



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**

Trattamento del mieloma recidivato se:

- criteri CRAB
- raddoppio della MC in un tempo  $\leq 2$  mesi
- aumento BJ>500 mg/24 ore
- aumento >25% delle catene leggere libere sieriche

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**

□ **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 con MEL100 (massimo 3 trapianti autologhi nella storia di malattia del paziente)**

**PAZIENTE FRAIL in recidiva**

**Discussione GIC con valutazione delle comorbidità e della qualità di vita, si suggerisce l'uso di combinazioni a due farmaci verso uso di triplette/quadruplette di terapia considerando gli opportuni aggiustamenti del dosaggio.**

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

**I RECIDIVA (II linea)**

#### **A- PAZIENTI NON REFRATTARI A LENALIDOMIDE**

**DRd: daratumumab, lenalidomide e desametasone**

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

La dose raccomandata di daratumumab è di 16 mg/kg di peso corporeo somministrata in infusione endovenosa o di 1800 mg di soluzione per iniezione sottocutanea somministrati in circa 3-5 minuti .

Settimane	Schema
Settimane dalla 1 alla 8	settimanale (totale di 8 dosi)
Settimane dalla 9 alla 24 <sup>a</sup>	ogni due settimane (totale di 8 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 2 settimane viene somministrata alla Settimana 9

<sup>b</sup> La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 4 settimane viene somministrata alla Settimana 25

\*approvata SPLIT DOSE ( 8mg/mq ) ev g1-2 del 1° ciclo

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

**KRd: carfilzomib, lenalidomide e desametasone**

La dose 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

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 s 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

### 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

## B- PAZIENTI REFRATTARI A LENALIDOMIDE

### 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	-

\* 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

La dose raccomandata di daratumumab è di 16 mg/kg di peso corporeo somministrata in infusione endovenosa o di 1800 mg di soluzione per iniezione sottocutanea somministrati in circa 3-5 minuti .

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.

\*approvata SPLIT DOSE ( 8mg/mq ) ev g1-2 del 1° ciclo

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.

### IKd: isatuximab carlifozomib 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.

Carlifozomib 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 carlifozomib e PO negli altri giorni), è somministrato nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 di ciascun ciclo di 28 giorni.

### C- PAZIENTI REFRAATTARI A LENALIDOMIDE E anti-CD38

#### 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.

**Kd: carfilzomib desametasone**

**II RECIDIVA (dalla III linea)**

**A- PAZIENTI REFRATTARI A LENALIDOMIDE**

**IKd: isatuximab carfilzomib desametasone**

**DVd: Daratumumab bortezomib desametasone**

**B- PAZIENTI REFRATTARI A LENALIDOMIDE E INIBITORI PROTEASOMA**

**IPd: 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 ≥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

**C- PAZIENTI REFRATTARI A LENALIDOMIDE E antiCD38**

**EPd: 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 75 anni e 20 mg per via orale ai pazienti con età > 75 anni.

**D- PAZIENTI DALLA V LINEA TERAPEUTICA** (*almeno 4 linee precedenti in pazienti tripli-refrattari a 1 PI, 1 IMiDs, 1 anti-CD38*)

### **Belantamb mafodontin**

La dose raccomandata di Belantamb Mafodontin è di 2,5 mg/kg per via endovenosa una volta ogni 3 settimane.

Si raccomanda la continuazione del trattamento fino alla progressione della malattia o alla tossicità inaccettabile.

