fonti: una revisione della letteratura scientifica condotta su PubMed, aggiornata al 16 giugno 2023, e un'analisi delle segnalazioni spontanee raccolte nel database VigiBase®, la banca dati globale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), relativa ai casi riportati fino a giugno 2022. L'obiettivo era individuare eventuali potenziali segnali di disproporzionalità in pazienti di età pari o inferiore a 18 anni trattati con clozapina, un utilizzo che avviene al di fuori delle indicazioni autorizzate (off-label).

La revisione bibliografica ha individuato complessivamente cinque casi pubblicati: tre di pericardite, uno di pancreatite e uno con coesistenza di entrambe le condizioni. Tutti i casi sono stati valutati tramite la scala di Naranjo e classificati come "possibili" o "probabili", senza esiti fatali, ma con necessità di sospensione o rimodulazione della terapia. Tuttavia, l'esiguità dei dati in letteratura ha spinto ad approfondire la questione attraverso i dati di farmacovigilanza OMS.

L'analisi degli eventi avversi (EA) contenuti nei report presenti in VigiBase ha consentito di evidenziare dei potenziali segnali di disproporzionalità statisticamente significativi per entrambe le reazioni. Per la pericardite, sono stati riportati 22 casi ($IC = 3.6$, $IC_{025} = 2.9$), mentre per la pancreatite 16 casi ($IC = 2.2$, $IC_{025} = 1.4$), entrambi rappresentanti segnali di disproporzionalità statisticamente significativi. (Tab.1).

Tab.1: Risultati dell'analisi di disproporzionalità

ADR associate con proc. Inf.	N _{osservati}	N _{attesi}	Tot. segnalazioni	IC	IC ₀₂₅
Miocardite	72	4	2770	4.18	3.62
Pericardite	22	1	1119	3.55	2.89
Pancreatite	16	3	2396	2.22	1.43

IC: information component; IC₀₂₅: Limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 97,5% dell'IC

Sommendo le evidenze della letteratura con i dati di VigiBase, sono stati identificati in totale 29 casi "possibili" di pericardite o versamento pericardico associati a clozapina, e 17 di pancreatite. La quasi totalità delle reazioni è stata classificata come "grave", sebbene nessuno dei casi abbia avuto esito fatale. L'età dei pazienti andava dai 10 ai 17 anni, con una lieve prevalenza maschile. L'82 % dei casi aveva diagnosi psichiatrica nota, riguardante la schizofrenia o i disturbi correlati.

Per quanto riguarda il tempo di insorgenza degli eventi, non si parla di reazioni immediate o nelle "prime ore" dopo la somministrazione, bensì generalmente entro il primo mese dall'inizio del trattamento (avvenute nella fase di titolazione). Il tempo mediano è risultato pari a 30 giorni per le pericarditi senza miocardite, e 34 giorni per le pancreatiti, mentre per la miocardite, già ben nota e più frequentemente monitorata, era stato precedentemente stimato intorno ai 16 giorni. Questi dati indicano che l'aumento

progressivo ma accelerato della dose di clozapina nelle prime settimane, rappresenta una finestra temporale critica per l'insorgenza di questi EA.

La sintomatologia riportata includeva dolore toracico, febbre e alterazioni degli enzimi infiammatori nei casi di pericardite, e alterazioni degli enzimi pancreatici nei casi di pancreatite. Tuttavia, la proteina C reattiva (PCR) pur essendo un potenziale biomarcatore precoce utile, è stata raramente monitorata, evidenziando la necessità di una maggiore attenzione al profilo infiammatorio nei protocolli clinici. Tra i principali fattori di rischio sono emersi farmaci concomitanti come l'olanzapina, quetiapina e acido valproico, tutte molecole in grado di influenzare il metabolismo epatico della clozapina (principalmente a carico del CYP1A2) o di contribuire sinergicamente alla risposta infiammatoria. In due casi, la pancreatite si è sviluppata a seguito di un'overdose acuta, confermando che anche un'esposizione farmacologica improvvisa può agire da fattore scatenante. Interessante anche il dato geografico: le pancreatiti sono risultate maggiormente segnalate negli Stati Uniti, mentre le pericarditi (in particolare quelle associate a miocardite) risultavano più frequenti nei report provenienti dall'Australia. Questo suggerisce una differenza nella consapevolezza clinica e nella propensione alla segnalazione tra diversi Paesi.

