

LINEE DI INDIRIZZO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE REGIONALI

MIELOMA MULTIPLO

La presente Linea di Indirizzo Diagnostico-Terapeutica Regionale (LIDTR), promossa dalla Commissione MIELOMA MULTIPLO, è stata inoltrata al Coordinatore Tecnico Scientifico della REV (Prof. Mauro Krampera) dal Prof. Renato Zambello il 23/7/2025 (*prima versione*) e il 20/9/2025 (*dopo revisione esterna*).

N° rev: 0 (prima emissione)	Data di prima approvazione da parte della Commissione Coordinamento della REV: 25/9/2025
	Data di approvazione da parte della Regione e formalizzazione con nota regionale di gennaio 2026
	Data di applicazione: a partire da 30 giorni successivi alla data di approvazione

CONTENUTI

1.	Glossario	3
2.	Gruppo di lavoro	5
3.	Scopo e destinatari	6
4.	Razionale	6
5.	Riferimenti	7
6.	Diagramma di flusso della LIDTR	8
7.	Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso	10
7.1	Accesso del paziente	10
7.2	Informazione del paziente	11
7.3	Valutazione diagnostica	11
7.4	Valutazione prognostica	16
7.5	Definizione del piano terapeutico	19
7.5.1	TERAPIA DI PRIMA LINEA DEL PAZIENTE CANDIDABILE ASCT	19
7.5.2	TERAPIA DI PRIMA LINEA DEL PAZIENTE NON CANDIDABILE ASCT	24
7.5.3	CRITERI DI RISPOSTA	27
7.5.4	CRITERI DI PROGRESSIONE	29
7.5.5	TERAPIE ALLA RICADUTA	32
7.6	Farmaci, meccanismo d'azione ed eventi avversi	47
7.7	Terapia di supporto e gestione delle complicanze	52
8.	Modalità di diffusione della LIDTR	57
9.	Monitoraggio della LIDTR: definizione degli indicatori	57
10.	Verifiche, revisioni, raccolta dati	58
11.	Bibliografia	59

1. Glossario

ADL:	Attività di vita comune
ASCT:	Autotrapianto di cellule staminali
CI:	Intervallo di confidenza
CM:	Componente monoclonale
CRAB:	Acronimo per iperCalcemia, danno Renale, Anemia, lesioni ossee (Bone)
DaraRD:	Daratumumab Lenalidomide Desametasone
DaraVD:	Daratumumab Bortezomib Desametasone
DaraVMP:	Daratumumab Melphalan Bortezomib Deltacortene
DaraVTD:	Daratumumab Bortezomib Talidomide Desametasone
EBMT:	European Bone Marrow Transplantation
EloRD:	Elotuzumab Lenalidomide Desametasone
HDT:	Terapia ad alte dosi
IADL:	Attività strumentali di vita comune
IMiDs:	Immunomodulanti
IMS:	International Myeloma Society
IMWG:	International Myeloma Working Group
IxaRD:	Ixazomib Lenalidomide Desametasone
KD:	Carfilzomib Desametasone
KRD:	Carfilzomib Lenalidomide Desametasone
MM:	Mieloma Multiplo
MoAb:	Monoclonal Antibody
MPR:	Melphalan Prednisone Lenalidomide
MRI-DWI:	Risonanza magnetica in diffusione
MPT:	Melphalan Prednisone Talidomide
MRD:	Minimal residual disease
PAD:	Bortezomib, Adriamicina liposomiale, Desametasone
PD:	Malattia in progressione
PFS:	Progression Free Survival
PI:	Inibitori del proteasoma
PC:	Plasmacellule
PomDex:	Pomalidomide Desametasone
PR:	Risposta parziale
R-ISS:	International Staging System (revised)
RC:	Risposta completa
RD:	Lenalidomide Desametasone
SC:	Sottocute
sCR:	Risposta completa stringente
SLiM:	Acronimo per Sixty (infiltrato midollare >60%); Light chain ratio >100; MRI (almeno 2 lesioni focali >5 mm in RMN)

SMM:	Mieloma multiplo smouldering
SPM:	Tumore Secondario Primitivo
TTNT:	Tempo alla terapia successiva
VCD:	Bortezomib, Ciclofosfamide, Desametasone
VG:	Valutazione geriatrica
VGPR:	Risposta parziale di buona qualità
VMP:	Bortezomib Melphalan Deltacortene
VTD:	Bortezomib Talidomide Desametasone

2. Gruppo di lavoro

Partecipante	Struttura	Posizione	Contatto e-mail
Renato Zambello	AOU Padova	Professore Associato, Coordinatore Commissione MM	r.zambello@unipd.it
Gregorio Barilà	AULSS 8	Dirigente Medico	gregorio.barila@gmail.com
Edoardo Scomazzon	AULSS 8	Dirigente Medico	edoardo.scomazzon@aulss8.veneto.it
Laura Pavan	AOU Padova	Dirigente Medico	laura.pavan@aopd.veneto.it
Maide Cavalli	AULSS 6	Dirigente Medico	maide.cavalli@aulss6.veneto.it
Anna Furlan	AULSS 2	Dirigente Medico	anna.furlan@aulss2.veneto.it
Valeria Ruocco	AOU Padova	Medico	valeria.ruocco@aopd.veneto.it
Tamara. Berno	AOU Padova	Dirigente Medico	tamara.berno@aopd.veneto.it
Carmelo Lacognata	AOU Padova	Dirigente Medico	clacognata@alice.it
Anna Pascarella	AULSS 3	Dirigente Medico	anna.pascarella@aulss3.veneto.it
Angela Bonalumi	AOUI Verona	Dirigente Medico	angela.bonalumi@aovr.it
Francesca Temporin	AOU Padova	Farmacista	francesca.temporin@aopd.veneto.it

3. Scopo e destinatari

La presente stesura illustra le varie fasi della gestione del paziente affetto dalle seguenti *neoplasie plasmacellulari*: **mieloma multiplo e plasmacitoma solitario**, entrambe condizioni che necessitano di terapia. Occorre eseguire una precisazione in merito alla definizione di mieloma multiplo attivo. Storicamente il mieloma multiplo attivo, che richiede quindi terapia specifica, è stato definito dalla presenza di danno d'organo (anemia, insufficienza renale, ipercalcemia e lesioni ossee litiche, riconosciute con l'acronimo CRAB). Negli ultimi anni tuttavia tale definizione è stata aggiornata con lo scopo di includere anche i casi di MM asintomatici con un rischio di evoluzione in forme sintomatiche dell'80% in 2 anni. In relazione a questo aspetto un gruppo internazionale di esperti ha raccomandato di considerare l'immediato inizio della terapia anche in pazienti con presenza di plasmacitosi midollare $\geq 60\%$, aumento del rapporto delle catene leggere libere sieriche ≥ 100 , con la catena interessata >100 mg/ml e con la presenza alla risonanza magnetica di più di una lesione focale, in considerazione dell'elevato rischio di progressione di malattia, alla stregua dei pazienti con danno d'organo candidabili a terapia specifica.¹

In considerazione del fatto che l'utilizzo di questi criteri è attualmente accettato in tutti gli studi clinici randomizzati in corso, la Commissione REV ha deciso di seguire le indicazioni dell'International Myeloma Working Group (IMWG) nella definizione di mieloma attivo ossia di malattia per cui è richiesta terapia e di conseguenza nella stesura della seguente LIDTR.

La presente LIDTR ha lo scopo di promuovere uniformità di comportamento dei professionisti coinvolti nel processo di diagnosi e cura dei pazienti affetti da questa malattia e allo stesso tempo garantire al paziente adeguati percorsi di cura e assistenza; è destinato a medici specialisti (ematologi o oncologi) coinvolti nella diagnosi e cura dei pazienti con mieloma. Le indagini diagnostiche prevedono il coinvolgimento di biologi e citogenetisti, che hanno contribuito alla stesura della parte di diagnostica citologica e molecolare.

4. Razionale

Le neoplasie plasmacellulari sono dovute all'espansione clonale di plasmacellule geneticamente alterate con conseguente accumulo a livello midollare o più raramente in sedi extramidollari. La forma più frequente, ossia il Mieloma Multiplo (MM) si associa, nella maggior parte dei casi, alla presenza di una componente monoclonale (CM) riscontrabile sia a livello sierico che urinario, e, nelle forme "attive", alla presenza di danno d'organo. Il MM rappresenta circa l'1-2% di tutte le neoplasie e circa il 10% di quelle ematologiche; è una neoplasia tipica dei soggetti anziani, con un'età mediana alla diagnosi di circa 70 anni, circa il 30% dei pazienti con più di 75 anni e meno del 10% con età compresa fra 20 e 40 anni. Non si conoscono fattori di rischio certi associati alla sua insorgenza.^{2,3}

Nella maggior parte dei pazienti la malattia nella sua forma sintomatica (MM attivo o sintomatico) evolve da una fase di pre-malignità denominata "gammapatia monoclonale di incerto significato" (MGUS) e da una successiva fase di "mieloma multiplo indolente" o smouldering (SMM), entrambe fasi asintomatiche e pertanto spesso non clinicamente evidenziate. Lo sviluppo del mieloma multiplo è un processo multifattoriale determinato sia da alterazioni genetiche, presenti nella totalità dei pazienti e secondarie all'instabilità cromosomica che caratterizza le plasmacellule, sia da cambiamenti indotti dal microambiente midollare. Le manifestazioni cliniche sono legate all'entità della

componente monoclonale e all'espansione del clone neoplastico a livello midollare e sono sostanzialmente rappresentate dal danno osseo (lisi o frattura patologica), insufficienza renale acuta, ipercalcemia e anemia. A queste caratteristiche si associano altre alterazioni ematochimiche, quali aumento della $\beta 2$ -microglobulina, ipoalbuminemia e proteinuria, e altre manifestazioni cliniche, in primis l'aumento della suscettibilità alle infezioni, riferibile all'immunodeficienza associata alla malattia. La prognosi della malattia è legata a fattori correlati al paziente, quali l'età e le comorbidità che incidono sulla candidabilità del paziente al trapianto e al trattamento chemioterapico ad alte dosi, ed a fattori correlati invece alla malattia, quali l'entità di malattia e la presenza di alterazioni citogenetiche e molecolari testimoni dell'aggressività del clone neoplastico. La terapia deve essere intrapresa in tutti i pazienti con diagnosi di MM attivo secondo i criteri IMWG, ossia in presenza di Myeloma Defining Events, siano essi danno d'organo (CRAB) o i biomarkers di malattia (SLiM).¹ I diversi approcci terapeutici sono sostanzialmente dettati dall'eleggibilità a trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e riflettono i diversi obiettivi che la terapia si prefigge di raggiungere in ciascun gruppo. Il MM è tutt'ora considerato una patologia inguaribile, anche se nelle ultime due decadi, l'introduzione di nuovi farmaci ha profondamente migliorato la qualità della risposta alle terapie, la durata della remissione, la qualità della vita e la sopravvivenza mediana. In particolare quest'ultima, nei pazienti candidabili a trapianto, se prima dell'avvento dei nuovi farmaci non raggiungeva i 3 anni, ha attualmente raggiunto e superato i 10 anni.⁴ Tra i nuovi farmaci si annoverano:

- gli immunomodulanti (IMiDs) ossia talidomide e i suoi analoghi di seconda e terza generazione, quali lenalidomide e pomalidomide, che agiscono sul clone plasmacellulare tramite vari meccanismi d'azione, tra cui la citotossicità diretta, l'effetto anti-angiogenetico e l'immunità anti-tumorale;
- gli inibitori del proteasoma (PI) come il bortezomib, il carfilzomib e l'ixazomib, che interrompono la degradazione delle proteine e risultano specificamente citotossici per le plasmacellule neoplastiche;
- gli anticorpi monoclonali diretti verso antigeni di superficie come elotuzumab (anti-SLAMF7) e daratumumab e isatuximab (anti-CD38).

La storia naturale del mieloma è stata ulteriormente modificata negli ultimi anni dall'avvento degli anticorpi monoclonali bispecifici, in grado di riconoscere due antigeni differenti facilitando così l'interazione tra linfociti T del sistema immunitario del paziente e la cellula tumorale, e delle terapie cellulari con CAR-T, linfociti T ingegnerizzati e modificati così da riconoscere gli antigeni espressi dalle cellule tumorali.

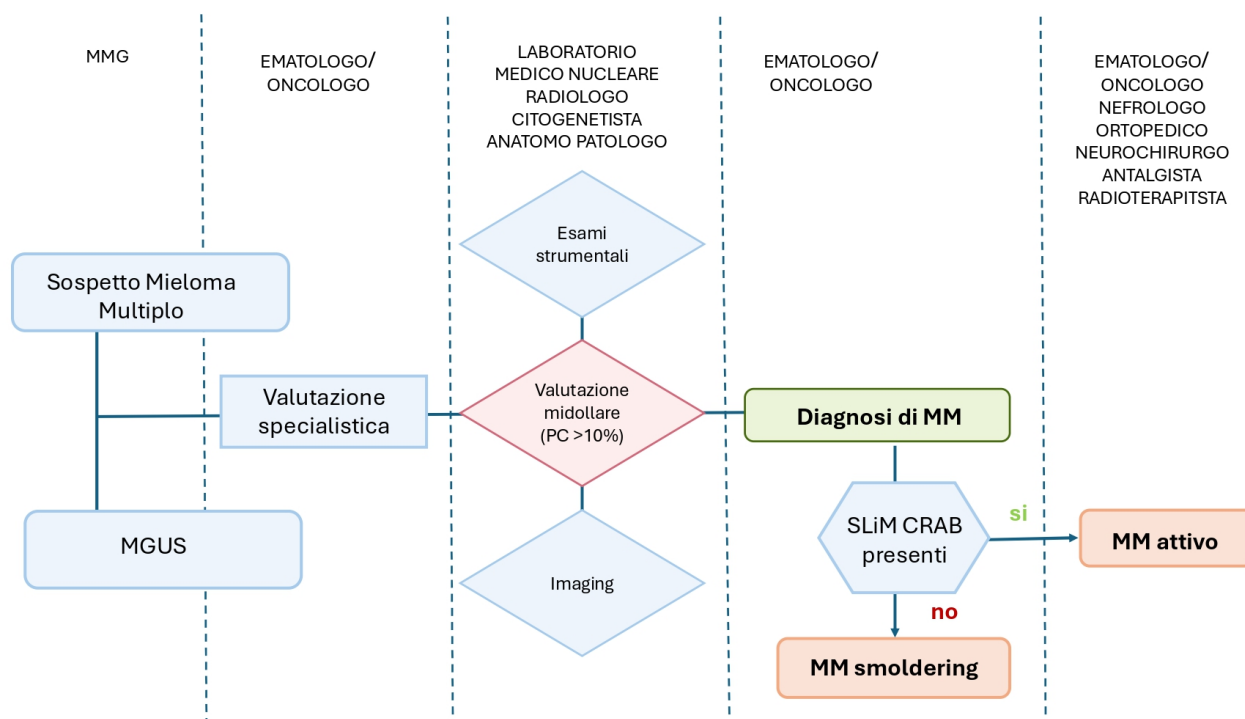
Il MM è una patologia di gestione complessa, dal momento che gli organi coinvolti sono molteplici. Questo si traduce nella necessità di offrire al paziente un **approccio multidisciplinare**, che vede coinvolte diverse figure professionali quali, tra le altre: ematologo, radioterapista, ortopedico, fisiatra, odontoiatra, specialista in terapia del dolore e nefrologo.

