



Dabrafenib e Trametinib: nuova opportunità di cura per i pazienti con glioma

Giorgia Rocca

SC Oncoematologia Pediatrica - Ospedale Infantile Regina Margherita
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino



**CONGRESSO
INFERMIERISTICO
AIEOP**

ROMA, 23-24 Settembre 2025

CENTRO CONGRESSI
UNIVERSITÀ CATTOLICA
DEL SACRO CUORE

Disclosures of Giorgia Rocca

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other

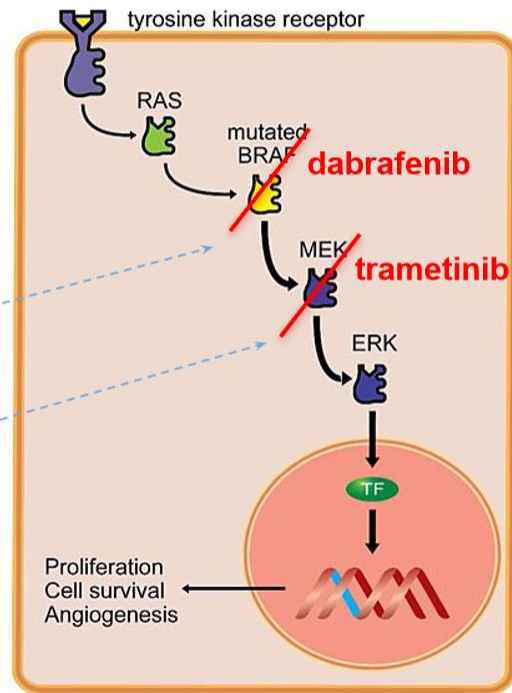
Come funzionano dabrafenib e trametinib?

Recettori **tirosin-chinasici**, quando vengono attivati, innescano la proliferazione cellulare.

Mutazione **BRAF V600** → **attivazione permanente** della via MAPK

DABRAFENIB → inibitore BRAF V600

TRAMETINIB → inibitore MEK



Indicazioni approvate

DABRAFENIB compresse dispersibili 10 mg

GLIOMI BASSO GRADO

- associazione a trametinib
- età ≥ 1 anno
- mutazione BRAF V600E

GLIOMI ALTO GRADO

- associazione a trametinib
- età ≥ 1 anno
- mutazione BRAF V600E
- almeno un precedente trattamento chemio e/o radioterapico

TRAMETINIB soluzione orale 0.05 mg/ml

GLIOMI BASSO GRADO

- associazione a dabrafenib
- età ≥ 1 anno
- mutazione BRAF V600E

GLIOMI ALTO GRADO

- associazione a dabrafenib
- età ≥ 1 anno
- mutazione BRAF V600E
- almeno un precedente trattamento chemio e/o radioterapico

E se il paziente non rientra in questi criteri??

Studi clinici

- **Accesso precoce** a farmaci innovativi
- Obiettivo: valutare **efficacia** e **sicurezza**
- **Criteri** di inclusione/esclusione
- Esami e controlli programmati, valutazioni aggiuntive e timepoints specifici
- **CDRB436G2401** → pazienti pediatrici con gliomi a basso grado BRAF V600E



dabrafenib 50 mg e 75 mg capsule

trametinib 0,5 mg e 2 mg compresse



Uso compassionevole

- Utilizzo **fuori indicazione** o prima dell'approvazione ufficiale
- Richiesta da parte del **medico** → autorizzazione dell'azienda farmaceutica e del CE
- Fornitura **gratuita** del medicinale dall'azienda farmaceutica
- **Programmi ad uso compassionevole** (expanded access) → permettono ai pazienti con criteri specifici di accedere a farmaci non ancora approvati, quando non esistono valide alternative terapeutiche

