

Efficace trattamento di seconda linea con selinexor-bortezomib-desametasone in un paziente affetto da mieloma multiplo refrattario a terapia di prima linea con daratumumab-lenalidomide-desametasone

LAURA PARIS¹

¹Uoc Ematologia, Asst Papa Giovanni XXIII, Bergamo.

Pervenuto il 7 gennaio 2026. Accettato il 26 gennaio 2026.

Riassunto. La refrattarietà alla terapia di prima linea con daratumumab e lenalidomide rappresenta il paradigma del paziente con mieloma multiplo (MM) ad alto rischio funzionale. In Italia, le terapie attualmente disponibili di seconda linea sono state approvate sulla base di studi clinici di fase 3 con popolazioni di pazienti poco rappresentativi di questa condizione (solo in parte i pazienti erano refrattari a lenalidomide e solo in alcuni studi erano presenti pochi pazienti refrattari a un anticorpo monoclonale anti-CD38). Per tale motivo, gli studi di real life e le singole esperienze cliniche rappresentano una risorsa importante per la scelta terapeutica di seconda linea di tali pazienti. Nel caso clinico riportato, un paziente affetto da MM refrattario alla terapia di prima linea con daratumumab-lenalidomide-desametasone è stato trattato con successo con selinexor-bortezomib-desametasone, ottenendo una buona e duratura remissione di malattia.

Parole chiave. Mieloma multiplo, refrattarietà a daratumumab, refrattarietà a lenalidomide, selinexor, terapia di seconda linea.

Successfully second line treatment with selinexor-bortezomib-dexamethasone of a patient affected by multiple myeloma, refractory to first line therapy with daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.

Summary. Refractoriness to first-line therapy with daratumumab and lenalidomide represents the paradigm of patients with functional high-risk multiple myeloma. In Italy, the currently available second-line therapies have been approved based on phase 3 clinical trials with patients' populations that are not fully representative of this condition (only some patients were lenalidomide refractory and only in a few studies there were a small number of patients refractory to an anti-CD38 monoclonal antibody). For this reason, real-life studies and individual clinical experiences represent an important resource for the second-line therapeutic choice for such patients. In the reported clinical case, a patient with multiple myeloma refractory to first-line therapy with daratumumab-lenalidomide-dexamethasone was successfully treated with selinexor-bortezomib-dexamethasone, achieving a good and durable disease remission.

Key words. Daratumumab refractoriness, lenalidomide refractoriness, multiple myeloma, second line therapy, selinexor.

Introduzione

La terapia di prima linea dei pazienti affetti da mieloma multiplo (MM) non candidabili a trapianto si basa su combinazioni terapeutiche comprendenti daratumumab, un anticorpo monoclonale anti-CD38¹; lo schema terapeutico più utilizzato è daratumumab-lenalidomide-desametasone (DRd) che permette ai pazienti di ottenere remissioni profonde e durature^{2,3}.

Vi è una quota minoritaria di pazienti (circa 7%) che sono purtroppo refrattari alla terapia con DRd oppure che recidivano dopo pochi mesi dall'inizio della terapia di prima linea².

In seconda linea, la combinazione selinexor-bortezomib-desametasone (SVd) rappresenta una strategia terapeutica approvata dall'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) per pazienti che hanno ricevuto almeno una terapia precedente, refrattari a lenalidomide.

Selinexor è un inibitore orale dell'esportina-1 (XPO1), che agisce sinergicamente con bortezomib (inibitore del proteasoma) e desametasone (figura 1), migliorando la sopravvivenza libera da progressione e la profondità della risposta rispetto al regime standard bortezomib-desametasone^{4,5}. Il regime SVd (selinexor 100 mg una volta a settimana, bortezomib 1,3 mg/m² una volta a settimana nei giorni 1-8-15-22, desametasone 20 mg nei giorni 1-2 di ogni settimana per cicli di 35 giorni ciascuno) ha dimostrato un profilo di efficacia superiore e una minore incidenza di neuropatia periferica rispetto al regime tradizionale con bortezomib somministrato due volte a settimana. I pazienti trattati con SVd in seconda linea hanno mostrato tassi di risposta globale elevati (circa 75-84% nei pazienti non refrattari agli inibitori del proteasoma) e una sopravvivenza libera da progressione superiore rispetto ai regimi convenzionali. Gli eventi avversi più comuni includono trombocito-

Dal 13/11/2023 il paziente ha ricevuto terapia steroidea con desametasone 20 mg/die per os per 4 giorni. Dal 20/11/2023 è stata iniziata terapia di prima linea secondo schema DRd; somministrati in totale 4 cicli. Previa valutazione odontoiatrica, dal 13/03/2024 iniziate anche infusioni con acido zoledronico 4 mg/mese ev. Dal 13/03/2024 il paziente ha iniziato anche le infusioni di immunoglobuline endovena 400 mg/kg/mese per ipogammaglobulinemia (gammaglobuline al netto della sMC <0,2 g/dl) e diatesi infettiva frequente (ricorrenti infezioni delle alte vie respiratorie e polmonite pneumococcica al termine del secondo ciclo DRd).