Alla luce di queste evidenze, lo studio raccomanda l'adozione di strategie preventive basate su: titolazione lenta e personalizzata (soprattutto nei pazienti con fattori di rischio come sovrappeso, etnia asiatica o africana, o esposizioni a farmaci interferenti), monitoraggio sistematico della PCR, degli enzimi cardiaci e pancreatici nelle prime settimane di trattamento, e formazione mirata per i clinici che gestiscono pazienti pediatrici in terapia con clozapina. Tali misure potrebbero contribuire a prevenire l'insorgenza di eventi infiammatori gravi, riducendo la necessità di sospensione del trattamento in un contesto clinico dove le opzioni terapeutiche alternative sono spesso limitate.

A cura di: Giulia Russo

Bibliografia

1. De Filippis R, De Las Cuevas C, Sanz EJ, Schoretsanitis G, Correll CU, de Leon J. Clozapine-associated pericarditis and pancreatitis in children and adolescents: A systematic literature review and pharmacovigilance study using the VigiBase database. *Schizophr Res.* 2024 Jun;268:118-130. doi: 10.1016/j.schres.2023.10.027. Epub 2023 Nov 18. PMID: 37981478.

Focus su trattamento delle patologie rare

Setmelanotide: la Chiave Farmacologica per l'Obesità Ipotalamica Acquisita da Craniofaringioma

I craniofaringiomi (CP) sono tumori cerebrali embrionali rari e a basso grado di malignità, localizzati prevalentemente nelle regioni sellare e parasellare. Secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2021, si distinguono in due sottotipi istologici e clinici differenti: il craniofaringioma adamantinomatoso (ACP), che interessa principalmente bambini e adolescenti (età mediana alla diagnosi: 5–9 anni), e il craniofaringioma papillare (PCP), riscontrato quasi esclusivamente negli adulti (età mediana: 55–69 anni). I craniofaringiomi (CP) si manifestano spesso con sintomi aspecifici legati all'aumento della pressione endocranica, il che può causare ritardi diagnostici. Negli adulti, i segni clinici più comuni includono disturbi visivi e disfunzioni endocrine prolungate. L'incidenza annuale è stimata tra 0,5 e 2,0 nuovi casi per milione di abitanti. Nonostante l'elevato tasso di sopravvivenza globale (circa il 92%), molti pazienti sviluppano complicanze croniche, tra cui l'obesità ipotalamica, una condizione severa che compromette significativamente la qualità della vita e risulta fortemente correlata al grado di lesione ipotalamica (1,2).

L'obesità ipotalamica grave rappresenta una delle complicanze a lungo termine più frequenti, interessando circa il 40–60% dei pazienti con CP che hanno subito danni ipotalamici a causa del tumore e/o dei trattamenti ricevuti. Questo tipo di danno altera i meccanismi fisiologici che regolano l'appetito e il peso corporeo, coinvolgendo in particolare i nuclei ipotalamici arcuato e ventromediale. Le conseguenze cliniche comprendono resistenza alla leptina e all'insulina, alterazione della percezione di fame e sazietà, e uno squilibrio del sistema nervoso autonomo con predominanza parasimpatica, che riduce il dispendio energetico e favorisce l'accumulo di tessuto adiposo. Una volta instaurata, l'obesità ipotalamica grave è estremamente difficile da trattare: le modifiche dello stile di vita, come dieta e attività fisica, risultano generalmente poco efficaci nel determinare una significativa perdita di peso (2).

Non esiste ancora un trattamento standard, ma le strategie attuali includono la resezione chirurgica del tumore, eventualmente seguita da radioterapia con protoni sul residuo tumorale in caso di resezione incompleta, con l'obiettivo di preservare l'integrità dell'ipotalamo, delle strutture visive e dei principali vasi della base cranica. Tra i trattamenti farmacologici disponibili vi sono gli stimolanti centrali, come il metilfenidato, la destroanfetamina e il tesomet, che aumentano il metabolismo, riducono l'appetito e possono contribuire a migliorare l'affaticamento e i disturbi psicosociali. Un'altra categoria comprende i farmaci antidiabetici, come la metformina e gli agonisti del recettore GLP-1, tra cui la semaglutide. Questi migliorano la sensibilità all'insulina e aiutano a limitare l'aumento ponderale. In particolare, la semaglutide ha mostrato una riduzione media dell'indice di massa corporea (IMC) del 17% negli adolescenti e potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica utile nei pazienti con obesità ipotalamica, sebbene gli effetti a lungo termine e i potenziali rischi oncologici siano ancora oggetto di studio. Anche l'ossitocina è stata valutata per il trattamento dell'obesità ipotalamica, grazie alla sua capacità di ridurre l'appetito; tuttavia, il suo impiego resta sperimentale, data la scarsa evidenza disponibile sui dosaggi ottimali e sui meccanismi d'azione (1,2).