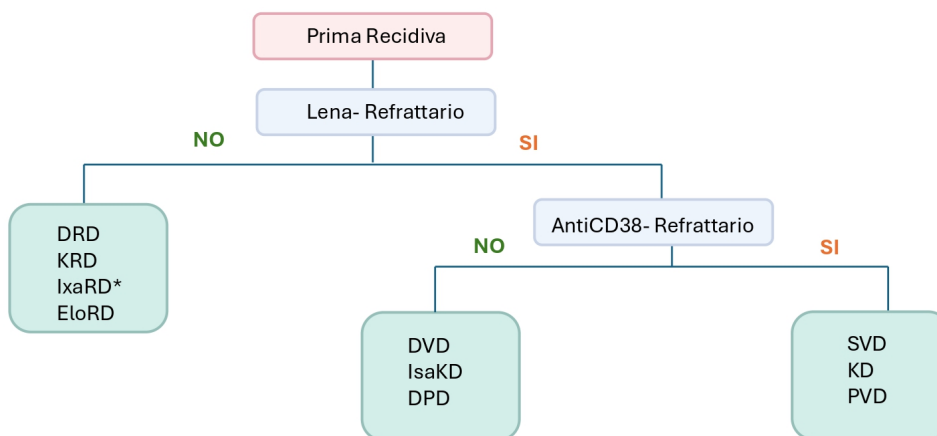
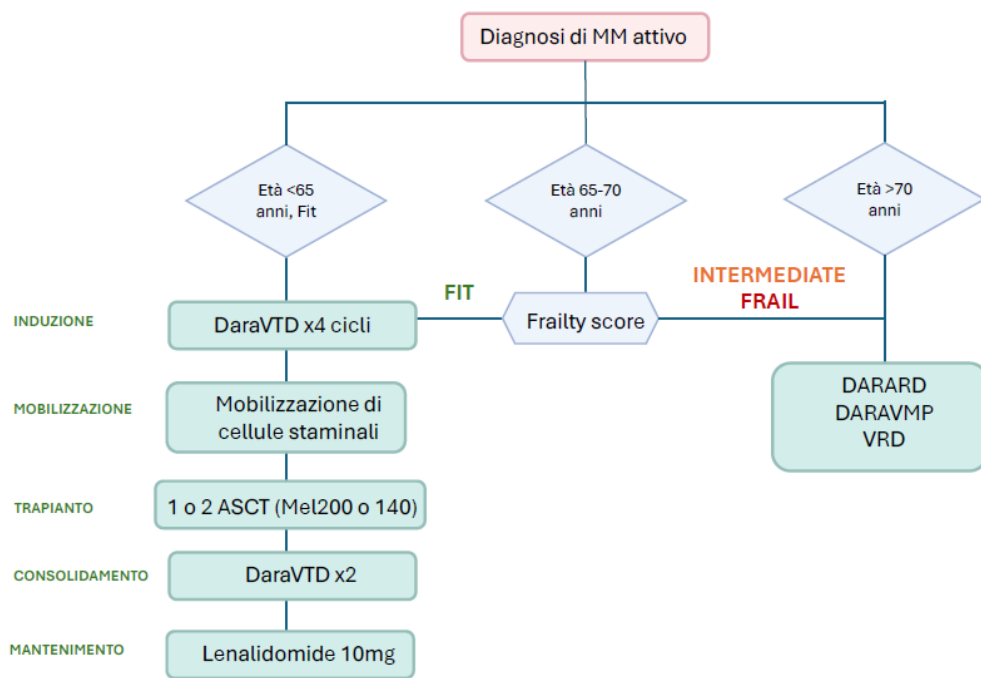
5. Riferimenti

Linee guida EHA-EMN⁵, Raccomandazioni dell'IMWG¹, raccomandazioni dell'European Myeloma Network^{6,7}, della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO)⁸, raccomandazioni regionali evidence-

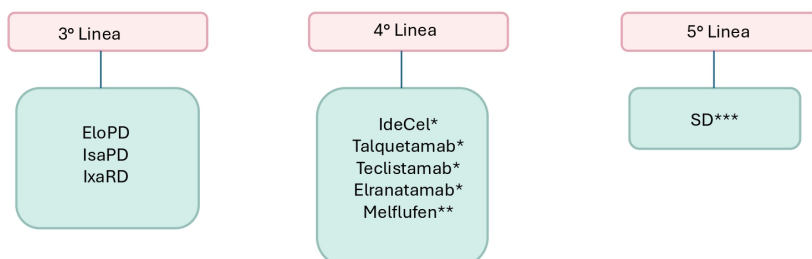
based stilate dal gruppo di lavoro sui farmaci innovativi della Rete Ematologica Veneta (raccomandazioni n. 10,11,15 e 16, rev@aopd.veneto.it).

6. Diagramma di flusso della LIDTR





*Utilizzabile in 2° Linea solo in caso di caratteristiche citogenetiche ad alto rischio



*dalla 4° linea in poi, in pazienti che siano risultati refrattari a antiCD38, PI, IMiDs

**dalla 4° linea di terapia, in pazienti che siano risultati refrattari a antiCD38, PI, IMiDs, minimo 36 mesi dal trapianto

***dalla 5° linea in poi

7. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso

7.1 Accesso del paziente

La gestione iniziale del paziente affetto da Mieloma Multiplo è essenzialmente **ambulatoriale** in quanto la totalità delle procedure richieste possono essere effettuate al di fuori del regime di ricovero. Tuttavia, va considerata la possibilità del **ricovero** laddove il paziente presenti delle caratteristiche che richiedono intervento immediato, quali

- quadro di insufficienza renale rapidamente ingravescente (creatinina >3 mg/dl),
- quadro osseo a elevato rischio di frattura o frattura conclamata,
- quadro di compressione spinale,
- ipercalcemia severa e non responsiva a terapia
- grave infezione concomitante.

La presa in carico del paziente affetto dal MM avviene da parte dell'Ematologo, meno frequentemente dall'Oncologo, e, in situazioni particolari, di altro medico specialista che dovrà comunque avvalersi della consulenza dell'Ematologo.

Inoltre, il paziente affetto da MM può richiedere, in particolar modo alla diagnosi o comunque in un qualunque momento del suo percorso terapeutico:

- Valutazione ortopedica o neurochirurgica per decisioni in merito a utilizzo di busto, o altri presidi e/o valutazione di intervento neurochirurgico di decompressione o stabilizzazione vertebrale.

- Valutazione con specialista di Terapia del Dolore per impostazione di trattamento adeguato, tenendo presente che, in generale, l'inizio del trattamento si accompagna ad una rapida riduzione della sintomatologia dolorosa.
- Valutazione nefrologica in caso di insufficienza renale moderata-grave, eventualmente valutando il ricorso a sedute dialitiche. L'utilizzo di membrane filtranti ad alto peso molecolare per la rimozione delle catene leggere circolanti è ancora materia di dibattito.
- Valutazione radioterapica in caso di compressione midollare o di plasmocitomi sintomatici
- Valutazione fisiatria per impostare un programma riabilitativo in caso di deficit motori o di prolungato allettamento.
- Valutazione odontoiatrica per valutare l'eventuale bonifica di focolai infettivi che potrebbero aumentare il rischio di osteonecrosi della mandibola in corso di trattamento con bifosfonati.

7.2 Informazione del paziente

Alla diagnosi di malattia, il paziente viene informato dal medico sulle caratteristiche del MM.

In particolare, vengono sottolineati i seguenti aspetti:

- caratteristiche prognostiche, in accordo con i principali parametri disponibili (ISS, R-ISS, R2-ISS)
- prevedibile necessità di effettuare, nel corso della storia clinica, eventuale autotrapianto di midollo (o altra terapia prima linea) e ulteriori linee di terapia in caso di malattia resistente o recidivata
- raccomandazioni sullo stile di vita da seguire in relazione a particolari fragilità (es. lesioni ossee, insufficienza renale) e al tipo di terapia (es. dieta da seguire durante la terapia con steroidi).

7.3 Valutazione diagnostica

Di seguito sono riportati i criteri diagnostici IMWG riguardo le discrasie plasmacellulari¹

Non IgM-MGUS	Tutti i seguenti criteri devono essere presenti - Plasmacellule clonali¹ midollari <10% - CM non IgM nel siero <30 g/L o nelle urine <500 mg/24 ore - Assenza di Myeloma Defining Events (MDE)
sMM	Entrambi i criteri devono essere presenti - Plasmacellule clonali midollari 10-59% e/o presenza nel siero di CM (IgG o IgA) ≥30 g/L o nelle urine ≥500 mg/24 ore - Assenza di tutti i 7 MDEs secondo le raccomandazioni IMWG
MM con necessità di terapia (attivo)	Entrambi i criteri devono essere presenti - Plasmacellule clonali midollari ≥10% o l'evidenza istologica di plasmocitoma osseo o extramidollare - Almeno 1 tra i seguenti MDEs

¹ La clonalità deve essere definita mostrando la restrizione clonale kappa o lambda mediante tecniche di citometria a flusso. In caso di discrepanza tra il mieloaspirato e la biopsia ossea deve essere considerato il valore più alto

	1) Danno d'organo (CRAB) - IperCa (Ca sierico maggiore di 1 mg/dL del valore massimo normale o >11 mg/Dl o 2.74 umol/L) - Danno renale (creatinina >2 mg/dL o crcl <40 ml/min/1.73 m2)² - Anemia non riconducibile ad altra causa (Hb ridotta di almeno 2 g/dL rispetto al valore minimo normale o <10 g/dL) - Lesioni ossee (≥1 lesione osteolitica in , TC o PET/TC, o Rx standard in casi molto selezionati, come esplicito oltre) 2) Biomarkers di malignità (SLiM) - PC nel midollo ≥60% - Ratio tra la catena leggera libera sierica (sFLC) coinvolta e quella non coinvolta ≥100 e concentrazione della sFLC coinvolta ≥100 mg/L³, secondo metodica di valutazione con piattaforma Binding-Site. Se viene utilizzata altra piattaforma (ex Siemens), i parametri sopra riportati andranno rivisti in accordo alla ditta. - > 1 lesione focale in RMN di diametro ≥5mm
Plasmacitoma solitario	Tutti i seguenti criteri devono essere presenti - Evidenza istologica della presenza di plasmacellule clonali in un'unica lesione ossea o dei tessuti molli - Assenza di plasmacellule clonali midollari - Assenza di lesioni ossee (eccetto quella del plasmacitoma) - Assenza di CRAB o amiloidosi
Plasmacitoma solitario con minimo coinvolgimento midollare	- Evidenza istologica della presenza di PC clonali in un'unica lesione ossea o dei tessuti molli - PC clonali nel midollo <10% - Assenza di lesioni ossee (eccetto quella del plasmocitoma) - Assenza di CRAB o amiloidosi

Alla luce di tali criteri diagnostici di seguito sono riportati gli accertamenti necessari per il processo diagnostico e di stadiazione di MM.

1) Accertamenti laboratoristici

Tipo di indagine	Significato clinico	Livello di raccomandazione
Esame emocromocitometrico e striscio di sangue periferico	<i>Valutazioni di eventuali citopenie e plasmacellule circolanti</i>	Indispensabile
Creatinina	<i>Valutazione funzionalità renale</i>	Indispensabile
Clearance della creatinina	Valutazione funzionalità renale	Indispensabile
Calcemia	<i>Valutazione danno osseo</i>	Indispensabile
Azotemia	<i>Valutazione funzionalità renale</i>	Indispensabile

² Misurata o stimata con formule validate

³ Queste valutazioni sono state validate con il test Freelite della Binding Site Group, la catena leggera patologica deve comunque avere un valore ≥100 mg/l

AST/ALT/fosfatasi alcalina/ bilirubina	<i>Valutazione funzionalità epatica</i>	Raccomandato
Acido urico	<i>Prodotto di degradazione acidi nucleici</i>	Raccomandato
Dosaggio proteine totali	<i>Massa tumorale</i>	Indispensabile
Profilo proteico e dosaggio CM	<i>Quantificazione CM</i>	Indispensabile
Immunofissazione siero	<i>Tipizzazione della CM sierica</i>	Indispensabile
Immunofissazione urine	<i>Tipizzazione della CM urinaria</i>	Indispensabile
Dosaggio immunoglobuline: IgG, IgA, IgM	<i>Valutazione del grado di immunoparesi</i>	Indispensabile
NT-proBNP/BNP	<i>Valutazione funzionalità cardiaca</i>	Raccomandato
Troponina I	<i>Valutazione funzionalità cardiaca</i>	Raccomandato
FLC kappa e lambda	<i>Massa e cinetica tumorale</i>	Indispensabile
FLC ratio	<i>Massa e cinetica tumorale</i>	Indispensabile
Albuminuria delle 24 h	<i>Danno tubulare o renale</i>	Indispensabile
Proteinuria delle 24 h	<i>Danno tubulare o renale</i>	Indispensabile
Proteinuria di Bence Jones	<i>Valutazione del carico tumorale</i>	Indispensabile
PCR	<i>Stato infiammatorio</i>	Raccomandato
VES	<i>Stato infiammatorio</i>	Suggerito
LDH	<i>Attività proliferativa della malattia</i>	Indispensabile
albumina	<i>Massa tumorale</i>	Indispensabile
B-2-microglobulina	<i>Massa tumorale</i>	Indispensabile

2) Accertamenti citologici/istologici/citogenetici

Aspirato Midollare	<i>Valuta citologicamente la cellularità in toto, e la percentuale di plasmacellule in rapporto con le altre serie ematopoietiche</i>	Indispensabile
Biopsia Ossea	<i>Valuta istologicamente la percentuale di plasmacellule midollari e con tecniche immunoistochimiche la loro positività per la presenza dell'antigene CD138 (CD138+) e la loro monoclonalità indicata dall'espressione di 1 delle 2 catene leggere kappa e lambda delle Ig (attraverso l'uso di antisieri specifici)</i>	Indispensabile

FISH/NGS su plasmacellule CD138+:	<i>Valuta le alterazioni cromosomiche utili ai fini prognostici</i>	Raccomandato Il pannello FISH attuale dovrebbe prevedere la ricerca sulle PC di - t(4;14) - t(14;16) - t(11;14) - Del17p - Gain/amp1q21 - Del1p32 A questo deve associarsi anche la ricerca della mutazione di TP53 (con NGS). In caso di negatività delle traslocazioni drivers quali t(4;14) o t(14;16) e della presenza di alterazioni a carico del cromosoma 1, valutare anche la ricerca della t(14;20)⁹
Citometria a flusso (NGF)	<i>Immunofenotipo su sangue midollare</i>	Raccomandato Da valutare caso per caso in base ad età, caratteristiche di malattia e programma terapeutico. Indispensabile per valutazione MRD

Tutte le indagini sopraindicate possono essere eseguite a livello locale presso ciascun Centro, con l'esclusione della FISH/citogenetica e della biologia molecolare che sono centralizzate presso Centri di riferimento o HUB (Padova, Treviso, Vicenza).

3) *Accertamenti strumentali*

Rx Scheletro sistemico ⁴	Comprende cranio e ossa lunghe degli arti superiori ed inferiori per valutare la presenza di lesioni osteolitiche	Non raccomandato, da eseguire solo in assenza di mancata disponibilità di TAC total body a basso dosaggio o di TC-PET
-------------------------------------	---	---

⁴ La Radiografia dello scheletro è disponibile presso tutte le radiologie del Veneto, ma di fatto è stata soppiantata dalla TAC total body low dose.

TAC total body a basso dosaggio ⁵	Valuta la presenza di lesioni osteolitiche in modo più accurato (standard). Le lesioni significative devono essere >5 mm	Indispensabile
MRI rachide CDL e bacino o total body (senza contrasto) ⁶	Sequenze T1, T2 STIR: valutazione della presenza di lesioni dei corpi vertebrali, segnale patologico del midollo spinale, eventuale presenza di masse comprimenti il midollo spinale. Il m.d.c. potrà essere richiesto in caso di presenza di plasmocitomi e/o di sofferenza del midollo spinale	Raccomandato in assenza di MRI DWI
RMN DWI ⁷	L'aggiunta della valutazione della diffusione permette una valutazione funzionale della lesione sulla base del calcolo del coefficiente apparente di diffusione (ADC)	Raccomandato (indispensabile per la diagnosi di mieloma indolente e valutazione MRD, se non eseguita PET/TAC)
PET/TAC	Distinzione tra MM attivo (lesioni osteolitiche con up-take di FDG) e forme che non richiedono il trattamento, ovvero MGUS o SMM (negative alla PET).	Raccomandato (indispensabile per valutazione di MRD, se non eseguita MRI DWI)

Alcune considerazioni in merito allo studio della patologia scheletrica

1. La RMN (whole body o del rachide in toto e bacino) è raccomandata per la valutazione iniziale della presenza/assenza di danno osseo. È indispensabile, unitamente alla TC total body o TC/PET, nella definizione di mieloma smouldering per la cui diagnosi RMN e TC±PET sono esami per immagini tra di loro complementari e non mutualmente esclusivi
2. Nei pazienti che presentano infiltrazione diffusa, o nei quali è presente un'unica lesione isolata (<5 mm) utile eseguire un controllo a 3-6 mesi.

⁵ La TAC total body low dose è disponibile presso la Radiologia delle AO di Padova e Verona, e nelle Radiologie degli Ospedali di Camposampiero, Mestre/Venezia, Treviso e Vicenza.

⁶ In caso di negatività della TAC a basso dosaggio. La MRI della colonna vertebrale (full spine) è disponibile presso tutte le radiologie del Veneto; la MRI Total Body è disponibile presso la radiologia della Azienda Ospedaliera di Padova, la Radiologia dell'OC di Camposampiero, la Radiologia dell'AO di Verona e la Radiologia dell'OC di Treviso

⁷ La MRI total body in diffusione (DWI) è disponibile presso le AO di Padova e Verona.

3. La presenza di una o più lesioni >5 mm evidenziate con TC o TC-PET è considerata un criterio sufficiente per iniziare un trattamento.
4. L'osteoporosi isolata, in assenza di mieloma conclamato, non è considerata sufficiente per porre diagnosi di malattia ossea da mieloma.

