



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Mekinist e Tafinlar

Estensione dell'indicazione nel carcinoma tiroideo differenziato
con mutazione BRAF V600E

Autore: Michela Campolo, Valerio Liguori

Revisore: Lucia Gozzo, Rossana Roncato

Aprile 2026

Il 26 marzo 2026 il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha espresso parere positivo per una modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Tafinlar (dabrafenib) e Mekinist (trametinib). La variazione riguarda l'introduzione di una nuova indicazione per il trattamento, in monoterapia o associazione, del carcinoma tiroideo differenziato localmente avanzato o metastatico con mutazione *BRAF V600E* in pazienti adulti refrattari o non eleggibili al trattamento con iodio radioattivo e con progressione dopo precedente terapia sistemica.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Tafinlar contiene il principio attivo dabrafenib, un inibitore selettivo della chinasi BRAF, che agisce bloccando la via di segnalazione delle chinasi *Mitogen-Activated Protein (MAPK)*, comunemente upregolata nei tumori con mutazione *BRAF V600*. L'inibizione di BRAF determina una riduzione della proliferazione e della sopravvivenza delle cellule tumorali. Dabrafenib può essere utilizzato in monoterapia o, più frequentemente, in associazione con Mekinist (trametinib), un inibitore selettivo delle chinasi MEK1 e MEK2 della stessa via di segnalazione MAPK, consentendo un miglior controllo della crescita tumorale.

Tafinlar e Mekinist sono già autorizzati nell'Unione Europea per il trattamento del melanoma non resecabile o metastatico, per il trattamento adiuvante del melanoma in stadio III dopo resezione completa e per il carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione *BRAF V600*.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il carcinoma tiroideo differenziato rappresenta la forma più comune di neoplasia tiroidea e, nella maggior parte dei casi, presenta una prognosi favorevole dopo trattamento chirurgico seguito da terapia con iodio radioattivo. Tuttavia, una quota di pazienti sviluppa malattia avanzata o metastatica refrattaria allo iodio radioattivo, condizione associata a prognosi sfavorevole e con limitate opzioni terapeutiche. La mutazione *BRAF V600E*, frequentemente riscontrata soprattutto nel carcinoma papillare, determina l'attivazione costitutiva della via MAPK e contribuisce alla perdita di differenziazione tumorale e alla riduzione della capacità di captazione dello iodio, favorendo la refrattarietà al trattamento radiometabolico. In questo contesto, il trattamento sistemico si basa principalmente sull'impiego di inibitori multichinasici, quali lenvatinib e sorafenib, che rappresentano lo standard terapeutico nei pazienti con malattia avanzata refrattaria allo iodio radioattivo. Tali farmaci hanno evidenziato un miglioramento degli *outcome* clinici, in particolare in termini di sopravvivenza libera da progressione, sebbene associati a un profilo di tossicità non trascurabile. Più recentemente, l'identificazione di alterazioni molecolari specifiche ha aperto la strada allo sviluppo di terapie *target* selettive. Oltre all'inibizione della via MAPK nei tumori con mutazione *BRAF V600E*, sono disponibili trattamenti mirati diretti contro specifiche alterazioni genetiche, quali le fusioni di *RET* e *NTRK*. Inibitori selettivi come selpercatinib per le alterazioni di *RET* e larotrectinib ed entrectinib per le fusioni di *NTRK* rappresentano, quindi, opzioni terapeutiche efficaci in sottogruppi selezionati di pazienti. La chemioterapia tradizionale riveste oggi un ruolo limitato ed è raramente impiegata, generalmente riservata a pazienti con malattia avanzata refrattaria alle altre opzioni terapeutiche.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della variazione

L'efficacia della combinazione di dabrafenib e trametinib nei pazienti con carcinoma tiroideo differenziato con mutazione *BRAF V600E* è supportata da evidenze cliniche che ne dimostrano un'attività antitumorale clinicamente rilevante, con elevati tassi di risposta obiettiva e miglioramento degli *outcome* clinici, tra cui la sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival, PFS*).

In particolare, l'associazione è stata valutata in uno studio di fase III, in doppio cieco, randomizzato 2:1, controllato con placebo (NCT04940052), condotto su 153 pazienti adulti con carcinoma tiroideo differenziato avanzato o metastatico, refrattari allo iodio radiattivo e con mutazione di *BRAF*, con un *follow-up* mediano di 17,4 mesi. L'*endpoint* primario era la PFS, mentre tra i secondari erano inclusi l'*overall response rate* (ORR), l'*overall survival* (OS), la sicurezza e la tollerabilità. I pazienti trattati con dabrafenib+trametinib hanno mostrato un significativo prolungamento della PFS rispetto al placebo (12,8 mesi versus 3,7 mesi; $p < 0.001$) con un hazard ratio (HR) di 0.38 (95% CI, 0,25-0.57), oltre che un più alto ORR (57,4% versus 3,8%). Al momento dell'analisi preliminare i dati di OS mediana non erano ancora maturi per il gruppo trattato, mentre l'OS era pari a 25,9 mesi nel gruppo controllo.

Dal punto di vista della sicurezza, il profilo della combinazione è coerente con quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei due medicinali. Le reazioni avverse più frequentemente osservate includono ipertensione, anemia, affaticamento, nausea, diarrea e rash cutaneo; possono inoltre verificarsi brividi, cefalea e artralgia. Nel complesso, gli eventi avversi risultano generalmente gestibili nella pratica clinica e in linea con il profilo di sicurezza noto della combinazione.

Bibliografia

1. [EMA. Tafinlar dabrafenib - opinion on variation to marketing authorisation.](#)
2. [EMA. Mekinist trametinib - opinion on variation to marketing authorisation.](#)
3. Riesco-Eizaguirre, Garcilaso. "BRAF V600E in thyroid cancer: navigating prognostic uncertainty and therapeutic opportunity." *European Thyroid Journal* 14.6 (2025).
4. Gil-Bernabé S, García-DeLaFuente L, García-Rostán G. The Revolution of Targeted Therapies in Thyroid Cancer Treatment: Present and Future Promising Anti-Cancer Drugs. *Int J Mol Sci.* 2025 Apr 12;26(8):3663
5. [EMA. Tafinlar dabrafenib.](#)
6. [EMA. Mekinist trametinib.](#)
7. Wirth, LJ. et al. Efficacy and safety of dabrafenib plus trametinib (D+T) in patients with radioactive iodine (RAI)-refractory BRAF V600-mutant differentiated thyroid cancer (DTC). Presented at: ESMO 2025 Congress; October 17–21, 2025; Berlin, Germany. Abstract 29870