

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-468/V1/27072026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de selumetinib (Koselugo®) para el tratamiento de pacientes adultos con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) que presenten neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables

Fecha de publicación: 27 de julio de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción	1
2.- Datos sobre la autorización	2
3.- Discusión.....	3
4.- Conclusión	8
5.- Grupo de expertos.....	9
6.- Referencias.....	10

1.- Introducción

La neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) es una alteración genética rara, clínicamente heterogénea y de carácter autosómico dominante, caracterizada por manifestaciones cutáneas, neurológicas, psiquiátricas, oftalmológicas, esqueléticas y neoplásicas progresivas. La NF1 está causada por mutaciones en el gen supresor tumoral *NF1* (17q11.2), que codifica la proteína supresora tumoral neurofibromina-1. La neurofibromina-1 es un regulador negativo de RAS, por lo que las mutaciones con pérdida de función del gen *NF1* (17q11.2) impiden su inactivación y conducen a la activación de la vía RAF-MEK-ERK (1).

La prevalencia de NF1 en población pediátrica y adulta se estima entre 20-24 por 100.000 personas, mientras que las estimaciones centradas únicamente en población pediátrica o adolescentes se encuentran entre 18-34 por 100.000 personas. Aproximadamente la mitad de los casos de NF1 son de origen familiar, con una penetrancia del 100 %, y el resto son resultado de mutaciones de novo (1).

La neurofibromina es una proteína activadora de la actividad GTPasa, que promueve la conversión de RAS activo (RAS-GTP) a su forma inactiva (RAS-GDP), actuando como un regulador negativo de esta vía. De este modo, inhibe la señalización RAS/MAPK, incluida la vía RAF-MEK-ERK, implicada en procesos de crecimiento, proliferación, diferenciación y apoptosis celular. En pacientes con NF1, esta vía está anormalmente activada, por lo que tienen mayor riesgo de desarrollar todo tipo de tumores, si bien aquellos derivados del sistema nervioso son especialmente relevantes por su alta frecuencia en esta población (1-3).

Los signos y síntomas de la NFI son múltiples, incluyendo el desarrollo de efélides en axilas e ingles, manchas en la piel de color café con leche, nódulos de Lisch (hamartomas del iris), y patología osteoarticular (displasias óseas o pseudoartrosis). Los tumores benignos que se desarrollan con más frecuencia son los gliomas de vía óptica (se presentan en el 15 % de los niños menores de 6 años con NFI) y los neurofibromas plexiformes (NP) (aproximadamente del 20 % al 50 % de los pacientes). Si bien los NP son benignos, estos son localmente agresivos y disminuyen considerablemente la calidad de vida los pacientes. Aunque es poco frecuente (10 % de los casos), existe el riesgo de transformación maligna de los neurofibromas en tumores malignos de la vaina del nervio periférico (TMVNP). 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 (1,2,4,5).

Los neurofibromas son tumores de la vaina nerviosa histológicamente benignos, que en general pueden agruparse en neurofibromas cutáneos o NP. Los neurofibromas cutáneos se originan en las ramas nerviosas terminales de la piel, y rara vez se desarrollan antes de la pubertad, mientras que los NP usualmente crecen a lo largo de nervios y plexos grandes y están presentes desde el nacimiento. Las manifestaciones de los NP varían y pueden ser evidentes a lo largo de la vida del paciente, dado que los NP siguen creciendo incluso durante la etapa adulta y raramente se produce una reducción espontánea del volumen tumoral. Estos tumores, que suelen tener formas complejas y a menudo un gran tamaño, pueden desarrollarse a lo largo de los nervios en cualquier parte del cuerpo, incluyendo la órbita, cara, extremidades superiores e inferiores, espalda, tórax, abdomen, plexos braquial y/o lumbosacro. Estos pueden dar lugar a síntomas clínicos como desfiguración, disfunción motora (debilidad y limitación del rango de movimiento), dolor y alteraciones neurológicas (1,6).

