

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-183/V1/16102023

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de selumetinib (Koselugo®) en Neurofibroma Plexiforme Inoperable en pacientes entre 3 y 18 años con Neurofibromatosis tipo 1

Fecha de publicación: 16 de octubre de 2023

## Índice

Introducción.....	1
Selumetinib (Koselugo®).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia.....	4
SPRINT Fase 1.....	4
SPRINT fase 2 (estrato 1).....	5
Seguridad.....	7
Valoración del beneficio clínico.....	8
Discusión.....	8
Conclusión.....	10
Grupo de expertos.....	11
Anexo.....	12
Referencias.....	14

## Introducción

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones germinales en el gen supresor tumoral NF1.

La estimación de prevalencia de NF1 en estudios que incluyeron pacientes adultos y pediátricos es de entre 20 por 100.000 y 24 por 100.000 personas, mientras que los estudios centrados solo en poblaciones pediátricas o adolescentes encontraron estimaciones de prevalencia que van desde 18 por 100.000 a 34 por 100.000 personas (1,2,3,4,5,6,7).

El 50% de los casos son mutaciones de novo. Presenta una penetrancia cercana al 100% en la edad adulta. El gen NF1 se sitúa en el cromosoma 17q11.2 y sintetiza una proteína denominada neurofibromina.

La neurofibromina es una proteína activadora de guanosina 5' trifosfato (GTP) que promueve la conversión de RasGTP activo a guanosina 5'-difosfato de RAS inactivo, por lo que funciona como un regulador negativo del protooncogén RAS, que es una molécula de señalización clave en el control del crecimiento celular (8). La neurofibromina, por tanto, inhibe la vía enzimática de RAS/MAPK implicada en crecimiento, proliferación, diferenciación y apoptosis celular. En pacientes



con NF1, esta vía está anormalmente activada por lo que tienen mayor riesgo de desarrollar tumores del sistema nervioso central y periférico.

El espectro clínico de la NF1 es múltiple, incluyendo el desarrollo de efélides, manchas café con leche, nódulos de Lisch (hamartomas del iris), y patología osteoarticular (displasias óseas o pseudoartrosis). Los tumores que desarrollan con más frecuencia son los gliomas de vía óptica (se presentan en el 15% de los pacientes con NF1) y los neurofibromas de tipo plexiforme. Otros tumores menos frecuentes, que suelen ocurrir en la edad adulta, incluyen glioma de alto grado, cáncer de mama, leucemia, feocromocitoma y tumores del estroma gastrointestinal. También incluye alteraciones neurológicas como autismo, déficit de atención e hiperactividad, retraso en la adquisición del lenguaje o epilepsia.

El neurofibroma plexiforme (NP) es uno de los tumores que aparecen con más frecuencia en pacientes con NF1. La localización de los NP puede ser superficial (cutánea y subcutánea) o profunda (visceral, espinal, orbitario, entre otros). Los NP son tumores de naturaleza benigna, aunque producen con frecuencia problemas de salud en los pacientes:

- Transformación maligna en Tumores Malignos de la Vaina del Nervio Periférico (MPNST en inglés). El riesgo a lo largo de toda la vida de desarrollar un MPNST se estima entre un 8-16% (9,10,11). El MPNST tiene mal pronóstico con una supervivencia global menor del 40% a los 5 años del diagnóstico a pesar de tratamiento con quimioterapia, cirugía y radioterapia. Se ha estimado una incidencia del 4,6% en pacientes con NF1 en comparación con el 0,001% en la población en general (12).
- Inclusión o compresión de estructuras anatómicas adyacentes en su crecimiento con la aparición de:
  - Dolor
  - Compromiso de vía aérea
  - Disfunción neurológica
  - Disfunción motora
  - Alteraciones visuales
  - Alteraciones estéticas

### Historia natural del NP

Son tumores que aparecen de forma temprana; un 40% de los pacientes con NF1 desarrollan NP antes de los 17 años. En la mayoría de los casos, la velocidad de crecimiento del NP es mayor en estadios iniciales y posteriormente se enlentece con su crecimiento. En general, crecen más rápidamente durante la primera década de la vida. Según la literatura, se han reportado diversas velocidades de crecimiento anual (entre el 2,8 y el 15,9% al año). Aunque se ha descrito la reducción de volumen de algunos casos, nunca ha sido una reducción anual mayor del 20%. Una de las series detalladas más grandes (13) reportó una relación entre una mayor velocidad de crecimiento del NP y la aparición de dolor. Para síntomas distintos del dolor, no hay una correlación tan clara con los cambios de tamaño.

### Tratamiento actual del NP

Actualmente, los únicos tratamientos disponibles son el tratamiento sintomático, principalmente manejo del dolor y la resección quirúrgica. En la mayoría de los pacientes no es posible una resección quirúrgica por las secuelas funcionales secundarias, dado el crecimiento en relación íntima con estructuras anatómicas. En ocasiones, las resecciones incompletas tienen riesgo de empeoramiento sintomático o cambio en el ritmo del crecimiento del NP.

En general, el objetivo principal del tratamiento es la mejoría del dolor y de las alteraciones funcionales causadas por el NP. De este modo, la colaboración internacional Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REINS) recomienda el uso de mediciones determinadas por el paciente (en inglés patient-reported outcomes/PRO) para evaluar el dolor y la limitación funcional dentro de ensayos clínicos: la escala NRS-11 para la autoevaluación del

dolor (en pacientes mayores de 8 años), el instrumento PII para autoevaluar la interferencia del dolor en diferentes actividades (para paciente entre 6-18 años) y el instrumento PROMIS para autoevaluar movilidad y funcionalidad de miembros superiores (para pacientes de 5 a 17 años).

