



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Tecvayli

Estensione dell'indicazione nel trattamento del mieloma multiplo refrattario o recidivato in pazienti che hanno ricevuto almeno una precedente terapia

Autore: Flavia Valeria Esposito

Revisore: Raffaella di Napoli

Luglio 2026

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha espresso parere positivo per l'estensione dell'indicazione terapeutica di Tecvayli (teclistamab), in combinazione con daratumumab, per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato o refrattario che abbiano ricevuto almeno una precedente linea di terapia.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Tecvayli, il cui principio attivo è teclistamab, è un anticorpo bispecifico umanizzato IgG4-PAA che si lega contemporaneamente al recettore CD3 espresso dai linfociti T e all'antigene BCMA espresso sulle cellule del mieloma multiplo (MM), sulle cellule B mature e sulle plasmacellule. Questo doppio legame avvicina i linfociti T alle cellule BCMA+, inducendo l'attivazione dei linfociti T e la distruzione delle cellule bersaglio tramite il rilascio di molecole come perforina e granzimi. L'azione avviene indipendentemente dalla specificità del recettore TCR e dalla presentazione antigenica mediata da MHC di classe I.

Il farmaco è già approvato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da MM recidivato e refrattario che abbiano ricevuto almeno tre precedenti terapie, compresi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che abbiano evidenziato progressione della malattia durante l'ultima terapia [1].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il MM in Europa costituisce la seconda neoplasia ematologica più comune, rappresentando circa l'1% di tutte le neoplasie e il 10–15% delle neoplasie di origine ematologica. L'incidenza aumenta con l'età e la diagnosi viene posta più frequentemente tra i 65 e i 75 anni. Nella maggior parte dei casi il MM è preceduto da condizioni asintomatiche quali la gammopatia monoclonale di significato incerto (*Monoclonal Gammopathy of Undefined Significance*, MGUS) e il mieloma multiplo *smouldering* (SMM), che possono evolvere verso la malattia sintomatica.

La patologia è caratterizzata dalla proliferazione clonale di plasmacellule che infiltrano il midollo osseo e sono generalmente associate alla produzione di una proteina monoclonale. La progressione della malattia è sostenuta dall'accumulo di alterazioni genetiche e dalla stretta interazione tra le plasmacellule neoplastiche e il microambiente midollare, costituito da cellule stromali, osteoclasti, osteoblasti e cellule immunitarie, che favoriscono la sopravvivenza del clone tumorale, la malattia ossea, l'immunosoppressione e la resistenza ai trattamenti.

L'infiltrazione del midollo osseo e la produzione della proteina monoclonale determinano le principali manifestazioni cliniche della malattia, riassunte nei criteri CRAB (*increased Calcium, Renal insufficiency, Anaemia, Bone lesions* ovvero ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e lesioni osteolitiche) [2].

La scelta del trattamento dipende da molteplici fattori clinici, tra cui il tempo alla recidiva, la risposta alle precedenti linee terapeutiche, l'aggressività della malattia e lo stato funzionale del paziente.

Nei pazienti refrattari alla lenalidomide, le principali opzioni terapeutiche comprendono regimi basati su anticorpi anti-CD38 (daratumumab o isatuximab) associati a carfilzomib e desametasone, combinazioni contenenti belantamab mafodotin (con pomalidomide e desametasone, BelaPd, e bortezomib e desametasone, BelaVd) e il regime selinexor-bortezomib-desametasone (SelVd). Nei pazienti eleggibili, la terapia con cellule CAR-T anti-BCMA ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) rappresenta l'opzione preferenziale.

Nei pazienti con malattia refrattaria sia a lenalidomide sia a daratumumab, le opzioni terapeutiche risultano più limitate e cilta-cel e BelaPd costituiscono le principali alternative supportate dalle evidenze cliniche disponibili, mentre SelVd, BelaVd e carfilzomib+desametasone (Kd) possono essere considerati in pazienti selezionati.