Los TMVNP pueden surgir a partir de NP preexistentes, y mientras que los TMVNP son raros en la población general, se estima que en pacientes con NFI el riesgo a lo largo de la vida de desarrollar estos tumores está entre el 8 % al 15,8 %. La incidencia de TMVNP se estima que es de un 4,6 % en los pacientes con NFI en comparación con un 0,001 % en la población general (1).

El manejo de la NFI debe ser multidisciplinar, coordinando especialidades como pediatría, medicina interna, oftalmología, dermatología, neurología, neurocirugía, cirugía y oncología. En concreto, los NP suelen tener indicación quirúrgica, aunque hasta en un 74 % de los casos no es posible una resección quirúrgica completa y es frecuente la aparición de 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 (2,7-9).

Actualmente se dispone de dos medicamentos con indicación autorizada en la Unión Europea (UE) para el tratamiento de NFI con NP: selumetinib y mirdametinib (Ver tabla 1).

2.- Datos sobre la autorización

En base al **Reglamento (CE) N° 726/2004**, la Comisión Europea, con fecha 24/10/2025 ha adoptado una Decisión para la autorización de **selumetinib (Koselugo®)** en **el tratamiento de pacientes adultos con neurofibromatosis de tipo 1 (NFI) que presenten neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables**, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la **Ficha Técnica (FT)** y el **Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR)** del medicamento **selumetinib (Koselugo®)**, publicados en la web de la **Agencia Europea de Medicamentos (EMA)** (1,10).

Selumetinib ha recibido una autorización de comercialización condicional y ha sido designado como medicamento huérfano en el tratamiento de la NFI.

Selumetinib cuenta con autorización previa en el tratamiento de pacientes pediátricos de 3 años en adelante con NF1 que presenten NP sintomáticos e inoperables. El Informe de Posicionamiento Terapéutico correspondiente a tal indicación se encuentra disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2). Asimismo, selumetinib ha recibido una extensión de indicación en el tratamiento de pacientes de 1 año a menos de 7 años de edad y en pacientes de mayor edad con dificultades para tragar. Esta extensión de indicación únicamente es de aplicación para la forma farmacéutica de granulado en cápsulas para abrir. **El presente Informe refleja únicamente la evidencia en población adulta.**

3.- Discusión

Los datos de eficacia y seguridad de selumetinib para esta indicación se fundamentan en los resultados del ensayo clínico *KOMET*: ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, brazos paralelos y multicéntrico, que evalúa la eficacia, seguridad y perfil farmacocinético de selumetinib en comparación con placebo en pacientes adultos con NF1 que presenten NP sintomáticos e inoperables. El estudio incluyó 145 pacientes, aleatorizados en una ratio 1:1 (71 pacientes en el brazo selumetinib y 74 pacientes en el brazo placebo) para recibir dos veces al día por vía oral selumetinib 25 mg/m² o placebo durante un total de 12 ciclos de 28 días. Tras completar estos 12 ciclos de tratamiento, el estudio se abrió para permitir el cruzamiento de los pacientes del brazo placebo al brazo selumetinib. Los pacientes continuaron el tratamiento en este periodo abierto hasta la progresión de la enfermedad o la discontinuación del tratamiento.

Con respecto a las características basales y demográficas, a pesar de que en general estuvieron bien equilibradas entre ambos brazos de tratamiento, se observaron diferencias en la mediana del volumen tumoral del NP objetivo (110,18 mL en el brazo selumetinib vs 221,85 mL en el brazo placebo), la tasa de pacientes con desfiguración asociada al NP objetivo (32,4 % vs 23,0 %, respectivamente) y el porcentaje de pacientes con NP no objetivos (25,4 % vs 40,5 %, respectivamente).

La variable principal (tasa de respuesta objetiva [TRO]) se evaluó al final del ciclo 16 a pesar de que el cruzamiento de los pacientes del brazo placebo a selumetinib tuvo lugar en el ciclo 12, lo que podría dificultar la interpretación de los resultados. El titular de la autorización de comercialización (TAC) justificó esta decisión basándose en que una respuesta confirmada requeriría de una imagen por resonancia magnética (IRM) entre 3 a 6 meses después del inicio de la respuesta, y que los pacientes del brazo placebo que hubieran tenido una primera respuesta tras el cruzamiento no habrían podido tener una IRM confirmatoria entre los ciclos 12 y 16.