En el campo de las terapias frente a dianas moleculares dirigidas para el NP, se han investigado diversos fármacos con ensayos clínicos en fase precoz:

- Tipifarnib (inhibidor de farnesil-transferasa) fue el único ensayo aleatorizado doble ciego frente a placebo (n=62, edad 3-25 años), y sus resultados no obtuvieron un cambio en el tiempo hasta la progresión del NP (14).
- Imatinib (inhibidor multi-tirosina kinasa). El ensayo fase 2 incluyó 36 pacientes niños, adolescentes y jóvenes adultos (edad mediana 12 años), de los que 6 (17%) demostraron respuestas objetivas y un 26% de los pacientes tuvieron una reducción  $\geq 20\%$  en el volumen tumoral (15).
- Cabozantinib (inhibidor multi-tirosina kinasa). El ensayo fase 2 incluyó 23 pacientes  $\geq 16$  años. De 19 pacientes evaluables, 8 (42%) tuvieron una respuesta parcial y 11 presentaron una enfermedad estable. La mediana de reducción del volumen tumoral fue del 15,7%. El dolor disminuyó en todos los pacientes que presentaron una respuesta parcial (16).
- Mirdametinib (inhibidor de MEK). El ensayo fase 2 se realizó en adolescentes  $\geq 16$  años y adultos jóvenes con NP con crecimiento progresivo o con morbilidad significativa secundaria a NP. Ocho de 19 pacientes (42%) alcanzaron una respuesta parcial y 12 (53%) enfermedad estable. Se observaron descensos significativos en las escalas de dolor (17).
- Sirolimus (inhibidor de m-TOR). El ensayo fase 2 concluyó que sirolimus no causa reducción del volumen de los NP no progresivos y, por lo tanto, no debe considerarse como una opción de tratamiento (18).
- Actualmente, no hay ningún fármaco aprobado para el tratamiento sistémico del NP relacionado con la NFI. El área de mayor necesidad terapéutica no cubierta son los pacientes con NP inoperable que causa morbilidad.

## Selumetinib (Koselugo®)

El 22 de abril de 2021, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) adoptó una opinión positiva, recomendando la concesión de una autorización de comercialización condicional para el medicamento selumetinib, destinado al tratamiento de pacientes pediátricos de 3 años en adelante con neurofibromatosis de tipo 1 (NFI) que presenten neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables.

Se presenta en cápsulas duras de 10 y 25 mg. La dosis recomendada es de 25 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (SC) por vía oral, dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas). La dosis se individualiza en función de la superficie corporal (SC) (mg/m<sup>2</sup>) y se redondea a la dosis de 5 mg o 10 mg más próxima posible (hasta una dosis única máxima de 50 mg). Se pueden combinar diferentes presentaciones de cápsulas para alcanzar la dosis deseada.

El tratamiento con selumetinib debe continuar mientras se observe beneficio clínico o hasta la progresión de los NP o la aparición de toxicidad inaceptable. Los datos en pacientes mayores de 18 años son limitados, por lo que el tratamiento continuado hasta la edad adulta se debe basar en los beneficios y riesgos para el paciente individual según la evaluación del médico tratante.

## Farmacología

Selumetinib es un inhibidor selectivo de las proteínas quinasas activadas por mitógenos 1 y 2 (MEK1/2) de administración oral. Selumetinib bloquea la actividad de las MEK y la vía de RAF-MEK-ERK. Por tanto, la inhibición de las MEK puede bloquear la proliferación y supervivencia de las células tumorales en las que se activa la vía de RAF-MEK-ERK (19).

## Eficacia

Los datos de eficacia de selumetinib proceden de: estudios SPRINT fase 1 y el estrato 1 de SPRINT fase 2.

### SPRINT Fase 1

#### Diseño

El ensayo SPRINT fase 1 (NCT01362803) (20) incluyó pacientes de entre 3 y 18 años diagnosticados de NFI con NP irresecable quirúrgicamente con NP medible (definido como una lesión de al menos 3 cm en una dimensión) y con posibilidad de causar complicaciones substanciales, tales como (pero no limitado a) lesiones de cabeza y cuello que podrían comprometer las vías respiratorias o los grandes vasos, lesiones del plexo braquial o lumbar que podrían causar compresión nerviosa y pérdida de función, lesiones que podrían resultar en una deformidad mayor (p. ej., lesiones orbitarias) o problemas estéticos importantes, lesiones de la extremidad que provocan hipertrofia o pérdida de función de la extremidad y lesiones dolorosas. Además, los pacientes debían tener adecuado performance status (Lansky o Karnofsky  $\geq 70\%$ ), función hematológica, renal, hepática y cardíaca normales, tensión arterial normal, y periodos de lavado adecuados para tratamientos previos. Los pacientes no podían haber recibido tratamiento previo con inhibidores de MEK y debían ser capaces de poder deglutir cápsulas.

Los pacientes con progresión de la enfermedad al incorporarse en el ensayo (definida como un aumento del volumen tumoral de  $\geq 20\%$  en aproximadamente 1,5 años antes de la inscripción) podrían continuar el tratamiento sin limitación de duración si no habían tenido efectos tóxicos inaceptables ni progresión documentada durante el ensayo. Los pacientes que no tenían una progresión de la enfermedad documentada al ingresar al ensayo podían continuar el tratamiento durante un máximo de 2 años, a menos que se observara una respuesta parcial, en cuyo caso el tratamiento podría continuar más allá de los 2 años.

#### Objetivos y variables

El objetivo principal fue estudiar la farmacocinética para establecer la dosis pediátrica de selumetinib. Los objetivos secundarios fueron: 1. Determinar el efecto sobre la tasa de crecimiento del NP mediante análisis de resonancia magnética volumétrica automatizada. 2. Estudiar la farmacodinámica de selumetinib. 3. Medir la adherencia a la dosificación en esta población de pacientes. 4. Describir y definir las toxicidades en pacientes pediátricos en administración continua.

Los eventos adversos se clasificaron de acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer (NCI).

La respuesta parcial se definió como una disminución del volumen tumoral desde el inicio de al menos un 20% durante un mínimo de 4 semanas. La progresión de la enfermedad se definió como un aumento del volumen tumoral desde el inicio de al menos 20%. La enfermedad estable se definió como un cambio en el volumen tumoral desde el inicio menor del 20%.