7.4 Valutazione prognostica

L'eterogeneità del MM sia in termini di presentazione clinica che in termini di decorso, ha reso necessaria l'identificazione di fattori prognostici che possano predire l'andamento della malattia, con lo scopo di identificare quei pazienti che possano beneficiare di terapie più intensive. Gli score prognostici attualmente in utilizzo prendono in considerazione **parametri bioumorali** che correlano con il burden di malattia e le **caratteristiche biologiche** della stessa (anomalie citogenetiche). Alcuni score infine, al burden di malattia e alla caratterizzazione biologica, associano anche la presenza di plasmacellule circolanti e di malattia extramidollare alla diagnosi, già validati da altri studi, come fattori prognostici sfavorevoli.^{10,11}

Parametri bioumorali

I **parametri bioumorali** più utilizzati sono la **β2-microglobulina**, che riflette il burden di malattia e la funzionalità renale, l'**albumina**, i cui bassi livelli sono principalmente legati al rilascio di citochine infiammatorie e l'**LDH**, la cui elevata concentrazione è indicativa di un maggior indice di proliferazione e quindi di una malattia più aggressiva.

Alterazioni genetiche

In merito alle **alterazioni genetiche** invece, i diversi modelli, hanno preso in considerazione la presenza di alcune alterazioni cromosomiche che hanno un ruolo nella patogenesi della malattia o nella sua evoluzione. Storicamente le alterazioni citogenetiche considerate ad alto rischio sono le traslocazioni **t(4;14)(p16;q32)** e **t(14;16)(q32;q23)** e la delezione del locus 17p13 (**del17p**) e sono considerate tali nella maggior parte dei modelli di rischio presenti in letteratura, quali R-ISS, IMWG e mSMART 4.0. A differenza delle classificazioni sopracitate l'R2-ISS invece, pur riconoscendo il ruolo prognostico sfavorevole della t(14;16), non la annovera nello score in quanto molto rara e spesso presente in combinazione con altre alterazioni. In aggiunta ai marcatori sopra citati, l'IMWG e la classificazione più recente della Mayo Clinic (mSMART 4.0) comprendono nell'alto rischio anche la traslocazione t(14;20)(q32;q11). Il significato prognostico sfavorevole del gain di 1q (+1q) è stato invece considerato solo dai modelli più recenti quali R2-ISS, mentre mSMART 4.0 e IMWG lo considerano ad alto rischio solo se associato alla delezione del locus di 1p32. Il modello mSMART 4.0 infine comprende oltre alle alterazioni citogenetiche anche le mutazioni di TP53.¹²⁻¹⁴

Più recentemente, i **criteri di Barcellona**, stilati dalla Commissione IMS-IMWG e recentemente pubblicati (Avet Loiseau et al JCO 2025)⁹, hanno ulteriormente modificato la definizione di alto rischio citogenetico, che in questo caso comprende infatti la presenza isolata di del(17p) in almeno il 20% delle PC clonali e/o la mutazione di TP53, la presenza di isolata della delezione bialelica 1(p32), la delezione monoallelica con gain/amp 1q, la presenza contemporanea di t(4;14) o t(14;16) o t(14;20) e gain/amp1q.

Per quanto riguarda le alterazioni associate ad un **rischio standard** invece si osserva piena concordanza fra IMWG e mSMART riguardo le traslocazioni t(6;14)(p21;q32) e t(11;14)(q13;q32) ed il

cariotipo iperdiploide e/o la presenza di trisomie. Si sottolinea che nel R-ISS il rischio standard è indicato come assenza delle alterazioni ad alto rischio citogenetico e non definito in base a specifiche alterazioni.

Classificazione	Alto rischio	Rischio Standard
R-ISS	t(4;14)(p16;q32) o t(14;16)(q32;q23) e/o del(17p)	Assenza delle alterazioni considerate ad alto rischio citogenetico
IMWG⁸	t(4;14) (p16;q32) t(14;16)(q32;q23) t(14;20)(q32;q11) del(17p) Cariotipo non iper-diploide	Tutte le altre alterazioni incluse t(11;14)(q13;q32) e t(6;14)(p21;q32)
mSMART 4.0⁹	t(4;14) (p16;q32), t(14;16) q(32;q23) o t(14;20)(q32;q11) più gain/amp1q o del1p del(17p) gain1q21 e del1p mutazioni di TP53	Tutte le altre alterazioni incluse le trisomie e t(11;14)(q13;q32) e t(6;14)(p21;q32)
R2-ISS	t(4;14) del(17p) gain/amplificazione(1q)	Assenza di alterazioni considerate ad alto rischio citogenetico (in cui è compreso anche t(14;16))
IMS-IMWG (criteri di Barcellona)	del(17p) e/o mut TP53 del(1p32) biallelica del(1p32) monoallelica con +1q t(4;14), t(14;16) o t(14;20) con +1q e/o del(1p)	Assenza di alterazioni o combinazioni di alterazioni considerate ad alto rischio citogenetico

Principali score prognostici utilizzati

- International Staging System (ISS)

Stadio I	β2-microglobulina <3.5 mg/L e albumina ≥3.5g/dL
Stadio II	Non soddisfatti i criteri per lo stadio I e III
Stadio III	β2-microglobulina > 5.5 mg/L

⁸ L'IMWG inoltre introduce il concetto di **Ultra High Risk** definito come definito come ≥ 3 alterazioni cromosomiche senza specificare a quali alterazioni si riferisce.

⁹ Distingue inoltre Double Hit Myeloma quando sono presenti 2 alterazioni ad alto rischio e il Triple Hit Myeloma nel caso di 3 o più alterazioni ad alto rischio.

- **Revised International Staging System (R-ISS)**

Stadio I	ISS I, LDH normale, rischio citogenetico standard
Stadio II	Non soddisfatti i criteri per lo stadio I e III
Stadio III	Entrambi i seguenti: - $\beta 2$-microglobulina > 5.5 mg/L - Alto rischio citogenetico o LDH elevato

- **Second revision - International Staging System (R2-ISS)**

Stadio I	0 punti	ISS stadio III: 1.5 punti ISS stadio II: 1 punto Del(17p): 1 punto LDH elevato: 1 punto t(4;14): 1 punto 1q+: 0.5 punti
Stadio II	0.5 – 1 punti	
Stadio III	1.5 -2.5	
Stadio IV	3-5 punti	

- **mSMART 4.0**

Alto rischio	Alterazioni citogenetiche ad alto rischio 1. Del(17p) (in più del 20% delle PC clonali) e/o mutazione di TP53 2. Delezione biallelica 1p 3. t(4;14), t(14;16) o t(14;20) + 1q+ o del(1p) 4. 1q+ e del(1p) $\beta 2$ -microglobulina > 5.5 mg/L, con normale funzionalità renale Elevata fase S delle plasmacellule Leucemia plasmacellulare primitiva Malattia extramidollare
Rischio standard	Nessuna alterazione citogenetica ad alto rischio Presenza isolata di 1. Trisomie 2. t(11;14) o t(6;14)

- **HRMM secondo IMS-IMWG**

Alto rischio	- Del(17p) (in più del 20% delle PC clonali) e/o mutazione di TP53 - Delezione biallelica 1p - t(4;14), t(14;16) o t(14;20) + gain/amplificazione 1q+ e/o del(1p) - 1q+ e delezione monoallelica 1p - $\beta 2$-microglobulina > 5.5 mg/L, con normale funzionalità renale
---------------------	--

Le raccomandazioni di questa Commissione sono quelle di utilizzare i nuovi criteri IMS-IMWG per la definizione del mieloma multiplo ad alto rischio, pur nella considerazione che la stratificazione del rischio secondo i criteri IMS-IMWG è prevalentemente genomica, e non considera altri fattori di riconosciuto impatto prognostico negativo, quali la presenza di plasmacellule circolanti o la malattia extra-midollare, che laddove presenti dovrebbero essere tenuti in appropriata considerazione.

7.5 Definizione del piano terapeutico

La terapia deve essere intrapresa in tutti i pazienti con diagnosi MM attivo secondo i criteri IMWG, ossia in presenza dei Myeloma Defining Events, siano essi i danni d'organo (CRAB) o i biomarker di malattia (SLiM).

Commento della Commissione in merito all'utilizzo dei criteri SLiM (soprattutto della ratio) come indicatori di trattamento. *La Commissione è concorde nel suggerire l'utilizzo dei criteri sopra indicati nella definizione di mieloma attivo e che quindi richiede terapia. Permane tuttavia una certa cautela nell'utilizzo di questi parametri nella real life, in particolare nel caso di pazienti che presentano una malattia stabile da lungo tempo. In questi casi per la mancanza di urgenza nell'inizio della terapia è cruciale un'adeguata informazione del paziente.*

I diversi approcci terapeutici sono dettati dall'eleggibilità al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e riflettono i diversi obiettivi che la terapia si prefigge di raggiungere in ciascun gruppo di pazienti. Mentre nei pazienti giovani e fit, quindi eleggibili a ASCT, l'obiettivo è quello di raggiungere risposte il più profonde possibile, e laddove valutabile anche uno stato di malattia minima residua (MRD) negatività, nei pazienti non eleggibili a ASCT per età (generalmente >70 anni) e/o presenza di comorbidità importanti, la terapia, che consta di regimi terapeutici meno intensivi, deve essere bilanciata tra la necessità di ottenimento di una risposta profonda e la tossicità attesa, attraverso un'ulteriore stratificazione in base alla frailty.

7.5.1 TERAPIA DI PRIMA LINEA DEL PAZIENTE CANDIDABILE ASCT

Si considerano candidabili al trapianto autologo i pazienti con Mieloma Multiplo di età ≤ 65 anni, e i pazienti di età fino a 70 anni, se "fit". La valutazione della fitness e quindi della candidabilità al trapianto per i pazienti compresi tra 65 e 70 anni deve essere basata su un'accurata valutazione delle comorbidità e dello status psico-fisico del paziente stesso. Lo score che viene utilizzato come standard è lo score IMWG.³⁴

La terapia dei pazienti eleggibili a ASCT è caratterizzata dalla successione delle seguenti fasi: induzione, mobilizzazione di cellule staminali, chemioterapia ad alte dosi seguita da ASCT, consolidamento e mantenimento.⁸ Tutte queste fasi verranno di seguito discusse, partendo dai dati degli studi clinici che le hanno sostenute.

1) Induzione

La terapia di induzione ha lo scopo di ottenere un rapido controllo della malattia, migliorare i sintomi e permettere successivamente un'adeguata raccolta di cellule staminali.

Lo standard of care in Italia è attualmente rappresentato dalla quadrupletta **DARA-VTD (daratumumab-bortezomib-talidomide-desametasone)**

Lo schema di somministrazione è il seguente (minimo 4 massimo 6 cicli di induzione, 28 giorni ciascuno)

- Daratumumab 1800 mg sc nei gg 1,8,15,22 (cicli 1-2) e 1,15 (cicli 3-4)
- Bortezomib 1.3 mg/mq per via sottocutanea (sc) nei gg 1, 4, 8, 11
- Thalidomide 100 mg/die per os, continuativo
- Desametasone 40 mg e.v./PO nei giorni 1-2, 4-5, 8-9, 11-12 del ciclo

Nei pazienti di età ≥ 65 anni o in base a tolleranza può essere considerata la somministrazione monosettimanale di bortezomib o una riduzione dei dosaggi di bortezomib, desametasone e talidomide.

L'approvazione di questa combinazione in prima linea deriva dai risultati del trial CASSIOPEIA che ha confrontato tale regime con la combinazione VTD, dimostrandosi superiore in termini di PFS e in termini di tassi di sCR, CR, VGPR e MRD negatività. L'aggiunta di Daratumumab a VTD non ha modificato la percentuale di incidenza complessiva di eventi avversi gravi (47% in entrambi i gruppi) sebbene si sia evidenziato un tasso più alto di citopenie di grado 3-4 rispetto al gruppo trattato con solo VTd (33% contro 21,9%). Sebbene il tasso di infezione fosse più alto nel gruppo D-VTd (65,5% contro 56,9%), il tasso di infezione di grado 3-4 era simile in entrambi i gruppi.¹⁵

Nel recente *trial* PERSEUS invece i pazienti sono stati randomizzati a ricevere la tripletta bortezomib, lenalidomide (R) e desametasone (VRD) con o senza daratumumab (Dara-VRD vs VRD). I risultati dello studio hanno confermato che l'aggiunta del MoAb AntiCD38 migliora notevolmente l'*outcome* dei pazienti in termini di tassi di risposta, tassi di MRD negatività e PFS, permettendo quindi l'avvio del processo per l'approvazione di tale combinazione in prima linea (previsto per la fine del 2025)¹⁶ e che rappresenterà lo standard di terapia per la prima linea del paziente candidabile alle alte dosi

2) Terapia di mobilizzazione di cellule staminali

Due opzioni terapeutiche disponibili:

- **Ciclofosfamide** 2-4 g/mq al giorno 0 (eventualmente da dividere in 2 giorni nel caso di dosaggio > 2 g/m²) seguita da stimolazione con G-CSF (5-10 mcg/kg sc) dal giorno +6 o +9, fino al completamento della raccolta di cellule staminali. E' consentita l'associazione di Plerixafor (0.24 mg/kg) se nei giorni attesi di raccolta la conta delle cellule CD34 positive è di almeno 5 cellule μ L (pazienti poor mobilizer). Consigliata profilassi antibiotica (levofloxacina 500 mg al di) dal giorno +7 alla raccolta di cellule staminali (vedi anche raccomandazione n 10 - Gruppo di Lavoro Farmaci Innovativi)
- **Solo G-CSF** (dose totale 10 mcg/kg/die) in due dosi separate per 5-7 gg (eventualmente con utilizzo di Plerixafor se dal giorno +5 le cellule CD34 sono maggiori a 5 cellule/mm³ dopo 4 giorni, nei giorni attesi della raccolta).

L'uso di daratumumab in induzione riduce la capacità di mobilitazione delle cellule staminali emopoietiche (CD38+) del paziente, per cui si raccomanda di attendere almeno 4-6 settimane dall'ultima dose di anticorpo per avviare la terapia mobilizzante. È inoltre raccomandato terminare la terapia con talidomide almeno 15 giorni prima rispetto all'avvio di tale terapia. Laddove la scelta sia di eseguire 6 cicli di terapia induzione la raccolta di PBSC dovrà avvenire obbligatoriamente dopo il 4° ciclo, somministrando i restanti 2 cicli a raccolta avvenuta, vengano

La terapia di mobilitazione è seguita dalla procedura di staminoafesi per la raccolta di cellule staminali autologhe CD34+. Il target richiesto è circa di 8×10^6 CD34+/kg di peso corporeo, finalizzato a una doppia procedura autotrapiantologica con eventuale back up di 2 milioni/kg, da valutare anche in base all'età e caratteristiche di rischio del paziente.¹⁷

3) Trapianto autologo di cellule staminali

Prima di procedere con la procedura trapiantologica i pazienti devono essere sottoposti ad una serie di accertamenti, volti a valutare la candidabilità all'ASCT ed escludere la presenza di focolai infettivi

Esame	Scopo	Raccomandazione
ECG, Ecocardiografia ed eventuale valutazione cardiologica	Valutazione della funzionalità cardiaca	Indispensabile
Prove di funzionalità respiratoria	Valutazione della funzionalità respiratoria	Indispensabile
Rx torace, OPT, Rx seni paranasali	Esclusione focolai infettivi	Raccomandati
Sierologia HCV, HBV, HIV e relativi acidi nucleici, CMV- DNA, Quantiferon	Valutazione di comorbilità di tipo infettivo	Indispensabile

La terapia standard di condizionamento è rappresentata da **Melphalan 200 mg/m² (Mel200)**, con eventuale adeguamento della dose in base alla clearance creatinina, che viene infuso al giorno -2 oppure diviso in 2 giornate (-3 e -2) e successiva reinfusione di cellule staminali autologhe CD34+ al giorno 0 (in numero $\geq 2 \times 10^6$ /kg di peso corporeo)⁸. Nonostante l'efficacia delle nuove combinazioni di terapia nel setting non trapiantologico, associate ad un profilo di tossicità maneggevole e alla possibilità di gestire il paziente non in regime di ricovero, il ruolo del Mel200 come terapia standard rimane mantenuto.

Tre importanti studi prospettici randomizzati di fase 3 hanno confrontato Mel200-ASCT con regimi contenenti bortezomib. In tutti i casi la combinazione Mel200-ASCT è risultata significativamente migliore in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla sola combinazione Bortezomib, Lenalidomide e Desametasone (VRD) (mediana 50 vs. 36 mesi; $P < 0.001$), Bortezomib, Melphalan e Prednisone (VMP) (PFS a 3 anni 65% vs. 57%; $P = 0.001$), Carfilzomib Lenalidomide e Desametasone (KRD) (PFS a 3 anni 75% vs 65%; $P = 0.023$) sebbene il profilo di tossicità fosse migliore nel braccio non trapiantologico, senza tuttavia differenze in mortalità da terapia.^{18,19,30}

Nei pazienti ad alto rischio citogenetico è inoltre attualmente raccomandata l'esecuzione del doppio ASCT in tandem, secondo quanto emerso dai trials EMN02 e STAMINA.