Los resultados de la variable principal (TRO), evaluados al final del ciclo 16 (4 ciclos después de finalizar el periodo aleatorizado), fueron del 19,7 % (intervalo de confianza al 95 % [IC 95 %]: 11,2; 30,9) en el brazo selumetinib frente a un 5,4 % (IC 95 %: 1,5; 13,3) en el brazo placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (valor $p=0,0112$). Dentro de los pacientes respondedores de ambos brazos, todos ellos tuvieron una respuesta parcial confirmada (es decir, disminución del volumen tumoral ≥ 20 % confirmado entre 3 a 6 meses después de la primera respuesta), y no se observó ninguna respuesta completa.

Si bien la TRO en pacientes adultos tratados con selumetinib es numéricamente menor a la observada en pacientes pediátricos tratados con el mismo fármaco en el ensayo de fase II *SPRINT* (ensayo abierto de un solo brazo), los datos de eficacia en pacientes adultos proceden de un estudio aleatorizado de fase III, y este efecto fue estadísticamente significativo frente a placebo. Si bien la reducción del volumen tumoral podría asociarse a una mejora de los síntomas y morbilidad de la enfermedad, se requiere de mayor evidencia que confirme este beneficio clínico.

La primera variable secundaria clave (cambio, en el ciclo 12, en la intensidad del dolor crónico en la zona objetivo en pacientes con una puntuación basal PAINS-pNF ≥ 3) mostró una media de mínimos cuadrados de -2,0 en el brazo selumetinib, vs -1,3 en el brazo placebo, resultando en una diferencia de medias de mínimos cuadrados de -0,8 (IC 95 %: -1,6; 0,1) a favor del brazo selumetinib, aunque no fue estadísticamente significativa (valor $p=0,070$). Sin embargo, el mayor aumento en el uso de medicación para el dolor crónico en el brazo placebo en comparación con el brazo

selumetinib podría haber sesgado la interpretación de los efectos del tratamiento sobre las puntuaciones de dolor crónico.

La segunda variable secundaria clave (cambio con respecto al basal en la puntuación de la escala de calidad de vida para el NP en el ciclo 12) y las variables secundarias (cambios en el volumen del NP objetivo, duración de la respuesta [DR], tiempo hasta respuesta, entre otras) no fueron ajustadas por multiplicidad, por lo que los valores p asociados son únicamente de carácter descriptivo. En general, las variables secundarias mostraron resultados numéricamente a favor de selumetinib en comparación con placebo; no obstante, estas diferencias fueron de magnitud limitada y no se ha establecido su relevancia clínica.

A fecha final de corte de datos (cuando el último paciente alcanzó el día 28 del ciclo 24), los pacientes habían estado expuestos a selumetinib durante una mediana de aproximadamente 2 años. En este análisis, todos los pacientes que tuvieron una respuesta confirmada en el análisis principal mantuvieron la respuesta durante ≥ 6 meses, y el 64,3 % durante ≥ 12 meses, en comparación con el 68,2 % y el 21,4 %, respectivamente, observados en el análisis principal. La mediana de DR tampoco se alcanzó en el momento de este análisis.

El 100 % de los pacientes del brazo selumetinib y el 91,9 % de los pacientes del brazo placebo notificaron al menos un evento adverso (EA) durante el periodo aleatorizado. Los EA notificados con mayor frecuencia en el brazo selumetinib fueron las alteraciones de la piel y tejido subcutáneo (90,1 % selumetinib vs 35,1 % placebo) y las alteraciones gastrointestinales (74,6 % vs 43,2 %, respectivamente).

Durante el periodo con selumetinib, los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron consistentes con los EA relacionados con el tratamiento notificados durante el periodo aleatorizado, e incluyeron dermatitis acneiforme, aumento en sangre de creatinfosfoquinasa y paroniquia. Un 8,5 % de los pacientes tratados con selumetinib discontinuó el tratamiento por EA posiblemente relacionados con el fármaco, respecto al 1,4 % en el brazo placebo.