#### Resultados

En la fase 1 del EC SPRINT se incluyeron 24 pacientes con una mediana de edad 10,9 años (3-18,5 años), 12 pacientes con 20 mg/m<sup>2</sup>/12h, 6 pacientes con 25 mg/m<sup>2</sup>/12h y 6 pacientes con 30 mg/m<sup>2</sup>/12h en ciclos de 28 días. El 79% de los pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo para el NP incluyendo interferón, sirolimus o imatinib, entre otros, y 11 pacientes había recibido cirugía previa. Tras encontrar 2/6 toxicidades limitantes de dosis en el nivel más alto (elevación de creatin-kinasa), y considerando la experiencia del ensayo en glioma de bajo grado pediátrico (21), se concluyó que la dosis recomendada para la fase 2 (RP2D) era de 25 mg/m<sup>2</sup>/12 h en ciclos de 28 días, al ser la máxima dosis tolerada.

Respecto a eficacia, 16 de los 24 cumplieron los criterios de respuesta parcial confirmada: 66,7% [IC95% 44,7-84,4]], incluidos 8 de 12 pacientes en el grupo de 20 mg, 5 de 6 pacientes en el grupo de 25 mg y 3 de 6 pacientes en el grupo

de 30 mg. La respuesta máxima se alcanzó después de una mediana de 20 ciclos (rango, 5 - 42). Se observaron respuestas parciales a selumetinib en 5 de 9 pacientes (56%) que habían documentado enfermedad progresiva al inicio del estudio, en 4 de 6 pacientes (67%) que tenían tumores en crecimiento, pero no cumplían los criterios de progresión de la enfermedad, en 2 de 2 pacientes que tenían tumores estables, y en 6 de 7 pacientes (86%) que no tenían datos volumétricos previos disponibles. Todas las respuestas fueron parciales, ninguna completa. Las respuestas parciales fueron duraderas, ya que se mantuvieron durante una mediana de 23 ciclos (rango, 6 a 42), y 15 de los 17 pacientes con respuesta parcial mantenían respuesta hasta la fecha. Ningún paciente ha tenido progresión de la enfermedad como mejor respuesta.

La reducción del volumen NP respecto al basal se evaluó en 23 pacientes. Todos los pacientes tuvieron una reducción del NP, con una mediana de mejor reducción del volumen del 31,7% (rango 5,7 a 46,5).

No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta, pues solo uno de los 16 respondedores progresó con un seguimiento mínimo de 16 meses (rango 18-65 ciclos). A los 24 meses, 14 respondedores (82,4%) continuaban manteniendo su respuesta. El tiempo para respuesta mediano fue de 7,5 ciclos (IC95% 5-10).

## SPRINT fase 2 (estrato 1)

### Diseño

El ensayo SPRINT fase 2 (NCT01362803) (22) constó de dos estratos: el estrato 1 está formado por pacientes pediátricos (2-18 años) con NF1 y neurofibromas plexiformes inoperables con morbilidad relacionada con el NP al inicio del ensayo, de forma similar al ensayo fase 1. Este ensayo reclutó 50 pacientes y su variable principal fue la tasa de respuesta. El estrato 2 incluyó pacientes con NP inoperable sin morbilidad y no se ha reportado información todavía.

En el estrato 1 se incluyeron pacientes de entre 2 y 18 años con una superficie corporal  $\geq 0,55$  m<sup>2</sup> y capaces de tragar cápsulas. Todos los pacientes habían sido diagnosticados de NF1 y NP inoperable, definido como NP que no se puede extirpar quirúrgicamente por completo sin riesgo de morbilidad sustancial debido a encapsulado o proximidad cercana a estructuras vitales, invasividad o alta vascularización del NP. El NP tenía que causar una morbilidad significativa, como (pero no limitada a) NP de cabeza y cuello que podría haber comprometido la vía aérea o los grandes vasos, NP paraespinal que pudo haber causado mielopatía, braquial o NP del plexo lumbar que podría haber causado compresión nerviosa y pérdida de función, NP que podría haber resultado en una deformidad mayor (p. ej., NP orbitaria) o desfiguraron significativa de la extremidad que podría haber causado hipertrofia o pérdida de función de las extremidades y NP doloroso. Los pacientes debían haber tenido al menos un NP medible, definido como un NP de al menos 3 cm medidos en una dimensión. Además, los pacientes debían tener un adecuado performance status (Lansky o Karnofsky  $\geq 70\%$ ), función hematológica, renal, hepática y cardíaca normales, tensión arterial normal, y periodos de lavado adecuados para tratamientos previos.

La dosis fue 25 mg/m<sup>2</sup> de SC cada 12 horas en ciclos de 28 días.

Los pacientes con enfermedad progresiva al inicio del ensayo (aumento  $\geq 20\%$  en el volumen del neurofibroma en  $\leq 15$  meses) podrían continuar indefinidamente siempre que no tuvieran progresión de la enfermedad durante el tratamiento. Los pacientes sin progresión de la enfermedad al ingresar al ensayo podían continuar el tratamiento durante un máximo de 2 años, a menos que se observara una respuesta parcial, en cuyo caso podría continuar hasta que se cumplieran los criterios para la interrupción del tratamiento del ensayo.

### Objetivos y variables

Para evaluar la variable principal del estudio, la tasa de respuesta objetiva, se requirió un tamaño muestral de 50 pacientes para detectar diferencias clínicamente significativas. Las imágenes de RMN se revisaron centralmente por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de forma no ciega y, posteriormente, se realizó una revisión independiente de las

RMN volumétricas. Al inicio del estudio, el médico tratante seleccionó el tumor clínicamente más relevante como la lesión diana y se utilizó para determinar la respuesta al tratamiento.

