

## COMUNICATO STAMPA

### **NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 1 E NEUROFIBROMI PLESSIFORMI: SELUMETINIB APPROVATO IN EUROPA PER I PAZIENTI PEDIATRICI**

***Primo farmaco approvato per trattare i neurofibromi plessiformi correlati alla neurofibromatosi di tipo 1, una rara e debilitante condizione genetica***

***Lo studio SPRINT ha dimostrato che selumetinib è in grado di ridurre il volume dei neurofibromi plessiformi, riducendo il dolore ad essi associato e migliorando la qualità della vita***

29 giugno 2021 - Selumetinib ha ottenuto l'approvazione dell'Agenzia Europea dei Medicinali per il trattamento dei neurofibromi plessiformi (PN) sintomatici e inoperabili in pazienti pediatrici con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) dai tre anni in su.

La NF1 è una condizione genetica debilitante che colpisce 1 persona su 3.000 in tutto il mondo. Nel 30-50% dei casi di NF1, possono svilupparsi dei tumori dalle guaine nervose dei nervi periferici (neurofibromi plessiformi) che possono causare problemi clinici come deformazioni, compromissione motoria, dolore, compromissione delle vie aeree, problemi visivi e disfunzioni vescicali o intestinali.

L'approvazione della Commissione Europea si è basata sui risultati positivi dello studio di fase II SPRINT Stratum 1 sponsorizzato dal National Cancer Institute of Health (NCI) Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Questo studio ha dimostrato che selumetinib diminuisce le dimensioni dei neurofibromi plessiformi inoperabili, riducendo il dolore e migliorando la qualità della vita. Questa è la prima approvazione di un farmaco per i neurofibromi plessiformi correlati alla neurofibromatosi di tipo 1 nell'Unione Europea e segue la raccomandazione dell'aprile 2021 del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali. I dati di sicurezza ed efficacia dello studio di fase II SPRINT con un follow-up più lungo saranno forniti come una delle condizioni per ottenere l'approvazione incondizionata.

La **dott.ssa Veronica Saletti dell'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano** ha dichiarato: *“L'unica opzione di trattamento disponibile ad oggi in Italia per i pazienti pediatrici con neurofibromi plessiformi correlati alla neurofibromatosi di tipo 1 è rappresentata dalla chirurgia, dove percorribile. L'approvazione EMA di selumetinib si basa sui risultati dello studio SPRINT dove la molecola ha dimostrato di poter ridurre il volume dei neurofibromi plessiformi inoperabili, con un beneficio in termini di qualità di vita dei pazienti affetti da questa patologia. Auspichiamo che tutti i pazienti pediatrici affetti da neurofibromatosi di tipo 1 con neurofibromi plessiformi sintomatici ed inoperabili possano avere accesso e quindi beneficiare di questo trattamento quanto prima anche in Italia”.*

**Federica Chiara, presidente dell'Associazione LINFA, acronimo di Lottiamo insieme contro le neurofibromatosi**, ha aggiunto: *“In Italia 20.000 persone convivono con una diagnosi di neurofibromatosi. L'approvazione europea della prima terapia farmacologica per il trattamento dei neurofibromi plessiformi correlati alla neurofibromatosi di tipo 1 dà grande speranza ai pazienti che ne sono affetti ed alle loro famiglie. Le Associazioni di Pazienti faranno il possibile per supportare ogni giorno le persone affette dalle neurofibromatosi con una corretta informazione sia sulla loro patologia che sui centri di eccellenza dedicati al trattamento di questa grave e invalidante condizione.”*

Nello studio di fase II SPRINT Stratum 1 selumetinib ha dimostrato un tasso di risposta obiettiva (ORR) del 66% (33 pazienti su 50, risposta parziale confermata) in pazienti pediatrici con neurofibromi plessiformi quando trattati con selumetinib in monoterapia orale due volte al giorno. L'ORR è definito come la percentuale di pazienti con risposta completa (scomparsa dei PN) o parziale confermata (riduzione del volume del tumore di almeno il 20%). I risultati sono stati pubblicati su *The New England Journal of Medicine*.

Selumetinib è approvato negli Stati Uniti e in diversi altri paesi per il trattamento di pazienti pediatrici con NF1 sintomatica e inoperabile e attualmente al vaglio di ulteriori Agenzie Regolatorie. Per quest'anno è stato pianificato l'avvio di studi clinici per la valutazione di selumetinib in pazienti con PN correlati alla NF-1 in età adulta e con una formulazione alternativa appropriata per il bambino molto piccolo.