Como EA de especial interés, en pacientes adultos destacan la toxicidad ocular, hepatotoxicidad, toxicidad muscular y toxicidad cardíaca. Entre estos, los EA notificados con mayor frecuencia en el brazo selumetinib fueron el aumento de la creatinfosfoquinasa, aumento de ALT y AST, edema periférico y disminución en la fracción de eyección. En general, los EA de especial interés notificados en el estudio *KOMET* fueron consistentes con los observados en pacientes pediátricos, así como con los datos disponibles a través de la experiencia con este fármaco en el entorno de la práctica clínica habitual (11).

En conjunto, el tratamiento con selumetinib en adultos presenta un perfil de seguridad y tolerabilidad manejable. A excepción de los EA de estreñimiento y erupciones acneiformes, los cuales se notificaron en pacientes adultos, pero no en pacientes pediátricos, los datos de seguridad globales son consistentes con el perfil de seguridad ya conocido en pacientes pediátricos.

Como se introdujo previamente, el manejo de la NFI debe ser multidisciplinar, coordinando especialidades como pediatría, medicina interna, oftalmología, dermatología, neurología, neurocirugía, cirugía y oncología. Algunas guías sugieren el uso de varias terapias fuera de indicación, como carboplatino, vincristina, vinblastina, irinotecán y bevacizumab para el glioma de la vía óptica, ifosfamida para los TMVNP, o imatinib para tumores del estroma gastrointestinal. Sin embargo, estos fármacos se dirigen al tratamiento de algunas neoplasias relacionadas con la NFI y no al tratamiento de los NP en sí, y su uso se basa en evidencia incompleta. Con respecto a la radioterapia, la evidencia sobre su uso se limita a estudios retrospectivos, y la principal preocupación sobre su uso en NFI con NP es el aumento del riesgo basal de neoplasias inducidas por RT, así como la degeneración maligna de los NP en TMVNP. Para el tratamiento de los síntomas dolorosos relacionados con el NP también se emplean fármacos analgésicos, incluyendo opioides y antiepilépticos (4,12–15).

Actualmente, mirdametinib también cuenta con indicación autorizada en el tratamiento de la NFI con NP. Concretamente, está indicado para el tratamiento de NP sintomáticos e inoperables en pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad y adultos con NFI (16).

La eficacia y seguridad de mirdametinib se fundamenta en los resultados del ensayo clínico *ReNeu*, estudio de fase IIb, multicéntrico, abierto y de un solo brazo llevado a cabo en pacientes ≥ 2 años con NP sintomáticos e inoperables con NFI que causan morbilidad significativa. Este estudio se compone de dos fases: una fase de tratamiento y una fase opcional de seguimiento a largo plazo todavía en curso. Aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos en este estudio eran adultos (58 pacientes). En estos pacientes adultos, la mediana de edad era de 34,5 años (intervalo: 18 a 69 años); el 85 % eran de raza blanca, el 64 % eran mujeres y el 3,4 % tenían más de 65 años. Aproximadamente la mitad de los pacientes (53 %) tenían un NP progresivo en el momento de entrar en el estudio, el 48 % tenían un tumor en la cabeza y el cuello, y el 69 % se habían sometido a una cirugía previa. Todos los pacientes presentaban afectaciones significativas. Las afectaciones notificadas con mayor frecuencia fueron dolor (90 %), desfiguración o deformidad importante (52 %) y disfunción motora (40 %).