Se definió la respuesta completa como la desaparición de NP y la respuesta parcial como una disminución del volumen tumoral desde el inicio de al menos un 20%. Una respuesta parcial confirmada se definió como una respuesta parcial obtenida en dos visitas consecutivas separadas por al menos 3 meses. La progresión de la enfermedad se definió como un aumento del volumen tumoral desde el inicio de al menos un 20% o en el caso de los pacientes que tuvieron una respuesta parcial, un aumento del volumen tumoral de al menos un 20% desde la mejor respuesta. La enfermedad estable se definió como un cambio en el volumen tumoral desde el inicio de menos del 20% (22).

En el estudio se utilizaron las siguientes escalas validadas en edad pediátrica:

- La intensidad del dolor (11-point Numerical Rating Scale [NRS-11]) con un rango de puntuación de 0 (sin dolor) a 10 (el peor dolor imaginable).
- Interferencia del dolor en el funcionamiento diario (Pain Interference Index). El índice de interferencia del dolor varía de 0 a 6, y las mayores puntuaciones significan mayor interferencia del dolor.
- Calidad de vida pediátrica (Pediatric Quality of Life Inventory [PedsQL]) con una puntuación de 0 a 100; las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida relacionada con la salud.
- Calidad de vida relacionada con los cambios percibidos con el tratamiento (Global Impression of Change Scale), con puntuaciones de 1 (mejoró mejor tras el tratamiento) a 7 (empeoró mucho tras el tratamiento)

Para los pacientes con una complicación motora relacionada con un neurofibroma, los niños y los padres también completaron los formularios breves de movilidad y extremidad superior del sistema de información de medición de resultados informados por el paciente (PROMIS) para evaluar el funcionamiento físico. Las puntuaciones más altas indican un mejor funcionamiento físico.

Sobre la base de la ubicación del neurofibroma plexiforme diana y la presentación clínica, se asignó a cada paciente a una o más categorías de complicaciones relacionadas con el neurofibroma. La presencia o ausencia de desfiguración como complicación relacionada con el neurofibroma fue decisión subjetiva del equipo del ensayo.

## Resultados

Se reclutaron 50 pacientes, con una mediana de edad 10,2 (rango 3,5-17,4) años. El 78% de los pacientes habían recibido tratamientos previos y el 94% tenían al menos un síntoma relacionado con el NP basal. Respecto a la eficacia, los 50 pacientes se evaluaron, y hubo 0 respuestas completas, 33 respuestas parciales confirmadas, 4 sin confirmar, 11 enfermedad estable y 0 enfermedad progresiva. La tasa de respuesta objetiva global fue del 66% (IC95% 51,2-78,8). En una revisión por un comité central independiente, la tasa de respuesta objetiva global fue del 44% (ver tabla 1 del Anexo). Además, dicho comité estableció que la mediana de reducción del mejor dato observado en cada paciente en la reducción del volumen fue del 22,05%. La mayor parte de los respondedores mantuvieron la reducción del volumen tumoral en torno al 20% tras una mediana de 24 ciclos.

Respecto a la duración de la respuesta, tras 12 y 24 ciclos, el 87,9% y 27,3% de los pacientes mantenían la respuesta y solo dos de los respondedores (y uno de los pacientes con enfermedad estable) desarrollaron progresión.

De los 33 respondedores, la mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 8 ciclos (IC95% 4,0-8,0). Se recogieron datos de 29 pacientes sobre la intensidad del dolor tumoral. Después de 12 meses de tratamiento con selumetinib, se produjeron disminuciones sustanciales en la intensidad del dolor tumoral comunicado por los niños (cambio medio en la puntuación NRS -11 de -2,14 puntos; IC95% de -3,14 a -1,14). De los 19 pacientes con una puntuación inicial de la NRS-11 superior a 0, 14 (74%) tuvieron una disminución de al menos 2 puntos en la puntuación que se considera una mejora

clínicamente relevante. Además, se observaron mejoras en la interferencia del dolor en el funcionamiento diario (Pain Interference Index), tanto notificadas por los niños (38%), como por los padres (50%).

La puntuación media de la calidad de vida total en el PedsQL aumentó, lo que indica una mejoría, en las medidas informadas por los niños (cambio medio, 6,7 puntos; IC 95% de 0,1 a 13,3) y las medidas informadas por los padres (cambio medio, 13,0 puntos; IC95% de 8,1 a 17,8). Un total del 48% de los pacientes pediátricos y el 58% de los padres informaron aumentos clínicamente significativos en la puntuación para la calidad de vida, después de un año de tratamiento.

Las puntuaciones medias informadas por los niños y las informadas por los padres en la Global Impression of Change scale a un año indicaron que los "problemas relacionados con el tumor distintos del dolor" del niño "mejoraron mucho" en aproximadamente un 40% de los casos según los padres y en un 30% según los niños (puntuación media, 2 en niños y padres). Después de 12 ciclos, el 72% de los niños y el 86% de los padres informaron algún nivel de mejoría con respecto a los problemas relacionados con el tumor del niño. El máximo se alcanzó al cabo de 25 ciclos.

Un total de 10 pacientes (56%) tuvieron un aumento clínicamente significativo en la fuerza (mayor que el basado en la distribución MCID [Minimally Clinically Important Difference] de 4,6%). El rango de movimiento también aumentó con el tiempo, con un aumento de la mediana del 3,9% (IC 95% de 2,9 a 9,6), y 10 de 26 pacientes (38%) tuvieron un aumento clínicamente significativo.

Las puntuaciones informadas por los niños en la escala de movilidad PROMIS (20 niños) y la escala de extremidades superiores (19 niños) no cambiaron sustancialmente.

Ante la falta de comparador dentro de los ensayos con selumetinib, el CHMP utilizó un estudio de historia natural del National Cancer Institute (NCI) de USA, (NCI-08-C-0079, NCT00924196) que incluyó niños y jóvenes adultos menores de 35 años con mutaciones en NFI. Además, se utilizó como control histórico la rama de placebo del ensayo pediátrico de tipifarnib (NCT00021541), que incluyó niños y adultos jóvenes (3-25 años) con NP relacionado con NFI irreseccable y progresivo con potencial de causar morbilidad. Este ensayo reclutó 29 pacientes en la rama de placebo, utilizando el tiempo hasta la progresión como variable principal (ver tabla 2 del Anexo).

