

Public Summary SwissPAR del 29.12.2022

Koselugo® (principio attivo: selumetinib)

Omologazione temporanea in Svizzera: 29.07.2022

Medicamento (capsule rigide) per il trattamento di bambine/i e adolescenti a partire dai 3 anni affette/i da neurofibromatosi di tipo 1

Informazioni sul medicamento

Il medicamento Koselugo con il principio attivo selumetinib viene utilizzato per il trattamento di bambine/i e adolescenti a partire dai 3 anni affette/i da neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) e con neurofibromi plessiformi (PN) sintomatici inoperabili.

La neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è una malattia genetica rara causata dalle mutazioni nel cosiddetto «gene oncosoppressore NF1», che codifica per la «proteina oncosoppressore neurofibromina 1».

I primi segni di NF1 sono le macchie caffelatte¹ e l'iperpigmentazione generale² della pelle che si verificano entro i primi due anni di vita. In un terzo delle pazienti e dei pazienti affetti da NF1 si riscontrano neurofibromi plessiformi (PN) (con crescita a forma di reticolo).

I neurofibromi superficiali sono benigni e non devono essere rimossi a meno che non causino fastidio. La rimozione chirurgica è la terapia standard per il trattamento di pazienti con PN. Tuttavia, spesso non è utiliz-

zata a causa della presenza di nervi e del rischio di provocare lesioni ai nervi o emorragie gravi.

Poiché si tratta di una malattia rara potenzialmente letale, Koselugo è stato omologato come «medicamento orfano». Sono definiti «orfani» i medicinali importanti per malattie rare.

Koselugo è stato omologato in conformità con l'articolo 13 della legge sugli agenti terapeutici (LATer). Questo significa che il medicamento è già stato omologato in un altro Paese con controlli dei medicinali equivalenti. In questo caso Swissmedic tiene conto dei risultati degli esami effettuati dalle autorità estere di controllo dei medicinali, a condizione che siano soddisfatti determinati requisiti. Tali requisiti riguardano gli esami effettuati sulla qualità, sull'efficacia e sulla sicurezza del medicamento nonché la misura in cui i risultati possono essere adottati per la Svizzera.

Tenere conto dei risultati delle procedure di omologazione estere deve contribuire a

¹ Macchie caffelatte: macchie della pelle di colore marrone chiaro uniformemente pigmentate che possono comparire su tutto il corpo in diverse dimensioni.

² Iperpigmentazione: con questo termine s'indica l'inscurimento della pelle in genere causato da una quantità anormalmente elevata del pigmento cutaneo melanina.

mettere a disposizione delle pazienti e dei pazienti svizzeri i medicinali già omologati all'estero il più rapidamente possibile.

Per l'omologazione di Koselugo in Svizzera, Swissmedic ha ripreso in parte la valutazione per la decisione di omologazione dell'autorità statunitense (FDA).

Swissmedic fa quindi riferimento in aggiunta all'Assessment Report e al rapporto sintetico dell'autorità di riferimento sia nello SwissPAR (Swiss Public Assessment Report) sia nel Public Summary SwissPAR derivante: (www.fda.gov)

Meccanismo d'azione

Il principio attivo selumetinib è un cosiddetto «inibitore di MEK» e agisce bloccando determinate proteine delle quali è noto che

svolgono un ruolo nella crescita delle cellule tumorali.

Impiego

Koselugo con il principio attivo selumetinib è soggetto a prescrizione medica ed è disponibile in capsule rigide da 10 mg e 25 mg.

La dose da assumere dipende dalla superficie corporea delle pazienti e dei pazienti. Questa viene misurata in metri quadrati (m²) e

calcolata dalla medica o dal medico in base all'altezza e al peso.

Le capsule devono essere inghiottite intere con un po' d'acqua e non devono essere masticate, sciolte o aperte.

Efficacia

L'efficacia di Koselugo è stata esaminata nello studio SPRINT condotto su 50 pazienti tra i 3,5 e i 17,4 anni con PN inoperabili associati alla NF1.

Le pazienti e i pazienti hanno ricevuto Koselugo due volte al giorno per un periodo di 28 giorni (1 ciclo di trattamento) fino alla comparsa di progressione della malattia o di tossicità inaccettabile.

L'analisi primaria³ era il tasso di risposta globale (ORR), definito come la percentuale di pazienti con risposta completa (definita

come scomparsa del PN target) o risposta parziale confermata (definita come riduzione $\geq 20\%$ nel volume del PN, confermata in occasione di una valutazione del tumore entro 3-6 mesi). L'endpoint primario di efficacia ORR è risultato essere del 66%. Tutte le pazienti e tutti i pazienti che hanno presentato una risposta (66%) avevano una risposta parziale che corrisponde a una riduzione del volume del PN di almeno il 20%. Il tempo mediano⁴ all'inizio della risposta è risultato di 7,2 mesi.

