



PSDTA Mieloma Multiplo

## **Allegato 6: Trattamento del mieloma recidivato**

**A cura del Gruppo di Studio Mieloma Multiplo  
Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta**

**Anno di pubblicazione 2022  
Anno di revisione 2025**

Avvio di nuova linea di terapia se:

- Recidiva clinica (criteri CRAB)
- Recidiva biochimica con incremento rapido e significativo della paraproteina:
  - raddoppio della MC in un tempo  $\leq 2$  mesi
  - aumento BJ  $>500$  mg/24 ore
  - aumento  $>25\%$  delle catene leggere libere sieriche

I pazienti con recidiva biochimica asintomatica dovrebbero eseguire un monitoraggio ogni 1-3 mesi.

La terapia di salvataggio si basa sull'impiego sequenziale dei farmaci attualmente disponibili.

La scelta dello schema terapeutico più appropriato viene effettuata dal medico in considerazione delle precedenti terapie effettuate dal paziente, delle sue condizioni cliniche generali, sull'evidenza di pregressa chemio-resistenza o pregresse tossicità (valutazione del rapporto sicurezza-efficacia) -> discussione GIC

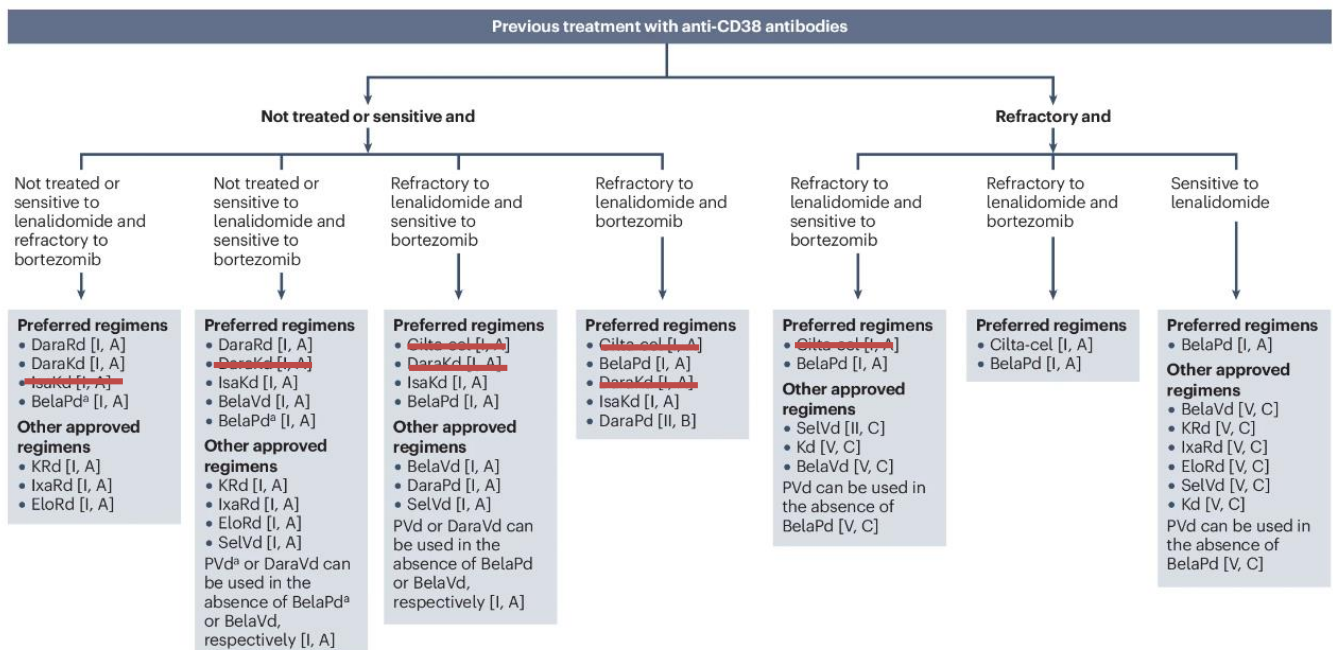
Non evidenze sufficienti di efficacia sul ruolo del trapianto di salvataggio con le terapie ad oggi a disposizione. Tuttavia, nei pazienti candidabili a trapianto e con una durata di risposta al trapianto di I linea  $>24$  mesi senza terapia di mantenimento o  $>36$  mesi con terapia di mantenimento post trapianto, valutare in sede GIC indicazione ad ulteriore trapianto autologo (massimo 3 trapianti autologhi nella storia di malattia del paziente).