Se realizó una comparación con controles históricos utilizando estos dos sets de datos: el estudio de historia natural del NCI y la rama de placebo del tipifarnib.

En la comparación con el estudio de historia natural del NCI, la probabilidad de permanecer libre de progresión a los dos años fue mayor (94,7% [IC95% 80,6-99,7]) para selumetinib en comparación con el estudio de historia natural. A diferencia de los pacientes que recibieron selumetinib, 73 de 93 controles de la misma edad (78%) en el estudio de historia natural de NFI del NCI tuvieron un aumento de volumen del neurofibroma de al menos un 20% durante el mismo período de tiempo que este ensayo de tratamiento (3,2 años), con una mediana de supervivencia libre de progresión de 1,3 años (IC95% de 1,1 a 1,6) y una tasa de supervivencia libre de progresión del 15% a los 3 años. Ningún paciente en el estudio de historia natural tuvo una reducción del tumor de más del 20% durante este período de tiempo.

En la comparación con la rama placebo del ensayo de tipifarnib, la probabilidad de permanecer libre de progresión a los dos años fue mayor (88,9% [IC95% 62,4-97,2]) para selumetinib en la comparación histórica con la rama placebo de este estudio.

## Seguridad

Los datos de seguridad incluyen el estudio pivotal (SPRINT fase 2 estrato 1, n=50) y el SPRINT fase 1 (n=24), que forman el pool de seguridad pediátrico (n=74), con una duración de tratamiento mediana de 28 meses (rango <1 a 71) y 23% de pacientes con una exposición >48 meses.

Además, se utilizó un pool de datos de siete ensayos clínicos en adultos con selumetinib, incluyendo 347 pacientes.

En el pool de seguridad pediátrico, el 98,6% de los pacientes tuvieron al menos un efecto adverso. Los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales (vómitos, diarrea, náuseas, todos en >70% de los pacientes), elevación de CK, síntomas generales (fatiga, fiebre), dermatitis, hipoalbuminemia, estomatitis y cefalea (todos en >50% de los pacientes). Efectos adversos grado  $\geq 3$  de CTCAE ocurrieron en un 67,6% de los pacientes del pool de seguridad pediátrico. Los más frecuentes (en >10% de los pacientes) fueron infecciones en el 25,7% (principalmente paroniquia y gastroenteritis), gastrointestinales en el 27% (principalmente diarrea y vómitos) y alteraciones de laboratorio en el 24,3% (principalmente elevación de CK y ganancia de peso). Los efectos tóxicos que fueron más comunes en ciclos posteriores incluyeron mucositis, elevación de las aminotransferasas, disminución del recuento de neutrófilos y paroniquia. Un paciente desarrolló cataratas asintomáticas.

Además, se recogieron eventos adversos retinianos en el 16,2% de los pacientes del pool pediátrico de seguridad, ninguna de grado 3 o superior, siendo la más frecuente la visión borrosa en el 9,5% de los pacientes.

Se registraron eventos adversos cardíacos en el 35,1% de los pacientes, aunque solo en un caso (1,4%) fue grado 3 o superior. Principalmente se produjeron reducciones de la fracción de eyección (en el 23% de los pacientes). La mayoría de estos eventos fueron asintomáticos y con frecuencia, no fue necesaria la discontinuación de selumetinib.

Otros sets de datos, como el programa de acceso expandido (n=166 pacientes con NFI y NP inoperable), y ensayos iniciados por investigadores académicos (n=291 pacientes con otras patologías) reportaron un perfil de seguridad similar. La mayoría de las toxicidades fueron manejables con ajustes de dosis, y un 12% de pacientes requirieron la interrupción definitiva del tratamiento.

## Valoración del beneficio clínico

A pesar del diseño no comparativo de los ensayos realizados con selumetinib, existe un aparente beneficio en cuanto a reducción objetiva del volumen tumoral y un posible beneficio en variables relacionadas con síntomas y funcionalidad en los pacientes. La mejoría sintomática es considerada un resultado en salud altamente importante en esta población, aunque los datos no son concluyentes en todas las variables de control sintomático estudiadas y no ha sido el objetivo primario de los ensayos clínicos. Los resultados sobre mejoría sintomática (dolor, desfiguración, calidad de vida) muestran un beneficio clínicamente significativo limitado a algunas variables: el dolor mejoró en el 74% de los pacientes evaluables la interferencia del dolor en el funcionamiento diario en un 38% de los pacientes evaluables y la calidad de vida relacionada con la salud en el 48% de los pacientes evaluables. Además, algunas de estas variables solo pueden ser evaluadas en los subgrupos de pacientes que padecen dicho síntoma (p.ej. limitación funcional, alteraciones estéticas o dificultades de vía aérea), y los datos disponibles sobre la historia natural están menos establecidos. Para algunas variables como PII y PROMIS (interferencia del dolor y movilidad, respectivamente), la mejora sólo fue objetivada por los cuidadores/padres y no por los propios pacientes, lo que muestra una posible valoración subjetiva. Por tanto, los datos sobre beneficio clínico sintomático son limitados y deberán ser confirmados durante la experiencia poscomercialización o actualizaciones de los ensayos en marcha.

## Discusión

El NP relacionado con la NFI es una causa significativa de morbilidad en esta población de pacientes. El único tratamiento disponible es la cirugía pero, en una proporción importante de los pacientes, la cirugía no es factible por sus consecuencias en mortalidad.

Los estudios de historia natural muestran que, sin tratamiento, estos pacientes padecen una elevada carga de morbilidad (dolor, desfiguración, deformidades, alteraciones estéticas, compromiso de vía aérea, disfunción motora y neurológica o alteraciones visuales).