Alla rivalutazione di malattia dopo 4 cicli DRd del marzo 2024 riscontro di malattia stabile (stable disease - SD) biochimica (sMC 5,9 g/dl vs 7,1 g/dl), persistenza di anemia trasfusione-dipendente e progressione ossea: alla RMN rachide in toto con mdc, infatti, veniva evidenziato un incremento dei crolli vertebrali (D4, D6, D7, D10, D11, D12, L1, L2, L4). A marzo 2024 il paziente si presentava refrattario alla terapia di prima linea con daratumumab e lenalidomide.

Dal 05/04/2024 veniva pertanto intrapresa una terapia di seconda linea con SVd inizialmente somministrata in regime di classe C non negoziata (CNN), essendo la terapia SVd approvata dall'Agencia europea per i medicinali (European medicines agency - Ema) ma non ancora approvata e rimborsata da Aifa ad aprile 2024. Il trattamento veniva iniziato al dosaggio standard: selinexor 100 mg per os nei giorni 1-8-15-22-29; bortezomib 1,3 mg/m² sc nei giorni 1-8-15-22; desametasone 20 mg per os nei giorni 1-2-8-9-15-16-22-23-29-30 per cicli di 35 giorni ciascuno.

Veniva proseguita la terapia con immunoglobuline endovena e con acido zoledronico. Veniva inoltre

impostata profilassi anti-nausea con olanzapina 2,5 mg/die per os e netupitant/palonosentron 300/0,5 mg da assumere un'ora prima di ciascuna assunzione settimanale di selinexor.

In corso di trattamento con SVd, il paziente ha progressivamente migliorato le condizioni generali, raggiungendo un PS ECOG 1, e ha ottenuto l'indipendenza trasfusionale, pur persistendo un'anemia G1. A partire dall'inizio del terzo ciclo è stato dimostrato l'ottenimento di una remissione parziale (partial remission - PR) di malattia (sMC 2,64 g/dl) e dell'indipendenza trasfusionale. Tale remissione di malattia, si è confermata e approfondita proseguendo con la somministrazione dei cicli SVd. Al termine del quattordicesimo ciclo si è ottenuta una remissione parziale molto buona (very good partial remission - VGPR) con sMC 0,68 g/dl. A oggi il paziente è in corso di trattamento con il diciottesimo ciclo SVd. Alla rivalutazione di malattia all'inizio del diciottesimo ciclo eseguita in data 03/12/2025 veniva confermata la VGPR biochimica (figura 2) e la remissione parziale ossea.

Il trattamento è stato ben tollerato dal paziente; abbiamo effettuato la riduzione del dosaggio di selinexor a 80 mg/settimana dal giorno C1D22 e poi a 60 mg/settimana dal giorno C3D22 per piastrinopenia G3; per la medesima tossicità ematologica (piastrinopenia G3) dal sesto ciclo abbiamo ridotto bortezomib al dosaggio di 1 mg/m². Con la profilassi anti-emetica (olanzapina 2,5 mg/die somministrata nei primi 3 cicli e netupitant/palonosentron 300/0,5 mg/settimana come premedicazione alla terapia con selinexor, tuttora in corso), il paziente ha manifestato solo una lieve tossicità gastroenterica (nausea G1) che non ha mai comportato la necessità di sospensione/riduzione del trattamento.