Ad ogni recidiva necessaria discussione GIC per valutare a seconda della frailty (età biologica e anagrafica, comorbidità, autonomia nella quotidianità), della presenza di caregiver e delle preferenze del paziente la terapia più adeguata.

Per il paziente frail, preferibile l'uso di combinazioni a due farmaci rispetto all'uso di triplette/quadruplette di terapia considerando eventuali aggiustamenti del dosaggio.

Se disponibile, considerare l'arruolamento in uno studio sperimentale.

## I RECIDIVA (II LINEA)



Recommendations include supporting levels of evidence and have been graded<sup>170</sup> (Supplementary Table 1). <sup>a</sup>Only in patients exposed to lenalidomide.

Bela, belantamab mafodotin; cilta-cel, ciltacabtagene autoleucel; d, dexamethasone; Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; Isa, isatuximab; Ixa, ixazomib; K, carfilzomib; P, pomalidomide; R, lenalidomide; Sel, selinexor.

**Figura 1.** Raccomandazioni EHA/EMN 2025 per pazienti con mieloma in II linea

Se disponibile, considerare l'arruolamento in uno studio sperimentale.

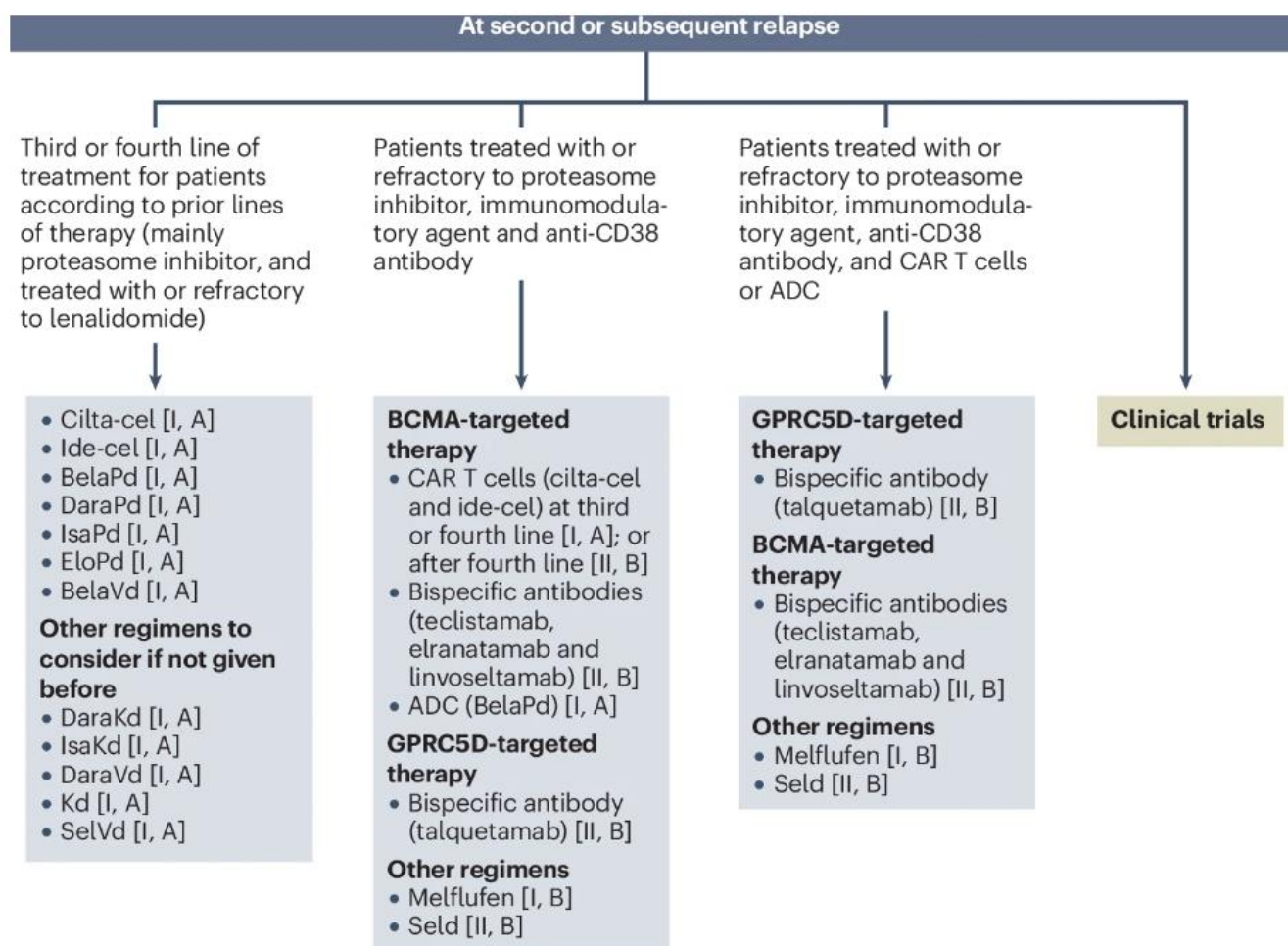
In seconda linea, riportiamo le LG EHA-ESMO (vedi figura 1): sono stati tracciati con una linea rossa i regimi attualmente non approvati in Italia; schemi Belantamab-bortezomib-desametasone e Belantamab-pomaliodmide-desametasone sono attualmente disponibili in Italia solo in regime compassionevole.