En la actualidad, no hay otros tratamientos sistémicos aprobados disponibles para el NP relacionado con NFI por lo que no hay una alternativa terapéutica viable para estos pacientes.

Solo se ha realizado un ensayo aleatorizado con un fármaco (tipifarnib) con resultados negativos. El resto de fármacos estudiados en esta patología solo disponen de ensayos fase 2 no comparativos que han tenido marcadas diferencias en la población elegible (en cuanto a edad y sintomatología) y han reportado tasas de respuesta objetiva y reducción del volumen tumoral variables, difíciles de comparar por su diseño de rama única. En varios estudios se ha asociado de manera consistente la disminución del volumen tumoral con medidas del impacto sintomático en pacientes y sus cuidadores (dolor o calidad de vida percibida por pacientes y padres).

Los estudios realizados con selumetinib en esta población también son de rama única, es decir, no hay datos sobre estudios aleatorizados frente a tratamiento estándar o placebo.

Las evidencias disponibles de la eficacia de selumetinib provienen principalmente del ensayo fase II SPRINT (estrato 1) con una muestra de 50 pacientes, todos menores de 18 años con NP relacionado con NFI sintomático e irrecesable. Los resultados muestran que selumetinib consigue una disminución del volumen del NP, en hasta dos tercios de los pacientes. Por otro lado, los estudios de historia natural muestran que los NP no presentan disminución del volumen tumoral de forma espontánea, por lo que este efecto en la reducción del volumen tumoral puede ser razonablemente atribuido a selumetinib, aunque el estudio no se ha comparado con un grupo placebo.

Existe consenso de expertos sobre que la reducción del volumen en el NP relacionado con NFI resulta en beneficio clínico sintomático, pero esto supone un bajo nivel de evidencia.

Los datos sobre mejoría sintomática en pacientes tratados con selumetinib (dolor, desfiguración, calidad de vida) muestran un posible beneficio en algunas variables analizadas, sin poder compararse con un grupo placebo y con una valoración subjetiva y limitada en muchos casos. La relevancia clínica fue establecida en la mejora de 2 puntos o más en la escala. La mejora observada se encuentra en el límite de la relevancia clínica. Los estudios de historia natural muestran que en neurofibromas inoperables sintomáticos, no hay mejoras en la sintomatología de manera espontánea, sino que todos los pacientes padecen empeoramiento o estabilización de los síntomas, aunque en estas situaciones son difíciles de comparar dado el efecto placebo, ausente en los estudios naturales. Los efectos adversos son frecuentes. Es especialmente relevante la incidencia de episodios cardíacos (35%), de los que la mayoría están relacionados con una disminución de la fracción de eyección (23%). También hay que resaltar las alteraciones de la retina (16%). Otros posibles efectos adversos tienen relación con problemas gastrointestinales (náusea, vómitos, diarrea, estomatitis), cutáneos (rash, piel seca, paroniquia, cambios en el cabello), alteraciones generales (astenia, pirexia, edema), alteraciones analíticas (elevación de CK, hipoalbuminemia, elevación de AST y ALT, elevación de creatinina, anemia), e hipertensión entre otros.

Los datos recogidos junto con las consultas a expertos sugieren que no hay preocupaciones concretas en cuanto a la seguridad a largo plazo pero, dado el corto seguimiento de los pacientes, es preciso implementar estudios posautorización especialmente focalizado en toxicidades en el desarrollo (crecimiento osteo-muscular y desarrollo neuro-cognitivo) y cardiotoxicidad.

La única formulación disponible son cápsulas que los pacientes pediátricos deben tragar, lo cual limita el uso de selumetinib en pacientes menores de 6 años, principalmente por riesgo de atragantamiento. Dado el gran tamaño de las cápsulas, es necesario desarrollar una formulación pediátrica para los pacientes más pequeños.

En los estudios pivotaes se realiza exclusivamente un seguimiento radiológico del tamaño de los NP con mayor repercusión clínica; es de suponer, que el selumetinib ejerce el mismo efecto de reducción de volumen sobre otros NP que presente el paciente y así reducir la posibilidad futura de que el NP produzca un compromiso clínico.



Existe incertidumbre en la duración del tratamiento, ya que en ambos ensayos, para los pacientes con enfermedad progresiva al inicio del ensayo, la duración del tratamiento podría ser hasta que tuviera progresión de la enfermedad mientras que para aquellos pacientes sin progresión de la enfermedad al inicio podían continuar el tratamiento durante un máximo de 2 años, a menos que se observara una respuesta parcial, en cuyo caso el tratamiento podría continuar hasta que se cumplieran los criterios para la interrupción. Será necesario incorporar los datos de tratamiento y seguimiento a largo plazo cuando sean publicados.

Las Agencias HAS y GB-A han publicado evaluaciones favorables, recomendando el uso de selumetinib en la indicación aprobada por la EMA (23,24). Según la web de NICE, se espera la publicación de una evaluación de selumetinib por NICE en mayo de 2022.

Selumetinib se está estudiando en otros ensayos en pacientes pediátricos no incluidos en el informe EPAR, como los ensayos fase 1 y 2 en gliomas de bajo grado del Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) (21,25,26).

## Conclusión

El NP inoperable relacionado con la NF1 es una enfermedad rara sin alternativas terapéuticas que, sin tratamiento, evoluciona en una gran proporción de casos causando múltiples complicaciones como dolor incapacitante, compromiso de vía aérea, disfunción motora y neurológica, alteraciones visuales, desfiguración, deformidades y alteraciones estéticas, incluso la evolución a tumor maligno de la vaina del nervio periférico.