Il trial EMN02, che confrontato in prima linea dopo i cicli standard di VCD l'intensificazione con VMP o ASCT, ha conferito al doppio ASCT in tandem un vantaggio in termini di PFS e OS in tutta la popolazione oggetto di studio, sottolineando come questo vantaggio divenisse più marcato nel sottogruppo di pazienti con del(17p).¹⁹ Nel trial STAMINA invece, che ha confrontato ASCT con il doppio ASCT in tandem o ASCT + VRD, la PFS a 6 anni era sovrapponibile tra i pazienti che avevano ricevuto il doppio ASCT e quelli che ne avevano ricevuto uno solo, ma nel sottogruppo dei pazienti ad alto rischio citogenetico, diventava invece significativamente più alta nel gruppo del doppio ASCT in tandem.²⁰ Le ultime linee guida pubblicate (Dimopoulos 2025) suggeriscono la doppia procedura trapiantologica nel caso di alto rischio citogenetico.⁵

In seguito, tuttavia, all'introduzione delle quadruplette il ruolo dell'ASCT è stato posto nuovamente in discussione e sono attualmente in corso studi che prendono in considerazione una *de-escalation therapy* nei pazienti con caratteristiche citogenetiche standard e che abbiano raggiunto uno stato di MRD negatività. I dati emersi tuttavia dallo studio PERSEUS (DaraVRD vs VRD) hanno nuovamente dato nuovo impulso all'importanza dell'autotrapianto al fine dell'ottenimento di una remissione duratura. Infatti, la proiezione della PFS del protocollo Perseus si attesta a 205 mesi, supportando ad oggi l'autotrapianto di cellule staminali come standard di cura nel paziente con MM candidabile alle alte dosi (Zweegman EMN2025).

Adegamenti di dose

- a) **Pazienti con insufficienza renale (IR):** Circa il 20% dei pazienti con mieloma presentano valori di creatinina >2 mg/dL alla diagnosi e circa il 5% necessitano di dialisi. L'IR non sembra impattare sulla raccolta di cellule staminali e sul loro successivo engraftment²¹. Il dosaggio di melphalan in questi pazienti deve essere adattato alla funzionalità renale ma a fronte della necessità di riduzione di dose in questo setting, la procedura risulta essere ugualmente efficace.²² Tuttavia questi pazienti sembrano presentare una maggiore mortalità legata al trapianto (TRM).²³ Diverse analisi retrospettive hanno riportato un miglioramento maggiore del 25% della funzionalità renale in un terzo dei pazienti con IR, un 15-20% di probabilità di diventare indipendenti dalla dialisi dopo ASCT e un'OS a 5 anni del 35-65%.^{23,24} Infine sono riportati in letteratura alcuni casi di trapianto renale in pazienti con MM con una risposta completa sostenuta per anni; considerando la scarsità di dati tuttavia, non possono essere prodotte raccomandazioni in questo senso e ciascun caso va discusso singolarmente.
- b) **Paziente anziano (>65anni):** nonostante nella maggior parte degli studi clinici non recenti i pazienti con età >65 anni siano stati esclusi, nella pratica clinica l'ASCT in questo setting di pazienti è sempre più utilizzato, con le adeguate riduzioni di dose della terapia di condizionamento alla luce del potenziale incremento della tossicità, in relazione alle comorbilità del paziente. Diversi studi hanno infatti dimostrato che tale procedura, grazie ad un'adeguata selezione dei pazienti e grazie al miglioramento delle terapie di supporto all'ASCT, è ben tollerata e garantisce un vantaggio in termini di PFS e OS rispetto ai trattamenti che non prevedono l'utilizzo di chemioterapia ad alte dosi.²⁵⁻²⁷ Infine, come accennato in precedenza le impressionanti

proiezioni di PFS della quadriplettata DaraVRD nello studio Perseus, che aveva come limite superiore di età 70 anni, collocano l'autotrapianto come terapia standard per tutti i pazienti candidabili alle alte dosi.¹⁶

Le raccomandazioni di questa Commissione in merito al trapianto sono le seguenti:

- ***Per valutare con precisione il rapporto rischio beneficio per ciascun paziente devono essere considerate la fitness, il performance status e la funzionalità d'organo. Score validati di valutazione del rischio, come il Revised Myeloma Comorbidity Index e/o Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index devono essere utilizzati per definire la dose appropriata di chemioterapia.***
- ***Nei pazienti anziani (>65 anni) o con funzionalità renale ridotta (clearance creatinina <30 ml/hr) è suggerita la riduzione del dosaggio di Melphalan a 140 mg/mq.***
- ***Il doppio ASCT in tandem (entro 3-6 mesi dal primo autotrapianto) è raccomandata nei pazienti con caratteristiche di alto rischio secondo il nuovo score IMWG (criteri di Barcellona).***
- ***Da considerare il doppio ASCT in tandem anche se la risposta alla terapia di induzione <VGPR***
- ***Nei pazienti con tossicità inaccettabile dopo il primo ASCT deve essere considerato un singolo ASCT. Anche nei pazienti oltre 65 a l'opportunità del secondo trapianto va discussa sul singolo paziente sulla scorta della tolleranza alla prima procedura, alla fitness e alle caratteristiche di rischio della malattia.***

4) Terapia di consolidamento

Il consolidamento è un approccio adottato dopo l'ASCT per migliorare la profondità della risposta e la sua durata, e consta di massimo due cicli di terapia che riprendono lo schema utilizzato in induzione (Dara-VTD).

Il ruolo del consolidamento nella pratica clinica quotidiana, tuttavia, è ancora dibattuto in quanto le evidenze in favore del suo utilizzo sono scarse e poco omogenee.

Lo studio EMN02 ad esempio ha dimostrato il beneficio del consolidamento con VTD in termini di PFS rispetto al non consolidamento, utilizzando tuttavia una combinazione diversa da quella dell'induzione.¹⁹ Nell'era delle quadruplette invece sia lo studio di fase 2 GRIFFIN che lo studio di fase 3 CASSIOPEIA hanno incluso il consolidamento post ASCT nel disegno dello studio, dimostrando che le combinazioni DARA-VRD e DARA-VTD rispettivamente migliorassero le PFS e i tassi di MRD, senza tuttavia includere bracci senza consolidamento e rendendo quindi più complesse conclusioni sul reale beneficio di tale approccio terapeutico.^{15,17} Nel protocollo PERSEUS, che come già segnalato richiama la schedula del protocollo GRIFFIN, il consolidamento viene nuovamente riproposto. Nelle ultime linee guida pubblicate (2025)⁵, il consolidamento per la prima volta entra tra le indicazioni di terapia.

Le raccomandazioni di questa Commissione in merito alla terapia di consolidamento, considerando la prossima indicazione del regime D-VRd secondo lo schema dello studio Perseus a terapia standard di cura, contemplano il consolidamento come indicazione cardine della terapia. La possibilità di eseguire i 6 cicli di terapia di induzione (con raccolta di PBSC dopo 4 cicli) prima di eseguire

l'autotrapianto, rappresenta un'opzione da valutare sulla scorta di considerazioni cliniche (risposta subottimale, anche se con progressiva riduzione della componente monoclonale) e/o logistiche.

5) Terapia di mantenimento

La terapia di mantenimento attualmente approvata prevede la somministrazione di lenalidomide fino a progressione o intolleranza in tutti i pazienti con MM di nuova diagnosi sottoposti ad ASCT.

Lo schema terapeutico è il seguente:

- **Lenalidomide** 10 mg/die per 21 gg/mese (grado di evidenza Ia)

Il beneficio dell'avvio di terapia di mantenimento con lenalidomide è stato dimostrato da diversi trials di fase III, che confrontandola con placebo o con gruppi di sola osservazione, hanno evidenziato la superiorità termini di PFS, event free survival (EFS) e in uno studio anche di OS.²⁸⁻³⁰ Una successiva metanalisi ne ha dimostrato il vantaggio significativo in termini di OS e ha confermato il beneficio sulla PFS.³¹ Da questi trials e dalla metanalisi stessa, tuttavia, è emerso che il tasso di discontinuazioni durante la terapia di mantenimento con lenalidomide, per tossicità o insorgenza di secondi tumori, era pari al 30%, mettendo quindi in discussione l'uso continuativo in favore di un utilizzo di durata fissa, argomento che rappresenta tuttora oggetto di valutazione in studi basati sulla MRD/MRD negatività sostenuta.

Vi sono inoltre alcuni trials che stanno studiando l'associazione di lenalidomide con altri farmaci, come ad esempio il daratumumab nello studio PERSEUS¹⁶ o il carfilzomib nello studio FORTE³² o che stanno valutando l'utilizzo dei soli anticorpi bispecifici (MagnetisMM-7 e MajesTec-4/EMN30). I dati di maggiore solidità, ottenuti dallo studio PERSEUS, indicano il mantenimento con la combinazione Dara e Lena come la prima scelta.

In conclusione, questa Commissione suggerisce di iniziare il mantenimento con lenalidomide 10 mg per 21/28 gg mese die fino a progressione di malattia ai pazienti con MM multiplo di nuova diagnosi sottoposti a ASCT (vedi anche Raccomandazione n 15 - Gruppo di Lavoro dei Farmaci Innovativi). È tuttavia altamente probabile il passaggio a mantenimento Dara/Lena secondo schedula e modalità del protocollo PERSEUS non appena questi verrà recepito da AIFA.

7.5.2 TERAPIA DI PRIMA LINEA DEL PAZIENTE NON CANDIDABILE ASCT

Combinazioni terapeutiche disponibili

Le combinazioni terapeutiche attualmente disponibili in prima linea nel paziente non candidabile ad ASCT sono le seguenti:

- 1) **DARA-RD** (daratumumab, lenalidomide, desametasone) la terapia consta di cicli di 28 giorni e deve essere proseguita fino a progressione o intolleranza. Lo schema terapeutico è il seguente:
 - Daratumumab 1800 mg sc nei gg 1, 8, 15, 22 (cicli 1-2) e 1, 15 (cicli 3-6), poi al giorno 1 di ciascun ciclo
 - Lenalidomide 25 mg, qcp/die per 21 giorni, poi 7 giorni di pausa

- Desametasone 40 mg a settimana.

L'approvazione di questa combinazione deriva dai risultati dello studio MAIA che ha confrontato la tripletta con l'allora standard of care lenalidomide/desametasone. Dagli ultimi aggiornamenti del trial, con un follow-up mediano di 64.5 mesi, è stato ulteriormente confermato che l'aggiunta del daratumumab ha determinato vantaggi in termini di PFS (61.9 mesi vs 34.4.), OS (66.6% vs 53.6% a 60 mesi), ORR (92.9 vs 81.6) e tassi MRD negatività (32.1 vs 11.1). Dall'analisi post hoc recentemente pubblicata è emerso inoltre che il vantaggio in termini di PFS veniva mantenuto anche nei sottogruppi di pazienti con età 75 anni, fragili, con insufficienza renale e con caratteristiche di alto rischio citogenetico. Nei pazienti con età >75 anni i tassi di eventi avversi di grado 3 o 4 erano sovrapponibili tra i due studi, ma la discontinuazione per eventi avversi è stata più bassa nel gruppo DRD ³¹. La possibilità di sospendere lo steroide (come indicato dalle linee guida 2025) dopo una fase iniziale di 2 mesi (comprendenti ancora la terapia steroidea) nei pazienti fragili (grado di evidenza Ib) rappresenta una opportunità che viene recepita in questa LIDTR.

2) **DARA-VMP** (daratumumab, bortezomib, melphalan, prednisone) la terapia consta di cicli di 42 giorni nell'induzione (ciclo 1-9) e di 28 giorni nel mantenimento (dal ciclo 10 in poi) e deve essere proseguita fino a intolleranza o progressione

- Daratumumab 1800 mg sc nei gg 1, 8, 15, 22, 29, 36 del ciclo 1, poi nei giorni 1, 22 del ciclo 2-9, poi giorno 1 di ciascuno ciclo di 28 giorni
- Bortezomib: 1,3 mg/mq sc nei giorni 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 del ciclo 1, poi nei giorni 1, 8, 22, 9 dei cicli 2-9
- Melfalan 9 mg/mq per os nei giorni 1, 2, 3, 4 dei cicli 1-9
- Desametasone 20 mg nei giorni 1, 8, 15, 22, 29, 36 del ciclo 1, poi nei giorni 1, 22 del ciclo 2-9, poi giorno 1 di ciascuno ciclo di 28 giorni
- Prednisone 60 mg/mq per OS nei giorni 2, 3, 4, dei cicli 1-9; <20 mg/mq come terapia post daratumumab nei giorni 9, 16, 23, 30, 37 del ciclo 1, poi nei giorni 23 dei cicli 2-9, poi nel giorno 2 di ciascun ciclo di 28 giorni.

L'approvazione di questa combinazione deriva dai risultati dello studio ALCYONE che confrontando la quadrupletta soprariportata con la tripletta VMP, con un follow-up mediano di 40 mesi, ha documentato anche in questo caso il beneficio dato dall'aggiunta dell'antiCD38 in termini OS (riduzione del rischio di morte nel gruppo DARA VMP del 40%), PFS (36 vs 19 mesi), ORR e tassi di MRD negatività. Gli eventi avversi più comuni in entrambi i gruppi durante i primi 9 cicli sono state le tossicità ematologiche, mentre gli eventi avversi più comuni durante il mantenimento con daratumumab sono state tossicità di tipo infettivo. ³³

3) **VRD** (bortezomib, lenalidomide, desametasone) 8 cicli da 21 giorni

- Bortezomib: 1.3 mg/mq sc nei giorni 1, 4, 8, 11
- Lenalidomide: 25 mg 1cp/die per 14 giorni poi 7 giorni di pausa
- Desametasone 20 mg/Die nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12.

Il trial SWOG S0777 ha dimostrato come l'aggiunta del bortezomib alla combinazione RD comportasse dei vantaggi in termini di PFS (43 mesi vs 30) e OS (75 mesi vs 64), con un profilo di sicurezza accettabile

(eventi avversi di grado 3 o superiore 82% vs 75%, percentuale di discontinuazione per tossicità 23% vs 10%).³⁴

Stratificazione dei pazienti, obiettivi terapeutici, scelta della terapia

L'obiettivo terapeutico in questo setting di pazienti differisce in base alle caratteristiche degli stessi.

Esistono diversi score per stratificare al meglio i pazienti, di seguito sono riportati i più utilizzati

- a) **IMWG frailty score** (<http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net>): score che prende in considerazione età, comorbidità e ADL/AIDL, il cui assesment deve essere effettuato sulla base delle condizioni generali del paziente pre-insorgenza del mieloma. In base ai punteggi ottenuti i pazienti vengono distinti in 3 gruppi: Fit, Intermediate/Unfit e Frail. Questo score ha dimostrato che la fragilità rappresenta un fattore prognostico che impatta in maniera sfavorevole sulla mortalità, sul rischio di insorgenza di tossicità e sui tassi di discontinuazione.³⁵
- b) **Revised Myeloma Comorbidity Index** (www.myelomacomorbidityindex.org): stratifica i pazienti sulla base di funzionalità renale, polmonare, KPS impairment, fragilità, età e caratteristiche citogenetiche, distinguendo anche in questo caso 3 classi di rischio: FIT (1-3pt, OS di 10.1 aa), INTERMEDI-FIT (4-6 pt, OS di 4.4 aa) e FRAIL (7-9 pt, OS 1.2 anni).³⁶
- c) **Simplified comorbidity score** che considera età, ECOG-PS e Charson comorbidity index è facile da calcolare e correla bene con lo stato di fragilità, distinguendo i pazienti anziani in fragili e non fragili.³⁷

Un recente studio ha validato prospetticamente l'IMWG frailty score, confermando i risultati soprariportati, e lo ha confrontato con altri sistemi di valutazione in uso nella pratica clinica, attribuendogli, insieme al Revised Myeloma Comorbidity Index, la miglior capacità di stratificazione dei pazienti.³⁸

La stratificazione secondo la fragilità permette quindi di delineare al meglio l'obiettivo della terapia per ciascun gruppo.

- **FIT:** l'obiettivo deve essere quello di raggiungere risposte profonde e l'approccio terapeutico può essere modulato sulla base della risposta ottenuta e sulla base del rischio citogenetico. Le terapie attualmente disponibili e indicate in questo caso constano di **triplette di farmaci a dosaggio pieno**. In un prossimo futuro questa categoria di pazienti potrà beneficiare dell'**utilizzo di quadruplette**, attualmente in studio in diversi trials. Ne sono un esempio i seguenti studi:
 - **IMROZ** che ha confrontato la combinazione Isatuximab-VRD con VRD, in una coorte di pazienti non eleggibile ad ASCT di età compresa fino 80 anni, con beneficio sulla PFS, senza che l'aggiunta dell'anti-CD38 impattasse sui tassi di eventi avversi severi e sulla discontinuazione del trattamento.³⁹
 - **BENEFIT** che ha randomizzato 270 pazienti di età compresa tra 65 e 79 anni a Isa-VRD vs IsaRD. La frequenza di negatività della MRD a 18 mesi (end point primario) era maggiore nel braccio Isa-VRD (53 vs 26%). All'ultimo follow up di 23.5 mesi non era dimostrabile ancora un vantaggio sulla PFS. I pazienti nel braccio Isa-VRD presentavano neuropatia più frequentemente rispetto al braccio di controllo (27 vs 10%).⁴⁰
 - **CEPHEUS** che ha confrontato la combinazione Dara-VRD con VRD, in una coorte di pazienti non eleggibile (almeno inizialmente) ad ASCT, con beneficio sui tassi di MRD negatività (60% vs 39%)

e PFS (il rischio di progressione nel braccio Isa-VRD era 43% inferiore rispetto al braccio di controllo), con un profilo di tossicità in linea con quanto già precedentemente riportato.⁴¹

- **INTERMEDIATE/UNFIT:** la profondità della risposta deve essere bilanciata con la tossicità attesa, per cui è necessario offrire la miglior terapia possibile, modulata però sulla base del singolo paziente. Sono quindi appropriate in questo setting **triplette di farmaci a dosaggio ridotto o combinazioni di due farmaci**.
- **FRAIL:** l'obiettivo deve essere quello di garantire una buona qualità di vita, limitando al minimo le tossicità terapeutiche (è necessario quindi applicare modifiche sia di schedule che di dosaggi). I pazienti possono in questo caso beneficiare quindi di combinazioni di **farmaci a dosaggio ridotto** o nei casi più avanzati della sola **terapia di supporto o di palliazione**.