### DALLA II RECIDIVA (DALLA III LINEA)

Se disponibile, considerare l'arruolamento in uno studio sperimentale.

Dalla III linea, riportiamo le LG EHA-ESMO (vedi figura 2): sono stati tracciati con una linea rossa i regimi attualmente non approvati in Italia.

Attualmente, in Italia, CART (Ciltacel e Idecel) e bispecifici (Teclistamab, Talquetamab ed Elranatamab) sono disponibili solo a partire dalla IV linea.



Recommendations include supporting levels of evidence and have been graded<sup>L20</sup> (Supplementary Table 1). ADC, antibody–drug conjugate; Bela, belantamab mafodotin; CAR, chimeric antigen receptor; cilta-cel, ciltacabtagene autoleucel; d, dexamethasone; Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; ide-cel, idecabtagene vicleucel; Isa, isatuximab; K, carfilzomib; P, prednisone; Sel, Selinexor; V, bortezomib.

**Figura 1.** Raccomandazioni EHA/EMN 2025 per pazienti con mieloma in II linea

### III RECIDIVA e successive (IV LINEA e successive)

#### CART

In pazienti candidabili, considerare come prima scelta terapia con CART: idecabtagene vicleucel in pazienti già trattati con almeno un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38

Nel potenziale paziente candidabile considerare sempre un riferimento tempestivo al centro CART per valutazione della terapia

#### BISPECIFICI

Anticorpi bispecifici anti BCMA (teclistamab ed elranatamab) in pazienti già trattati con almeno un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38.

Anticorpi bispecifici anti GPRC5D (talquetamab) in pazienti già trattati con almeno un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38. E' prescrivibile anche in pazienti precedentemente esposti a terapia anti-BCMA

Per tutti i pazienti sottoposti a terapie con bispecifici/CART necessario mantenere le profilassi antiVZV, anti-PCP, raccomandare le vaccinazioni per i pazienti e somministrare Ig vena/sc profilattiche per ridurre il rischio infettivo.

