INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-479/V1/15102026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de mirdametinib (Ezmekly®) para el tratamiento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables en pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad y adultos con neurofibromatosis tipo 1 (NF1)

Fecha de publicación: 15 de octubre 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 9
5.- Grupo de expertos 10
6.- Referencias 11

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 variantes genéticas patogénicas 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 variantes genéticas patogénicas 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 variantes patogénicas 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 varios tipos 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 NF1 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 NF1) 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 hacerse 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 espontanea del volumen tumoral. Los NP de mayor tamaño, y los NP en pacientes adultos y niños más mayores, tienen una tasa de crecimiento más lenta en comparación con NP pequeños y en los pacientes más jóvenes. 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 NF1 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 NF1 en comparación con un 0,001 % en la población general (1).

El manejo de la NF1 debe ser multidisciplinar, coordinando especialidades como pediatría, medicina interna, oftalmología, dermatología, neurología, neurocirugía, cirugía, oncología y farmacia hospitalaria. 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 NF1 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 17/07/2025 ha adoptado una Decisión para la autorización **de mirdametinib (Ezmekly®)** en monoterapia **para el tratamiento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables en pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad y adultos con neurofibromatosis tipo 1 (NF1)**, 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 **mirdametinib (Ezmekly®)**, publicados en la web de la **Agencia Europea de Medicamentos (EMA)** (10,11).

Mirdametinib ha recibido autorización de comercialización condicional y ha sido designado como medicamento huérfano para el tratamiento de la NF1.

3.- Discusión

Los datos de eficacia y de seguridad de mirdametinib para esta indicación se fundamentan en los resultados del ensayo clínico *ReNeu (estudio MEK-NF-201)* (12), estudio de fase IIb todavía en curso, abierto, de un solo brazo, y multicéntrico, que evalúa la eficacia y seguridad de mirdametinib en pacientes ≥2 años con NF1 con NP inoperables causantes de una 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.

Como análisis complementarios para contextualizar los resultados del estudio, se realizaron comparaciones frente a los siguientes controles históricos externos:

- Datos de pacientes incluidos en el brazo placebo de un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo de tipifarnib en pacientes con NF1 y NP progresivos (estudio 01-C-0222).
- Datos procedentes de un estudio prospectivo no intervencionista de historia natural de la enfermedad (estudio 08-C-0079).

Se incluyeron un total de 114 pacientes (56 pacientes pediátricos y 58 adultos), separados en dos cohortes evaluadas de forma independiente. Los pacientes recibieron una dosis oral de mirdametinib de 2 mg/m^2 dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas), durante los primeros 21 días en ciclos de 28 días durante un total de 24 ciclos. Durante el estudio, los pacientes tuvieron la opción de recibir esta dosis en forma de cápsulas orales o de comprimidos, que podían ingerirse enteros o dispersarse en agua. El 84,8 % de los pacientes pediátricos y el 83,9 % de los pacientes adultos incluidos en la fase de tratamiento se incluyeron en la fase de seguimiento a largo plazo.

En conjunto, las características demográficas y basales de los pacientes incluidos se consideraron similares y representativas a las de la población objetivo.

El 45 % de los pacientes pediátricos y el 74 % de los pacientes adultos habían recibido previamente al menos una terapia para los NP (terapia farmacológica, radiación o cirugía). A pesar de que los criterios de exclusión establecían que los pacientes no debían estar recibiendo o haber recibido inhibidores MEK, este criterio se estableció en una de las modificaciones posteriores del protocolo, por lo que el 11 % de los pacientes pediátricos y el 7 % de los pacientes adultos incluidos en el estudio habían recibido previamente terapia con inhibidores MEK. Los inhibidores MEK más frecuentemente utilizados de forma previa fueron selumetinib y trametinib.