CDRB436B2002I → trametinib in monoterapia

CDRB436FIT01M → dabrafenib + trametinib



Eventi avversi frequenti - cute

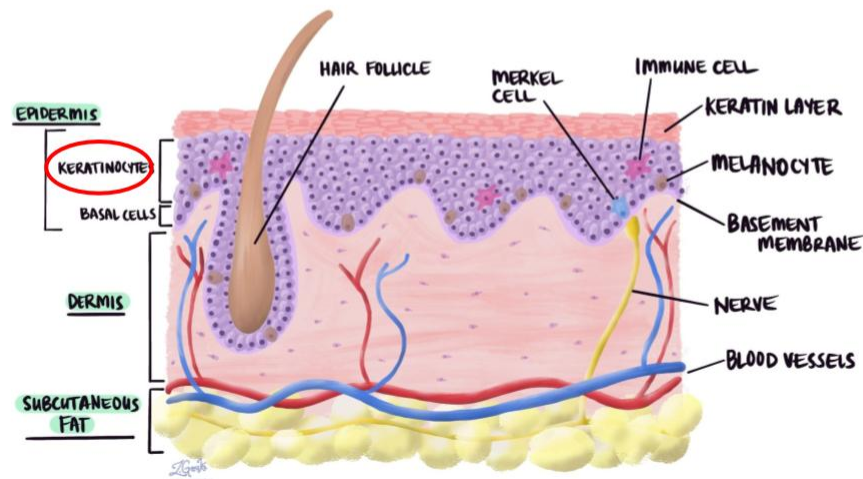
Tossicità cutanea: Entrambi i farmaci inibiscono proteine chiave della via MAPK
Questa via è importante per la proliferazione e la differenziazione dei **cheratinociti**, le cellule principali dell'epidermide



alterazione della normale funzione dei cheratinociti

DABRAFENIB: alterazione della proliferazione cellulare
rash maculo-papulare, fotosensibilità e verruche

TRAMETINIB: alterazione della maturazione cellulare
eritema, secchezza cutanea e disturbi delle unghie



Eventi avversi frequenti - intestino

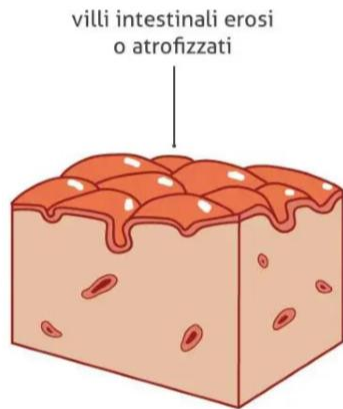
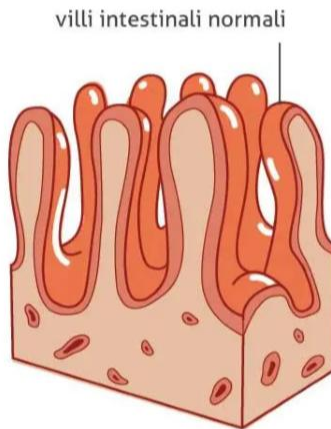
Tossicità gastrointestinale La via MAPK è fondamentale per il rinnovamento continuo delle cellule dell'**epitelio intestinale** (enterociti)



rallentamento del rinnovamento cellulare → mucosa fragile

DABRAFENIB: parziale rallentamento della proliferazione
nausea, diarrea lievi

TRAMETINIB: inibizione completa del rinnovamento cellulare
riduzione dell'assorbimento intestinale → diarrea



Eventi avversi frequenti - occhio

Tossicità oculare La via MAPK è molto attiva nelle cellule della **retina** e nell'endotelio dei **vasi oculari**. Regola la sopravvivenza e funzione dei **fotorecettori**, la **permeabilità vascolare** la risposta allo **stress ossidativo**.