### **Altri cicli**

#### **RD**

Lenalidomide 25 mg OS gg 1-21 ogni 28 giorni  
Desametasone 40 mg OS gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni  
Fino a recidiva/progressione o tossicità

#### **VD**

Bortezomib 1.3 mg/mq SC gg 1, 4, 8, 11  
Desametasone 20 mg OS gg 1-2, 4-5, 8-9, 11-12  
8 cicli da 21 giorni

#### **PD**

Pomalidomide 4 mg OS gg 1-21 ogni 28 giorni  
Desametasone 40 mg OS gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni  
Fino a recidiva/progressione o tossicità

### **PCd: pomalidomide ciclofosfamide desametasone (off-label)**

Pomalidomide alla dose di 4 mg nei giorni da 1 a 21 di cicli di 28 giorni,  
Ciclofosfamide 50 mg al giorno nei giorni da 1 a 21 di cicli di 28 giorni  
(oppure 300-400mg nei giorni 1,8,15,22 di cicli di 28 giorni)  
Desametasone 40 mg a settimana (o 20 mg nei pazienti di età ≥ 75 anni o con gravi comorbidità)

### **Daratumumab in monoterapia**

Schema posologico basato su un ciclo di 28 giorni

La dose raccomandata di daratumumab è di 16 mg/kg di peso corporeo somministrata in infusione endovenosa o di 1800 mg di soluzione per iniezione sottocutanea somministrati in circa 3-5 minuti .

Settimane	Schema
Settimane dalla 1 alla 8	settimanale (totale di 8 dosi)
Settimane dalla 9 alla 24 <sup>a</sup>	ogni due settimane (totale di 8 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 2 settimane viene somministrata alla Settimana 9

<sup>b</sup> La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 4 settimane viene somministrata alla Settimana 25

### BVD (648)

Bendamustina 70 mg/mq EV gg 1, 8

Bortezomib 1.3 mg/mq SC gg 1, 4, 8, 11 primi 2 cicli poi 1, 8, 15, 22

Desametasone 20 mg/mq OS gg 1-2, 4-5, 8-9, 11-12 primi 2 cicli poi 1, 8, 15, 22

### PAD (malattia extra-midollare)

Bortezomib 1.3 mg/mq SC gg 1, 4, 8, 11 ogni 4 settimane

Adriamicina liposomiale 20 mg/mq EV gg 1 e 4 ogni 4 settimane

Desametasone 40 mg OS gg 1-4, 8-11, 15-18 ogni 4 settimane per il primo ciclo, quindi gg 1-4 ogni 4 mese nei cicli successivi

### VDT PACE (malattia extra-midollare/leucemia plasmacellulare)

Bortezomib 1.3 mg/mq SC gg 1, 4, 8, 11 ogni 4 settimane

Talidomide 100 mg/die OS

Desametasone 40 mg/die OS gg 1, 2, 3, 4 in bolo

Ciclofosfamide 400 mg/mq EV gg 1, 2, 3, 4 infusione continua

Etoposide 40 mg/mq EV gg 1, 2, 3, 4 infusione continua

Cisplatino 10 mg/mq EV gg 1, 2, 3, 4 infusione continua

### DCEP

Ciclofosfamide 400 mg/mq EV gg 1, 2, 3, 4 infusione continua

Etoposide 40 mg/mq EV gg 1, 2, 3, 4 infusione continua

Cisplatino 10 mg/mq EV gg 1, 2, 3, 4 infusione continua

Desametasone 40 mg/die EV gg 1, 2, 3, 4 bolo

### Ciclofosfamide a dosi intermedie

Ciclofosfamide 1.2 g/m<sup>2</sup> o 0,8 g/m<sup>2</sup> EV giorno 1, 3

Metilprednisolone 125 mg EV giorno 1, 3

Metilprednisolone 125 mg IM giorno 2, 4

Cicli ripetuti ogni mese per 6 mesi

**TRAPIANTO ALLOGENICO** in pazienti ad alto rischio (R-ISS) in presenza di familiare o MUD HLA identico, può essere preso in considerazione, preferibilmente nell'ambito di studio clinico controllato.

### PALLIATIVE CARE

Pazienti non candidabili a terapie attive .

### MP/CP PALLIATIVE

melphalan 2 mg / ciclofosfamide 50mg OS a giorni alterni

prednisone 25 mg OS a giorni alterni