La tasa de respuesta objetiva (TRO), evaluada como variable principal al final de la fase de tratamiento mediante revisión central independiente ciega, fue del 51,8 % (intervalo de confianza al 95 % [IC 95 %]: 38,0; 65,3) en la cohorte pediátrica y del 41,4 % (IC 95 %: 28,6; 55,1) en la cohorte de pacientes adultos. Ninguno de los pacientes tuvo una respuesta completa (RC) (es decir, regresión completa del NP objetivo). Tras 9 meses de seguimiento adicional, 2 pacientes pediátricos adicionales alcanzaron una respuesta parcial (RP) confirmada, por lo que la TRO fue de 55,4 % (IC 95 %: 41,5; 68,7). En la cohorte de adultos, 3 pacientes tuvieron una RP confirmada, alcanzándose una TRO de 46,6% (IC 95 %: 33,3; 60,1) (11).

Según la evolución natural de los NP, estos siguen creciendo a lo largo del tiempo o, en el mejor de los casos, se mantienen estables. Es por ello que, las TRO observadas en el estudio podrían atribuirse al efecto de mirdametinib, aunque en el contexto de una enfermedad altamente heterogénea, el diseño de un solo brazo lleva a incertidumbres sobre el efecto exacto que puede atribuirse al tratamiento.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) comparó el límite inferior del IC 95 % de las TRO confirmadas alcanzadas frente a unas tasas de respuesta mínimas clínicamente relevantes (23 % en pacientes adultos y 20 % en pacientes pediátricos). Sin embargo, en ausencia de un control concurrente, estos contrastes de hipótesis frente a un

umbral de referencia fijado se consideraron de carácter exploratorio. Tampoco se realizaron ajustes por multiplicidad entre las cohortes de pacientes pediátricos y adultos, ya que se consideraron cohortes independientes, ni entre la variable principal y las variables secundarias, sin un análisis jerarquizado planificado.

Como variables secundarias, se evaluó la duración de la respuesta (DR) y los resultados comunicados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés) en el ciclo 13 a través de la Escala de Calificación Numérica de 11 puntos (NRS-11), el Índice de Interferencia del Dolor (PII) y el Cuestionario sobre Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL).

En el momento del análisis principal, la mayoría de los pacientes mantenía su respuesta al tratamiento, de forma que la mediana de la DR no se alcanzó en ninguna de las dos cohortes en el momento del análisis principal. Tras 9 meses de seguimiento adicional, la mediana de DR tampoco se había alcanzado en la cohorte pediátrica ni en la cohorte adulta. Para entonces, el 89,7 % y el 87,5 % de los respondedores, respectivamente, mantenían su respuesta durante ≥12 meses. Debido a la inmadurez de estos datos, se proporcionarán datos adicionales tras 5 años de seguimiento, con el objetivo de caracterizar adecuadamente la DR y confirmar el beneficio a largo plazo de mirdametinib en los pacientes respondedores al tratamiento.

Con respecto a los PROs, los tres cuestionarios mostraron una mejora con respecto al basal en ambas cohortes. Sin embargo, a pesar de los resultados comunicados, los análisis exploratorios no evidenciaron una correlación consistente entre la respuesta radiológica y la mejoría del dolor y de la calidad de vida. En algunos análisis, la magnitud de la mejoría fue similar o incluso superior en pacientes sin respuesta objetiva, lo que sugiere que el beneficio clínico puede depender de factores adicionales a la reducción del volumen tumoral, como la localización del neurofibroma o la mejoría funcional. Sumado a esto, el número limitado de pacientes, la falta de enmascaramiento y la ausencia de brazo control limitan la interpretabilidad de estos resultados. Tras la interrupción del tratamiento, el estudio tampoco evaluó la DR ni los beneficios a largo plazo sobre los PRO (12).