La terapia infine deve essere modulata sulla base delle comorbidità del paziente: in caso di insufficienza renale da mieloma rapidamente progressiva, dovrebbero essere favoriti regimi contenenti bortezomib, mentre in caso di presenza di neuropatia devono essere considerati regimi non contenenti bortezomib.

Le raccomandazioni di questa Commissione sono pertanto le seguenti:

- *Valutare la fragilità del paziente tramite score validati come l'IMWG frailty index o il revised myeloma comorbidity index*
- *Nei pazienti FIT/INTERMEDIATE favorire una terapia di tipo continuativo (attualmente DaraRD rappresenta la terapia di fatto più utilizzata rispetto a DaraVMP o VMP), adattando dosaggi e/o schedule alla fitness del paziente. Più specificatamente, DaraRD risulta più vantaggioso in termini di più lunga PFS (anche se con piccolo scarto per OS), minore/abrogato rischio di neuropatia periferica, e minore necessità di accessi ospedalieri con maggiore facilità di gestione semi-domiciliare.*
- *Nei pazienti di età compresa tra 65 e 80 sarà a breve disponibile il protocollo IsatuximabVRD (studio IMROZ) che diventerà per questo tipo di pazienti lo standard fino a 80 a.*
- *Nei pazienti con insufficienza renale da mieloma a rapida progressione sono da favorire regimi contenenti il bortezomib.*
- *Nei pazienti FRAGILI va favorita la qualità della vita rispetto all'ottenimento di risposte profonde. Valutare quindi l'utilizzo di combinazioni di tre farmaci (principalmente DaraRD) e l'eventuale necessità di riduzione di dosaggio (in particolare sospensione del Desametasone dopo 2 cicli).*

7.5.3 CRITERI DI RISPOSTA

La risposta alla terapia viene definita secondo i criteri stabiliti dall'IMWG.

Risposta completa stringente (scR)	- CR come sottodefinita - sFLC ratio normale - PC midollari clonali assenti in immunoistochimica o con tecniche di citofluorimetria (2-4 colori)
Risposta completa (CR)	- Immunofissazione sierica e urinaria negative - Scomparsa di qualsiasi plasmocitoma osseo

	- PC midollari <5%
Very good partial response (VGPR)	- CM sierica e urinaria rilevabile all'immunofissazione ma non in elettroforesi oppure - Riduzione della CM sierica $\geq 90\%$ con CM urinaria <100 mg/24h
Risposta parziale (PR)	- Riduzione della CM sierica di più del 50% e riduzione della CM urinaria nelle 24h $\geq 90\%$ o inferiore a 200 mg/24h. - In assenza di CM sierica e urinaria quantificabile necessaria riduzione $\geq 50\%$ del differenziale tra la catena coinvolta e di quella non coinvolta; - In assenza di CM sierica e urinaria quantificabile e in caso di dosaggio delle sFLC non misurabile, necessaria riduzione dell'infiltrato PC midollare $\geq 50\%$, se il valore di partenza era $\geq 30\%$ - In aggiunta alla precedente riduzione del $\geq 50\%$ delle dimensioni del plasmocitoma (se presente alla diagnosi)
Minimal response (MR)	- Riduzione della CM sierica $\geq 25\%$ e $\leq 49\%$ e riduzione della CM urinaria del 50-89%. - Se presente alla diagnosi è necessaria anche la riduzione $\geq 50\%$ delle dimensioni del plasmocitoma
Malattia stabile (SD)	- Non rispettati i criteri per sCR, CR, VGPR, PR
Progressione di malattia (PD)	Deve essere presente almeno uno dei seguenti criteri: - Incremento $\geq 25\%$ rispetto al baseline della CM sierica (l'aumento assoluto deve essere $\geq 5\text{g/L}$) - Incremento $\geq 20\%$ rispetto al baseline della CM urinaria (l'aumento assoluto deve essere almeno di 200 mg/24h) - In assenza di CM sierica e urinaria non quantificabile: $\geq 25\%$ della differenziale tra la catena leggera libera coinvolta e quella non coinvolta. Incremento assoluto $\geq 100\text{ mg/L}$ - In assenza di CM sierica e urinaria quantificabile e in caso di dosaggio delle sFLC non misurabile, aumento del 25% dell'infiltrato midollare (aumento assoluto deve essere $\geq 10\%$) - Comparsa di nuove lesioni ossee o plasmocitoma; incremento delle precedenti lesioni ossee o di plasmocitoma - Incremento $\geq 50\%$ delle plasmacellule circolanti (minimo 200/uL) se questo è l'unico modo di misurare la malattia

Nonostante l'ottenimento di una VGPR o di una CR, una buona percentuale di questi pazienti recidiva, come conseguenza della persistenza di una malattia che le convenzionali tecniche di valutazione non sono in grado di rilevare. Si sono quindi rese necessarie nuove metodiche più sensibili capaci di identificare la malattia minima residua e sulla base di tali motivazioni l'IMWG nel 2016 ha modificato i criteri di risposta del mieloma multiplo inserendovi anche la valutazione della Malattia Minima

Residua (MRD), sempre più utilizzata come *end point* primario o secondario nei *trials* clinici sperimentali.⁴² È ormai nota la sua valenza prognostica sia in termini di PFS che di OS.^{43,44} Le tecniche di valutazione dell'MRD che permettono l'identificazione della quota residua midollare di malattia, possono essere di tipo citofluorimetrico (*next generation flow*, NGF), o di tipo molecolare (*next generation sequencing*, NGS), che valuta i riarrangiamenti del gene che codifica per le immunoglobuline. A questo deve essere integrata la valutazione dell'attività residua di malattia tramite valutazione dell'imaging con PET/TC o MRI WB in diffusione.

Attualmente la valutazione della MRD non è ancora in uso routinario nella pratica clinica, ma questo scenario è destinato a cambiare data la futura approvazione di combinazioni di farmaci nei più recenti trials clinici che basano modifiche terapeutiche proprio sullo stato dell'MRD.

MRD negatività sostenuta	- MRD negatività in NGS o NGF nel midollo osseo - MRD negatività in imaging Per almeno un anno
MRD negatività in NGF	Assenza di PC aberranti clonali nel midollo osseo, valutate attraverso tecniche di citofluorimetria e secondo gli standard europei EuroFlow, con una sensibilità minima di di 1 in 10 ⁻⁵ cellule nucleate
MRD negatività in NGS	Assenza di PC clonali secondo tecniche di NGS nel midollo osseo, dove la presenza di un clone è definito come meno di due letture sequenziali identiche, dopo il sequenziamento del DNA
MRD negatività in imaging	Scomparsa di qualsiasi area con aumentata captazione al baseline in PET/TC, o diminuzione della captazione con valore inferiore al pool mediastinico o inferiore rispetto ai tessuti normali circostanti.

7.5.4 CRITERI DI PROGRESSIONE

Definizioni

I criteri di progressione secondo IMWG sono stati sopra elencati.

In base alle tempistiche di presentazione l'IMWG distingue

- **MM Refrattario primario:** malattia non responsiva in pazienti che non hanno mai ottenuto almeno una minima risposta con alcuna terapia
- **MM Ricaduto e refrattario:** malattia che non è responsiva alla terapia di salvataggio, o progredisce entro 60 giorni dall'ultima terapia in pazienti che hanno ottenuto in qualche momento almeno una risposta minima prima di andare in progressione
- **MM Ricaduto:** malattia che progredisce secondo i criteri dell'IMWG ma non soddisfa i requisiti delle precedenti definizioni, ossia un paziente che dopo aver ottenuto almeno una risposta parziale progredisce in corso di terapia o dopo 60 giorni dall'ultima terapia (in caso di terapie a durata fissa)⁴⁵

In base alle caratteristiche di presentazione le progressioni vengono inoltre distinte in

- **Biochimiche:** caratterizzate solo dall'incremento della componente monoclonale, in assenza di sintomatologia d'organo
- **Cliniche:** caratterizzate dall'incremento della componente monoclonale e dalla presenza di sintomatologia associata (incremento o comparsa di plasmocitoma o nuove lesioni ossee, ipercalcemia, insufficienza renale, anemia)

Le **progressioni ad alto rischio** sono definite dalla presenza di almeno uno dei seguenti criteri

- Caratteristiche citogenetiche sfavorevoli
- Aumento dei livelli di $\beta 2$ -microglobulina o riduzione dei livelli di albumina
- LDH elevato
- Progressione di malattia entro 18 mesi dall'inizio di terapia
- Malattia extramidollare
- Presentazione clinica aggressiva che includa: rapida insorgenza di sintomi, elevato burden di malattia, comparsa di danno d'organo
- PC circolanti
- Trasformazione isotipica.

Work-up alla recidiva

Esame	Scopo	Raccomandazione
Elettroforesi delle proteine sieriche e urinarie, immunofissazione della CM, sFLC kappa e lambda	Valutazione della progressione di malattia	Indispensabile
Emocromo, funzionalità renale, calcemia	Valutazione di eventuali sintomi associati	Indispensabile
LDH, beta2-microglobulina, albumina	Valutazione dell'aggressività della malattia alla recidiva	Indispensabili
Funzionalità epatica, PCR	Valutazione della funzionalità epatica e dello stato infiammatorio	Raccomandati
Rivalutazione midollare (con IF su SM e FISH per MM)	Valutazione delle caratteristiche alla recidiva	Indispensabile nei MM non o oligo-secernti Raccomandata in tutte le altre forme
Rivalutazione con imaging (TC low dose TB, PET/TC, RMN WB in DWI)	Rivalutazione dell'eventuale presenza di danno osseo	Indispensabile nei MM non o oligo-secernti Raccomandata in tutte le altre forme

Quando avviare il trattamento

L'obiettivo del trattamento alla recidiva deve esser quello di controllare la sintomatologia e prevenire il danno d'organo. Secondo i criteri di IMWG il paziente deve essere trattato in caso di recidiva clinica o in caso di recidiva biochimica significativa (rapidamente progressiva) o con caratteristiche di alto rischio. In caso di recidiva biochimica lentamente progressiva è raccomandato stadiare nuovamente il paziente e avviare uno stretto follow-up.⁴⁶

Recidiva clinica	- Aumento di più del 50% di un plasmocitoma esistente o delle precedenti lesioni ossee o sviluppo di nuovo plasmocitoma o nuove lesioni ossee. - CRAB - Iperviscosità che richiede intervento terapeutico
Recidiva biochimica significativa	- Raddoppiamento della CM in 2 consecutive misurazioni, separate da 2 mesi, con valore ≥ 5 g/L Oppure in 2 successive misurazioni 1 dei seguenti - Aumento della CM ≥ 10g/L - Aumento della CM urinaria ≥ 500 mg/24h - Aumento del valore della sFLC coinvolta ≥ 200 mg/L (con ratio alterata) o un aumento del 25% (qualsiasi sia maggiore)

Nonostante l'IMWG dia indicazione ad avviare il trattamento nei pazienti con recidiva biochimica solo in caso di progressione significativa o con associate caratteristiche di alto rischio, questo rimane ad oggi un argomento controverso. Da uno studio della Mayo Clinic emerge ad esempio che alla prima recidiva la progressione biochimica è presente in un 60% dei casi e che i pazienti trattati in recidiva biochimica hanno un'OS significativamente maggiore rispetto a quelli trattati in recidiva clinica.⁴⁷

Le raccomandazioni di questa Commissione sono pertanto:

- **La rivalutazione di malattia alla prima progressione deve prevedere sia l'analisi midollare (morfologica e genetica) che valutazione di Imaging adeguata, preferibilmente un'indagine funzionale (MRI-DWI o PET/CT). Più specificatamente, si consiglia di ripetere FISH per il paziente SR al baseline per la ricerca di del 17, gain/amp 1q e del 1p, qualora le lesioni driver siano già note. Se il paziente è già alto rischio citogenetico, non viene richiesta la rivalutazione. La ricerca della mutazione p53 viene limitata al paziente fit in prima ricaduta.**
- **Il trattamento va iniziato preferibilmente quando è dimostrata progressione biochimica in tutte le progressioni ad alto rischio o in caso di progressione clinica. In tutti gli altri casi la possibilità di riprendere terapia alla progressione biochimica va valutata nel singolo paziente a discrezione del curante.**

7.5.5 TERAPIE ALLA RICADUTA

La terapia di salvataggio si basa sull'impiego sequenziale o combinato dei farmaci disponibili. La scelta della successiva terapia deve essere effettuata prendendo in considerazione diversi parametri che includano

- ☐ **Caratteristiche del paziente:** età, performance status, comorbidità, qualità di vita, assistenza familiare o domestica, via di somministrazione e accessi ospedalieri, riserva midollare
- ☐ **Caratteristiche della malattia:** ricaduta biochimica o clinica, caratteristiche di aggressività, (malattia extramidollare, rischio citogenetico, rapidità di evoluzione) caratteristiche all'esordio.
- ☐ **Trattamento precedente:** classe di farmaci, durata della risposta, eventuali tossicità residue.

Un'ulteriore considerazione deve riguardare il cosiddetto sequencing terapeutico: la strategia della scelta della terapia attuale deve infatti considerare le combinazioni terapeutiche disponibili in caso di eventuale progressione di malattia.

Terapia di seconda linea

Punto cardine per la scelta della terapia di seconda linea ad oggi è la valutazione della sensibilità alla lenalidomide e al daratumumab, in quanto la maggior parte dei pazienti in prima linea è stata esposta a tali principi attivi.

a) Pazienti lenalidomide sensibili

In questo setting l'introduzione di triplette a base di lenalidomide ha decisamente migliorato l'*outcome* dei pazienti recidivi/refrattari, sia in termini di PFS che di *overall response rate* (ORR).

I regimi terapeutici attualmente disponibili in seconda linea sono

- **DaraRD:** (daratumumab, lenalidomide, desametasone) la terapia consta di cicli di 28 giorni e deve essere proseguita fino a progressione o intolleranza. Lo schema terapeutico è il seguente:
 - Daratumumab 1800 mg sc nei gg 1, 8, 15, 22 (cicli 1-2) e 1, 15 (cicli 3-6), poi al giorno 1 di ciascun ciclo (dal ciclo 7 in poi)
 - Lenalidomide 25 mg, 1cp/die per 21 giorni, poi 7 giorni di pausa
 - Desametasone 40 mg a settimana

L'approvazione di questa combinazione deriva dai dati dello studio POLLUX che ha confrontato l'utilizzo della tripletta con lo standard of care RD nei pazienti recidivi/refrattari. Ad un follow-up mediano di 54.8 mesi, l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale ha garantito un netto vantaggio in termini di PFS (mPFS 45 vs 17.7), soprattutto nei pazienti in prima recidiva (mPFS 53.3 mesi). Il vantaggio veniva mantenuto inoltre indipendentemente dal rischio citogenetico. Dal più recente aggiornamento, con follow-up mediano di 80 mesi, è stato confermato il netto vantaggio della tripletta in termini di OS (67.6 vs 51), in tutti i sottogruppi di pazienti (età > 65aa, 1-3 linee precedenti di terapia, ISS III, citogenetica ad alto rischio, refrattarietà alla precedente linea di terapia). Anche in questo caso il vantaggio aumentava nei pazienti che avevano ricevuto una sola linea di terapia (77.8 vs 57.7).⁴⁸

- **KRD** (carfilzomib, lenalidomide, desametasone), un ciclo consta di 28 giorni. La terapia deve esser proseguita fino a progressione o intolleranza. Il trattamento con Kyprolis in associazione con lenalidomide e desametasone per più di 18 cicli si deve basare sulla valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale poiché i dati di tollerabilità e tossicità di carfilzomib oltre i 18 cicli sono limitati. Lo schema terapeutico è il seguente:
 - Carfilzomib 20 mg/mq nei giorni 1 e 2, poi 27 mg/mq nei giorni 8, 9 e 15, 16 del primo ciclo, poi 27 mg/mq nei giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16 dei cicli 2-12, poi 27 mg/mq nei giorni 1, 2, 15 e 16 dal 12° ciclo in poi
 - Lenalidomide 25 mg/die os gg 1-21 ogni 28 giorni
 - Desametasone 40 mg os gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni.

