

TÍTULO: Informe de evaluación SEOM de selumetinib (Koselugo®) para el tratamiento de pacientes adultos con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) que presenten neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables.

1. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

Selumetinib (**Koselugo®**) es un inhibidor selectivo de **MEK1/2** que actúa bloqueando la vía RAS/MAPK, activada de forma constitutiva en la neurofibromatosis tipo 1 (NF1). Está indicado en monoterapia para el tratamiento de **pacientes adultos con NF1 y neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables**, en un contexto sin alternativas sistémicas eficaces aprobadas en nuestro país. Su uso se plantea en pacientes con **dolor o interferencia funcional**, independientemente de la línea terapéutica, dado que no existe un estándar previo.

La dosis recomendada en adultos es de **25mg/m² mg dos veces al día por vía oral** en administración continua. Actualmente, **no existen biomarcadores predictivos** más allá del diagnóstico de NF1 y la presencia de NP sintomáticos e inoperables.

Selumetinib ha recibido **opinión positiva de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)** para su extensión a población adulta, basada principalmente en el ensayo fase III KOMET, que demuestra superioridad frente a placebo en respuesta tumoral y variables clínicas relevantes. La magnitud de beneficio clínico estimada según la escala **ESMO-MCBS** se sitúa en torno a **2–3**, lo que corresponde a un beneficio moderado, condicionado por el uso de variables intermedias.

Selumetinib constituye la **primera opción terapéutica dirigida con evidencia robusta en adultos** con NF1 y PN inoperables, cubriendo una necesidad médica no resuelta en esta población.

2. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Mayo 2026

3. INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad genética autosómica dominante, con una incidencia estimada de 1/2.500–3.000 nacimientos, causada por mutaciones germinales en el gen *NF1* (17q11.2), que codifica para la proteína neurofibromina. Esta proteína se encarga de regular negativamente la vía de señalización RAS/RAF/MEK/ERK, implicada en el control del crecimiento y la supervivencia celular. Como consecuencia, estos pacientes presentan un riesgo aumentado, respecto a la población general, de desarrollar ciertos tipos de tumores. Cabe destacar que hasta el 50% de los pacientes

desarrollan **neurofibromas plexiformes (NP)**, tumores benignos originados a partir de las vainas nerviosas. La mayoría de los NP están presentes desde el nacimiento y muestran una mayor velocidad de crecimiento durante la infancia y la adolescencia. Aunque en la edad adulta su crecimiento suele ser más lento, la carga tumoral acumulada a lo largo de la vida del paciente suele ser significativa. Las reducciones espontáneas del volumen tumoral son excepcionales.

A pesar de tratarse de tumores benignos, los NP pueden generar complicaciones importantes secundarias a su crecimiento, como dolor, disfunción neurológica o motora y deformidad. Existe un riesgo estimado de hasta el 16% de que evolucionen a un tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (la incidencia de estos tumores en población con NF1 es del 4,6% frente al 0,001% en la población general).

Históricamente, el manejo estándar de los NP ha sido limitado y se ha basado principalmente en la resección quirúrgica. Sin embargo, la resección completa es infrecuente y se asocia a una elevada tasa de recidiva. En consecuencia, especialmente en los casos irresecables, el abordaje se ha centrado fundamentalmente en la observación clínica y el tratamiento sintomático, ante la ausencia de opciones sistémicas eficaces capaces de modificar la historia natural de la enfermedad.

En los últimos años, el avance en el desarrollo de terapias dirigidas ha puesto de manifiesto que los fármacos inhibidores de MEK se asocian con una mejoría significativa en el control de la enfermedad, contribuyendo a una mayor estabilización clínica y a mejores resultados terapéuticos. Hasta la fecha, dos inhibidores han generado datos de eficacia y seguridad lo suficientemente robustos como para recibir la aprobación regulatoria de la EMA en este escenario:

- **Selumetinib (Koselugo®)**, un inhibidor selectivo de MEK1/2, ha demostrado un beneficio importante tanto en el control clínico de pacientes pediátricos diagnosticados de NP irresecables como en estudios en población adulta. En monoterapia, está autorizado en Europa desde 2021 para pacientes con NF1 y NP sintomáticos e inoperables, a partir de los 3 años de edad en formulación de cápsulas duras y desde el año de edad en formulación de granulado en cápsulas para abrir. Desde 2025, esta indicación se ha ampliado a población adulta y, en enero de 2026, se incluyó la formulación granulada para pacientes adultos con disfagia.