Con el objetivo de abordar las limitaciones inherentes al diseño de un solo brazo del estudio pivotal, se proporcionaron una serie de análisis que compararon los resultados observados en pacientes pediátricos y adultos tratados con mirdametinib con cohortes históricas (estudio 01-C-0222 y estudio 08-C-0079) que sirvieron como controles externos. No obstante, estas comparaciones con un control externo son de carácter exploratorio y no se preespecificaron en el protocolo del estudio, a excepción de evaluar el tiempo hasta progresión frente a un control externo. Ambos controles externos podrían proporcionar datos contextuales útiles, sin embargo, debido a la heterogeneidad de los pacientes de referencia (edad, progresión de la enfermedad, volumen tumoral), la ausencia de preespecificación, los pocos factores pronósticos considerados en los métodos de puntuación de propensión y la falta de manejo de datos faltantes, resulta difícil llevar a cabo un análisis comparativo relevante entre estos 2 controles externos y el estudio pivotal.

Con respecto al perfil de seguridad de mirdametinib, este se fundamenta en los resultados del estudio *ReNeu* y el estudio *NF-106*, ensayo clínico de fase 2, abierto y multicéntrico en pacientes adultos y adolescentes con NP asociados a la NF1. Los datos de seguridad de ambos estudios se evaluaron como un único conjunto.

En conjunto, todos los pacientes pediátricos y adultos notificaron al menos un evento adverso (EA), y la incidencia de EA relacionados con el tratamiento fue elevada y similar en ambas cohortes (94,8 % en pacientes pediátricos y 98,7 % en adultos). Los EA más frecuentes fueron los esperados para un inhibidor de MEK, incluyendo dermatitis acneiforme, diarrea y vómitos en ambas cohortes. En adultos también fueron frecuentes las náuseas y la fatiga, mientras que en la población pediátrica destacaron la cefalea y la paroniquia.

Aunque el perfil de seguridad fue globalmente comparable entre pacientes pediátricos y adultos, algunos EA se notificaron con mayor frecuencia en la cohorte pediátrica, como cefalea, dolor abdominal, aumento de creatinfosfoquinasa en sangre, disminución de la fracción de eyección, paroniquia, tos, infección del tracto respiratorio superior, aumento de peso, erupción y pirexia. Por el contrario, los EA de dermatitis acneiforme, náuseas, estreñimiento, fatiga y mareo fueron más frecuentes en adultos.

En cuanto a los EA relacionados con el tratamiento, además de reproducir este patrón general, únicamente en la cohorte pediátrica se notificaron disminución del recuento de neutrófilos e hipertrigliceridemia como EA relacionados con el tratamiento.

El 13,8 % de los pacientes pediátricos y el 16,0 % de los pacientes adultos notificaron EA graves, y el 39,7 % y el 34,7 %, respectivamente, notificaron al menos un EA de grado ≥3. Los EA de grado ≥3 notificados con mayor frecuencia en pacientes adultos fueron dermatitis acneiforme, dolor abdominal, dolor de espalda y nefrolitiasis. En pacientes pediátricos, los EA de grado ≥3 notificados con mayor frecuencia fueron la disminución del recuento de neutrófilos, aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre, síncope, diarrea y dolor abdominal.

Como EA de especial interés, destacan la toxicidad ocular (en particular la oclusión venosa retiniana [OVR], notificada únicamente en adultos) y la disminución en la fracción de eyección (tanto en pacientes pediátricos como adultos, todos los casos fueron asintomáticos).

Los EA motivaron la suspensión definitiva del tratamiento con mirdametinib en el 8,6 % de los pacientes pediátricos y en el 21,3 % de los adultos. El 6,9 % y el 16,0 %, respectivamente, abandonaron definitivamente el estudio, mientras que el resto continuó en seguimiento conforme al protocolo.

Si bien el perfil de seguridad y tolerabilidad de mirdametinib es aceptable, los datos de seguridad relacionados con su uso a largo plazo, tanto en pacientes pediátricos como en adultos, son limitados. Es por ello que, con el objetivo de confirmar el perfil de seguridad de mirdametinib tras su uso a largo plazo, se recabarán datos de seguridad adicionales en un estudio observacional de seguridad post-autorización.

Como se introdujo previamente, el manejo de la NF1 debe ser multidisciplinar, coordinando especialidades como pediatría, medicina interna, oftalmología, dermatología, neurología, neurocirugía, cirugía y oncología. La evidencia sobre el uso de radioterapia se limita a estudios retrospectivos, y la principal preocupación sobre su uso en NF1 con NP es el aumento del riesgo basal de neoplasias inducidas por radioterapia, 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 (4,13–16).