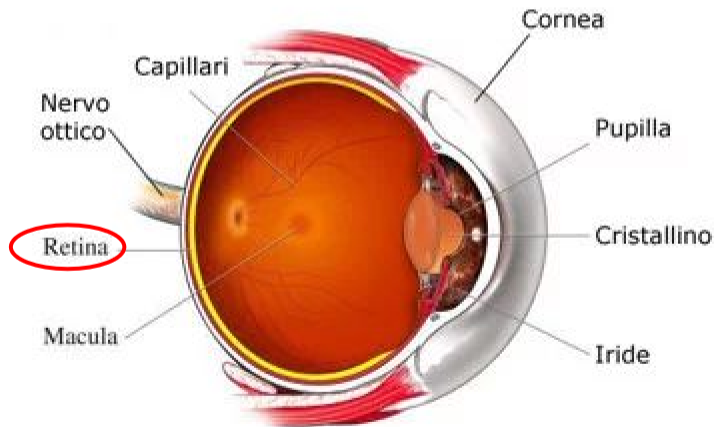


alterata funzione retinica e barriera emato-retinica

DABRAFENIB: infiammazione e disregolazione immunitaria

uveite, congiuntivite, secchezza oculare

TRAMETINIB: accumulo di liquido nella retina
retinopatia sierosa centrale



Eventi avversi frequenti - cuore

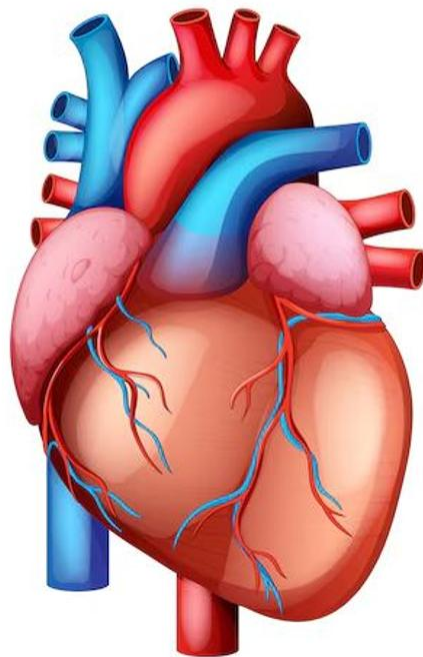
Cardiotossicità La via MAPK, in questo caso, regola la **sopravvivenza** delle cellule miocardiche, la **funzione contrattile** e la risposta allo **stress emodinamico**



alterata funzione delle cellule miocardiche

DABRAFENIB: interferenza con segnali di proliferazione e sopravvivenza
prolungamento QT, ipertensione lieve

TRAMETINIB: riduzione della contrattilità
riduzione della frazione di eiezione (FE)



Eventi avversi frequenti - muscolo

Tossicità muscolare La via MAPK regola la sopravvivenza e la riparazione delle **fibre** muscolari

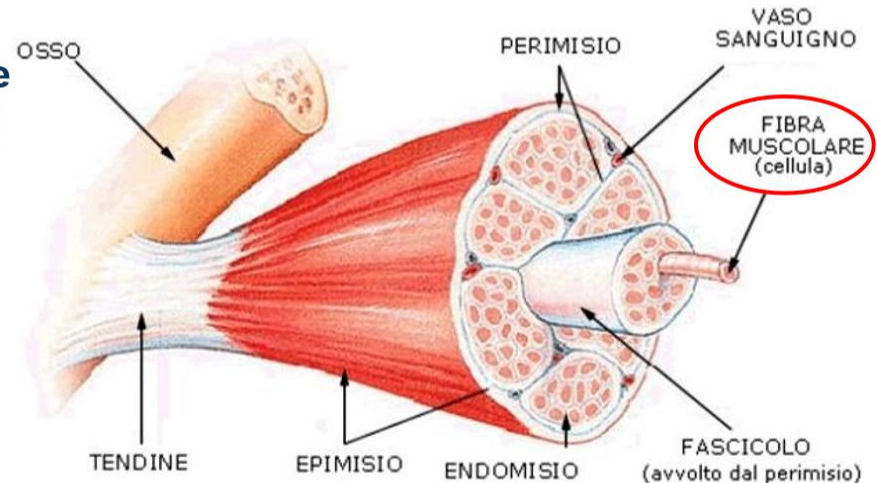


rallentamento del turnover muscolare e maggiore sensibilità allo stress → aumento rilascio di CPK

DABRAFENIB: ridotta attività a livello muscolare

TRAMETINIB: riduzione di riparazione delle fibre muscolari → aumento dell'enzima CPK

mialgia, debolezza muscolare, raramente rabdomiolisi



Gestione degli eventi avversi

- **Prevenzione e monitoraggio**

ECG, ecocardiogramma, visita dermatologica, visita oculistica **periodiche**

Controllo dei valori di CPK ematici

- **Trattamento**

- terapia antibiotica topica o sistemica → tossicità cutanea
- antiemetici o antidiarroici → tossicità gastrointestinale
- terapia cortisonica topica → tossicità oculare
- riposo → tossicità muscolare
- **sospensione temporanea** di uno e entrambi i farmaci
- **scalaggio** della dose di uno o entrambi i farmaci



