



PSDTA Mieloma Multiplo

Allegato 4 : Terapia di prima linea in pazienti candidabili a trapianto autologo

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

Anno di pubblicazione 2022

Valutazione per candidabilità a trapianto autologo:

- Età fino a 70-75 anni
- Comorbidità
- Performance status
- Funzionalità d'organo: renale, cardiaca (ecocardiogramma), polmonare (spirometria con diffusione CO) ed epatica

INDUZIONE STANDARD

D-VTD 4 cicli (schema CASSIOPEIA) – cicli di 28 giorni

Daratumumab	1800 mg sc o 16 mg/kg ev giorni 1, 8, 15, 22 C1 e C2, poi giorni 1 e 15 C3 e C4
Velcade	1.3 mg/mq sc giorni 1, 4, 8, 11
Thalidomide	50 mg/die os giorni 1-14 100 mg/die os giorni 15- 28 in continuo
Desametasone	40 mg per os/ev giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 ogni 28 giorni nei C1 e C2 poi 40 mg giorni 1 e 2 e 20 mg giorni 8, 9, 15 e 16 nei C3 e C4

***** Se non disponibile o controindicato Daratumumab *****

VTD 4/6 cicli (schema Rosinol) – cicli di 28 giorni

Velcade	1.3 mg/mq sc giorni 1, 4, 8, 11
Thalidomide	50 mg/die os giorni 1-14 100 mg/die os giorni 15- 28 in continuo 200 mg/die os dal giorno 28 in continuo
Desametasone	40 mg os giorni 1-->4 , 8-->11 ogni 28 giorni

1. In alternativa SOLO a VTD in pazienti che presentano malattia extra-midollare o leucemia plasmacellulare è possibile usare schemi di terapia come **PAD** (con Adriamicina in label).
2. In pazienti che presentano intolleranza a Thalidomide o tossicità grave o non vi è indicazione per comorbidità è possibile utilizzare schemi di terapia come **VCD** con Ciclofosfamide 300 mg/m² ev giorni 1-8-15 con cicli di 28 giorni.

MOBILIZZAZIONE

Ciclofosfamide + AFERESI

Ciclofosfamide	2-3 g/m ² ev giorno 0
Metilprednisolone	125 mg ev giorno 0 e giorno 1
G-CSF	5-10 mcg/Kg sc dal giorno 5 sino al termine della staminoaferesi. È consentito l'uso del plerixafor .
Staminoaferesi e criopreservazione	Dal giorno 12 (10 se CTX 2 gr/m ²)
Target di raccolta	Minimo 4 x 10 ⁶ /Kg, massimo 12 x 10 ⁶ /Kg, suddiviso in 2-3 sacche + 1 sacca di back up

*nei pazienti che presentano cl cr > 30 ml/min □ ciclofosfamide Full Dose

**nei pazienti che presentano cl cr < 30 ml/min □ riduzione della dose della ciclofosfamide a 75%

***nei pazienti in dialisi □ si riduce la dose CTX del 50%, si riduce idratazione e la dialisi non deve avvenire prima di 18-24 ore dalla terapia (nei pazienti anurici NO Idratazione e NO mesna), in alternativa valutare mobilizzazione con solo G-CSF (10-14 mcg/Kg per almeno 4 giorni consecutivi).

***** regime di mobilizzazione chemo-free in pz selezionati: G-CSF (10-14 mcg/Kg per almeno 4 giorni consecutivi) + /- plerixafor

TRAPIANTO AUTOLOGO

□ Singolo trapianto autologo: indicato in pazienti a rischio standard (R-ISS 1) e remissione completa (CR) dopo il primo trapianto o in assenza di risposta al 1° trapianto.

□ Doppio trapianto autologo: indicato nei pazienti ad alto rischio (R-ISS 2 e 3, o in presenza di amp1q in FISH) o con malattia residua dopo il primo trapianto.

Intervallo tra primo e secondo trapianto: 3 – 6 mesi

Tutte le procedure trapiantologiche devono essere discusse in GIC.

Regime di condizionamento

Melphalan	200 mg /m ² al giorno -2
Reinfusione CSE	giorno 0
G-CSF	5 mcg/kg sc dal giorno 3 fino a ricostituzione emopoietica

Da valutare riduzione dose Melphalan in base al valore di cl cr:

- Se > 30 ml/min Melphalan 200 mg/m²
- Se < 30 ml/min Melphalan 140 mg/m²
- Se dialisi Melphalan 100-140 mg/m² con dialisi da eseguire 12-18 ore (fino a 24 ore) dopo Melphalan; riduzione di idratazione a 300 ml pre e post Melphalan se paziente oligo/anurico.

CONSOLIDAMENTO

da iniziare a ricostituzione emopoietica avvenuta *dopo minimo 30 giorni dal trapianto (massimo dopo 60-90 giorni dopo il trapianto)*

D-VTD (schema CASSIOPEIA) – 2 cicli di 28 giorni (C5 e C6)

Daratumumab	1800 mg sc o 16 mg/kg ev giorni 1 e 15
Velcade	1.3 mg/mq sc giorni 1, 4, 8, 11
Thalidomide	50 mg/die os giorni 1-14 100 mg/die os giorni 15- 28 in continuo
Desametasone	20 mg giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16

MANTENIMENTO POST TRAPIANTO

da avviare al giorno +100 post trapianto o al termine del consolidamento

- **Lenalidomide** 10 mg/die giorni 1-21 con cicli di 28 giorni; lenalidomide aumentabile a 15 mg se ben tollerata dopo i primi 3 cicli
- **Bortezomib** 1.3 mg/m² sc ogni 2 settimane per 2 anni nei pazienti con del17p e t(4;14) in FISH*

*Da valutare in discussione GIC e secondo approvazione off-label da parte del centro

REFERENZE

Gay F, Engelhardt M, Terpos E, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica*. 2018 Feb;103(2):197-211. doi: 10.3324/haematol.2017.174573. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29217780; PMCID: PMC5792264.

Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Jul 6; 394(10192):29-38. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31240-1. Epub 2019 Jun 3. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 14;: PMID: 31171419.

McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279-3289. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6679. Epub 2017 Jul 25.

Baertsch MA, Mai E, et al. Lenalidomide versus bortezomib maintenance after frontline autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer Journal* (2021) 11:1 <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00390-3>

Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide before and after autologous stem cell transplantation for transplant-eligible patients of all ages in the randomized, phase III, Myeloma XI trial. *Haematologica*. 2021 Jul 1; 106(7): 1957–1967. doi: 10.3324/haematol.2020.247130