La variable principal fue la TRO confirmada, evaluada tras 24 ciclos de tratamiento (ciclos de 28 días) y definida como el porcentaje de pacientes con respuesta completa (desaparición del NP diana) o respuesta parcial confirmada (reducción ≥ 20 % del volumen del NP confirmada en evaluaciones tumorales consecutivas realizadas aproximadamente cada cuatro ciclos en un plazo de 2 a 6 meses durante la fase de tratamiento de 24 ciclos). La TRO se evaluó por separado para cada cohorte de edad, y en el caso de los pacientes adultos, la TRO fue del 41,4 % (IC 95 %: 28,6; 55,1), siendo todas ellas respuestas parciales confirmadas, y ninguna respuesta completa. Tras 9 meses de seguimiento adicional, una actualización de los datos incluyó 3 respuestas parciales confirmadas adicionales, de forma que la TRO fue del 46,6 % (IC 95%: 33,3; 60,1). En tal fecha, el 88 % y el 50 % de los pacientes adultos mostraron una DR ≥ 12 meses y ≥ 24 meses, respectivamente, y no se alcanzó la mediana de la DR (16,17).

Todos los pacientes adultos incluidos en el estudio notificaron al menos un EA, y el 98 % notificaron EA relacionados con el tratamiento, de los cuales un 14,7 % fueron de grado ≥ 3 . Los EA relacionados con el tratamiento notificados con mayor frecuencia fueron dermatitis acneiforme, diarrea, náuseas, vómitos y fatiga. Como EA de especial interés destacan la toxicidad ocular y la toxicidad cardíaca (17,18).

A fecha de redacción de este Informe no se dispone de comparaciones directas o indirectas entre selumetinib y mirdametinib. Asimismo, los diseños de ambos estudios difieren en gran medida (los datos de eficacia y seguridad de selumetinib en pacientes adultos proceden de un estudio controlado con placebo de fase III, mientras que los datos de mirdametinib en adultos proceden de un estudio no controlado de fase IIb; diferencias en el momento de evaluación de la variable principal; diferencias en las características basales de los pacientes adultos incluidos en ambos estudios; y diferencias en las definiciones de las variables), lo que imposibilita llevar a cabo comparaciones indirectas entre ambos estudios de calidad suficiente como para poder ser consideradas. No obstante, se debe tener en cuenta que se dispone de un mayor nivel de evidencia sobre la eficacia y seguridad de selumetinib en pacientes adultos, ya que esta procede de un estudio aleatorizado y controlado de fase III.

Con respecto al perfil de seguridad, ambos fármacos pertenecen a los inhibidores de la proteína cinasa activada por mitógenos (MEK), presentando perfiles de seguridad cualitativamente similares. A su vez, actualmente se dispone de información limitada sobre los posibles efectos secundarios a largo plazo o de aparición tardía de los inhibidores MEK, la óptima duración del tratamiento y su beneficio a largo plazo (18,19). A pesar de esto, selumetinib dispone de evidencia a mayor largo plazo en el contexto del ensayo clínico *SPRINT* en pacientes pediátricos, así como evidencia en práctica clínica, aunque mayoritariamente en pacientes pediátricos (11,20,21).

Por último, ambos fármacos disponen de formas farmacéuticas autorizadas para pacientes con problemas de deglución: en el caso de selumetinib, en forma de granulado en cápsula para abrir para pacientes de 1 a <7 años y pacientes de mayor edad con dificultades para tragar; y en el caso de mirdametinib, se dispone de comprimidos

dispersables en agua para pacientes pediátricos de 2 a <6 años de edad y pacientes que no pueden tragar cápsulas enteras (10,16).

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes.