- **Mirdametinib (Ezmekly®)**, un inhibidor selectivo de MEK1/2, recibió autorización a nivel europeo en 2025 para tratamiento tanto en población pediátrica (a partir de los 2 años de edad) como adulta. Sin embargo, dado que no dispone de ensayos clínicos en fase III, a fecha actual no cuenta con financiación por parte del Sistema Nacional de Salud en España.

Actualmente hay varios fármacos con ensayos clínicos en desarrollo, como el imatinib, el binimetinib, el sirolimus o el cabozantinib, aunque no han demostrado resultados concluyentes. Debe tenerse en cuenta que la evaluación de la eficacia en esta población presenta particularidades. Dado el carácter benigno pero progresivo de los NP, la supervivencia global no constituye un endpoint adecuado. Los parámetros clínicamente relevantes incluyen la respuesta volumétrica tumoral y, especialmente, la mejoría del dolor y de la interferencia funcional.

En este escenario, selumetinib representa una estrategia terapéutica dirigida, con potencial para modificar la evolución clínica de los NP en adultos con NF1, justificando su evaluación y posicionamiento en esta indicación.

4. EFICACIA

Los datos de eficacia actualmente disponibles más robustos proceden principalmente del ensayo clínico KOMET.

Ensayo fase III (KOMET)

El estudio **KOMET** constituye el principal ensayo confirmatorio de selumetinib en pacientes adultos con NF1 y NP sintomáticos e inoperables. Se trata de un ensayo **fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo**.

1. Diseño del estudio y población

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a:

- Selumetinib (25 mg/m² dos veces al día, pauta continua)
- Placebo

El estudio incluyó un total de 145 pacientes adultos, distribuidos en:

- 71 pacientes en el brazo de selumetinib
- 74 pacientes en el brazo placebo

Los grupos de tratamiento presentaban, en general, características basales bien equilibradas. Tras completar el ciclo 12, los participantes pasaron a un periodo abierto, donde los integrantes del grupo placebo tuvieron la oportunidad de pasar a ser tratados con selumetinib. Además, se permitió cambio anticipado de grupo en caso de progresión radiológica. No se realizó selección adicional basada en biomarcadores moleculares más allá del diagnóstico clínico y genético de NF1, dado que, hasta la fecha, no se dispone de biomarcadores validados con utilidad clínica en este contexto.

2. Objetivos del estudio

Objetivo primario:

Tasa de respuesta objetiva (**ORR**), definida como reducción $\geq 20\%$ del volumen tumoral medida mediante RM volumétrica del neurofibroma diana, evaluada mediante revisión central independiente a la semana correspondiente al ciclo 16.

Objetivos secundarios:

- Cambios en el dolor (dolor crónico y dolor episódico) mediante las escalas PAINS-pNF y PII-pNF.
- Interferencia del dolor con actividades diarias.
- Uso de analgésicos.
- Duración de la respuesta.
- Seguridad.
- Calidad de vida (mediante la escala PlexiQoL).

3. Resultados de eficacia

La tasa de respuesta objetiva fue significativamente superior en el brazo de selumetinib (ORR 19,7% vs 5,4% en el grupo placebo, $p=0,011$), con una reducción media del 36,6%

respecto al volumen basal (frente al 9,9% del grupo placebo). La eficacia en el ensayo KOMET se evalúa mediante endpoints basados en respuesta tumoral y parámetros clínicos, sin incluir variables de tiempo hasta evento. En consecuencia, no se dispone de estimaciones de *hazard ratio*, lo cual es coherente con la naturaleza de los objetivos del estudio. En una enfermedad caracterizada por crecimiento progresivo acumulativo y elevada morbilidad funcional, la estabilización tumoral sostenida constituye un objetivo clínicamente relevante.

En cuanto a otras variables clínicas relevantes:

- **Dolor crónico:** reducción clínicamente significativa respecto al basal en el brazo de selumetinib, aunque no alcanzó significación estadística frente a placebo en el análisis (p = 0,070).
- **Dolor episódico:** mejoría significativa frente a placebo (p = 0,00850).
- **Interferencia del dolor:** reducción significativa en las escalas específicas empleadas para el pacientes con NF1 (p = 0,023).
- **Uso de analgésicos:** disminución de hasta un 27% en el grupo tratado (frente al 14% del grupo placebo).
- **Calidad de vida:** La calidad de vida fue evaluada mediante el cuestionario **PlexiQoL**, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre selumetinib y placebo. Este resultado debe interpretarse con cautela, dado que el propio estudio reconoce limitaciones en la sensibilidad del instrumento utilizado, sin ser una herramienta del todo validada.