En los estudios sin grupo control realizados con selumetinib en pacientes menores de 18 años con NP inoperables y sintomáticos, la tasa de respuesta objetiva global fue del 66% (IC95% 51,2-78,8), aunque el comité central independiente estableció esta cifra en un 44%. Además, dicho comité observó que la mediana del mejor dato observado en cada paciente en la reducción del volumen fue del 22,05%. La mayor parte de los respondedores mantuvieron esta eficacia durante una mediana de 24 ciclos. Algunos resultados también sugieren un posible beneficio clínico del tratamiento sobre síntomas clínicos específicos, como el dolor o la calidad de vida relacionada con la salud, aunque estos no son concluyentes, sobre todo para algunas variables como la incapacidad relacionada con el dolor y la pérdida de funcionalidad.

Los efectos adversos son frecuentes y la incidencia de episodios cardíacos (35%) [de grado 3 o superior en un 1% de los pacientes] es relevante. Un 23% de los pacientes experimentaron una disminución de la fracción de eyección. También hay que resaltar las alteraciones de la retina (16%). Otros posibles efectos adversos tienen relación con problemas gastrointestinales, cutáneos, alteraciones generales, alteraciones analíticas, e hipertensión entre otros. Un 12% de pacientes requiere interrumpir definitivamente el tratamiento. No existen datos robustos sobre el uso de selumetinib por encima de los tres años, ni datos sobre sus posibles efectos a largo plazo, que requerirán mayor seguimiento y estudios posautorización. Estos posibles efectos a largo plazo podrían ser particularmente relevantes en la esfera de órganos y sistemas en crecimiento en población pediátrica (sistema musculoesquelético, crecimiento, desarrollo puberal, desarrollo neurocognitivo, entre otros) y podrían alterar el balance beneficio-riesgo en un futuro.

La evidencia disponible sobre el uso de selumetinib en NF1 proviene de estudios sin grupo control y bajo tamaño muestral. Se observa una reducción del volumen tumoral parcial en torno al 66% de los pacientes. En la mayoría de los respondedores, esta respuesta parece mantenerse durante una mediana de 24 ciclos. La falta de alternativas terapéuticas a selumetinib y su beneficio en cuanto a reducción del volumen tumoral y a la mejora en algunas variables que evalúan sintomatología y calidad de vida hacen que este fármaco sea una opción terapéutica adecuada para pacientes entre 3 y 18 años con NP por NF1 inoperable sintomática. Dada la corta duración de los estudios sería conveniente establecer un seguimiento de su eficacia y seguridad para determinar la duración óptima del tratamiento. Los datos sobre beneficio clínico sintomático deberán ser confirmados durante la experiencia poscomercialización o actualizaciones de los ensayos en marcha.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Lucas Moreno Martín Retortillo.** Servicio de Oncología y Hematología pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron (Institut Catala de la Salut).

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP), la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Fundación Neuroblastoma han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 1.** Resultados ensayo SPRINT estrato 1 (NCT01362803).

Variable	Resultado	Comentario
<b>Variable principal</b>		
Tasa de respuesta objetiva (variable primaria)	<b>66%</b> (IC95%: 51,2 a 78,8)	Revisión de RMN centralizada volumétrica (3D) por el NCI. REINS criterios
Tasa de respuesta objetiva (revisión independiente)	44%	Revisión de RMN independiente REINS criteria
<b>Variables secundarias</b>		
Mejor porcentaje de reducción del volumen	-25,28% (rango -54,5 a 2,2)	---
Mejor porcentaje de reducción del volumen (revisión independiente)	-22,05%	---
Duración de respuesta	Mediana no alcanzada	---
Supervivencia libre de progresión (tiempo hasta la progresión)	Mediana no alcanzada	---
Tiempo hasta la respuesta	8 ciclos (IC95%: 4 a 8)	---
<b>Dolor</b>	<p>NRS-11 (24 pacientes con datos): 50% tuvieron mejoría clínicamente significativa de <math>\geq 2</math> puntos.</p> <p>Disminución media de dolor de <b>-2,07</b> (IC95% -2,84 a -1,31) en la evaluación tras 12 ciclos.</p> <p><b>PII (pain interference index):</b> reducción mediana ciclo 13 -auto-reportada 0,65 -reportada por los padres 0,82</p> <p><b>PROMIS (movilidad auto-reportada)</b> -auto-reportada 1,75 -reportada por los padres 2,75</p> <p><b>PROMIS (movilidad auto-reportada miembro superior)</b> -auto-reportada 1,76 -reportada por los padres 1,53</p>	10/24 pacientes tenían $< 2$ puntos, por lo que no se podía esperar una disminución clínicamente significativa. La correlación entre la reducción del NRS-11 y cambio en el volumen tumoral se mostró entre débil y fuerte en las diversas comparaciones (débil a las 4 y 12 ciclos, fuerte a los 8 y 24 ciclos)
<b>Calidad de vida relacionada con la salud</b>	11 pacientes (37,9%) mejoraron $\geq 10,33$ puntos su calidad de vida (nivel clínicamente significativo).	PedsQL

**Tabla 2.** Resultados del EC SPRINT, Comparación con controles históricos.

<b>Resultados del EC SPRINT, Comparación con controles históricos</b>			
<b>Resultado principal, probabilidades acumuladas</b>	<b>Selumetinib</b>	<b>Control Histórico</b>	
<b>Comparativa histórica #1</b>			
Numero de pacientes en el análisis de Supervivencia Libre de Progresión: Selumetinib (SPRINT fase 2 estrato 1) frente a rama placebo del ensayo de tipifarnib. Análisis limitado a pacientes con NP en progresión.	21	29	---
Probabilidad de permanecer libre de progresión (IC 95%) a los dos años	88,9% (IC95%: 62,4 a 97,1)	23,5% (IC95% 8,8-42,3)	Diferencia: 65,4% a favor de selumetinib
<b>Comparativa histórica #1</b>			
Número de pacientes en el análisis de Supervivencia Libre de Progresión: Selumetinib (SPRINT fase 2 estrato 1) frente a estudio de historia natural (cohorte pareada por edad). Análisis limitado a pacientes con NP en progresión	50	92	---
Probabilidad de permanecer libre de progresión (IC 95%) a los dos años	94,7% (IC95%: 80,6 a 98,7)	30,4% (IC95%: 21,0 a 40,3)	Diferencia: 64,3% a favor de selumetinib
Cambio en el volumen del NP	-27,3% a 19% por año	-4,1% a 147,9% por año	---
Tasa de crecimiento ajustada media	-16,9% (IC95%: -20,2 a -13,5)	+21,3% (IC95%: 15,9 a 26,8)	Diferencia: 38,2% a favor de selumetinib

Nota: no existen estudios comparativos de selumetinib en NP relacionado con NF1 en población pediátrica. El informe EPAR incluye una comparativa de los datos del ensayo fase 2 SPRINT (estrato 1) con dos cohortes históricas: la rama placebo del ensayo aleatorizado de tipifarnib, y el estudio de historia natural del NCI.