Nombre	Koselugo® (selumetinib)(10)	Ezmekly® (mirdametinib)(16)
Presentación	Cápsulas duras 10 y 25 mg y granulado en cápsula para abrir 5 y 7,5 mg	Cápsulas duras 1 y 2 mg y comprimidos dispersables 1 mg
Posología y vía de administración	25 mg/m² de superficie corporal (SC), por vía oral dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas). La dosis se individualiza en función de la SC (mg/m²) y se redondea a la dosis de 5 mg o 10 mg más próxima posible (hasta una dosis única máxima de 50 mg, dos veces al día). Se pueden combinar diferentes concentraciones de cápsulas de selumetinib para alcanzar la dosis deseada. El tratamiento con selumetinib se debe continuar mientras se observe beneficio clínico o hasta la progresión de los NP o la aparición de toxicidad inaceptable.	2 mg/m² de SC, dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas) por vía oral durante los primeros 21 días de cada ciclo de 28 días. La dosis máxima es de 4 mg dos veces al día. El tratamiento con mirdametinib debe continuar hasta la progresión de los NP o el desarrollo de una toxicidad inaceptable.
Indicación aprobada en FT	Sí. Indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 3 años con NF1 que presenten NP sintomáticos e inoperables.	Sí. Indicado para el tratamiento de NP sintomáticos e inoperables en pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad y adultos con NF1
Características diferenciales	Selumetinib cuenta con indicación en pacientes de 1 a <7 años y pacientes de mayor edad con dificultades para tragar con NF1 que presenten NP sintomáticos e inoperables. Esta indicación solo aplica a la forma farmacéutica de granulado en cápsula para abrir.	Para los pacientes pediátricos de 2 a <6 años de edad y los pacientes que no pueden tragar cápsulas enteras, mirdametinib también está disponible en forma de comprimidos dispersables de 1 mg que pueden dispersarse en agua.

4.- Conclusión

Selumetinib ha recibido autorización para el tratamiento de pacientes adultos con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) que presenten neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables. Los resultados de eficacia y seguridad de selumetinib en esta indicación se fundamentan en los resultados del ensayo clínico *KOMET*, estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, brazos paralelos y multicéntrico, que evalúa la eficacia, seguridad y perfil farmacocinético de selumetinib en comparación con placebo en pacientes adultos con NF1 que presenten NP sintomáticos e inoperables.

La TRO, evaluada como variable principal, fue del 19,7 % en el brazo selumetinib frente a un 5,4 % en el brazo placebo, todas ellas siendo respuestas parciales confirmadas y ninguna respuesta completa. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,0112$) y no se alcanzó la mediana de DR.

Los EA notificados con mayor frecuencia en el brazo selumetinib fueron las alteraciones de la piel y tejido subcutáneo y las alteraciones gastrointestinales. Como EA de especial interés, destacan la toxicidad ocular, hepatotoxicidad, toxicidad muscular y toxicidad cardíaca, siendo el aumento de la creatinfosfoquinasa, aumento de ALT y AST, edema periférico y disminución en la fracción de eyección los EA notificados con mayor frecuencia en el brazo selumetinib. En conjunto, el tratamiento con selumetinib en adultos presenta un perfil de seguridad y tolerabilidad manejable y consistente con el perfil ya conocido en pacientes pediátricos, a excepción de los EA de estreñimiento y erupciones acneiformes, que se notificaron en pacientes adultos, pero no en pacientes pediátricos.

Actualmente mirdametinib también cuenta con indicación autorizada para el tratamiento de NP sintomáticos e inoperables en pacientes adultos con NF1. No se dispone de datos comparativos directos e indirectos que permitan establecer la superioridad o inferioridad de selumetinib frente a mirdametinib.

Actualmente se dispone de información limitada sobre los posibles efectos secundarios a largo plazo o de aparición tardía de los inhibidores MEK, la óptima duración del tratamiento y su beneficio a largo plazo, de forma que se necesitan datos adicionales sobre su eficacia y seguridad a mayor largo plazo en pacientes adultos.