Considerare schemi non utilizzati in II/III linea in base a linee precedenti e refrattarietà

#### Altri cicli (II scelta)

- Selinexor desametasone
- RD
- VD
- PD
- Mefluphen
- Ciclofosfamide
- VDT-PACE (*malattia extra-midollare/leucemia plasmacellulare*) (off-label)
- Bendamustina, bortezomib, desametasone (648)
- PAD (*malattia extra-midollare*)
- DCEP
- Ciclofosfamide a dosi intermedie
- MP/CP a scopo contenitivo/palliativo

#### Best supportive care

## APPENDICE

### Schemi di terapia

Prima della prima somministrare isatuximab/daratumumab (antiCD38) è necessario

- sottoporre il paziente alla determinazione del gruppo ABO per interferenza dell'anticorpo con il *test di Coombs* indiretto.
- prove spirometriche per evidenziare condizioni ostruttive che possano meritare eventuali farmaci post-iniezione, se presente in anamnesi storia di BPCO e/o asma allergico
- Per i pazienti con isotipo IgG kappa in VGPR per cui si vuole confermare una eventuale CR, prendere in considerazione l'utilizzo di un test IFE convalidato specifico per isatuximab/daratumumab, per distinguere il farmaco dall'eventuale rimanente proteina M endogena nel siero del paziente.

Prima dell'avvio di carfilzomib, necessaria una valutazione cardiologia facendo riferimento alle linee guida ESC 2022 per classificazione del rischio cardiologico e conseguente monitoraggio ecocardiografico/cardiologico e dei fattori di rischio cardiovascolari.

### IsaKd: isatuximab carfilzomib desametasone

La dose raccomandata di isatuximab è di 10 mg/kg di peso corporeo somministrati come infusione endovenosa

Cicli	Schema di somministrazione
Ciclo 1	Giorni 1, 8, 15 e 22 (settimanale)
Ciclo 2 e oltre	Giorni 1, 15 (ogni 2 settimane)

Ogni ciclo di trattamento è costituito da un periodo di 28 giorni. Il trattamento viene ripetuto fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Carfilzomib è somministrato come infusione e.v. alla dose di 20 mg/mq nei giorni 1 e 2, e di 56 mg/mq nei giorni 8, 9, 15 e 16 del ciclo 1; e alla dose di 56 mg/mq nei giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16 dei cicli successivi di ciascun ciclo di 28 giorni.

Desametasone, alla dose di 20 mg (e.v. nei giorni delle infusioni di isatuximab e/o carfilzomib e PO negli altri giorni), è somministrato nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 di ciascun ciclo di 28 giorni.

### DRd: daratumumab, lenalidomide e desametasone

Schema posologico (regime basato su un ciclo di 4 settimane):

La dose raccomandata di daratumumab è di 1800 mg per iniezione sottocutanea previa premedicazione 1-3 ore prima con: desametasone 20 mg, paracetamolo 1g e levocetirizina 5 mg (o analoghi).

Desametasone deve essere somministrato alla dose di 40 mg/settimana (o alla dose ridotta di 20 mg/settimana nei pazienti di età > 75 anni).

Lenalidomide OS 25 mg/die gg 1-21 ogni 28 giorni

### DPd: daratumumab, pomalidomide e desametasone

Schema posologico (regime basato su un ciclo di 4 settimane):

La dose raccomandata di daratumumab è di 1800 mg per iniezione sottocutanea previa premedicazione 1-3 ore prima con: desametasone 20 mg, paracetamolo 1g e levocetirizina 5 mg (o analoghi).

Desametasone deve essere somministrato alla dose di 40 mg/settimana (o alla dose ridotta di 20

mg/settimana nei pazienti di età > 75 anni).  
 Pomalidomide OS 4 mg/die gg 1-21 ogni 28 giorni

**KRd: carfilzomib, lenalidomide e desametasone**

Ogni periodo di 28 giorni è considerato un ciclo di trattamento.

La somministrazione di carfilzomib prevede una dose iniziale di 20 mg/m<sup>2</sup> (dose massima 44 mg) nei giorni 1 e 2 del ciclo 1. Se tollerata, la dose deve essere incrementata al giorno 8 del ciclo 1 a 27 mg/m<sup>2</sup> (dose massima 60 mg). A partire dal ciclo 13 in poi, la somministrazione di carfilzomib nei giorni 8 e 9 di ogni ciclo successivo dopo valutazione GIC può essere sospesa.

Il trattamento può proseguire fino alla progressione della malattia o fino allo sviluppo di tossicità non tollerabile.

Desametasone deve essere somministrato alla dose di 40 mg/settimana (o alla dose ridotta di 20 mg/settimana nei pazienti di età > 75 anni).