Poiché il pathway leptina-melanocortina svolge un ruolo centrale nel controllo ipotalamico del peso corporeo, si ipotizza che una disfunzione del recettore della melanocortina-4 (MC4R) possa contribuire all'iperfagia e, di conseguenza, allo sviluppo di obesità ipotalamica. La **setmelanotide**, un agonista del recettore MC4R, è stata inizialmente sviluppata per il trattamento dell'obesità congenita legata a deficit

di pro-opiomelanocortina (POMC) o del recettore della leptina (LEPR). Questo farmaco è noto per la capacità di stimolare i neuroni ipotalamici MC4R residui (Fig. 1) (1,2,3).

Fig.1 Meccanismo d'azione della setmelanotide



Pensa alla setmelanotide come a un vigile urbano. Quando il semaforo è guasto, il vigile dirige il traffico dei camion sulla strada (la via MC4R), permettendo loro di consegnare al cervello il messaggio che il corpo è sazio e non ha bisogno di altro cibo.

Adattamento della Figura "How does IMCIVREE work?" disponibile al link: <https://www.imcivree.com/bbs/how-imcivree-works/>

In Italia, Imcivree® è indicato per il trattamento dell'obesità e il controllo della fame associati a sindrome di Bardet-Biedl (BBS), deficit di POMC, compreso la convertasi delle proproteine subtilisina/kexina di tipo 1 (PCSK1), con perdita di funzione bi-allelica, o deficit bi-allelico del LEPR geneticamente confermati negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 2 anni (4). La designazione di farmaco orfano da parte dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) per la setmelanotide, nel trattamento dell'obesità ipotalamica acquisita (HO), è stata concessa il 19 settembre 2023. Successivamente, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), con determina del 29 gennaio 2024 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana il 5 febbraio 2024, ha disposto l'inserimento di setmelanotide (Imcivree®) nell'elenco previsto dalla legge 648/96, rendendolo erogabile a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), specificamente per il trattamento dell'obesità e del controllo della fame associati all'HO da CP in pazienti di età superiore a 6 anni (5). Nel 2024, Christian Roth e colleghi hanno condotto uno studio clinico di fase 2 su un gruppo di 18 pazienti, di età compresa tra 6 e 40 anni, affetti da obesità ipotalamica e con lesioni ipotalamiche documentate tramite risonanza magnetica. Dopo 16 settimane di trattamento con setmelanotide, l'89% dei partecipanti ha mostrato una riduzione dell'IMC pari o superiore al 5%, con una diminuzione media del 15%. Nei pazienti di età superiore ai 12 anni si è osservata una riduzione dei punteggi di fame del 45%, accompagnata da effetti clinicamente rilevanti sull'iperfagia e da un miglioramento della qualità della vita. Il profilo di sicurezza è risultato favorevole, senza eventi avversi gravi e con la comparsa esclusiva di effetti lievi attesi. Un'estensione dello studio a lungo termine ha confermato i benefici del trattamento, mostrando una riduzione media del peso corporeo del 26% dopo 12 mesi nei pazienti che hanno proseguito la terapia. Sebbene il campione fosse numericamente limitato e l'età dei partecipanti eterogenea, i risultati ottenuti rafforzano l'ipotesi che la disfunzione della melanocortina sia implicata nella patogenesi dell'obesità ipotalamica. Tuttavia, a differenza delle forme genetiche, l'obesità ipotalamica ha un'origine più complessa e potrebbe coinvolgere molteplici circuiti ipotalamici, rendendo meno chiaro il ruolo eziologico diretto della stimolazione del recettore MC4R, che risulta comunque potenzialmente efficace (6).