Teniendo estos datos en cuenta, selumetinib y mirdametinib se consideran opciones de tratamiento para pacientes adultos con NF1 que presenten NP sintomáticos e inoperables, si bien se dispone de un mayor nivel de evidencia sobre la eficacia y seguridad de selumetinib en pacientes adultos al proceder de un estudio aleatorizado y controlado de fase III.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española de Neurofibromatosis y la Asociación de Afectados de Neurofibromatosis han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. European Public Assessment Report (EPAR) Koselugo® (selumetinib)- variation assessment report [Internet]. European Medicines Agency; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/koselugo-h-c-005244-x-0018-g-epar-assessment-report_en.pdf
2. Informe de Posicionamiento Terapéutico de selumetinib (Koselugo®) en Neurofibroma Plexiforme Inoperable en pacientes entre 3 y 18 años con Neurofibromatosis tipo 1 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2023 oct. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-183-Koselugo-selumetinib-neurofibroma.pdf>
3. Carton C, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, Farschtschi S, et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine*. febrero de 2023;56:101818.
4. GARD- Genetic and Rare Diseases Information Center [Internet]. [citado 17 de marzo de 2026]. Neurofibromatosis tipo 1. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12507/neurofibromatosis-tipo-1>
5. Neurofibromatosis tipo 1 (NFI) [Internet]. Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP); [citado 17 de marzo de 2026]. Disponible en: https://www.senep.es/images/site/hojas_fomativas/NEUROFIBROMATOSIS_TIPO_1.pdf
6. Armstrong AE, Gross AM, Klesse LJ, Rhodes SD, Ahlawat S, Staedtke V, et al. Neurofibromatosis type 1-plexiform neurofibromas: Integrating treatment across pediatric and adult populations. *Neuro Oncol*. 5 de febrero de 2026;28(4):847-63.
7. Camacho Salas A, Fons Estupiñá C, Macaya Ruiz A, Madruga Garrido M, Malaga Diéguez I, Martí Carrera I, et al. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Neurología Pediátrica. Asociación Española de Pediatría y Asociación Española de Neurología Pediátrica [Internet]. 1.ª edición, 2022. (Protocolos AEP). Disponible en: https://static.aeped.es/pdf_final_protocolos_aep_senep_2022_c0942dd6e4.pdf
8. Copley-Merriman C, Yang X, Juniper M, Amin S, Yoo HK, Sen SS. Natural History and Disease Burden of Neurofibromatosis Type 1 with Plexiform Neurofibromas: A Systematic Literature Review. *Adolesc Health Med Ther*. 19 de mayo de 2021;12:55-66.
9. Ejerskov C, Farholt S, Nielsen FSK, Berg I, Thomasen SB, Udupi A, et al. Clinical Characteristics and Management of Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas in Denmark: A Nationwide Study. *Oncol Ther*. 1 de diciembre de 2022;11(1):97-110.
10. CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 17 de marzo de 2026]. Ficha Técnica Koselugo® (selumetinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211552001/FT_1211552001.html
11. Passos J, Soares MP, Salgado D, Nunes S, Cavaco D, Garrido PM, et al. A single-center case study series assessing the effect of selumetinib use in patients with neurofibromatosis-related plexiform neurofibromas. *Neurooncol Adv*. 22 de octubre de 2024;6(1):vdae177.
12. Orphan Maintenance Assessment Report - Koselugo® [Internet]. European Medicines Agency; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/koselugo-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf
13. Orphan Maintenance Assessment Report - Ezmekly® [Internet]. European Medicines Agency; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/ezmekly-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
14. Yao C, Zhou H, Dong Y, Alhaskawi A, Hasan Abdullah Ezzi S, Wang Z, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: Latest Concepts in Disease Pathogenesis and Clinical Management. *Cancers (Basel)*. 8 de febrero de 2023;15(4):1077.
15. Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD, Dombi E, Ahlawat S, Akshintala S, et al. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*. 2 de noviembre de 2022;24(11):1827-44.
16. Ficha Técnica Ezmekly® (mirdametinib) [Internet]. European Medicines Agency; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/ezmekly-epar-product-information_es.pdf

17. European Public Assessment Report (EPAR) Ezmekly® (mirdametinib) [Internet]. European Medicines Agency; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ezmekly-epar-public-assessment-report_en.pdf
18. ReNeu: A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametinib in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [citado 31 de marzo de 2026]. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.24.01034?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
19. Armstrong AE, Belzberg AJ, Crawford JR, Hirbe AC, Wang ZJ. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. BMC Cancer. 16 de junio de 2023;23(1):553.
20. Gross AM, Dombi E, Wolters PL, Baldwin A, Dufek A, Herrera K, et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. Neuro Oncol. 3 de octubre de 2023;25(10):1883-94.
21. Santoro C, Servedio M, Diana MC, Russo I, Arkhangelskaya E, Piccolo G, et al. Real-world experience with selumetinib in children with neurofibromatosis type 1: a multicentric retrospective study. J Neurooncol. 2025;175(3):1027-37.