Variable	Selumetinib	Placebo	p
ORR	19.7%	5.4%	0.011
Reducción volumen tumoral	-36.6%	-9.9%	—
Dolor episódico	Mejoría significativa	—	0.008
Interferencia dolor	Mejoría significativa	—	0.023
Calidad de vida	No significativo	—	NS

4. Subgrupos y biomarcadores

No se identificaron subgrupos con mayor eficacia claramente definidos. Tampoco se evaluaron biomarcadores predictivos adicionales más allá del diagnóstico de NF1.

a. Limitaciones del estudio

- **Comparador:** el uso de placebo es aceptable dado que no existen tratamientos estándar efectivos, aunque limita la comparación indirecta con otras estrategias.
- **Tiempo de evaluación:** el *endpoint* primario se evaluó en el ciclo 16, lo que puede infraestimar la magnitud de la respuesta. En estudios previos, tanto en población adulta como pediátrica, las respuestas se han evaluado tras periodos de seguimiento más prolongados, observándose una mayor consolidación con el tiempo de tratamiento.
- **Heterogeneidad de la población:** variabilidad en volumen tumoral y sintomatología basal entre los grupos.
- **Endpoints subjetivos:** variables como el dolor pueden verse influenciadas por el efecto placebo. Además, aunque algunas de las escalas utilizadas son específicas para pacientes con NF1, se ha cuestionado su capacidad para discriminar adecuadamente los distintos tipos de dolor. Debe tenerse en cuenta, al interpretar los resultados, que el cruce

de pacientes del grupo placebo al tratamiento con selumetinib, así como el cambio anticipado de tratamiento en caso de progresión radiológica, podrían haber atenuado las diferencias observadas entre los grupos.

- **Calidad de vida:** posible infraestimación del beneficio clínico debido a limitaciones en la sensibilidad del instrumento empleado.

b. Evidencia secundaria

La interpretación de los resultados del ensayo fase III KOMET se ve reforzada por la evidencia procedente de estudios previos con selumetinib, tanto en población adulta como pediátrica.

En el estudio NCI fase II en adultos, selumetinib mostró una elevada actividad antitumoral, con una tasa de respuesta objetiva del 63,6% (21/33 pacientes) y una reducción media máxima del volumen tumoral del 23,6%. Asimismo, se observó un beneficio clínico consistente en términos de reducción del dolor y de la interferencia funcional, junto con evidencia farmacodinámica de inhibición de la vía ERK. Aunque su diseño abierto y el reducido tamaño muestral limitan la comparabilidad, estos resultados apoyan la actividad biológica y clínica del fármaco en esta población.

Por su parte, el ensayo SPRINT en población pediátrica mostró tasas de respuesta objetiva en torno al 70%, con respuestas duraderas y mejorías clínicamente relevantes en dolor, función y calidad de vida. Si bien estos resultados no son directamente extrapolables a la población adulta, proporcionan un marco de referencia sobre el potencial terapéutico de selumetinib en los neurofibromas plexiformes asociados a NF1.

En conjunto, estos datos apoyan que la actividad observada en KOMET se enmarca en un efecto consistente de selumetinib sobre los NP. No obstante, las diferencias en diseño, población, duración del tratamiento y biología tumoral según la edad probablemente contribuyen a la menor magnitud de respuesta observada en adultos, sin que ello invalide la relevancia clínica del beneficio demostrado

5. SEGURIDAD

El perfil de seguridad de selumetinib se ha caracterizado principalmente en el ensayo fase III KOMET, complementado por los datos del estudio fase II en adultos. En dicho estudio, la población de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento.

En el brazo de selumetinib, prácticamente todos los pacientes presentaron al menos un acontecimiento adverso (EA), con un perfil de toxicidad consistente con el mecanismo de acción del fármaco como inhibidor de MEK. Los más frecuentes fueron de **grado 1–2**, incluyendo rash acneiforme, diarrea, náuseas, elevación de creatinfosfoquinasa (CPK), paroniquia y alteraciones hepáticas. La incidencia de EA de grado ≥ 3 fue mayor en el grupo tratado con selumetinib que en el grupo placebo (32% frente a 18%). Entre los eventos de mayor gravedad destacaron la elevación de CPK, hipertensión y toxicidad gastrointestinal.

