

Mirdametinib (GOMEKLI®), el reposicionamiento de fármacos nos brinda el único tratamiento para adultos con neurofibromas plexiformes asociados a neurofibromatosis tipo 1.

Adrián Girona-Martínez.

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el 11 de febrero de 2025 el uso de mirdametinib (Gomekli®), un inhibidor oral selectivo de MEK1/2, para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (a partir de los 2 años) con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) que presentan neurofibromas plexiformes sintomáticos no susceptibles de resección quirúrgica. Esta aprobación marca un hito significativo, ya que hasta ahora las opciones terapéuticas eran limitadas y predominantemente quirúrgicas, con frecuentes complicaciones y recurrencias.

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad genética autosómica dominante con una prevalencia estimada de 1 por cada 3000 nacimientos. Se caracteriza por mutaciones en el gen *NF1*, que codifica la proteína neurofibromina, un regulador negativo de la vía RAS/MAPK. La pérdida de función de esta la neurofibromina favorece la proliferación celular descontrolada, especialmente en las células de Schwann, lo que da lugar a tumores benignos llamados neurofibromas (1–3). Entre ellos, los neurofibromas plexiformes (NP) son particularmente problemáticos: afectan hasta al 50 % de los pacientes, se desarrollan en nervios periféricos profundos y pueden causar dolor crónico, deformidades, déficits neurológicos y compromiso funcional severo. Su manejo ha estado centrado en la resección quirúrgica, pero la complejidad anatómica, el riesgo de complicaciones y la alta tasa de recurrencia hacen que en muchos casos no sea viable (1,2, 4).

La llegada de terapias dirigidas ha abierto una nueva etapa en el tratamiento de la NF1. Inhibidores de MEK como selumetinib ya habían sido aprobados previamente en población pediátrica, y ahora mirdametinib se posiciona como el primer tratamiento oral aprobado también para adultos con NP sintomáticos (5,6). Mirdametinib es un inhibidor selectivo de MEK1 y MEK2,

interrumpiendo la señalización aberrante de la vía RAS/MAPK asociada a la proliferación tumoral en NF1. La molécula fue descrita por primera vez por Pfizer, y estaba siendo inicialmente desarrollada para tratar distintos tipos de cáncer (de mama, de pulmón, de colon y melanoma). Pfizer decidió discontinuar su desarrollo después de superar la fase I en humanos, debido a una supuesta falta de eficacia, sumado a que AstraZeneca estaba desarrollando selumetinib, que parecía tener mejor perfil. Gracias a la intervención de la *Children's Tumor Foundation*, Pfizer transfirió todos los derechos a la empresa SpringWorks Therapeutics, que procedió a reposicionar la molécula en el campo de la NF1, y que ha sido la responsable de su desarrollo y aprobación (7,8).

La aprobación de Gomekli® se basa en los resultados positivos del ensayo clínico de fase IIb ReNeu (NCT03962543), que incluyó a 114 pacientes con NP no resecables (58 adultos y 56 pediátricos). Los participantes recibieron mirdametinib por vía oral en ciclos de tres semanas seguidas de una semana de descanso. El criterio principal fue la tasa de respuesta objetiva (ORR), definida como una reducción de al menos un 20 % en el volumen del tumor según resonancia magnética, confirmada por revisión independiente. En adultos, la ORR fue del 41 %

(IC 95 %: 29–55), mientras que en niños alcanzó el 52 % (IC 95 %: 38–65). La mediana de reducción de volumen tumoral fue del 41 % en adultos y del 42 % en pediátricos, y una proporción significativa de pacientes experimentó respuestas profundas (> 50 % de reducción). Las respuestas fueron duraderas, con tasas de mantenimiento a 12 meses del 88 % en adultos y del 90 % en niños. Además, se observaron mejoras clínicas relevantes, incluyendo reducción del dolor y mejoras funcionales reportadas por los propios pacientes (9).

En cuanto a la seguridad, los efectos adversos fueron mayoritariamente manejables. Los más frecuentes (≥ 25 %) fueron erupción cutánea, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga y dolor musculoesquelético. En población pediátrica también se reportaron dolor abdominal, cefalea y disfunción ventricular izquierda. En general, los eventos adversos de grado ≥ 3 fueron poco comunes (16 % en adultos, 25 % en pediátricos), y los casos graves incluyeron aumento de creatinina, neutropenia y algunas toxicidades oculares. La mayoría se controló con suspensión temporal o ajuste de dosis (9).

Mirdametinib recibió el 11 de febrero de 2025 la aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) después de haber recibido designación de revisión prioritaria, vía rápida (fast track) y medicamento huérfano (6). En Europa, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) emitió en mayo de 2025 una opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) para su autorización condicional, y se espera una decisión definitiva por parte de la Comisión Europea en el tercer trimestre del año (10).

Con la aprobación de Gomekli®, los pacientes con NF1, tanto adultos como niños, disponen ahora de una opción terapéutica oral que no solo reduce el tamaño de los tumores, sino que mejora su calidad de vida. Este avance representa una mejora significativa frente a la limitada eficacia y viabilidad de las intervenciones quirúrgicas, y amplía el horizonte de tratamiento para una enfermedad crónica y compleja. La vigilancia poscomercialización será clave para confirmar su perfil de seguridad a largo plazo y evaluar su integración con otras terapias dirigidas en investigación.

Bibliografía

1. Rasmussen S. A. y Friedman J. M. *NF1 Gene and Neurofibromatosis 1*. *American Journal of Epidemiology*. **151**(1), 33–40, (2000).
2. Prada C. E., *et al.* Pediatric Plexiform Neurofibromas: Impact on Morbidity and Mortality in Neurofibromatosis Type 1. *The Journal of Pediatrics*. **160**(3), 461–467, (2012).
3. Ferner R. E. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *The Lancet Neurology*. **6**(4), 340–351, (2007).
4. Miller D.T. *et al.* Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics*. **143**(5), e20190660, (2019).
5. FDA approves selumetinib for neurofibromatosis type 1 with symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas. *FDA* <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selumetinib-neurofibromatosis-type-1-symptomatic-inoperable-plexiform-neurofibromas>
6. FDA approves mirdametinib for adult and pediatric patients with neurofibromatosis type 1 who have symptomatic plexiform neurofibromas not amenable to complete resection. *FDA* <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-mirdametinib-adult-and-pediatric-patients-neurofibromatosis-type-1-who-have-symptomatic>
7. Foundation CT. IT'S A GO! NF's NEXT BIG WIN! Children's Tumor Foundation. <https://www.ctf.org/news/its-a-go-nfs-next-big-win/>
8. How a scrapped Pfizer drug became a winner for SpringWorks | PharmaVoice <https://www.pharmavoices.com/news/shelved-drug-pfizer-springworks-fda/745810/>
9. Moertel C.L. *et al.* ReNeu: A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametinib in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma. *JCO*. **43**(6), 716–729, (2025).
10. Ezmekly | European Medicines Agency (EMA) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ezmekly>