



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Koselugo

Estensione dell'indicazione per i neurofibromi plessiformi negli adulti

Autore: Gloria Ravegnini

Revisore: Lucia Gozzo

Ottobre 2025

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha espresso un parere positivo, raccomandando una modifica ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Koselugo (selumetinib), prevendendone l'uso per il trattamento dei neurofibromi plessiformi negli adulti con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1)¹.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Koselugo (selumetinib) è un inibitore della chinasi che blocca gli enzimi MEK1 e MEK2, coinvolti nella stimolazione della crescita delle cellule. Questa inibizione può bloccare la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali in cui la via metabolica di MEK è attivata.

È già indicato in monoterapia per il trattamento del neurofibroma plessiforme (NP) inoperabile, sintomatico in pazienti pediatrici con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) a partire dai 3 anni di età.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La NF1 è una condizione genetica rara e progressiva causata da una mutazione spontanea o ereditaria nel gene *NF1*. La NF1 è associata a una varietà di sintomi, tra cui la comparsa di neurofibromi cutanei e, in circa il 50% dei pazienti, lo sviluppo di neurofibromi plessiformi (NP), tumori che possono svilupparsi sulle guaine nervose. Gli NP possono causare problemi clinici come disfunzione motoria, dolore, alterazione delle vie aeree, disfunzione visiva, disfunzione della vescica o dell'intestino.

La NF1 è caratterizzata da iperattivazione di MEK1 e MEK2, che provoca la crescita incontrollata delle cellule tumorali dei NP. Pertanto, bloccando questi enzimi, è possibile rallentare la crescita.

I trattamenti disponibili per NF1 mirano a gestire le singole manifestazioni, non a curare la malattia, con approcci che includono chirurgia per neurofibromi o malformazioni, e terapie di supporto per disturbi dell'apprendimento o deficit neurologici^{2,3,4}. L'unico farmaco al momento disponibile negli adulti per il trattamento dei NP è l'imatinib ai sensi della L.648/96⁵.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

La raccomandazione di EMA si basa sui risultati dello studio multicentrico KOMET, uno studio di Fase III multicentrico internazionale randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, progettato per valutare l'efficacia e la sicurezza di Koselugo negli adulti affetti da NF1 affetti da NP sintomatico e inoperabile. Lo studio ha arruolato 145 adulti provenienti da 13 paesi del Nord America, Sud America, Europa, Asia e Australia, randomizzati 1:1 a ricevere Koselugo o placebo per 12 cicli di 28 giorni. I partecipanti dovevano avere una diagnosi di NF1, almeno un NP sintomatico e inoperabile misurabile mediante analisi volumetrica della risonanza magnetica, un punteggio del dolore cronico documentato durante lo screening, un'adeguata funzionalità degli organi e del midollo e un uso stabile di farmaci antidolorifici al momento dell'arruolamento⁶.

L'*endpoint* primario è stato il tasso di risposta obiettiva (ORR) confermato entro il ciclo 16. L'ORR è stata definita come la percentuale di pazienti con risposta completa confermata (scomparsa dei NP) o risposta parziale (riduzione di almeno il 20% del volume del tumore). Gli *endpoint* secondari includono il miglioramento del dolore correlato al NP e la qualità della vita correlata alla salute (*health-related quality of life*, HRQoL) al ciclo 12.

Dopo 12 cicli, i pazienti trattati con placebo sono passati a Koselugo e i pazienti trattati con Koselugo sono rimasti in trattamento per altri 12 cicli.

Lo studio ha raggiunto l'*endpoint* primario, dimostrando l'efficacia di selumetinib nel ridurre il volume dei NP negli adulti, con un ORR (entro il ciclo 16) del 20% (14 su 71 partecipanti) nel gruppo selumetinib e del 5% (4 su 74 partecipanti) nel gruppo placebo (p=0,011).

Inoltre, il tempo mediano per raggiungere la prima risposta obiettiva è stato di soli 3,7 mesi.

I partecipanti che hanno mostrato una risposta al trattamento hanno registrato una riduzione media del volume del NP target del 36,6% rispetto al basale al ciclo 16, un risultato clinicamente significativo e rilevante per la durata del trattamento di 16 cicli.

Oltre alla riduzione del volume tumorale, lo studio ha documentato miglioramenti significativi anche nella gestione del dolore.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, i risultati del trial KOMET sono in linea con quanto noto per selumetinib. Il 100% dei partecipanti nel gruppo selumetinib e il 92% di quelli nel gruppo placebo ha riportato almeno un evento avverso, ma la maggior parte degli eventi avversi è stata di grado 1 o 2.

Bibliografia

1. [EMA. Koselugo - opinion on variation to marketing authorization](#)
2. Chen, AP, et al. KOMET: a phase 3, multicentre, international, randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of selumetinib in adults with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas. The Lancet. 2025;405(10496):2217-2230.
3. Tamura R. Current understanding of neurofibromatosis type 1, 2, and schwannomatosis. Int J Mol Sci. 2021;22(11):5850.
4. Hirbe AC, et al. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol. 2014;13:834-843.
5. AIFA. DETERMINA 30 ottobre 2014. Inserimento del medicinale per uso umano «Imatinib mesilato» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento dei neurofibromi plessiformi inoperabili in pazienti affetti da neurofibromatosi di tipo 1 (NF1). GU n.266 del 15-11-2014
6. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety of selumetinib in adults with NF1 who have symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (KOMET). NCT Identifier: NCT04924608. Available here. Accessed September 2025.