No se registraron **muerres relacionadas con el tratamiento** en ninguno de los dos brazos (0%), lo que indica la ausencia de toxicidad letal atribuible a selumetinib en este estudio.

Las modificaciones de dosis fueron frecuentes en el grupo tratado. Aproximadamente **30–40%** de los pacientes requirieron reducción de dosis, y cerca del **50%** presentaron interrupciones temporales del tratamiento. La **discontinuación definitiva por toxicidad** se produjo en torno al **10–15%** de los pacientes en el brazo de selumetinib, frente a menos del 5% en el grupo placebo.

Los datos del estudio fase II en adultos muestran un perfil de seguridad consistente con el observado en KOMET. En esta cohorte, la mayoría de los acontecimientos adversos fueron de bajo grado, aunque se observaron con frecuencia elevaciones de CPK, rash cutáneo y toxicidad gastrointestinal. Destaca una mayor incidencia de hipertensión de grado ≥ 2 en comparación con la población pediátrica, así como la necesidad frecuente de ajustes de dosis con la exposición prolongada al tratamiento.

En conjunto, el perfil de seguridad de selumetinib en adultos con NF1 y NP es predecible y manejable, aunque asociado a una mayor incidencia de toxicidad frente a placebo y a una elevada necesidad de modificaciones de dosis. No obstante, la toxicidad es predominantemente no grave y reversible, y no se asocia a incremento de mortalidad relacionada con el tratamiento. Se trata de un perfil de toxicidad bien caracterizado, cuya gestión resulta factible en la práctica clínica por especialistas con experiencia en el manejo de terapias dirigidas y familiarizados con este tipo de fármacos. La toxicidad es predominantemente no grave y reversible, y no se asocia a incremento de mortalidad relacionada con el tratamiento. La monitorización estrecha y el ajuste de dosis son fundamentales para optimizar la tolerabilidad, especialmente en tratamientos prolongados.

6. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

En octubre de 2025, la Comisión Europea autorizó selumetinib (Koselugo®) para el tratamiento de adultos con NF1 y NP sintomáticos e inoperables, tras la evaluación positiva de la EMA. El fármaco dispone de autorización condicional y designación de medicamento huérfano. Aunque previamente ya estaba aprobado en población pediátrica, se ha ampliado para su uso en población adulta.

Para la evaluación de selumetinib según la escala **ESMO-MCBS v1.1**, el ensayo fase III KOMET se encuadra en el **formulario 2b** (estudios aleatorizados en enfermedades no curativas con objetivo principal de respuesta tumoral u otras variables intermedias).

El estudio demostró una mejora significativa en la ORR frente a placebo (20% vs 5%, $p < 0,05$), junto con beneficio en variables clínicamente relevantes como la reducción del dolor episódico, la interferencia del dolor en actividades diarias y el uso de analgésicos. No obstante, el estudio no mostró diferencias significativas en calidad de vida global medida mediante PlexiQoL, y no se dispone de datos maduros de supervivencia libre de progresión o supervivencia global.

La aplicabilidad de la escala ESMO-MCBS en esta indicación presenta limitaciones relevantes debido a la naturaleza rara de la enfermedad y al uso de variables clínicas no convencionales. No obstante, considerando la magnitud del beneficio observado en respuesta tumoral y variables sintomáticas, el beneficio clínico podría considerarse moderado.

Sin embargo, esta valoración debe interpretarse en el contexto de una **enfermedad rara y con alta necesidad médica no cubierta**, en la que no existen alternativas sistémicas

eficaces aprobadas en adultos. En este escenario, la demostración de superioridad frente a placebo en un ensayo fase III aleatorizado constituye un resultado clínicamente relevante.

Los datos del estudio fase II en adultos apoyan esta interpretación, mostrando una tasa de respuesta del 63,6%, reducción tumoral mantenida en el tiempo, ausencia de progresión respecto al volumen basal y mejoría significativa en variables sintomáticas. Estos resultados sugieren que el beneficio clínico de selumetinib puede infraestimarse en el análisis primario de KOMET, debido al tiempo relativamente precoz de evaluación.