## **NF1**

La NF-1 è causata da una mutazione spontanea o ereditata nel gene NF1 ed è associata a molti sintomi, tra cui tumefazioni morbide che non causano particolari problemi sulla e sotto la pelle (neurofibromi cutanei) e pigmentazione della pelle (le cosiddette macchie "café au lait"). Nel 30-50% delle persone, possono svilupparsi dei tumori dalle guaine nervose dei nervi periferici. Questi PN possono causare problemi clinici come dolore, compromissione motoria, compromissione delle vie aeree, disfunzioni vescicali e intestinali e deformazioni, oltre ad avere il potenziale di trasformarsi in tumori maligni delle guaine dei nervi periferici. I PN iniziano a svilupparsi durante la prima infanzia, con vari gradi di severità, e possono ridurre la speranza di vita da 8 a 15 anni.

## **SPRINT**

Lo studio SPRINT Stratum 1 di fase I/II è stato ideato per valutare il tasso di risposta obiettiva e l'impatto sulla valutazione di qualità di vita riportati dai pazienti e sugli aspetti funzionali nei pazienti pediatrici con PN inoperabili legati alla NF1 trattati con selumetinib in monoterapia. Questo studio sponsorizzato dal CTEP dell'NCI è stato condotto nell'ambito di un accordo di ricerca e sviluppo cooperativo tra l'NCI e AstraZeneca con un ulteriore sostegno del Neurofibromatosis Therapeutic Acceleration Program (NTAP).

## **Selumetinib**

Selumetinib è un inibitore delle chinasi della proteina chinasi attivata dal mitogeno 1 e 2 (MEK1/2). MEK1/2 sono proteine che regolano a monte la via della chinasi legata al segnale extracellulare (ERK). Sia MEK che ERK sono componenti critici della via RAF-MEK-ERK regolata da RAS, che è spesso attivata in diversi tipi di cancro.

Selumetinib ha ricevuto la US FDA Breakthrough Therapy Designation ad aprile 2019, la Rare Pediatric Disease Designation a dicembre 2019 e la US Orphan Drug Designation a febbraio 2018. Ulteriori designazioni di farmaco orfano sono state concesse nell'UE, in Giappone, Russia, Svizzera, Corea del Sud, Taiwan e Australia.

**Per maggiori informazioni:**

**Astrazeneca Italia**

Ilaria Piuzzi M: +39 340 9420016 - [ilaria.piuzzi@astrazeneca.com](mailto:ilaria.piuzzi@astrazeneca.com)

### **Bibliografia**

1. Cancer.Net. Neurofibromatosis Type 1. Available at: <https://www.cancer.net/cancer-types/neurofibromatosis-type-1>. Accessed June 2021.
2. National Human Genome Research Institute. About Neurofibromatosis. Available at: <https://www.genome.gov/Genetic-Disorders/Neurofibromatosis>. Accessed June 2021.
3. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014;13:834-43. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8.
4. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med*. 2016;375:2550-2560. doi: 10.1056/NEJMoa1605943.
5. Mayo Clinic. Neurofibromatosis. Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/neurofibromatosis/symptoms-causes/syc-20350490>. Accessed June 2021.
6. NHS. Neurofibromatosis Type 1, Symptoms. Available at <https://www.nhs.uk/conditions/neurofibromatosis-type-1/symptoms>. Accessed June 2021.
7. Gross AM, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020 Apr 9;382(15):1430-1442. doi: 10.1056/NEJMoa1912735.
8. European Medicines Agency. *Koselugo* summary of product characteristics. Accessed June 2021.
9. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med*. 2010;12(1):1-11. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181bf15e3. PMID: 20027112.
10. Ghalayani P, Saberi Z, Sardari, F. Neurofibromatosis Type I (von Recklinghausen's Disease): A Family Case Report and Literature Review. *Dent Res J*. 2012;9(4):483-488.
11. Evans DGR, Ingham SL. Reduced Life Expectancy Seen in Hereditary Diseases Which Predispose to Early-Onset Tumors. *Appl Clin Genet*. 2013;6:53-61.
12. NIH National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Neurofibromatosis Fact Sheet. Available at: <https://www.ninds.nih.gov/disorders/patient-caregiver-education/fact-sheets/neurofibromatosis-fact-sheet>. Accessed June 2021.
13. *Koselugo* (selumetinib) [prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2020.