Actualmente, selumetinib también cuenta con indicación autorizada para el tratamiento de pacientes con NF1 que presenten NP sintomáticos e inoperables. La formulación de granulado en cápsulas para abrir está indicada a partir de 1 año a menos de 7 años de edad y para pacientes de mayor edad con dificultades para tragar, mientras que la formulación en cápsulas duras está indicada en pacientes adultos y pediátricos a partir de 3 años de edad (17).

La eficacia y seguridad de selumetinib en pacientes pediátricos (entre 3 y 18 años) se fundamenta en los resultados del ensayo clínico *SPRINT*, ensayo de fase II, abierto, multicéntrico y de un solo brazo en pacientes pediátricos con NF1 y NP inoperables que causaban una morbilidad importante. El ensayo constó de dos estratos, si bien la eficacia y seguridad de selumetinib se fundamenta únicamente en los resultados del estrato 1. Los pacientes recibieron 25 mg/m^2 dos veces al día durante 28 días (1 ciclo de tratamiento), con una pauta de administración continua. El estudio incluyó 50 pacientes con una mediana de edad de 10,2 años (intervalo: 3,5 a 17,4 años), el 60 % eran varones y el 84 %, de raza blanca. La mediana del volumen del NP diana al inicio del ensayo fue de 487,5 ml (rango: 5,6 – 3.820 ml). La morbilidad asociada con el NP presente en ≥ 20 % de los pacientes incluía desfiguración, disfunción motora, dolor, disfunción de las vías respiratorias, deficiencia visual y disfunción vesical/intestinal, entre otras.

La variable principal fue la TRO (confirmada en una evaluación posterior del tumor en 3-6 meses en comparación con el valor basal), que fue del 68 % (IC 95 %: 53,3; 80,5), siendo todas ellas RP confirmadas (reducción del volumen tumoral de al menos el 20 %). Esta variable no se evaluó en un momento temporal determinado, sino que se evaluó qué pacientes alcanzaban una respuesta confirmada a lo largo de todo el estudio. Además, no hubo un comité ciego e independiente que evaluase las respuestas producidas por selumetinib, sino que fue evaluado únicamente por cada investigador. Una revisión centralizada independiente de la respuesta tumoral según los criterios REiNS dio como resultado una TRO del

44 % (IC del 95 %: 30,0; 58,7). Tras una mediana de seguimiento equivalente a 24 ciclos de tratamiento no se alcanzó la mediana de la DR. 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. Con respecto al perfil de seguridad, los EA notificados con mayor frecuencia fueron náuseas, vómitos, diarrea, aumento de creatinfosfoquinasa en sangre, dermatitis acneiforme y paroniquia (2,17–19).

No obstante, a fecha de redacción de este Informe no se dispone de comparaciones directas ni comparaciones indirectas suficientemente robustas que permitan establecer la superioridad o inferioridad de mirdametinib frente a selumetinib en pacientes pediátricos con NP sintomáticos e inoperables asociados a NF1. Sumado a ello, existen ciertas diferencias entre los diseños del ensayo clínico *SPRINT* y *ReNeu*, tales como diferencias en la definición de la variable principal y su momento de medición, que limitan la comparación de ambos estudios.

Por otra parte, la eficacia y seguridad de selumetinib en pacientes adultos se fundamenta en los resultados del ensayo clínico *KOMET*, estudio de fase III, multicéntrico, con un diseño paralelo, aleatorizado 1:1, doble ciego y controlado con placebo. 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/m^2 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. La mediana de edad era de 29 años (intervalo: 18 a 60 años), el 51,7 % eran hombres, el 55,9 % de raza blanca y el 31 % asiáticos. La mediana del volumen del NP diana era de 110,18 ml para el brazo de selumetinib y de 221,85 ml para el grupo de placebo. Las morbilidades más frecuentes relacionadas con el NP fueron dolor, disfunción motora y desfiguración, que afectaron al 23 % o más de los pacientes de ambos brazos.