En conjunto, la evidencia disponible indica que selumetinib proporciona un **beneficio clínico consistente en adultos con NF1 y NP inoperables**, especialmente en términos de control tumoral y mejoría sintomática, si bien con una magnitud de efecto inferior a la observada en población pediátrica.

Las guías clínicas internacionales, incluyendo las recomendaciones de la **European Society for Medical Oncology (ESMO)**, ya contemplan el uso de inhibidores de MEK en pacientes con NF1 y NP sintomáticos e inoperables, reforzando su papel como la opción con mayor nivel de evidencia disponible en adultos.

No obstante, debe señalarse que la aplicación de la escala ESMO-MCBS presenta limitaciones en enfermedades raras y con endpoints no clásicos, como es el caso de los PN asociados a NF1, donde variables como el dolor, la función y la calidad de vida tienen un peso clínico relevante que no siempre queda adecuadamente reflejado en dicha escala.

7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Selumetinib es el primer inhibidor de MEK que ha demostrado de manera inequívoca actividad clínica en **pacientes adultos con NF1 y NP sintomáticos e inoperables** en un ensayo fase III aleatorizado y controlado con placebo. En el estudio KOMET, selumetinib obtuvo una tasa de respuesta objetiva superior a placebo, junto con reducción del volumen tumoral y mejoría en variables clínicamente relevantes como el dolor, la interferencia del dolor y el uso de analgésicos. Estos resultados son especialmente relevantes en una población con elevada carga de morbilidad, opciones locales limitadas y ausencia histórica de tratamientos sistémicos eficaces.

El beneficio clínico observado con selumetinib debe interpretarse además en el contexto de la historia natural de los NP en adultos. A diferencia de la población pediátrica, los tumores en adultos suelen ser de progresión más lenta, menos dinámicos desde el punto de vista proliferativo pero con una carga sintomática muy relevante. Por ello, en esta población el beneficio del tratamiento no debe valorarse únicamente por la magnitud de la respuesta radiológica precoz, sino también por el control prolongado de la enfermedad y la mejoría sintomática. En este sentido, el estudio fase II en adultos refuerza la consistencia de la evidencia, mostrando una tasa de respuesta elevada, reducción tumoral mantenida y mejoría del dolor y de su interferencia funcional, lo que sugiere que el beneficio clínico de selumetinib puede ser mayor del que refleja el análisis primario precoz de KOMET si se mantiene en el tiempo.

En el momento actual, no disponemos de biomarcadores predictivos que permitan seleccionar mejor a la población adulta que más se beneficia de selumetinib, más allá del propio diagnóstico de NF1 y la presencia de un PN sintomático e inoperable. Los estudios disponibles confirman la inhibición de la vía RAS/MAPK en el tejido tumoral, pero sin que

ello se haya traducido todavía en un biomarcador aplicable en práctica clínica para optimizar la selección de pacientes. Por tanto, la identificación de la población candidata sigue siendo fundamentalmente clínica y radiológica.

Frente a las alternativas disponibles, selumetinib aporta una ventaja clara. Hasta ahora, el manejo de estos pacientes se ha basado en cirugía cuando es factible, observación y tratamiento sintomático, sin fármacos sistémicos aprobados con evidencia robusta en adultos. Por tanto, selumetinib cubre una necesidad médica no resuelta. Aunque están emergiendo otros inhibidores de MEK, selumetinib dispone actualmente de la mayor solidez metodológica en adultos, al sustentarse en un **ensayo fase III comparativo**, lo que lo sitúa por delante de potenciales competidores presentes o futuros basados únicamente en estudios de un solo brazo.

En esta indicación no puede argumentarse ausencia de comparador, ya que KOMET sí incluyó rama placebo, elección razonable dado que no existía un tratamiento sistémico estándar eficaz en adultos con NF1 y PN inoperables. La existencia de un estudio fase II abierto en adultos se justifica por tratarse de una enfermedad rara, heterogénea y de difícil reclutamiento, en la que era necesario demostrar primero señal de actividad clínica, duración del beneficio y consistencia biológica antes de su confirmación en fase III.