## Referencias

1. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report Koselugo (selumetinib). Procedure No. EMEA/H/C/005244/0000. 22 April 2021. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/koselugo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/koselugo-epar-public-assessment-report_en.pdf)
2. Huson, S.M., Compston, D.A., Clark, P., Harper, P.S., A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet.* 1989; 26(11): 704–711.
3. Poyhonen, M., Kytölä, S., Leisti J., Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J Med Genet.* 2000; 37(8): 632–6.
4. Evans, D.G., Howard, E., Giblin, C., Clancy, T., Spencer, H., Huson, S.M. et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A(2): 327–32.
5. Kallionpää, R.A., Uusitalo, E., Leppävirta, J., Pöyhönen, M., Peltonen, S. Peltonen, J., Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med.* 2018; 20(9): 1082–1086.
6. Lammert, M., Friedman, J. M., Kluwe, L., Mautner V.F., Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol.* 2005; 141(1): 71–4.
7. McKeever K., Shepherd, C.W., Crawford, H., Morrison, P.J., An epidemiological, clinical and genetic survey of neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age. *Ulster Med J.* 2008; 77(3): 160–3.
8. Gutmann, D.H., Parada, L.F., Silva, A.J., Ratner, N., Neurofibromatosis Type 1: Modeling CNS Dysfunction. *Journal of Neuroscience,* 2012; 32(41): 14087–14093.
9. Evans, D.G., Baser, M.E., McGaughan, J., Sharif, S., Howard, E., Moran, A. et al., Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet,* 2002; 39(5): 311–4.
10. Nguyen, R., Dombi, E., Widemann, B.C., Solomon, J., Fuensterer, C., Kluwe, L. et al., Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis,* 2012; 7: 75.
11. Uusitalo, E., Leppävirta, J., Koffert, A., Suominen, S., Vahtera, J., Vahlberg, T. et al., Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol,* 2015; 135(3): 904–906.
12. Ducatman, B.S., Scheithauer, B.W., Piepgras, D.G., Reiman, H.M., Ilstrup D.M., Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer,* 1986; 57(10): 2006–21.
13. Gross, A.M., Singh, G., Akshintala, S., Baldwin, A., Dombi, E., Ukwuani, S. et al., Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol,* 2018; 20(12): 1643–1651.
14. Widemann, B.C., Dombi, E., Gillespie, A., Wolters, P.L., Belasco, J., Goldman, S. et al., Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol,* 2014; 16(5): 707–18.
15. Robertson, K.A., Nalepa, G., Yang, F., Bowers, D.C., Ho, C.Y., Hutchins, G.D. et al., Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial. *Lancet Oncol,* 2012; 13(12): 1218–24.
16. Fisher, M.J., Shih, C., Rhodes, S.D., Armstrong, A.E., Wolters, P.L., Dombi, E. et al., Cabozantinib for neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas: a phase 2 trial. *Nat Med,* 2021; 27(1): 165–173.
17. Weiss, B.D., Wolters, P.L., Plotkin, S.R., Widemann, B.C., Tonsgard, J.H., Blakeley, J. et al., NF106: A Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium Phase II Trial of the MEK Inhibitor Mirdametinin (PD-0325901) in Adolescents and Adults With NF1-Related Plexiform Neurofibromas. *J Clin Oncol,* 2021; 39(7): 797–806.
18. Weiss, B., Widemann, B.C., Wolters, P., Dombi, E., Vinks, A.A., Cantor, A., et al., Sirolimus para neurofibromas plexiformes no progresivos asociados a NF1: un estudio de fase II del consorcio de ensayos clínicos de NF. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61(6): 982–6.
19. Ficha Técnica Koselugo (selumetinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/koselugo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/koselugo-epar-product-information_es.pdf)
20. Dombi, E., Baldwin, A., Marcus, L.J., Fisher, M.J., Weiss B., Kim, A. et al., Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016; 375: 2550–60.
21. Banerjee, A., Jakacki, R.I., Onar-Thomas, A., Wu, S., Nicolaidis, T., Young Poussaint, T. et al., A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study. *Neuro Oncol,* 2017; 19(8): 1135–1144.



22. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin, A., Whitcomb, P., Fisher, M., et al., Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2020; 382: 1430-42.
23. Haute Autorité de Santé (HAS). KOSELUGO (sélumétinib) - Neurofibromes plexiformes. Publicado el 11 de marzo de 2022. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3322781/fr/koselugo-selumetinib](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3322781/fr/koselugo-selumetinib)
24. Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA). Benefit Assessment of Selumetinib (neurofibromatosis ( $\geq 3$  to  $< 18$  years, type 1)) Publicado el 3 de febrero de 2022. Disponible en: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5266/>
25. Fangusaro, J., Onar-Thomas, A., Young Poussaint, T., Wu S., Ligon A.H., Lindeman, N. et al., A phase II trial of selumetinib in children with recurrent optic pathway and hypothalamic low-grade glioma without NFI: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol*, 2021; 23(10): 1777-1788.
26. Fangusaro, J., Onar-Thomas, A., Young Poussaint, T., Wu, S., Ligon, A.H., Lindeman, N. et al., Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2019; 20(7): 1011-1022.