Il 7 aprile 2025, Rhythm Pharmaceuticals, Inc. (Nasdaq: RYTM), azienda biofarmaceutica globale in fase commerciale impegnata nel migliorare la vita dei pazienti affetti da malattie neuroendocrine rare, ha annunciato risultati positivi dello studio pivotale di fase 3 TRANSCEND, che ha valutato l'efficacia di setmelanotide nel trattamento dell'HO. Lo studio, di portata globale, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, ha coinvolto 120 pazienti di età pari o superiore a 4 anni, assegnati in rapporto 2:1 al trattamento con setmelanotide per via sottocutanea quotidiana (n=80) o con placebo (n=40) per una durata di 52 settimane. L'endpoint primario dello studio era la variazione percentuale media dell'IMC rispetto al basale dopo 52 settimane, mentre tra gli endpoint secondari figuravano la valutazione della fame quotidiana, dell'iperfagia, del peso corporeo, della qualità della vita, nonché la sicurezza e la tollerabilità del trattamento. Lo studio ha raggiunto con successo l'endpoint primario, dimostrando una riduzione dell'IMC statisticamente significativa e clinicamente rilevante nei pazienti trattati con setmelanotide rispetto a quelli trattati con placebo (riduzione media dell'IMC pari al -16,5%, rispetto a un aumento del 3,3% osservato nel gruppo placebo, p<0,0001), sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica. Complessivamente, l'80% dei pazienti trattati ha raggiunto una riduzione dell'IMC pari o superiore al 5% dopo 52 settimane. Per quanto riguarda la sicurezza, non sono emersi nuovi segnali con l'utilizzo di setmelanotide. Il trattamento è stato generalmente ben tollerato, in linea con quanto già osservato nelle esperienze cliniche precedenti. Gli eventi avversi più comuni, riportati in oltre il 20% dei partecipanti, sono stati nausea, vomito, diarrea, reazioni nel sito di iniezione, iperpigmentazione cutanea ecefalea. Nessuno di questi eventi ha determinato l'interruzione dello studio. È attualmente in corso una coorte supplementare giapponese (n=12), i cui risultati principali sono attesi nel primo trimestre del 2026 (7). Rhythm ha annunciato l'intenzione di presentare i dati completi dello studio TRANSCEND in occasione di un prossimo congresso. Inoltre, è previsto il deposito delle domande regolatorie sia negli Stati Uniti che nell'Unione Europea nel corso del terzo trimestre del 2025. In particolare, l'azienda presenterà una supplemental New Drug Application alla Food and Drug Administration (FDA) e una richiesta di variazione di tipo II all'EMA, con l'obiettivo di estendere le indicazioni terapeutiche di setmelanotide al trattamento dell'HO.

A cura di: Maria Antonietta Barbieri

Bibliografia

1. Müller HL. Management of Acquired Hypothalamic Obesity After Childhood-Onset Craniopharyngioma-A Narrative Review. *Biomedicines*. 2025 Apr 22;13(5):1016. doi: 10.3390/biomedicines13051016. PMID: 40426846; PMCID: PMC12109346.
2. Erfurth EM, Müller HL. Metabolic complications and their mechanisms in patients with craniopharyngioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2025 Apr 17:101999. doi: 10.1016/j.beem.2025.101999. Epub ahead of print. PMID: 40274451.
3. Tena-Sempere M. Setmelanotide: new promise for the treatment of hypothalamic obesity? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024 Jun;12(6):366-367. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00109-8. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38697183.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. 2024. Imcivree®, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. 2024. Elenco dei farmaci innovativi: AIFA pubblica l'aggiornamento di febbraio 2024. Disponibile al link: <https://www.aifa.gov.it/-/elenco-dei-farmaci-innovativi-aifa-pubblica-laggiornamento-difebbraio-2024>
6. Roth CL, Scimia C, Shoemaker AH, Gottschalk M, Miller J, Yuan G, Malhotra S, Abuzzahab MJ. Setmelanotide for the treatment of acquired hypothalamic obesity: a phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024 Jun;12(6):380-389. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00087-1. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38697184.
7. Rhythm Pharmaceuticals. April 7, 2025. Rhythm Pharmaceuticals Announces Pivotal Phase 3 TRANSCEND Trial Meets Primary Endpoint with -19.8% Placebo-adjusted BMI Reduction in Patients (N=120) with Acquired Hypothalamic Obesity. Disponibile al link: <https://ir.rhythmtx.com/news-releases/news-release-details/rhythm-pharmaceuticals-announces-pivotal-phase-3-transcend-trial/>