Lenalidomide OS 25 mg/die gg 1-21 ogni 28 giorni

La dose di carfilzomib viene calcolata utilizzando il valore relativo alla superficie corporea (BSA) del paziente al basale. I pazienti con una BSA superiore a 2,2 m<sup>2</sup> devono ricevere una dose calcolata sulla base di una BSA di 2,2 m<sup>2</sup>. Non sono necessari aggiustamenti della dose per variazioni ponderali inferiori o pari al 20%. carfilzomib è somministrato per via endovenosa con un'infusione della durata di 10 minuti, per due giorni consecutivi, ogni settimana per tre settimane.

	Ciclo 1										
	Settimana 1			Settimana 2			Settimana 3			Settimana 4	
	Giorno 1	Giorno 2	Giorni 3-7	Giorno 8	Giorno 9	Giorni 10-14	Giorno 15	Giorno 16	Giorni 17-21	Giorno 22	Giorni 23-28
Kyprolis (mg/m <sup>2</sup> )	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Desametasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomide	25 mg al giorno									-	-
	Cicli 2-12										
	Settimana 1			Settimana 2			Settimana 3			Settimana 4	
	Giorno 1	Giorno 2	Giorni 3-7	Giorno 8	Giorno 9	Giorni 10-14	Giorno 15	Giorno 16	Giorni 17-21	Giorno 22	Giorni 23-28
Kyprolis (mg/m <sup>2</sup> )	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Desametasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomide	25 mg al giorno									-	-
	Cicli 13 e successivi										
	Settimana 1			Settimana 2			Settimana 3			Settimana 4	
	Giorno 1	Giorno 2	Giorni 3-7	Giorno 8	Giorno 9	Giorni 10-14	Giorno 15	Giorno 16	Giorni 17-21	Giorno 22	Giorni 23-28
Kyprolis (mg/m <sup>2</sup> )	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Desametasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomide	25 mg al giorno									-	-

\* Il tempo di infusione è di 10 minuti e rimane costante per tutto il regime di trattamento

**IRd: ixazomib lenalidomide e desametasone (pazienti ad alto rischio citogenetico)**

La dose iniziale di ixazomib è di 4 mg somministrati per via orale una volta alla settimana.

Ciclo di 28 giorni (4 settimane)							
	Settimana 1		Settimana 2		Settimana 3		Settimana 4
	Giorno 1	Giorni da 2 a 7	Giorno 8	Giorni da 9 a 14	Giorno 15	Giorni da 16 a 21	Giorno 22 Giorni da 23 a 28
Ixazomib	✓		✓		✓		
Lenalidomide	✓	✓ ogni giorno	✓	✓ ogni giorno	✓	✓ ogni giorno	
Desametasone	✓		✓		✓		✓

✓ = Assunzione del farmaco

Desametasone deve essere somministrato alla dose di 40 mg/settimana (o alla dose ridotta di 20 mg/settimana nei pazienti di età > 75 anni).

Lenalidomide OS 25 mg/die gg 1-21 ogni 28 giorni

Il trattamento deve proseguire fino a progressione della malattia o comparsa di tossicità inaccettabili. Il trattamento per più di 24 cicli deve essere deciso dal GIC dopo una valutazione del rapporto rischio/beneficio in quanto i dati disponibili sull'efficacia e sulla tolleranza oltre ai 2 anni sono limitati

### ERd: elotuzumab lenalidomide e desametasone (pazienti con malattia non aggressiva)

La dose raccomandata di Elotuzumab è di 10 mg/kg di peso corporeo (bw) somministrata per via endovenosa.

Ciclo	Cicli 1 e 2 di 28 giorni				Cicli 3+ di 28 giorni				
	Giorno del ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedicazione	✓	✓	✓	✓	✓		✓		
Empliciti (mg/kg bw) per via endovenosa	10	10	10	10	10		10		
Lenalidomide (25 mg) per via orale	Giorni 1-21				Giorni 1-21				
Desametasone (mg) per via orale	28	28	28	28	28	40	28	40	
Giorno del ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22	

Desametasone deve essere somministrato alla dose di 40 mg/settimana ( o alla dose ridotta di 20 mg/settimana nei pazienti di età > 75 anni).

