



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Darzalex

Estensione dell'indicazione terapeutica per il mieloma multiplo indolente

Autore: Martina Giacon

Revisore: Arianna Pani

Luglio 2025

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha raccomandato l'estensione dell'indicazione terapeutica del farmaco Darzalex (daratumumab) per il trattamento in monoterapia di pazienti adulti con mieloma multiplo indolente ad alto rischio di sviluppare mieloma multiplo.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Darzalex, daratumumab, è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'antigene CD38, altamente espresso nelle cellule del mieloma multiplo (MM) e in altre neoplasie plasmacellulari. È impiegato in diverse combinazioni terapeutiche, sia in prima linea sia in linee successive, con un ruolo consolidato nel trattamento del MM e dell'amiloidosi sistemica a catena leggera (AL). In particolare, il farmaco è approvato nei pazienti con MM di nuova diagnosi non candidabili al trapianto in associazione con lenalidomide e desametasone o con bortezomib, melfalan e prednisone, indipendentemente dall'idoneità al trapianto in associazione con lenalidomide, bortezomib e desametasone e nei pazienti candidabili al trapianto in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone. Nel MM precedentemente trattato, Darzalex può essere utilizzato in combinazione con desametasone e lenalidomide o bortezomib dopo almeno una precedente linea di terapia, con pomalidomide e desametasone nei pazienti refrattari a lenalidomide o trattati con almeno due linee precedenti che includano lenalidomide e un inibitore del proteasoma e in monoterapia nel caso di malattia recidivata-refrattaria dopo trattamento con un inibitore del proteasoma e un agente immunomodulatore.

Infine, Darzalex è approvato anche per l'amiloidosi AL di nuova diagnosi in combinazione con ciclofosfamide, bortezomib e desametasone.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il MM indolente (*smouldering* MM, SMM) è una neoplasia plasmacellulare asintomatica che si posiziona tra la gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS) e il MM. Non rappresenta uno stadio biologico intermedio, bensì una condizione clinicamente eterogenea con rischio variabile di progressione. Viene identificato mediante il riscontro di una componente monoclonale sierica in assenza di sintomi sistemici o segni di danno d'organo correlato (CRAB: ipercalcemia, insufficienza renale, anemia, lesioni ossee). Oltre al rischio evolutivo verso MM conclamato, i pazienti con SMM possono presentare comorbidità sistemiche, come neuropatie, glomerulonefrite da immunoglobuline, aumentato rischio tromboembolico, infezioni ricorrenti, osteoporosi e fratture patologiche.

Il tasso di progressione annuale è stimato intorno al 10% nei primi 5 anni, decrescendo al 3% e all'1% rispettivamente nei successivi 5 e 10 anni, con un rischio cumulativo a 15 anni del 73%.

La stratificazione prognostica è essenziale per identificare i soggetti a rischio elevato ($\geq 50\%$ a 2 anni), in cui è giustificato un intervento terapeutico precoce. Il modello "20/2/20" (plasmacellule midollari $\geq 20\%$, componente monoclonale ≥ 2 g/dL, rapporto anormale catene leggere libere sieriche ≥ 20 o $\leq 0,01$), integrato con citogenetica ad alto rischio e *imaging* avanzato, consente un'accurata selezione dei pazienti candidabili a terapia.

Nei soggetti ad alto rischio, studi clinici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia del trattamento precoce con lenalidomide \pm desametasone, in termini di prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (PFS). Inoltre, due approcci terapeutici emergenti sono in valutazione: immunomodulazione precoce per contenere la progressione clonale e una strategia intensiva con intento curativo.

Storicamente, la gestione del SMM prevedeva il monitoraggio attivo, con *follow-up* clinico e laboratoristico ogni 3-6 mesi.

Le linee guida internazionali, tra cui l'*International Myeloma Working Group* (IMWG), mantengono un atteggiamento prudentiale, raccomandando il trattamento solo in pazienti ad alto rischio all'interno di studi clinici controllati o presso centri specialistici.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

Lo studio di fase 2 CENTAURUS ([NCT02316106](#)), condotto su 123 pazienti con SMM a rischio intermedio o alto, ha dimostrato l'attività di daratumumab come agente singolo. I risultati dello studio di fase 3 AQUILA ([NCT03301220](#)), condotto su 390 pazienti, con un *follow-up* mediano di 65,2 mesi, hanno confermato che la monoterapia con daratumumab per via sottocutanea è associata a una riduzione del rischio di progressione a MM attivo o di decesso del 51% tra i pazienti con SMM ad alto rischio rispetto al monitoraggio attivo. La *progression free survival* (PFS) a 5 anni è risultata pari al 63,1% con daratumumab e al 40,8% con il monitoraggio attivo, mentre l'*overall survival* (OS) a 5 anni è stata pari al 93% con daratumumab e al 86,9% con il monitoraggio attivo.

Non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza. Gli effetti collaterali più comuni di Darzalex includono reazioni all'infusione o all'iniezione, stanchezza, debolezza, COVID-19, febbre, dolori muscolari e ossei, disturbi gastrointestinali, edema periferico, tosse, infezioni delle vie respiratorie superiori, difficoltà respiratorie, alterazioni ematologiche e neuropatia periferica. Inoltre, sono stati segnalati alcuni effetti collaterali gravi, che includono infezioni, edema polmonare, febbre, disidratazione, fibrillazione atriale e sincope. Gli eventi avversi hanno portato a interruzione del trattamento nel 5,7% dei pazienti del gruppo daratumumab.

Bibliografia

1. [Darzalex - opinion on variation to marketing authorization](#)
2. Rajkumar SV, et al. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 2022 Sep 5;12(9):129. doi: 10.1038/s41408-022-00719-0.
3. Schmidt TM, Callander NS. Progress in the Management of Smoldering Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2021 Apr;16(2):172-182. doi: 10.1007/s11899-021-00623-7.
4. Landgren O, et al. Efficacy and safety of daratumumab in intermediate/high-risk smoldering multiple myeloma: final analysis of CENTAURUS. *Blood.* 2025 Apr 10;145(15):1658-1669. doi: 10.1182/blood.2024025897.
5. Dimopoulos MA, et al. Daratumumab or Active Monitoring for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2025 May 8;392(18):1777-1788. doi: 10.1056/NEJMoa2409029.