



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Koselugo

Estensione dell'indicazione per il trattamento di pazienti di età compresa tra 1 anno e meno di 7 anni e per pazienti più anziani con difficoltà di deglutizione

Autore: Valerio Liguori

Revisore: Ambra Grolla

Dicembre 2025

Il 13 novembre 2025, il CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) ha espresso parere favorevole circa la modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Koselugo (selumetinib), approvando una formulazione in granuli per il trattamento dei neurofibromi plessiformi (PN) sintomatici e inoperabili nei pazienti con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) di età compresa tra 1 anno e meno di 7 e nei pazienti più anziani con difficoltà di deglutizione.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Selumetinib è un inibitore specifico delle chinasi MEK 1 e MEK 2, due proteine coinvolte nella via di segnalazione cellulare RAF-MEK-ERK che stimola la crescita delle cellule. Nella neurofibromatosi di tipo 1 (NF1), MEK1 e MEK2 risultano eccessivamente attivi e favoriscono una proliferazione tumorale incontrollata. Inibendo questi enzimi, Koselugo aiuta a ridurre la crescita delle cellule tumorali e a limitarne la sopravvivenza quando la via RAF-MEK-ERK è attivata [1,2]. Koselugo era già approvato in monoterapia per il trattamento del neurofibroma plessiforme (PN) inoperabile, sintomatico in pazienti pediatrici con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) a partire dai 3 anni di età e ha ottenuto a settembre un parere positivo per l'estensione nei pazienti adulti.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La neurofibromatosi di tipo 1 (NF1, nota anche come malattia di von Recklinghausen) può presentare manifestazioni neurologiche, cutanee e, in alcuni casi, ortopediche o a carico dei tessuti molli. Il gene responsabile, *NF1*, è localizzato sulla regione 17q11.2 e produce la proteina neurofibromina. Pur trattandosi di una patologia autosomica dominante, tra il 20% e il 50% dei casi deriva da nuove mutazioni nelle cellule germinali. La maggior parte delle persone affette da NF1 non mostra sintomi significativi, mentre alcune sviluppano problemi neurologici o anomalie scheletriche. Oltre il 90% dei pazienti presenta lesioni cutanee tipiche già alla nascita o entro il primo anno di vita. Le manifestazioni cutanee includono macchie caffelatte e lentiggini, solitamente localizzate sul tronco, nella regione pelvica e nelle pieghe dei gomiti e delle ginocchia.

I neurofibromi cutanei, che si sviluppano lungo i piccoli nervi periferici, sono frequenti. Questi tumori della pelle compaiono solitamente nella tarda infanzia e possono differire molto per dimensioni, forma e numero. Si presentano con un colore simile a quello della pelle, oppure con sfumature rosa o marrone chiaro, e di norma non provocano sintomi. I neurofibromi plessiformi possono formarsi e tendono a raggiungere grandi dimensioni, determinando un ispessimento irregolare dei tessuti e talvolta deformità marcate, capaci di comprimere nervi. Le manifestazioni neurologiche dipendono dalla sede e dalla quantità dei neurofibromi.

Ad oggi, il trattamento della neurofibromatosi varia in base alle manifestazioni cliniche. In particolare, nei pazienti con NF1 che presentano neurofibromi sintomatici, si può ricorrere a interventi chirurgici oppure alla rimozione tramite laser. Per le manifestazioni caratterizzate da tumori maligni il trattamento consiste soprattutto nella chemioterapia, invece, per gli schwannomi vestibolari, si considerano la chirurgia e, in casi specifici, la terapia a base di bevacizumab. Infine, nella schwannomatosi non associata a NF2, l'approccio principale consiste nel controllo del dolore [3].

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

La nuova formulazione è stata valutata nello studio di fase 1/2 SPRINKLE, studio di *dose-finding*, a braccio singolo, multicentrico, condotto su 36 pazienti di età ≥ 1 e < 7 anni con diagnosi di PN sintomatici, inoperabili da NF1 [4,5]. I pazienti arruolati hanno ricevuto 25 cicli al dosaggio di 25 mg/m² due volte al giorno fino a progressione o tossicità inaccettabile. Obiettivo dello studio era

quello di valutare la farmacocinetica, la sicurezza e la tollerabilità della formulazione in granuli di selumetinib. La durata media del trattamento è stata di 11 mesi (*range* 3-25) e le reazioni avverse più frequenti sono state febbre, secchezza cutanea e paronichia; reazioni avverse gravi sono comparse nel 6% dei pazienti trattati, in particolare febbre, gastroenterite e infezione delle alte vie respiratorie. Il 31% ha interrotto il trattamento a causa di reazioni avverse, come febbre, vomito e diarrea. In generale, il profilo di sicurezza era in linea con quello osservato per la formulazione in capsule.

Inoltre, uno studio di fase I, randomizzato, in aperto, con disegno *crossover*, è stato condotto su 24 volontari sani, di età media pari a 33 anni (*range* 23-44), di sesso maschile [6]. I risultati di questo studio hanno mostrato una farmacocinetica simile tra la formulazione in granuli e la formulazione in capsule, con un'incidenza di eventi avversi bassa (n=6 in entrambi i gruppi, per lo più lievi).

Bibliografia

1. [Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto](#)
2. [Agenzia Europea dei Medicinali](#)
3. [Manuale MSD](#)
4. [NCT05309668. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged \$\geq 1\$ to \$< 7\$ Years With NF1-related Symptomatic, Inoperable PN \(SPRINKLE\)](#)
5. [FDA. Koselugo. Highlights of prescribing information](#)
6. Cohen-Rabbie S et al. A Phase I, Open-label, Randomized, Crossover Study of the Relative Bioavailability of Capsule and Granule Formulations of Selumetinib. Clin Ther. 2022 Apr;44(4):565-576. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.02.009