En conclusión, la evidencia disponible avala el uso de **selumetinib (Koselugo®)** como monoterapia en **pacientes adultos con NF1 y NP sintomáticos e inoperables**, especialmente en aquellos con dolor, interferencia funcional, progresión tumoral o ausencia de alternativas locales razonables. Por todo lo expuesto, selumetinib puede considerarse una **opción terapéutica de referencia** en esta población.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Chen AP, O'Sullivan Coyne G, Wolters PL, Martin S, Farschtschi S, Blanco I, et al.; KOMET study investigators. *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*. Lancet. 2025;405(10496):2217-2230. doi:10.1016/S0140-6736(25)00986-9.
2. Gross AM, O'Sullivan Coyne G, Dombi E, Tibery C, Herrick WG, Martin S, et al. *Selumetinib in adults with NF1 and inoperable plexiform neurofibroma: a phase 2 trial*. Nat Med. 2025;31(1):105-115. doi:10.1038/s41591-024-03361-4.
3. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. *Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas*. N Engl J Med. 2020;382(15):1430-1442. doi:10.1056/NEJMoa1912735.
4. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al. *Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1–Related Plexiform Neurofibromas*. N Engl J Med. 2016;375(26):2550-2560. doi:10.1056/NEJMoa1605943.
5. 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. 2023;25(10):1883-1894. doi:10.1093/neuonc/noad086.
6. Gross AM, Glassberg B, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Fisher MJ, et al. *Selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 and asymptomatic inoperable plexiform*

- neurofibroma at risk for developing tumor-related morbidity.* Neuro Oncol. 2022;24(11):1978-1988. doi:10.1093/neuonc/noac109.
7. Casey D, Demko S, Sinha A, Mishra-Kalyani PS, Shen YL, et al. *FDA Approval Summary: Selumetinib for Plexiform Neurofibroma.* Clin Cancer Res. 2021;27(15):4142-4146. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-5032.
 8. U.S. Food and Drug Administration. *FDA approves selumetinib for neurofibromatosis type 1 with symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (pediatric).* 13 Apr 2020.
 9. U.S. Food and Drug Administration. *KOSELUGO (selumetinib) Prescribing Information.* 10 Sep 2025.
 10. Dombi E, Ardern-Holmes SL, Babovic-Vuksanovic D, Barker FG, Connor S, Evans DG, et al.; REINS International Collaboration. *Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials.* Neurology. 2013;81(21 Suppl 1):S33-S40. doi:10.1212/01.wnl.0000435744.57038.af.
 11. Heaney A, Wilburn J, Rouse M, Langmead S, Blakeley JO, Huson S, McKenna SP. *The development of the PlexiQoL: A patient-reported outcome measure for adults with neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas.* Mol Genet Genomic Med. 2020;8(12):e1530. doi:10.1002/mgg3.1530.
 12. U.S. Food and Drug Administration. *Koselugo (selumetinib) label.* 10 Apr 2020.
 13. European Medicines Agency (EMA). *Koselugo (selumetinib): EPAR – Public assessment report.* EMA/244286/2021.
 14. Hernáiz Driever P, Kordes UR, Brecht IB, Saletti V, Fisher MJ, Doughton G, et al. *Pharmacokinetics and Safety of Selumetinib Granule Formulation in Children With Symptomatic, Inoperable Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas (SPRINKLE; phase I/II).* J Clin Oncol. 2026;44(10):849-860.
 15. 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. 2024;6(1):vdae177.
 16. Vázquez-Gómez FP, Castellano S, Moreno JL, Cartas S, Cantarín V, Duat A, et al. *Selumetinib for symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience.* Neuro Oncol. 2024;26(Suppl 4).
 17. 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):1027-1037.
 18. Nishida Y, Nonobe N, Kidokoro H, Kato T, Takeichi T, Ikuta K, et al. *Selumetinib for symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas in pediatric patients with neurofibromatosis type 1: the first single-center real-world case series in Japan.* Jpn J Clin Oncol. 2025;55(4):372-376.
 19. Ficha Técnica de Koselugo® (selumetinib), Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Disponible en: [EMA – Koselugo Product Information](#)
 20. Comisión Europea. *Registro comunitario de medicamentos – Koselugo® (selumetinib).* Disponible en: [European Commission Community Register – Koselugo](#)

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

El autor declara haber mantenido colaboraciones profesionales y/o haber recibido honorarios de Abbott, MSD, AstraZeneca, Nestlé, LEO Pharma, Adventia, Danone, ROVI, Kyowa Kirin, Pfizer, Persan, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, Fresenius y Novartis.