L'approvazione di questo schema deriva dai dati dello studio ASPIRE che ha dimostrato come l'aggiunta dell'inibitore del proteasoma conferisca un vantaggio in termini di PFS (26 mesi vs 18) e di OS (48 vs 40).⁴⁹

- **EloRD** (elotuzumab, lenalidomide, desametasone), un ciclo consta di 28 giorni. La terapia deve esser proseguita fino a progressione o intolleranza. Lo schema terapeutico è il seguente
 - Elotuzumab 10 mg/kg nei giorni 1, 8, 15, 22 del ciclo 1-2 e poi nei giorni 1 e 15 dal 3° ciclo in poi
 - Lenalidomide 25 mg/die os gg 1-21 ogni 28 giorni
 - Desametasone 28 mg nei giorni 1, 8, 15, 22 del ciclo 1-2 poi 28 mg nei giorni 1 e 15 e 40 mg nei giorni 8 e 22 dal 3° ciclo in poi.

Lo studio ELOQUENT 2, con follow-up mediano di 70 mesi, ha dimostrato che l'aggiunta dell'anticorpo anti SLAMF7 comporti un vantaggio in termini di PFS (19 mesi vs 15) e di OS (44 mesi vs 40).⁵⁰

- **IxaRD** (ixazomib, lenalidomide, desametasone) rimborsato in seconda linea solo nei pazienti con alto rischio citogenetico (che presentino quindi almeno una tra le seguenti alterazioni: del(17p), t(4;14), t(14;16)), che non siano risultati refrattari a lenalidomide **e/o** a un inibitore del proteasoma. Un ciclo consta di 28 giorni. La terapia deve esser proseguita fino a progressione o intolleranza. Il trattamento con ixazomib in associazione con lenalidomide e desametasone per più di 24 cicli deve basarsi su una valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio, in quanto i dati disponibili sulla tollerabilità e la tossicità oltre il 24 ciclo di trattamento sono limitati. Lo schema terapeutico è il seguente:
 - Ixazomib 4 mg 1cp nei giorni 1, 8, 15 di ciascun ciclo
 - Lenalidomide 25 mg/die os gg 1-21 ogni 28 giorni
 - Desametasone 40 mg nei giorni 1, 8, 15, 22 di ciascun ciclo

I risultati iniziali del TOURMALINE MM1 hanno documentato un vantaggio di PFS dato dall'aggiunta dell'ixazomib (21 mesi vs 15), in tutti i sottogruppi di pazienti, compresi quelli ad alto rischio citogenetico. Tuttavia dal follow-up aggiornato a 80 mesi si evince che il beneficio in termini di PFS non si sia poi tradotto in un vantaggio significativo in termini di OS.^{51,52}

Non ci sono studi di confronto dei regimi terapeutici sopracitati, ma studi di *real life* ne hanno confermato l'efficacia, soprattutto per i regimi DRD e KRD.⁵³

b) Pazienti lenalidomide refrattari

Pazienti refrattari alla lenalidomide in prima recidiva sono, ad oggi, sempre più frequenti in quanto la lenalidomide è approvata come terapia di mantenimento in tutti i pazienti sottoposti ad ASCT ed è parte integrante di due dei regimi terapeutici disponibili in prima linea per i pazienti non candidabili ad ASCT.

La scelta della terapia di seconda linea di un paziente lenalidomide-refrattario risente tuttavia di alcuni limiti:

- manca un consenso sulla definizione di lenalidomide-refrattarietà (progressione biochimica vs clinica/dosaggio di Len alla progressione/tempo dalla sospensione di Lenalidomide alla documentata progressione)
- molte combinazioni terapeutiche disponibili in seconda linea sono proprio regimi a base di lenalidomide e il suo riutilizzo non è consigliato dalle attuali linee guida.^{8,54}
- i dati in letteratura in merito a questo setting di pazienti sono poco esaustivi: negli studi registrativi la percentuale di pazienti lenalidomide refrattari è generalmente inferiore rispetto alla popolazione globale e spesso non viene specificato se la progressione è avvenuta in corso di regimi terapeutici o di mantenimento
- non esistono *trials* di confronto dei diversi regimi disponibili.

Un'ulteriore caratterizzazione di questi pazienti, necessaria ai fini della scelta della terapia, riguarda la refrattarietà alla terapia con antiCD38.

Per i pazienti **lenalidomide refrattari, ma antiCD38 sensibili**, i regimi attualmente disponibili sono i seguenti

- **IsaKD** (carfilzomib, lenalidomide, desametasone), un ciclo consta di 28 giorni. La terapia deve essere proseguita fino a progressione o intolleranza. Lo schema terapeutico è il seguente
 - Isatuximab 10 mg/kg nei giorni 1, 8, 15 e 22 del ciclo 1, poi nei giorni 1 e 15 dal 2° ciclo in poi
 - Carfilzomib 20 mg/mq nei giorni 1 e 2, poi 56 mg/mq nei giorni 8, 9, 15, 16 del ciclo 1, poi 56 mg/mq nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16 dei cicli successivi
 - Desametasone 20 mg nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 di ciascun ciclo.

Lo studio registrativo (IKEMA) ha confrontato la tripletta IsaKD con la combinazione KD, documentando il beneficio dato dall'aggiunta dell'anticorpo monoclonale antiCD38 isatuximab sia in termini di PFS (35.7 vs 19 mesi) che di tassi di MRD negatività. Tale vantaggio si manteneva anche nei sottogruppi di pazienti analizzati ossia:

- *lenalidomide refrattari* (pari al 30% circa della popolazione inclusa)
- *anziani*: lo studio ha incluso pazienti tra i 65 e i 75 anni (pari circa al 40% per ciascun gruppo) e >75 anni (<10% in ciascun gruppo). Nei pazienti >70 nel gruppo IsaKD si sono registrati un maggior numero di TEAEs G3/4, non associati tuttavia ad un aumento del tasso di discontinuazione per TEAEs. L'aggiunta dell'isatuximab non impatta negativamente sulla tossicità cardiovascolare.

- *con alterazione della funzionalità renale*: lo studio ha incluso pazienti con compromissione renale (fino a severa, ossia con $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) dimostrando che il vantaggio dell'aggiunta di isatuximab si mantiene anche in questo sottogruppo di pazienti in termini di ORR, tassi MRD negatività e PFS. In particolare, la mPFS dei pazienti con insufficienza renale trattati con IsaKD è sovrapponibile a quella dei pazienti senza insufficienza renale, ad indicare il superamento della prognosi avversa. Inoltre, l'aggiunta dell'isatuximab si associa a maggior tassi di risposte renali complete.
 - *con il gain/amp dell'1q⁵⁵*
 - **DaraPD** (daratumumab, pomalidomide, desametasone). Indicata in pazienti che abbiano ricevuto almeno una precedente linea di terapia contenente un inibitore del proteasoma e lenalidomide, e che siano refrattari alla lenalidomide. Un ciclo consta di 28 giorni. La terapia viene proseguita fino a progressione o intolleranza. Lo schema terapeutico è il seguente:
 - Daratumumab 1800 mg nei gg 1, 8, 15, 22 (cicli 1-2) e 1, 15 (cicli 3-6), poi al giorno 1 di ciascun ciclo (dal ciclo 7 in poi)
 - Pomalidomide 4 mg nei giorni 1-21 di ciascun ciclo
 - Desametasone 20 mg nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 di ciascun ciclo.
- Lo studio registrativo (APOLLO) ha incluso il 100% dei pazienti esposti a Lenalidomide, di cui il 79% refrattari a Lenalidomide e il 62% refrattari a Lenalidomide somministrata alla precedente linea di terapia, di cui però solo 11% era risultato essere in prima recidiva. I dati dello studio APOLLO sui pazienti lenalidomide refrattari in prima recidiva sono pertanto limitati. L'aggiunta dell'anticorpo monoclonale ha determinato un vantaggio in termini di PFS rispetto alla sola doppietta (12.4 vs 6.9 mesi) che si è mantenuto anche nei pazienti refrattari a lenalidomide (9.8 vs 6.5 mesi). La combinazione DPD ha inoltre dimostrato efficacia anche nei pazienti con $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$, con una mPFS sovrapponibile a quella dei pazienti senza insufficienza renale (12.1 vs 6.1 mesi), tuttavia non sono disponibili dati di pazienti con insufficienza renale severa e sul rate di risposte renali.⁵⁶
- **DaraVD** (daratumumab, bortezomib, desametasone) I primi 8 cicli constano di 21 giorni, poi dal 9° in poi di 28 giorni. La terapia deve esser proseguita fino a progressione o intolleranza. Lo schema terapeutico è il seguente:
 - Daratumumab 1800 mg nei gg 1, 8, 15 (cicli 1-3), poi il giorno 1 nei cicli 4-8, poi giorno 1 dal 9° ciclo in poi
 - Bortezomib: 1,3 mg/mq nei giorni 1, 4, 8, 11 dei cicli 1-8
 - Desametasone 20 mg nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 nei cicli 1-8, poi 20 mg al giorno 1 di ciascun ciclo.

Lo studio CASTOR ha confrontato il regime DaraVD con la combinazione VD, mostrando anche in questo caso il beneficio conferito dall'aggiunta dell'antiCD38 (mPFS 16.7 vs 7.1), senza che l'aggiunta del daratumumab modificasse in maniera sostanziale il profilo di tossicità. Dallo studio è emerso inoltre che anche la popolazione dei lenalidomide refrattari sembrerebbe trarre beneficio dall'aggiunta dell'antiCD38 (mPFS 7.8 vs 4.9), tuttavia come nello studio ENDEAVOR non è nota la percentuale di pazienti progrediti in corso di lenalidomide front-line.

Le analisi di sopravvivenza del più recente follow-up hanno confermato il beneficio legato all'antiCD38 (49.6 vs 38.5)^{57,58}

Per i **pazienti lenalidomide e antiCD38 refrattari**, i regimi attualmente disponibili sono i seguenti:

- **KD** (carfilzomib, desametasone), un ciclo consta di 28 giorni. La terapia deve esser proseguita fino a progressione o intolleranza. Lo schema terapeutico è il seguente:
 - Carfilzomib 20 mg/mq nei giorni 1 e 2, poi 56 mg/mq nei giorni 8, 9, 15, 16 del ciclo 1, poi 56 mg/mq nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16 dei cicli successivi
 - Desametasone 20 mg nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 di ciascun ciclo.

Nello studio registrativo ENDEAVOR la combinazione KD è stata confrontata con la combinazione VD (bortezomib desametasone) in pazienti che avessero ricevuto da 1 a 3 precedenti linee di terapia, mostrando un beneficio in termini di PFS (18.7 mesi vs 9). Nello studio sono stati inclusi pazienti lenalidomide refrattari, tuttavia non è stata specificata la percentuale di pazienti refrattari alla lenalidomide in prima recidiva. Inoltre nei pazienti lenalidomide refrattari la mPFS si è dimostrata essere nettamente più breve di quella della popolazione generale (8.6 mesi). Per tale motivo l'IMWG non raccomanda in prima battuta l'utilizzo di tale combinazione nei pazienti lenalidomide refrattari^{54,57}

- **PVD** (pomalidomide, bortezomib, desametasone), indicato nei pazienti con MM R/R che abbiano ricevuto almeno una linea precedente di terapia, comprendente la lenalidomide. Ciascun ciclo consta di 21 giorni. La terapia deve esser proseguita fino a progressione o intolleranza. Lo schema terapeutico è il seguente:
 - Pomalidomide 4 mg 1cp/Die per 14 giorni
 - Bortezomib 1,3 mg/mq nei giorni 1, 4, 8, 11 per i cicli 1-8, poi 1,3 mg/mq nei giorni 1 e 8 dal 9° ciclo in poi
 - Desametasone 20 mg nei giorni 1, 2, 8, 9 dal 9° ciclo in poi.

Lo studio registrativo (OPTIMISMM) ha incluso il 100% dei pazienti esposti a lenalidomide, di cui il 70% refrattari e oltre il 50% refrattari frontline. La tripletta ha documentato un vantaggio in termini di PFS rispetto alla combinazione VD (11.2 vs 7.1 mesi), che si è mantenuto tale anche nei pazienti lenalidomide refrattari in prima recidiva (17.8 vs 9.5 mesi). L'aggiornamento dello studio sulla sopravvivenza infine ha mostrato un trend di miglioramento dell'OS in favore della combinazione PVD senza che tuttavia il dato risultasse statisticamente significativo.^{59 60}

- **SVD** (selinexor, bortezomib, desametasone). Ciascun ciclo consta di 35 giorni. La terapia deve esser proseguita fino a progressione o intolleranza. Lo schema terapeutico è il seguente:
 - Selinexor 100 mg/die nei giorni 1, 8, 15, 22, 29 di ciascun ciclo. La dose di selinexor non deve superare i 70 mg/mq per dose
 - Bortezomib 1,3 mg/mq nei giorni 1, 8, 15, 22
 - Desametasone 20 mg nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29, 30.

Lo studio registrativo (BOSTON) ha confrontato la combinazione SVD con VD in pazienti con MM R/R che abbiano ricevuto da 1 a 3 linee terapeutiche precedenti. Dalla recente pubblicazione dell'analisi per sottogruppi è emerso che circa il 30% dei pazienti in ciascun

gruppo era lenalidomide refrattario e di questi il 30% in prima recidiva. Nel sottogruppo dei lenalidomide refrattari l'aggiunta del selinexor ha comportato un beneficio significativo in termini di PFS (10.2 vs 7.1 mesi).⁶¹

Sebbene non ancora disponibili in Italia, vengono ugualmente citati 3 protocolli la cui approvazione è prevista a breve e che entreranno nel pool delle terapie disponibili in questi pazienti: Belantamab Bortezomib Desamethasone (BelaVD) e Belantamab Pomalidomide Desametasone (BelaPD) e Cilta cel

- **Bela-VD:** nello studio DREAMM-7 Bela è stato valutato in combinazione a VD (Bela-VD) in 494 RRMM pazienti dopo almeno una precedente linea di terapia (53% precedentemente esposti a lenalidomide, 34% Lenalidomide refrattari) rispetto al braccio di controllo DaraVD. Dopo un follow up mediano di 28.2 mesi, pur essendo le ORR simili tra i 2 gruppi (82.7% e 71.3%, rispettivamente), nel braccio sperimentale la PFS (36.6 vs 13.4 mesi, rispettivamente), la percentuale di pazienti MRD negative (38.7% vs 17.1%) e la DOR (35.6 vs 17.8 mesi) erano significativamente migliorate (voce 34 review greg). La OS, pur non raggiunta in ciascuno dei due bracci, a 18 mesi si attestava all'84% nel braccio BelaVD rispetto al 73% nel braccio DaraVD, con vantaggio significativo nel braccio BelaVD (HR: 0.57). Da notare che il vantaggio nel gruppo BelaVD raggiunge 25 mesi e la CR MRD negativa il 25% dei casi, rispetto al 6% del braccio di controllo.⁶²
- **Bela-PD:** lo studio DREAMM-8 ha valutato la combinazione BelaPD rispetto al braccio di controllo PVD dopo almeno una linea di terapia. In questo studio il 100% dei pazienti era stato precedentemente esposto a lenalidomide e 25% all'anticorpo anti CD38 Daratumumab. Al follow up mediano di 21.8 mesi, la ORR era del 77% (40% ≥CR, 24% MRD negative) vs 72% (16% ≥CR, 5% MRD negative), con una PFS stimata a 12 mesi del 71% con BelaPD vs 51% con PVD, con follow up per OS ancora in corso. Più specificatamente, i pazienti con malattia Lenalidomide refrattaria, alla seconda linea di terapia (rispettivamente 66 pazienti nel braccio BelaPD e 53 nel braccio PVD), presentavano una PFS non raggiunta nel braccio BelaPD e di 13 mesi nel braccio PVD (PFS a 12 mesi 74 vs 53%; ≥CR 44% vs 21%; MRD negativa 22% vs 3%, Mediana DOR non raggiunta vs 13.8 mesi). Gli eventi avversi erano sostanzialmente quelli già attesi (oculari nel 43% di grado 3/4) ma caratterizzati da una alta percentuale di recupero completo, con bassa frequenza di discontinuazione.⁶³
- **Cilta-cel.** Lo studio Cartitude-4 è uno studio di fase 3 disegnato per valutare la efficacia e sicurezza della CAR-T Cilta-cel in pazienti con mieloma ricaduto e refrattario a lenalidomide dopo 1-3 precedenti linee di terapia. Al follow up mediano di 33.6 mesi, la PFS mediana non era raggiunta con cilta-cel vs 11.8 mesi con la terapia standard, rappresentata da PVD e DaraPD. La PFS a 30 mesi era del 59.4% verso 25.7% e la OS 76.4% vs 63.8% (p<0.001). La negatività di MRD era stata raggiunta nel 62 % nel braccio sperimentale rispetto a 18% nel braccio di controllo. La percentuale di paziente con sindrome da rilascio di citochine (CRS) e immune effector-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) di grado 3-4 era dell'1% e nessun caso, rispettivamente.⁶⁴