Nei pazienti con malattia refrattaria a bortezomib, i regimi preferenziali comprendono daratumumab-lenalidomide-desametasone (DaraRd), daratumumab-carfilzomib-desametasone (DaraKd) e isatuximab-carfilzomib-desametasone (IsaKd), mentre nei pazienti già esposti a lenalidomide può essere impiegato anche BelaPd. Nei pazienti con malattia sensibile a bortezomib, oltre a DaraRd, DaraKd e IsaKd, rappresenta un'opzione preferenziale anche BelaVd. Nei pazienti precedentemente trattati con lenalidomide, BelaPd rappresenta un'ulteriore opzione terapeutica efficace; qualora BelaVd o BelaPd non siano disponibili, possono essere considerati rispettivamente DaraVd o pomalidomide+bortezomib+desametasone (PVd) [3].

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della nuova indicazione

Il parere positivo espresso dal CHMP per l'estensione dell'indicazione terapeutica si basa sui risultati dello studio di fase III MajesTEC-3. Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, che ha confrontato teclistamab in associazione a daratumumab (Tec-Dara) con i regimi standard a base di daratumumab (daratumumab, pomalidomide e desametasone, DPd, oppure daratumumab, bortezomib e desametasone, DVd) in 587 pazienti adulti affetti da MM recidivato o refrattario dopo 1-3 precedenti linee di terapia, comprendenti un inibitore del proteasoma e lenalidomide. L'*endpoint* primario era la sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS). Gli *endpoint* secondari comprendevano la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS), il tasso di risposta obiettiva (*overall response rate*, ORR), il tasso di risposta completa (*complete response*, CR) o migliore, la negatività della malattia minima residua (*minimal residual disease*, MRD), la durata della risposta (*duration of response*, DoR), il tempo alla risposta e la sicurezza. La PFS stimata a 36 mesi è stata dell'83,4% (intervallo di confidenza al 95% [IC], da 78,2 a 87,4) nel gruppo Tec-Dara e del 29,7% (IC al 95%, da 23,6 a 36,0) nel gruppo DPd o DVd (hazard ratio, 0,17; IC al 95%, da 0,12 a 0,23).

Anche l'OS è risultata significativamente superiore (HR 0,46; IC95% 0,32-0,67; $p<0,001$). L'ORR è stato dell'89% nel gruppo Tec-Dara rispetto al 75,3% nel gruppo di controllo, mentre il tasso di CR o migliore è risultato rispettivamente dell'81,8% e del 32,1%. La negatività della MRD è stata raggiunta dal 58,4% dei pazienti trattati con Tec-Dara rispetto al 17,1% dei controlli.

Dal punto di vista della sicurezza, il profilo di tollerabilità della combinazione è risultato coerente con quello già noto dei singoli farmaci. Eventi avversi gravi si sono verificati nel 70,7% dei pazienti del gruppo Tec-Dara e nel 62,4% di quelli del gruppo DPd o DVd; il più comune di questi eventi è stata la polmonite, riportata rispettivamente nel 16,6% e nel 13,1% dei pazienti. La frequenza di neutropenia, anemia o trombocitopenia di grado 3 o 4 è risultata simile nei due gruppi. Infezioni di qualsiasi grado si sono verificate nel 96,5% dei pazienti trattati con Tec-Dara (grado 3-4 nel 54,1%), mentre la sindrome da rilascio di citochine (*cytokine release syndrome*, CRS) è stata riportata nel 60,1% dei pazienti, risultando quasi esclusivamente di grado 1-2. Gli eventi neurologici associati alle cellule effettrici immunitarie sono stati rari (1,1%) e prevalentemente di basso grado nel gruppo Tec-Dara. L'interruzione definitiva del trattamento per eventi avversi si è verificata nel 4,6% dei pazienti trattati con teclistamab e daratumumab, confermando un profilo di sicurezza considerato gestibile nel contesto della pratica clinica [4].

Alla luce di tali evidenze, l'EMA ha concluso che il rapporto rischio-beneficio di teclistamab risulta favorevole, raccomandando pertanto l'estensione di indicazione per il trattamento del mieloma multiplo refrattario o recidivato in pazienti che hanno ricevuto una precedente terapia [5].

Bibliografia

1. [Riassunto tecnico delle caratteristiche del prodotto.](#)

2. Malard F, Neri P, Bahlis NJ, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):45. Published 2024 Jun 27. doi:10.1038/s41572-024-00529-7
3. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2025;22(9):680-700. doi:10.1038/s41571-025-01041-x
4. Costa LJ, Bahlis NJ, Perrot A, et al. Teclistamab plus Daratumumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2026;394(8):739-752. doi:10.1056/NEJMoa2514663
5. [Tecvayli - parere sulla variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.](#)