



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Mekinist e Tafinlar

Estensione dell'indicazione per il trattamento del melanoma con mutazione BRAF V600 negli adolescenti

Autore: Michela Campolo

Revisore: Lucia Gozzo

Aprile 2026

Il 26 marzo 2026 il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) di EMA ha espresso parere positivo per una modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Mekinist (trametinib) e Tafinlar (dabrafenib). La variazione riguarda l'estensione dell'indicazione al trattamento, in monoterapia o associazione, di pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni affetti da melanoma non resecabile o metastatico con mutazione BRAF V600.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Mekinist contiene il principio attivo trametinib, un inibitore selettivo delle chinasi MEK1 e MEK2, componenti centrali della via di segnalazione delle chinasi Mitogen-Activated Protein (MAPK). L'inibizione di MEK impedisce l'attivazione da parte di BRAF determinando una riduzione della proliferazione cellulare e della diffusione del tumore. Mekinist può essere utilizzato in monoterapia o, più frequentemente, in associazione con Tafinlar (dabrafenib), un inibitore selettivo della chinasi BRAF, che agisce bloccando la via di segnalazione delle chinasi MAPK, determinando una riduzione della proliferazione e della sopravvivenza delle cellule tumorali.

Trametinib e dabrafenib sono indicati, in monoterapia o in associazione, per il trattamento di pazienti adulti con melanoma non resecabile o metastatico con mutazione BRAF V600, nel trattamento adiuvante dei pazienti con melanoma in stadio III dopo resezione completa, nel carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione BRAF V600.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il melanoma rappresenta una delle neoplasie cutanee a maggiore aggressività biologica, caratterizzata da elevata capacità metastatica. In circa il 40–50% dei casi è presente una mutazione attivante del gene BRAF, più frequentemente la V600, che comporta l'attivazione costitutiva della via MAPK e la proliferazione incontrollata delle cellule tumorali. Negli ultimi anni il trattamento del melanoma avanzato è stato profondamente modificato dall'introduzione dell'immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari e delle terapie target dirette contro la via MAPK. In particolare, gli anticorpi anti-PD-1, quali nivolumab e pembrolizumab, da soli o in combinazione con l'anti-CTLA-4 ipilimumab, o con un inibitore del gene 3 di attivazione dei linfociti (anti-LAG-3) relatlimab, rappresentano un'opzione terapeutica consolidata, in grado di indurre risposte durature in una quota significativa di pazienti. Un'altra immunoterapia approvata nei pazienti adulti con melanoma avanzato è talimogene laherparepvec, un prodotto di terapia avanzata a base di virus herpes simplex di tipo 1 (HSV-1) attenuato e modificato per produrre il fattore umano stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF), che induce la morte delle cellule tumorali e stimolazione della risposta immunitaria.

Nei pazienti adulti con mutazione BRAF V600 sono, inoltre, disponibili diverse combinazioni di terapie target, basate sull'associazione di inibitori di BRAF (vemurafenib, encorafenib) e MEK (cobimetinib, binimetinib), che hanno dimostrato un miglioramento degli outcome clinici rispetto alla monoterapia. La chemioterapia tradizionale, storicamente rappresentata dalla dacarbazina, riveste oggi un ruolo limitato ed è generalmente riservata a pazienti non candidabili o refrattari alle terapie più innovative.

Per gli adolescenti, solo gli immunoterapici hanno indicazione specifica approvata in Europa.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della variazione

L'efficacia di trametinib nel melanoma con mutazione BRAF V600 è stata dimostrata negli adulti in studi clinici randomizzati che ne hanno valutato l'impiego sia in monoterapia sia in associazione con dabrafenib. In particolare, nello studio di fase III MEK114267 (METRIC), condotto in pazienti adulti

con melanoma non resecabile o metastatico, il trattamento con trametinib ha evidenziato un miglioramento degli outcome clinici rispetto alle terapie precedentemente disponibili, in termini di sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS) e controllo della malattia. Studi successivi hanno, inoltre, dimostrato che l'associazione con dabrafenib consente un'inibizione più completa della via MAPK, traducendosi in un incremento dei tassi di risposta e in una maggiore durata del beneficio clinico, con miglioramento sia della PFS sia della sopravvivenza globale rispetto alla monoterapia.

L'estensione dell'indicazione alla popolazione di età pari o superiore a 12 anni è stata supportata dalla valutazione integrata dei dati disponibili presentati al CHMP.

I due farmaci sono stati valutati, in monoterapia o in associazione, in studi di fase I/II, con l'obiettivo di chiarire la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica in bambini e adolescenti affetti da tumori solidi BRAF-mutati. Gli studi hanno permesso di individuare la dose da utilizzare in questi pazienti, con una buona tollerabilità. Inoltre, i dati dell'uso compassionevole dell'associazione nei pazienti pediatrici con melanoma avanzato suggeriscono un profilo di efficacia e sicurezza analogo a quello osservato nei pazienti adulti.

Le reazioni avverse più comuni osservate con la combinazione sono piressia, affaticamento, nausea, brividi, cefalea, diarrea, vomito, artralgia e rash cutaneo.

Nel complesso, il CHMP ha ritenuto che le evidenze disponibili dimostrino un rapporto beneficio/rischio favorevole, supportando l'estensione dell'indicazione di dabrafenib+trametinib a una popolazione più ampia, che include gli adolescenti con melanoma avanzato e mutazione BRAF V600.

Bibliografia

1. [EMA. Mekinist trametinib - opinion on variation to marketing authorisation.](#)
2. [EMA. Tafinlar dabrafenib - opinion on variation to marketing authorisation.](#)
3. Amaral T, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2024; 36, 10-3
4. Allen-Tejerina AM, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Malignant Melanoma: Anti-PD-1, Anti-CTLA-4 and Anti-LAG-3 Therapies. *Curr Oncol Rep.* 2026;28:23
5. Kieran MW, et al. A Phase I and Pharmacokinetic Study of Oral Dabrafenib in Children and Adolescent Patients with Recurrent or Refractory BRAF V600 Mutation-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2019 Dec 15;25(24):7294-7302. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3572
6. Whitlock JA, et al. Dabrafenib, alone or in combination with trametinib, in BRAF V600-mutated pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Blood Adv.* 2023 Aug 8;7(15):3806-3815. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008414.
7. Bouffet E, et al. Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2023 Sep 21;389(12):1108-1120. doi: 10.1056/NEJMoa2303815
8. Chiaravalli S, et al. Dabrafenib and Trametinib for the Treatment of Pediatric and Adolescent Melanoma: Single Center Experience Data From Italian Compassionate Use.