Le raccomandazioni di questa Commissione per il trattamento dei pazienti con mieloma multiplo progredito dopo una precedente linea di terapia sono pertanto le seguenti:

- **La scelta della terapia deve innanzitutto basarsi sulle precedenti terapie alle quali il paziente è stato sottoposto, considerando in primis la refrattarietà alla lenalidomide e all'antiCD38. Laddove possibile l'indicazione è di utilizzare regimi terapeutici a base di triplette. La prima scelta qualora non controindicata è rappresentata da IsaKD o DaraPD.**
- **I regimi KD e DVD rappresentano una seconda scelta alla luce dei criteri di inclusione dei trials registrativi e dei loro dati di efficacia riguardo i pazienti lenalidomide refrattari. Per i pazienti dara-lena refrattari le opzioni attualmente disponibili prevedono SVD, PVD e KD, a cui si aggiungeranno a breve le combinazioni BelaVD e BelaPD e Cilta-cel.**
- **Il cambiamento di classe di terapia rappresenta un valido motivo di scelta, che va tuttavia valutato attentamente in relazione a altri fattori quali età, comorbidità, presenza di caregiver, volontà del paziente in relazione soprattutto agli eventi avversi e alle modalità di somministrazione di ciascuna combinazione terapeutica.**

Autotrapianto di cellule staminali in seconda linea

Le attuali linee guide EHA/ESMO raccomandano il trapianto autologo di cellule staminali in prima recidiva nei pazienti candidabili che non siano stati sottoposti a ASCT in prima linea o che siano stati sottoposti a ASCT in prima linea con una remissione >18 mesi o >36 mesi in caso di terapia di mantenimento con lenalidomide.⁸

Diversi studi hanno valutato il ruolo del trapianto come terapia di salvataggio

- Myeloma X: studio prospettico che valutato pazienti trattati alla recidiva con regimi a base di bortezomib, successivamente randomizzati tra ASCT di salvataggio o ciclofosfamida orale, con un netto vantaggio in termini sia di PFS che di OS per il trapianto (mPFS 19 vs 11; mOS 67 vs 52).⁶⁵ Il limite principale di questo trial tuttavia rimane nella debolezza del braccio di controllo, sebbene tutti i pazienti siano stati reindotti con terapia con PAD prima della randomizzazione.
- GMMG ReLapse trial: studio prospettico che ha randomizzato pazienti con MM RR tra lenalidomide/desametasone, ASCT e mantenimento con lenalidomide e lenalidomide/desametasone continuativo. Il recente aggiornamento con un follow-up mediano di 99 mesi non ha documentato alcun vantaggio né in termini di PFS né in termini di OS nel gruppo sottoposto a ASCT.⁶⁶

In conclusione, le raccomandazioni di questa Commissione sono le seguenti:

- ☐ **Un secondo autotrapianto in ricaduta potrebbe essere considerato dopo una durata minima della remissione di almeno 18 mesi se il paziente non è stato sottoposto a terapia di mantenimento e 36 mesi in corso di terapia di mantenimento. Un secondo ASCT dovrebbe essere offerto alla prima recidiva e non alle successive.**
- ☐ **Con le prossime approvazioni delle nuove terapie in seconda linea (primo tra tutte terapia con CAR-T Cilta-cel) il ruolo del trapianto di salvataggio verrà nuovamente messo in discussione.**

Terapia dalla terza linea in poi

a) Combinazioni approvate dalla 3° linea

- **EloPD** (elotuzumab, pomalidomide, desametasone). Combinazione approvata per il trattamento di pazienti con MM RR che abbiano ricevuto almeno due linee precedenti comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma. Un ciclo consta di 28 giorni. La terapia deve esser proseguita fino a progressione o intolleranza. Lo schema terapeutico è il seguente:
 - Elotuzumab 10 mg/kg nei giorni 1, 8, 15, 22 nei cicli 1 e 2, poi 20 mg/kg nel giorno 1 dal 3° ciclo in poi
 - Pomalidomide 4 mg nei giorni 1-21 di ciascun ciclo
 - Desametasone 28 mg per i pazienti <75 anni, 8 mg per i pazienti >75anni nei giorni 1, 8, 15, 22 dei cicli 1 e 2, poi 28 mg per i pazienti <75 anni, 8 mg per i pazienti >75 anni nei giorni 1 dal 3° ciclo in poi e 40 mg per i pazienti <75 anni, 20 mg per i pazienti >75anni nei giorni 8, 15, 22 dal 3° ciclo in poi (associato alla premedicazione dell'elotuzumab per cui si raccomanda di consultare la scheda tecnica).

Lo studio registrativo di fase 2 (ELOQUENT-3) ha dimostrato che nei pazienti con almeno due precedenti linee di terapia l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale ha conferito un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS (10.3 vs 4.7 mesi) e di OS (29.8 e 17.4 mesi).⁶⁷

- **IsaPD** (isatuximab, pomalidomide, desametasone). Combinazione approvata per il trattamento di pazienti con MM RR che abbiano ricevuto almeno due linee precedenti comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma. Un ciclo consta di 28 giorni. La terapia deve esser proseguita fino a progressione o intolleranza. Lo schema terapeutico è il seguente:
 - Isatuximab 10 mg/kg nei giorni 1, 8, 15, 22 del ciclo 1, nei giorni 1 e 15 dal ciclo 2 in poi
 - Pomalidomide 4 mg nei giorni 1-21 di ciascun ciclo
 - Desametasone 40 mg nei pazienti <75 anni, 20 mg >75 anni nei giorni 1, 8, 15, 22 di ciascun ciclo.

Lo studio registrativo ICARIA ha confrontato la combinazione contenente l'antiCD38 con la doppietta pomalidomide desametasone in pazienti RR, che avessero ricevuto almeno due linee terapeutiche precedenti, dimostrando un beneficio in termini di PFS (11.5 vs 6.5 mesi), con un vantaggio statisticamente significativo in termini di OS (24.6 vs 17.7 mesi).

- **IxaRD** rimborsato in pazienti che non siano risultati refrattari a lenalidomide o ad un inibitore del proteasoma e che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti linee di terapie. Per le specifiche si confronti il paragrafo precedente.

b) Combinazioni approvate dalla 4° linea

Il panorama terapeutico del MM RR in quarta linea è stato recentemente rivoluzionato dall'introduzione dell'immunoterapia e in particolare della "T-cell redirecting therapy", che include sia le CART sia anticorpi monoclonali bispecifici in grado di sfruttare l'effetto citotossico delle cellule T. L'utilizzo di queste terapie ha notevolmente migliorato i tassi di risposta in questo

setting di pazienti, pesantemente pre-trattati e già esposti alla maggior parte dei principi attivi disponibili. Per questi pazienti la terapia standard disponibile era in grado di offrire una aspettativa di vita di soli pochi mesi.⁶⁸ I regimi attualmente disponibili sono i seguenti:

- **Idecel (idecabtagene vicleucel), CAR-T con specificità anti-BCMA**, è indicato nei pazienti con MM RR che abbiano ricevuto almeno tre precedenti linee di terapia, inclusi un agente immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un anticorpo antiCD38 e in progressione all'ultima linea di terapia.

La terapia NON è prescrivibile in pazienti:

- con aspettativa di vita minore 12 settimane
- con GVHD acuta o cronica attiva
- che abbiano interrotto terapia immunosoppressiva da meno di 6 settimane
- che siano stati sottoposti ad ALLOSCT da meno di 6 mesi
- che abbiano ricevuto precedente terapia con anti BCMA
- con infezione attiva da HBV, HCV o HIV
- con coinvolgimento SNC da parte della malattia o abbiano altre patologie a livello di SNC
- con diagnosi di leucemia plasmacellulare, macroglobulinemia di Waldenstrom, POEMS, amiloidosi clinicamente rilevante, plasmocitoma solitario
- con Crcl<45ml/min, con FE<45%, con storia di scompenso cardiaco di classe III o IV, cardiomiopatia grave non ischemica, infarto, angina instabile, aritmia ventricolare nell'arco dei 6 mesi precedenti), con AST e ALT>2.5 volte il limite superiore e bilirubina >1.5 mg/dL, con SatO2 in aa <95%, con inadeguata riserva midollare ($N >1.0 \times 10^9/L$, $plt >50 \times 10^9/L$), con INR >1.5 il limite superiore o anamnesi positiva per emorragia di grado 2 o superiore nei 30 giorni precedenti.

La terapia deve essere effettuata in centri specializzati e predisposti all'infusione di CAR-T (nella Regione Veneto attualmente i centri accreditati sono Verona e Vicenza).

Dati i tempi necessari per la presa in carico del paziente nei centri specializzati e per la realizzazione delle cellule ingegnerizzate, in base all'aggressività della malattia il paziente potrebbe aver necessità di essere sottoposto a terapia contenitiva che si distingue tra:

- *Terapia di contenimento*: prima della linfocitoferesi. L'obiettivo deve essere quello di contenere la malattia senza compromettere la candidabilità ai CART. Attualmente non è standardizzata. Si raccomanda di non utilizzare agenti alchilanti, polichemioterapia bendamustina o bispecifici
- *Terapia a ponte*: dopo la linfocitoferesi. L'obiettivo deve essere quello di contenere e idealmente di ridurre il burden di malattia in attesa della preoarazione delle CART. Attualmente non è standardizzata e deve essere basata sullo stato di esposizione/refrattarietà del paziente.⁶⁹

L'efficacia della terapia è stata comprovata dallo studio KarMMa-3, studio multicentrico in aperto, randomizzato, che ha confrontato la terapia con Ide-cel rispetto a regimi standard in pazienti che avessero ricevuto da due a quattro linee di terapia precedenti e che fossero triplo-esposti. Con un follow-up mediano di 18.6 mesi la terapia con CAR-T si è dimostrata efficace

sia in termini di PFS (13.3 vs 4.4 mesi) che di ORR (71% vs 42%). Eventi avversi di grado 3 o 4 si sono verificati nel 93% dei pazienti trattati con Ide-cel e 75% di quelli trattati con regimi standard, inoltre nel gruppo trattato con CART 88% ha sviluppato una sindrome da rilascio citochinico (5% di grado 3 o superiore), mentre i 15% eventi avversi neurologici (3% di grado 3 o superiore).⁷⁰

- **Teclistamab, anticorpo bispecifico con specificità anti-CD3 e anti-BCMA**, è indicato nei pazienti con MM RR che abbiano ricevuto almeno tre precedenti linee di terapia, inclusi un agente immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un anticorpo antiCD38, e in progressione all'ultima linea di terapia.

La terapia NON è prescrivibile in pazienti

- Con ECOG >2
- con GVHD acuta o cronica attiva
- che abbiano interrotto terapia immunosoppressiva da meno di 6 settimane
- che siano stati sottoposti ad ALLOSCT da meno di 6 mesi
- con infezione attiva da HBV, HCV o HIV
- con coinvolgimento SNC da parte della malattia
- ictus o crisi convulsive o altre patologie neurologiche clinicamente rilevanti nell'arco degli ultimi 6 mesi
- con diagnosi di leucemia plasmacellulare, macroglobulinemia di Waldenstrom, POEMS, amiloidosi primaria
- con patologia autoimmune
- con storia di scompenso cardiaco di classe III o IV, storia di aritmia ventricolare significativa, sincope, cardiomiopatia grave non ischemica; infarto del miocardio o intervento di bypass aorto-coronarico negli ultimi 6 mesi
- con compromissione polmonare che richiede supplementazione di ossigeno.

La terapia deve essere effettuata in centri specializzati e predisposti (Centri Hub).

Schema posologico	Giorno	Dose	
Schema posologico incrementale	Giorno 1	Dose incrementale 1	Dose singola s.c. 0.06 mg/kg
	Giorno 3	Dose incrementale 2	Dose singola s.c. 0.3 mg/kg
	Giorno 5	Prima dose di mantenimento	Dose singola s.c. 1.5 mg/kg
Schema posologico settimanale	Una settimana dopo la prima di mantenimento e successivamente ogni settimana	Dosi successive di mantenimento	1.5 mg/kg s.c una volta a settimana

Per i pazienti che hanno una risposta completa o migliore per almeno 6 mesi si può considerare di ridurre la frequenza di somministrazione della dose di mantenimento a 1.5 mg/kg ogni 2 settimane.

Lo studio registrativo MAJESTEC-1 ha incluso pazienti con MM R/R che avessero ricevuto almeno 3 linee di terapia precedenti che includessero un immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un antiCD38. All'aggiornamento del follow-up (pari a circa 2 anni) la mPFS è risultata essere pari a 12.5 mesi, con un ORR del 63%, di cui un tasso di risposte complete o superiori del 43% (con una durata media di risposta di 24 mesi, non raggiunta nel gruppo delle risposte complete) e mOS di 21.9 mesi. Da segnalare che i tassi di risposta sono risultati inferiori nei pazienti con malattia extra midollare e ad elevato burden midollare (plasmacellule midollari >60%). In un successivo studio inoltre è stata osservata una minore efficacia anche nei pazienti precedentemente esposti a terapia con anti-BCMA (anticorpi monoclonali coniugati o CART), con tasso di risposte complete del 30%, una media di durata della risposta di 14.8 mesi e una mPFS di 4.5 mesi.⁷¹ In merito agli eventi avversi, oltre agli attesi CRS (verificatosi nel 75% dei pazienti, di cui solo uno 0.3% di grado 3 e nessuno di grado 4 e 5) e ICANS (verificatosi nel 3% dei pazienti, tutti di grado 1 e 2), il 78% ha sviluppato un evento infettivo, di cui il 52% di grado 3 e 4.⁷²

- **Talquetamab, anticorpo bispecifico con specificità per CD3 e GPRC5D**, è indicato nei pazienti con MM RR che abbiano ricevuto almeno tre precedenti linee di terapia, inclusi un agente immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un anticorpo antiCD38 ed in progressione all'ultima linea di terapia.

La terapia NON è prescrivibile in pazienti

- Con ECOG >2
- con GVHD acuta o cronica attiva
- che abbiano interrotto terapia immunosoppressiva da meno di 6 settimane
- che siano stati sottoposti ad ALLOSCT da meno di 6 mesi
- che abbiano ricevuto precedente terapia con agenti anti-GPRC5D
- con infezione attiva da HBV, HCV o HIV
- con coinvolgimento SNC da parte della malattia
- con ictus o crisi convulsive o altre patologie neurologiche clinicamente rilevanti nell'arco degli ultimi 6 mesi
- con diagnosi di leucemia plasmacellulare, macroglobulinemia di Waldenstrom, POEMS, amiloidosi primaria
- con patologia autoimmune
- con storia di scompenso cardiaco di classe III o IV, storia di aritmia ventricolare significativa, sincope, cardiomiopatia grave non ischemica; infarto del miocardio o intervento di bypass aorto-coronarico negli ultimi 6 mesi
- con compromissione polmonare che richiede supplementazione di ossigeno.

La terapia deve essere effettuata in centri specializzati e predisposti (Centri Hub).

Schema posologico	Giorno	Dose	
Schema di somministrazione settimanale	Giorno 1	Dose incrementale 1	Dose singola s.c. 0.01 mg/kg
	Giorno 3	Dose incrementale 2	Dose singola s.c. 0.06 mg/kg
	Giorno 5	Prima dose di mantenimento	Dose singola s.c. 0.4 mg/kg
	Una volta a settimana	Fase di trattamento	0.4 mg/kg

Schema posologico	Giorno	Dose	
Schema di somministrazione ogni 2 settimane	Giorno 1	Dose incrementale 1	Dose singola s.c. 0.01 mg/kg
	Giorno 3	Dose incrementale 2	Dose singola s.c. 0.06 mg/kg
	Giorno 5	Dose incrementale 3	Dose singola s.c. 0.4 mg/kg
	Giorno 7	Prima dose di mantenimento	0.8 mg/kg
	Una volta ogni 2 settimane	Fase di trattamento	0.8 mg/kg

L'utilizzo di Talquetamab è stato approvato sulla base del protocollo di fase I-II MonumentAL-1 che ha studiato l'utilizzo di tale anticorpo in pazienti con MM RR pesantemente pretrattati e che ne ha dimostrato l'efficacia sia in termini di ORR (72%, di cui 32% di CR) e mPFS (7.5 mesi nel gruppo trattato settimanalmente e 11.9 nel gruppo trattato ogni 2 settimane). In merito agli eventi avversi (per lo più CRS G1, raramente ICANS) si sono verificati rispettivamente nel 79% (terapia settimanale)/75% (terapia bisettimanale) e 11% (entrambi i gruppi) dei pazienti, rispettivamente. A differenza del teclistamab è stato registrato un minor tasso di infezioni (58% terapia settimanale, 65% terapia bisettimanale), ma sono stati registrati nuovi eventi avversi di tipo "on target-off tumor" (discheratosi, onicopatia e disgeusia).⁷³

- **Elranatamab, anticorpo bispecifico con specificità anti-CD3 e anti-BCMA**, è indicato nei pazienti con MM RR che abbiano ricevuto almeno tre precedenti linee di terapia, inclusi un agente immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un anticorpo antiCD38 e in progressione all'ultima linea di terapia.