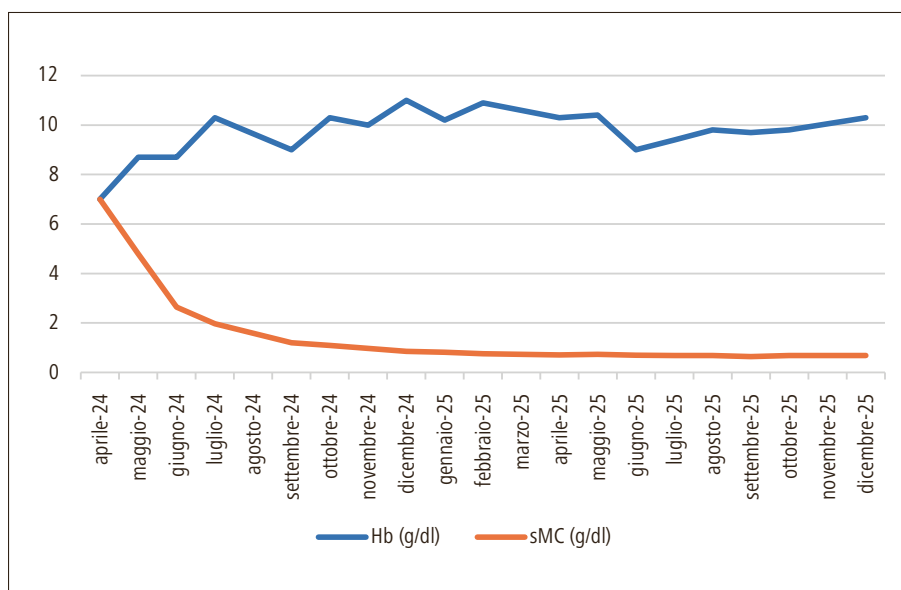


Figura 2. Andamento emoglobina (Hb) e sMC del paziente in corso di terapia di seconda linea SVd.

Discussione e conclusioni

Questo caso clinico evidenzia come la combinazione SVd rappresenti un'opzione terapeutica per i pazienti resistenti o recidivati in corso di terapia di prima linea con lenalidomide e daratumumab.

La refrattarietà alla terapia di prima linea con daratumumab e lenalidomide rappresenta il paradigma del paziente con MM ad alto rischio funzionale. In Italia, le terapie attualmente disponibili di seconda linea sono state approvate sulla base di studi clinici di fase 3 con popolazioni di pazienti poco rappresentativi di questa condizione (solo in parte i pazienti erano refrattari a lenalidomide e solo in alcuni studi erano presenti pochi pazienti refrattari a un anticorpo monoclonale anti-CD38).

A marzo 2024, al momento della scelta della terapia di seconda linea nel caso clinico descritto, avevamo a disposizione le triplette pomalidomide-bortezomib-desametasone⁶, SVd e la doppietta carfilzomib-desametasone⁷.

Abbiamo optato per la modifica del meccanismo d'azione di tutti i farmaci passando da una tripla con un anticorpo monoclonale anti-CD38 e un immunomodulante a un inibitore del proteosoma associata a selinexor, inibitore orale dell'XPO1. Tale strategia si è dimostrata una scelta vincente per il nostro paziente con una progression-free survival attuale di 21 mesi.

Nel prossimo futuro, anche in Italia, avremo a disposizione in seconda linea, nei pazienti refrattari a lenalidomide e a un anticorpo monoclonale anti-CD38, strategie terapeutiche basate sulla somministrazione di CAR-T anti-B cell maturation antigen (BCMA) (ciltacel) e su triplette comprendenti un anticorpo coniugato anti-BCMA (belantamab-mafodotin) (belantamab-bortezomib-desametasone e belantamab-pomalidomide-desametasone), che arricchiranno ulteriormente il panorama terapeutico per questa popolazione di pazienti.

Conflitto di interessi: l'autrice, negli ultimi 3 anni, ha effettuato consulenze per Johnson and Johnson e ha partecipato ad advisory board per Johnson and Johnson, Menarini Stemline e Sanofi; ha inoltre percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore - soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico-scientifico.

Acknowledgements: questo lavoro è stato realizzato con un contributo non vincolante di Menarini Stemline.

Bibliografia

1. 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: 680-700.
2. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al.; MAIA Trial Investigators. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *New Engl J Med* 2019; 380: 2104-15.
3. Facon T, Moreau P, Weisel K, et al. Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed myeloma: MAIA long-term outcomes. *Leukemia* 2025; 39: 942-50.
4. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396: 1563-73.
5. Mateos MV, Engelhardt M, Leleu X, et al. Impact of prior treatment on selinexor, bortezomib, dexamethasone outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up subgroup analysis of the BOSTON trial. *Eur J Haematol* 2024; 113: 242-52.
6. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al.; OPTIMISMM trial investigators. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 781-94.
7. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al.; ENDEAVOR Investigators. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 18: 10: 1327-37.
8. Mo CC, Yee AJ, Midha S, et al. Selinexor: targeting a novel pathway in multiple myeloma. *EJHaem* 2023; 4: 792-810.

Indirizzo per la corrispondenza:

Laura Paris
Usc Ematologia
Asst Papa Giovanni XXIII
Piazza OMS 1
24127 Bergamo
E-mail: lparis@asst-pg23.it