Lenalidomide OS 25 mg/die gg 1-21 ogni 28 giorni

### KD: carfilzomib desametasone

La somministrazione di carfilzomib prevede una dose iniziale di 20 mg/m<sup>2</sup> (dose massima 44 mg) nei giorni 1 e 2 del ciclo 1. Se tollerata, la dose deve essere incrementata al giorno 8 del ciclo 1 a 56 mg/m<sup>2</sup> (dose massima 123 mg).

Il trattamento può proseguire fino alla progressione della malattia o fino allo sviluppo di tossicità non tollerabile.

	Ciclo 1											
	Settimana 1			Settimana 2			Settimana 3			Settimana 4		
	Giorno 1	Giorno 2	Giorni 3-7	Giorno 8	Giorno 9	Giorni 10-14	Giorno 15	Giorno 16	Giorni 17-21	Giorno 22	Giorno 23	Giorni 24-28
Kyprolis (mg/m <sup>2</sup> )	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Desametasone (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciclo 2 e tutti i cicli successivi											
	Settimana 1			Settimana 2			Settimana 3			Settimana 4		
	Giorno 1	Giorno 2	Giorni 3-7	Giorno 8	Giorno 9	Giorni 10-14	Giorno 15	Giorno 16	Giorni 17-21	Giorno 22	Giorno 23	Giorni 24-28
Kyprolis (mg/m <sup>2</sup> )	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Desametasone (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

<sup>a</sup> Il tempo di infusione è di 30 minuti e rimane costante per tutto il regime di trattamento

Il desametasone è somministrato alla dose di 20 mg per via orale o per via endovenosa nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 di ciascun ciclo di 28 giorni. Il desametasone deve essere somministrato da 30 minuti a 4 ore prima di carfilzomib.

### DVd: daratumumab bortezomib desametasone

Settimane	Schema
Settimane dalla 1 alla 9	settimanale (totale di 9 dosi)
Settimane dalla 10 alla 24 <sup>a</sup>	ogni tre settimane (totale di 5 dosi)
Dalla Settimana 25 in poi fino a progressione di malattia <sup>b</sup>	ogni quattro settimane

<sup>a</sup> La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 3 settimane è somministrata alla settimana 10.

<sup>b</sup> La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 4 settimane è somministrata alla settimana 25.

La dose raccomandata di daratumumab è di 1800 mg per iniezione sottocutanea previa premedicazione 1-3 ore prima con: desametasone 20 mg, paracetamolo 1g e levocetiririzina 5 mg (o analoghi).

Bortezomib sc 1,3 mg/mq nei giorni 1-4-8-11 dei primi 8 cicli di 21 giorni.

Desametasone deve essere somministrato alla dose di 20 mg nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 dei primi 8 cicli di trattamento con bortezomib o alla dose ridotta di 20 mg/settimana nei pazienti di età >75 anni, sottopeso (IMC <18,5), con diabete mellito scarsamente controllato o con pregressa intolleranza a terapia steroidea.

### SVd: selinexor – bortezomib - desametasone

Le dosi raccomandate di selinexor, bortezomib e desametasone basate su un ciclo di 35 giorni sono:

Selinexor 100 mg assunto per via orale una volta alla settimana nel giorno 1 di ogni settimana.

La dose di selinexor non deve superare 70 mg/m<sup>2</sup> per dose.

Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> somministrato per via sottocutanea una volta alla settimana nel giorno 1 di ogni settimana per 4 settimane, seguite da una settimana di pausa.

Desametasone 20 mg assunto per via orale due volte alla settimana nei giorni 1 e 2 di ogni settimana.

	<b>Selinexor in associazione a bortezomib e desametasone (SVd)</b>	<b>Selinexor in associazione a desametasone (Sd)</b>
<b>Dose iniziale raccomandata</b>	100 mg una volta alla settimana	80 mg nei giorni 1 e 3 di ogni settimana (160 mg totali alla settimana)
<b>Prima riduzione</b>	80 mg una volta alla settimana	100 mg una volta alla settimana
<b>Seconda riduzione</b>	60 mg una volta alla settimana	80 mg una volta alla settimana
<b>Terza riduzione</b>	40 mg una volta alla settimana	60 mg una volta alla settimana
Interruzione definitiva*		

\*Se i sintomi non si risolvono, il trattamento deve essere interrotto definitivamente

Importante impostare una doppia profilassi antiemetica soprattutto per i primi cicli di terapia da ridurre poi in base alla tolleranza.