La variable principal de eficacia fue la TRO (confirmada mediante exploraciones consecutivas en los 3-6 meses posteriores a la primera respuesta) medida al final del ciclo 16 (4 ciclos después de finalizar el periodo aleatorizado) mediante revisión central ciega independiente. La TRO fue del 19,7 % (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 RP confirmada (reducción del volumen tumoral de ≥20 %), y no se observó ninguna RC. Tras una mediana de seguimiento de 22,31 meses no se alcanzó la mediana de DR. En cuanto al dolor y la calidad de vida, se observó una tendencia a favor de selumetinib frente a placebo en la intensidad del dolor crónico en la zona objetivo en pacientes con una puntuación basal PAINS-pNF ≥3, pero no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa. De acuerdo con el análisis jerarquizado establecido en el ensayo *KOMET*, la diferencia en la puntuación de PlexiQoL no se sometió a prueba de hipótesis y no se observó ninguna tendencia. Con respecto al perfil de seguridad de selumetinib en adultos, los EA notificados con mayor frecuencia en el brazo selumetinib fueron las alteraciones de la piel y tejido subcutáneo y las alteraciones gastrointestinales, siendo consistente con el perfil observado en pacientes pediátricos, a excepción de los EA de estreñimiento y erupciones acneiformes, que se notificaron en pacientes adultos, pero no en pacientes pediátricos (1,17,20).

A fecha de redacción de este Informe no se dispone de comparaciones directas o indirectas entre mirdametinib y selumetinib en pacientes adultos con NP sintomáticos e inoperables asociados a NF1. Asimismo, los diseños de ambos estudios en pacientes adultos 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.

Ambos fármacos pertenecen a los inhibidores de la proteína cinasa activada por mitógenos (MEK), presentando perfiles de seguridad cualitativamente similares. No obstante, 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 (12,21). 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 (22–24).

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 para pacientes pediátricos de 2 a <6 años de edad y pacientes que no pueden tragar cápsulas enteras (10,17).

En consecuencia, la elección entre ambos inhibidores de MEK deberá individualizarse considerando la edad del paciente, la forma farmacéutica disponible, el perfil de toxicidad, las preferencias del paciente y la experiencia clínica del centro.

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes.

Nombre	**Koselugo® (selumetinib)** (17)	**Ezmekly® (mirdametinib)** (10)
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/m^2 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/m^2) 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/m^2 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. La forma farmacéutica de cápsulas duras está indicada para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 3 años con NF1 que presenten NP sintomáticos e inoperables. La forma farmacéutica de granulado en cápsula para abrir está indicada para el tratamiento de NP sintomáticos e inoperables en pacientes con NF1 de 1 año a menos de 7 años de edad y pacientes de mayor edad con dificultades para tragar.	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	Para los pacientes pediátricos de 1 a <7 años y pacientes de mayor edad con dificultades para tragar, selumetinib también está disponible en granulado en cápsulas para abrir. La forma de administración se encuentra detallada en su correspondiente FT (17).	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. La forma de administración se encuentra detallada en su correspondiente FT (10).

4.- Conclusión

Mirdametinib ha recibido autorización para el tratamiento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables en pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad y adultos con neurofibromatosis tipo 1 (NF1). Los datos de eficacia y de seguridad de mirdametinib para esta indicación se fundamentan en los resultados del ensayo clínico *ReNeu*, estudio de fase IIb todavía en curso, abierto, de un solo brazo, y multicéntrico, que evalúa la eficacia y seguridad de mirdametinib en pacientes ≥2 años con NF1 con NP inoperables causantes de una morbilidad significativa. La fase opcional de seguimiento a largo plazo de este estudio todavía se encuentra en curso.