³ Analisi primaria: l'analisi primaria si svolge per l'endpoint primario di uno studio clinico. L'endpoint primario è il primo obiettivo dello studio fissato prima che questo inizi. Se l'endpoint primario viene raggiunto o superato, lo studio dimostra che il trattamento è efficace. Gli endpoint secondari, invece, illustrano altri effetti che, tuttavia, non confermano in modo inequivocabile l'efficacia o non consentono di trarre una conclusione univoca sul criterio target effettivo (endpoint primario).

⁴ Mediana: il valore che occupa esattamente la posizione centrale nella distribuzione dei dati si chiama «mediana» o «valore mediano». Una metà di tutti i dati è sempre minore e l'altra sempre maggiore rispetto alla mediana.

Misure precauzionali, effetti indesiderati e rischi

Koselugo non deve essere usato in caso di ipersensibilità al principio attivo o a una qualsiasi sostanza ausiliaria.

Gli effetti indesiderati più comuni sono vomito, eruzione cutanea, dolori addominali, diarrea, nausea, secchezza cutanea, dolori muscoloscheletrici, stanchezza, febbre, infiammazioni della mucosa orale, mal di testa, difficoltà a deglutire, infiammazione del letto ungueale, prurito, tosse, dermatite

(reazioni infiammatorie della pelle), costipazione, naso chiuso, perdita di capelli e cambiamento nel colore dei capelli.

Gli effetti indesiderati rilevanti per la sicurezza di Koselugo sono disturbi visivi, alterazioni delle feci, danni alla pelle e disturbi cardiaci.

Tutte le misure precauzionali, i rischi e altri possibili effetti indesiderati sono elencati nell'informazione destinata ai pazienti (foglietto illustrativo) e nell'informazione professionale.

Motivazione della decisione di omologazione

Attualmente in Svizzera non sono omologate terapie sistemiche⁵ per pazienti con NF1. Sussiste quindi un elevato fabbisogno medico insoddisfatto, in particolare considerando i notevoli disturbi.

Lo studio SPRINT ha mostrato tassi significativi di ORR. Tuttavia, i dati sulla sopravvivenza libera da progressione (PFS⁶) non sono ancora significativi, quindi non è possibile valutare se l'ORR porti a una PFS prolungata. Inoltre, mancano ancora dati sulla sicurezza a lungo termine. Attualmente è anche in fase di studio un altro modo di somministrazione (granulato) che è più adatto alle/ai bambine/i più piccole/i. L'attuale formulazione di una capsula può essere problema-

tica soprattutto per le/i bambine/i di età inferiore ai 6 anni che non possono ingerire la capsula intera.

Il medicamento Koselugo ha ottenuto pertanto un'omologazione temporanea in Svizzera (art. 9a LATer) perché al momento dell'omologazione non erano ancora disponibili o conclusi tutti gli studi clinici. L'omologazione temporanea è necessariamente vincolata alla presentazione tempestiva dei dati richiesti da Swissmedic. Una volta soddisfatte le condizioni per l'omologazione, l'omologazione temporanea potrà essere convertita in un'omologazione ordinaria se la valutazione rischi-benefici dei risultati è positiva.

Maggiori informazioni sul medicamento

Informazione per gli operatori sanitari: [Informazione professionale di Koselugo®](#)

Informazione destinata alle/ai pazienti (foglietto illustrativo): [Informazione destinata ai pazienti di Koselugo®](#)

Per altre domande, rivolgersi alle/ai professioniste della salute.

⁵ Terapia sistemica: a differenza della terapia locale (trattamento della malattia sul posto), la terapia sistemica include il trattamento di tutto il corpo per combattere una malattia.

⁶ PFS: sopravvivenza libera da progressione (PFS, progression-free survival): periodo compreso tra l'inizio di un trattamento o di uno studio clinico e l'inizio della progressione della malattia o il decesso della paziente o del paziente.

Lo stato di questa informazione corrisponde a quello dello SwissPAR. Le nuove conoscenze acquisite sul medicamento omologato non sono incluse nel Public Summary SwissPAR.

I medicinali omologati in Svizzera sono monitorati da Swissmedic. In caso di nuovi effetti indesiderati riscontrati o di altri segnali rilevanti per la sicurezza, Swissmedic adotterà le misure necessarie. Swissmedic si occuperà di registrare e pubblicare qualsiasi nuova conoscenza acquisita concernente aspetti che potrebbero compromettere la qualità, l'effetto o la sicurezza di questo medicamento. Se necessario, l'informazione sul medicamento sarà modificata.