### PVd: pomalidomide bortezomid desametasone

La dose iniziale raccomandata di pomalidomide è di 4 mg per via orale una volta al giorno nei giorni da 1 a 14 di cicli ripetuti di 21 giorni.

Ciclo 1-8	Giorno (del ciclo di 21 giorni)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomide (4 mg)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.						
Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	.			.				.			.										
Desametasone (20 mg) *	.	.		.	.			.	.		.	.									

Dal Ciclo 9 in poi	Giorno (del ciclo di 21 giorni)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomide (4 mg)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.						
Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	.							.													
Desametasone (20 mg) *	.	.						.	.												

\* Per i pazienti di età > 75 anni, vedere Popolazioni speciali.

La dose iniziale raccomandata di bortezomib è di 1,3 mg/m<sup>2</sup> per via sottocutanea una volta al giorno. La dose raccomandata di desametasone è di 20 mg per via orale una volta al giorno.

Il trattamento con pomalidomide in associazione con bortezomib e desametasone deve essere somministrato fino al verificarsi della progressione della malattia o di tossicità inaccettabile.

#### IsaPd: isatuximab pomalidomide desametasone

Isatuximab 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa nei giorni 1,8,15,22 del ciclo 1 e nei giorni 1,15 dei successivi cicli

Cicli	Schema di somministrazione
Ciclo 1	Giorni 1, 8, 15 e 22 (settimanale)
Ciclo 2 e oltre	Giorni 1, 15 (ogni 2 settimane)

Pomalidomide 4 mg somministrata per via orale una volta al giorno dal giorno 1 al giorno 21 di ogni ciclo di 28 giorni.

Desametasone (via orale/endovenosa) 40 mg (20 mg per i pazienti di età  $\geq 75$  anni) è stato somministrato nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo di 28 giorni.

Il trattamento prosegue fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile

#### EloPd: elotuzumab pomalidomide desametasone

La durata di ciascun ciclo di trattamento è 28 giorni

Elotuzumab alla dose 10 mg/kg somministrata ogni settimana per via endovenosa nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo di trattamento per i primi due cicli e successivamente 20 mg/kg somministrati il giorno 1 di ogni ciclo di trattamento.

Ciclo	Cicli 1 e 2 di 28 giorni				Cicli 3+ di 28 giorni				
	Giorno del ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedicazione	✓	✓	✓	✓	✓				
Empliciti (mg/kg bw) per via endovenosa	10	10	10	10	20				
Pomalidomide (4 mg) per via orale	Giorni 1-21				Giorni 1-21				
Desametasone (mg) per via endovenosa	8	8	8	8	8				
Desametasone (mg) per via orale $\leq 75$ anni di età	28	28	28	28	28	40	40	40	
Desametasone (mg) per via orale $> 75$ anni di età	8	8	8	8	8	20	20	20	
Giorno del ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22	

La dose raccomandata di pomalidomide è di 4 mg per via orale una volta al giorno nei giorni 1-21 di cicli ripetuti di 28 giorni.

Desametasone: nei giorni di co-somministrazione con Elotuzumab, ai pazienti con età  $\leq 75$  anni, somministrare desametasone 28 mg per via orale, da 24 fino a 3 ore prima dell'infusione di Elotuzumab, e in aggiunta 8 mg per via endovenosa, da 90 fino a 45 minuti prima di Elotuzumab; per i pazienti con età  $> 75$  anni somministrare desametasone 8 mg per via orale, da 24 fino a 3 ore prima di Elotuzumab, più 8 mg per via endovenosa da 90 fino a 45 minuti prima di Elotuzumab. Nei giorni in cui Elotuzumab non è somministrato ma è prevista una dose di desametasone (Giorni 8, 15 e 22 del ciclo 3 e di tutti i cicli successivi), somministrare 40 mg per via orale ai pazienti con età  $\leq 75$  anni e 20 mg per via orale ai pazienti con età  $> 75$  anni.