Los resultados de eficacia muestran una TRO del 51,8 % (IC 95 %: 38,0; 65,3) en la cohorte pediátrica y del 41,4 % (IC 95 %: 28,6; 55,1) en la cohorte de pacientes adultos, siendo todas ellas RP confirmadas. Tras 9 meses de seguimiento adicional, la TRO en la cohorte pediátrica fue del 55,4 % (IC 95 %: 41,5; 68,7) y del 46,6% (IC 95 %: 33,3; 60,1) en la cohorte de adultos, sin observarse RC. Tras este seguimiento adicional, la mediana de DR tampoco se había alcanzado en ninguna de las dos cohortes. Es por ello que, con el objetivo de caracterizar adecuadamente la DR y confirmar el beneficio a largo plazo de mirdametinib en los pacientes respondedores al tratamiento, se proporcionarán datos adicionales tras 5 años de seguimiento.

Con respecto al perfil de seguridad, todos los pacientes pediátricos y adultos notificaron EA, siendo los más frecuentes los trastornos cutáneos y gastrointestinales. La mayoría de los EA fueron de intensidad leve o moderada y pudieron manejarse con modificaciones de dosis. Como EA de especial interés, destacan la toxicidad ocular y la disminución en la fracción de eyección. Sin embargo, los datos de seguridad a largo plazo de mirdametinib son limitados, por lo que, con el objetivo de confirmar el perfil de seguridad de mirdametinib tras su uso a largo plazo, se recabarán datos de seguridad adicionales en un estudio observacional de seguridad post-autorización.

Actualmente, selumetinib también cuenta con indicación autorizada para el tratamiento de pacientes con NF1 que presenten NP sintomáticos e inoperables. La formulación de granulado en cápsulas para abrir está indicada a partir de 1 año a menos de 7 años de edad y para pacientes de mayor edad con dificultades para tragar, mientras que la formulación en cápsulas duras está indicada en pacientes adultos y pediátricos a partir de 3 años de edad. No obstante, no se dispone de comparaciones directas ni comparaciones indirectas suficientemente robustas que permitan establecer la superioridad o inferioridad de mirdametinib frente a selumetinib tanto en pacientes pediátricos como en adultos con NP sintomáticos e inoperables asociados a NF1.

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. En este contexto, actualmente selumetinib dispone de evidencia a mayor largo plazo en el marco del ensayo clínico *SPRINT* en pacientes pediátricos, así como evidencia en práctica clínica, aunque mayoritariamente en pacientes pediátricos.

Teniendo estos datos en cuenta, mirdametinib (a partir de 2 años de edad) y selumetinib (a partir de 1 año en el caso del granulado en cápsula para abrir, y de 3 años de edad para las cápsulas duras) se consideran opciones de tratamiento en pacientes pediátricos y adultos con NF1 que presenten NP sintomáticos e inoperables, si bien en pacientes adultos se dispone de un mayor nivel de evidencia sobre la eficacia y seguridad de selumetinib al proceder sus resultados 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 Neurología (SEN), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 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), la Asociación Española contra el Cáncer (AECC), la Asociación de Afectados de Neurofibromatosis, la Asociación Española de Neurofibromatosis, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) 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 (NF1) [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 Estupiñà 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. 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

11. 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

12. Moertel CL, Hirbe AC, Shuhaiber HH, Bielamowicz K, Sidhu A, Viskochil D, et al. ReNeu: A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametinib in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma. J Clin Oncol. 20 de febrero de 2025;43(6):716-29.

13. 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

14. 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

15. 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.

16. 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.

17. CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Ficha Técnica Koselugo® (selumetinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211552001/FT_1211552001.html

18. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. New England Journal of Medicine. 9 de abril de 2020;382(15):1430-42.

19. European Public Assessment Report (EPAR) Koselugo® (selumetinib) [Internet]. European Medicines Agency; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/koselugo-epar-public-assessment-report_en.pdf

20. Chen AP, Coyne GO, Wolters PL, Martin S, Farschtschi S, Blanco I, et al. Efficacy and safety of selumetinib in adults with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (KOMET): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled, parallel, double-blind, phase 3 study. The Lancet. 21 de junio de 2025;405(10496):2217-30.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.