La terapia NON è prescrivibile in pazienti

- Con ECOG >2
- Che abbiano ricevuto precedente terapia anti-BCMA.

La terapia deve essere effettuata in centri specializzati e predisposti (Centri Hub).

Schema posologico	Settimana/giorno	Dose	
Dose incrementale	Settimana 1: giorno 1	Dose incrementale 1	12 mg
	Settimana 1: giorno 4	Dose incrementale 2	32 mg
Dose settimanale	Settimana 2-24: giorno 1	Dose piena	76 mg
Dose ogni 2 settimane	Una volta a settimana	Dose piena	76 mg

Lo studio di fase II MagnetisMM-3, che ha incluso pazienti R/R, che non avessero mai ricevuto terapia anti-BCMA, con un follow-up mediano di 28.4 mesi ha documentato un tasso di risposte del 61% (di cui un 37.4 % di CR o meglio) e una mPFS di 17.2 mesi e una durata della risposta a 24 mesi del 66%. E la OS mediana di 24.6 mesi. Nei pazienti con malattia extramidollare (analogamente al teclistamab) e malattia penta-refrattaria è stato documentato un tasso di risposte inferiore. Eventi avversi sono stati documentati in tutti pazienti e nell'87% di grado 3 o 4, di questi i più rilevanti sono stati CRS nel 71% dei pazienti (in nessun caso di grado 3 o 4) e infezioni nel 69.9% (di cui 39.8% di grado 3 o 4 e 6.5% di grado 5). A differenza degli altri anticorpi bi-specifici, in questo caso sono stati documentati anche eventi di neuropatia periferica (17.1% dei casi motoria e 13.8% dei casi sensitiva).⁷⁴

La scelta dell'immunoterapia ad oggi è influenzata da diversi fattori, che riguardano l'aggressività della malattia e la fitness del paziente in relazione con le caratteristiche specifiche delle terapie proposte quali:

- tempo necessario alla messa in atto della terapia (l'ingegnerizzazione dei linfociti T può richiedere da 40 a 70 giorni con conseguente necessità di sottoporre il paziente a terapia bridge per contenere la malattia, mentre la somministrazione dell'anticorpo bispecifico è disponibile nell'immediato)
- tipologia di trattamento proposto (terapia fissa con i CART, terapia continuativa con bispecifici)
- criteri di eleggibilità (la terapia con CART, a differenza dei bispecifici, richiede un'adeguata funzione cardiaca, renale e polmonare)
- eventi avversi correlati (CART sono associati ad un maggior tassi di eventi avversi immuno-mediati quali CRS e ICANS).

Altro fattore che dovrebbe guidare nella scelta della terapia è il sequencing dell'utilizzo dell'immunoterapia, che tuttavia ad oggi non è stato ad oggi ancora standardizzato. I dati disponibili, infatti, sono pochi e derivano generalmente dai trials registrativi dei farmaci sopracitati.

- L'utilizzo di anticorpi bispecifici anti-BCMA dopo l'utilizzo di CART anti-BCMA ha dimostrato buoni tassi di risposte con tuttavia PFS mediane inferiori rispetto a quelle della popolazione generale.^{69,72,74}

- I dati riguardo l'utilizzo di immunoterapia in seguito ad anticorpi monoclonali anti-BCMA sono scarsi e i pochi presenti sembrerebbero indicare una risposta non soddisfacente.⁶⁹
- I dati riguardo l'utilizzo di immunoterapia in seguito ad anticorpi bispecifici anti-GPRC5D sono ancora più scarsi, dato che il loro sviluppo è posteriore rispetto all'immunoterapia con target BCMA. Dopo il loro utilizzo è stata dimostrata la perdita dell'antigene GPRC5D per cui sarebbe opportuno lo switch di target.⁷⁵

Le raccomandazioni di questa Commissione in merito alla scelta dell'immunoterapia sono pertanto le seguenti:

- ***Considerare in primis, in pazienti giovani e fit, la candidabilità a CART. Se il paziente è candidabile, evitare l'utilizzo di terapia contenimento e bridge con anti-BCMA, in quanto dopo il loro utilizzo la somministrazione di CART non sarebbe più possibile (come da scheda AIFA)***
- ***Nei pazienti con malattia rapidamente progressiva e nei quali non è pensabile l'attesa per l'esecuzione della procedura di linfocitoafesi considerare l'utilizzo di bispecifici poiché più facilmente accessibili***
- ***In caso di paziente non candidabile a CART, ma candidabile a terapia con anticorpi bispecifici la scelta deve tener conto degli eventi avversi specifici di ciascun farmaco (maggior tasso di infezioni per gli anti-BCMA, maggior tasso di neuropatia periferica per Elranatamab e maggior tasso di eventi avversi cutanei e disgeusia, con spesso associato calo ponderale, per Talquetamab).***

Terapie disponibili dalla 4° linea non incluse nell'immunoterapia:

- **Melflufen** indicato in pazienti con MM R/R che abbiano ricevuto almeno 3 linee di terapia precedenti e la cui terapia è risultata refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulante e un anticorpo monoclonale antiCD38. Per i pazienti sottoposti in precedenza a trapianto autologo di cellule staminali, il tempo intercorso fino alla progressione deve essere di almeno 3 anni dal trapianto. Ciascun ciclo consta di 28 giorni. La terapia deve essere progredita fino a progressione o intolleranza. Lo schema terapeutico è il seguente
 - Melflufen 40 mg giorno 1 di ciascun ciclo (30 mg nei pazienti con peso ≤ 60 kg)
 - Desametasone 40 mg nei giorni 1,8,15,22 di ciascun ciclo di trattamento (20 mg per pazienti con età <75 anni).

Lo studio registrativo OCEAN ha valutato confrontato la combinazione melflufen-desametasone con pomalidomide-desametasone in una coorte di pazienti con MM RR dopo 2-4 linee di terapia precedenti, inclusi lenalidomide e un inibitore del proteasoma. La combinazione con melflufen ha documentato una mPFS di 6.8 mesi (vs 4.9) e un'OS di 18.6 (vs 25).⁷⁶

c) Combinazioni approvate dalla 5° linea

- **SD** (selinexor, desametasone) indicato in pazienti con MM RR sottoposti ad almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia è refrattaria ad almeno due inibitori del proteasoma, a due agenti immunomodulatori e a un anticorpo monoclonale anti-CD38.

La terapia deve essere progredita fino a progressione o intolleranza. Lo schema terapeutico è il seguente:

- Selinexor 80 mg nei giorni 1 e 3 di ciascuna settimana
- Desametasone 20 mg nei giorni 1 e 3 di ciascuna settimana.

Lo studio registrativo STORM aveva riportato almeno una RP in 26% dei pazienti, con PFS di 3.7 mesi e DoR di 4.4 mesi. Fatigue, nausea, riduzione dell'appetito erano l'evento avverso più frequente, ma si mantenevano tipicamente di grado 1 o 2 (gradi 3 nel 25% dei casi e nessun grado 4). La trombocitopenia era riportata nel 73% dei casi (grado 3 in 25% e grado 4 in 33% dei casi).⁷⁷

Considerazioni particolari

a) Ruolo del trapianto allogenico di cellule staminali nel mieloma multiplo

Il ruolo del trapianto allogenico di cellule staminali nel mieloma multiplo è attualmente dibattuto, alla luce dei controversi dati presenti in letteratura.^{78,79} La mortalità correlata al trapianto è pari al 10-20% e i tassi di GVHD sono abbastanza elevati.⁸⁰

Il trapianto allogenico rimane tuttavia un'opzione da considerare in casi selezionati di pazienti giovani e fit con recidiva con caratteristiche di alto rischio.

b) Ruolo della chemioterapia nel mieloma multiplo

I regimi chemioterapici utilizzati nel trattamento del mieloma multiplo sono storicamente rappresentati dallo schema PAD (bortezomib, desametasone, doxorubicina) e D-PACE (cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamide, etoposide, desametasone). Quest'ultimo può essere associato o meno alla combinazione VTD.^{81,82}

Il loro impiego, soprattutto per quanto riguarda il regime VTD-PACE, trova spazio in prima linea nei pazienti con malattie estremamente aggressive come, ad esempio, casi di leucemia plasmacellulare, mieloma multiplo con multiple manifestazioni extramidollari o mieloma multiplo anaplastico/plasmablastico, per i quali non esistono ad oggi indicazioni terapeutiche standardizzate.⁸

I chemioterapici possono essere utilizzati anche nelle linee più avanzate di terapia, in casi di recidive particolarmente aggressive, laddove sia necessario controllare rapidamente la malattia, come bridge per trattamenti successivi.^{83,84}

7.6 Farmaci, meccanismo d'azione ed eventi avversi

	Meccanismo d'azione	Tossicità	Via di somministrazione	Avvertenze particolari
Immunomodulanti				
Thalidomide	Attività immunomodulante, anti-infiammatoria e antineoplastica attraverso i seguenti meccanismi - Iperproduzione di TNF-alfa - Down regolazione di molecole coinvolte nell'interazione tra PC e microambiente - Attività anti-angiogenetica È anche un sedativo ipnotico, non barbiturico, attivo a livello centrale	- Astenia - Sonnolenza - Costipazione - Rash cutanei - Neuropatia periferica (prevalentemente sensitiva, con estensione disto-prossimale) - Tromboembolismo venoso - Mielotossicità	OS	Teratogeno
Lenalidomide	Si lega a cereblon, componente di un complesso enzimatico che a sua volta si lega a Aiolos e Ikaros, fattori di trascrizione linfoidi, provocandone la distruzione con effetti citotossici e immunomodulanti: - Inibisce la proliferazione delle cellule tumorali ematopoietiche (comprese PC e quelle con la del 5) - Potenzia immunità cellulare mediata da linfociti T e cellule NK - Inibisce angiogenesi - Inibisce la produzione di citochine pro-infiammatorie - Aumenta la produzione di emoglobina fetale da parte delle cellule staminali CD34+	- Astenia - Rash - Mielotossicità (soprattutto neutropenia) - Eventi infettivi - TEV - Diarrea (legata al malassorbimento di acidi biliari, responsiva alla colestiramina)	OS	Necessita di aggiustamento per funzionalità renale
Pomalidomide	Stessi meccanismi d'azione della lenalidomide. In più è in grado di inibire la proliferazione anche nelle linee cellulari	- Astenia - Aumento della suscettibilità alle infezioni	OS	

	resistenti a lenalidomide e tramite sinergia con il desametasone ne induce l'apoptosi.	- Mielotossicità (soprattutto neutropenia) - TEV		
Anticorpi monoclonali: Anticorpi diretti contro targets espressi dalle cellule neoplastiche, dalle cellule del microambiente midollare e dalle cellule del sistema immunitario. I meccanismi d'azione sono vari e comprendono citotossicità cellulare anticorpo-dipendente, fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente e citotossicità complemento dipendente.				
Daratumumab	Anticorpo monoclonale umano IgG1k anti-CD38, proteina espressa sulla superficie delle cellule di mieloma con funzioni di adesione, trasduzione del segnale e attività enzimatica. Sembra inoltre avere un effetto immunomodulante (incremento delle cellule T CD4+ e CD8+)	- Reazioni relate all'infusione (IRR) - Riattivazione dell'HBV (necessario effettuare screening prima dell'avvio di terapia) - Infezioni - Mielotossicità	Sc	Interferenza con i test di elettroforesi e immunofissazione delle proteine sieriche: Dara può essere rilevato dai test di elettroforesi e può portare ad avere dei falsi positivi. Nei pazienti con VGPR, trattati con daratumumab, eseguire un test di immunofissazione specifico per dara per distinguere il farmaco dalla CM
Isatuximab	"	- Reazioni relate all'infusione (IRR) - Infezioni - Neutropenia	EV	Vedi sopra
Elotuzumab	Anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato immuno-stimolante anti SLAMF7, espressa dalle cellule del mieloma, determinandone quindi l'uccisione, e dalle cellule NK, potenziandone l'attività anti-mieloma	- Reazioni relate all'infusione (IRR) - Infezioni	EV	
Belantamab - Mafodotin	Anticorpo monoclonale umanizzato coniugato con un agente citotossico (maleimidocaproyl mometin auristatin F). Ha come target il BCMA delle PC e una volta legato viene rapidamente internalizzato. All'interno della cellula viene rilasciato l'agente citotossico, con il conseguente degrado della rete microtubulare, portando all'arresto del ciclo cellulare e all'apoptosi.	- Infezioni - Mielotossicità - Tossicità oculare (cheratopatia, eventi di visione offuscata, secchezza oculare, fotofobia, irritazione, cheratite ulcerativa)	EV	Necessaria valutazione oculistica in previsione dell'avvio di trattamento e in corso di terapia

Inibitori del proteasoma: il proteasoma è un complesso citoplasmatico responsabile della degradazione della maggior parte delle proteine intracellulari. Il MM beneficia di tale complesso alla luce della elevata sintesi proteica da parte delle PC neoplastiche.				
Bortezomib	L'inibizione del proteasoma determina - Aumento dell'apoptosi - Attivazione del fattore nucleare κB (NF-κB) - Aumento dell'attività osteoblastica e riduzione dell'attività osteoclastica	- Neuropatia periferica - Costipazione - Mielotossicità (soprattutto piastrinopenia) - Slatentizzazione VZV	SC	
Carfilzomib	Meccanismo d'azione simile a bortezomib, che si estrinseca tramite un legame molto più selettivo, ma irreversibile	- Possibili complicanze cardiovascolari (ipertensione, scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica) - Astenia - Tossicità ematologica (soprattutto piastrinopenia) - Microangiopatia (rara)	EV	Necessità di selezionare il paziente sulla base del profilo cardiovascolare
Ixazomib	Meccanismo d'azione simile a bortezomib, che si estrinseca tramite un legame molto più selettivo, reversibile	- Gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea) - Mielotossicità	OS	
Selinexor	Inibitore selettivo dell'esportina 1 (XPO1), principale mediatore dell'esportazione dal nucleo al citoplasma di molte proteine cargo, comprese le proteine di soppressione tumorale (TSP), determinandone l'accumulo nel nucleo, l'arresto del ciclo cellulare e l'apoptosi delle cellule tumorali.	- Aumentato rischio infettivo - Mielotossicità (soprattutto trombocitopenia) - Tossicità gastrointestinale (nausea/vomito e diarrea)	OS	
Melflufen	Agente alchilante coniugato costituito da un dipeptide e da una frazione alchilante del gruppo degli analoghi della mostarda azotata.	- Mielotossicità - Aumentato rischio infettivo - Disturbi gastrointestinali (nausea, diarrea)	EV	Possibilità di dover ricorrere all'utilizzo di un accesso venoso centrale (PICC)

		- Aumento del rischio di eventi tromboembolici - Aumento del rischio di secondi tumori (AML, MDS, secondi tumori maligni primari)		
Anticorpi bispecifici Anticorpi in grado di riconoscere due differenti antigeni, favorendo la formazione di una sinapsi immunologica tra le cellule T citotossiche, mediante il legame con CD3 sui linfociti T, e le cellule bersaglio. Questo meccanismo favorisce il reclutamento di linfociti T contro le cellule del clone tumorale e l'incremento della loro citotossicità. Gli eventi avversi più frequenti e comuni a tutte le tipologie di anticorpi bispecifici sono - CRS (cytokine release syndrome): infiammazione sistemica causata dal rilascio di citochine pro-infiammatorie in circolo. Si manifesta principalmente con febbre e sintomi costituzionali, può essere associata o meno ad alterazioni dei parametri vitali fino allo sviluppo, nei casi più gravi, di insufficienza multiorgano. Per ridurre il rischio di sviluppo di CRS il farmaco viene somministrato mediante dosaggio incrementale. È attualmente dibattuto l'utilizzo profilattico del tocilizumab (anticorpo monoclonale anti recettore IL6, ad oggi approvato per il trattamento della CRS)⁽⁶⁸⁾ - ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) encefalopatia su base tossica, il cui meccanismo ad oggi è ancora poco conosciuto: si ipotizza sia un passaggio di citochine attraverso la barriera emato-encefalica. Si manifesta con comparsa di difficoltà di attenzione, disturbi dell'eloquio e della scrittura, confusione, disorientamento, agitazione, afasia, sonnolenza, crisi epilettiche e edema cerebrale. Il trattamento dipende dal grado di severità di presentazione: il grado 1 richiede solo terapia di supporto, mentre nei gradi più avanzati è necessario ricorrere all'utilizzo di terapia steroidea e eventualmente tocilizumab in caso di concomitante CRS - Infezioni - Mielotossicità - Ipogammaglobulinemia				
Talquetamab	GPRC5D x CD3 GPRC5D è un recettore espresso dalle PC ma anche dalle strutture estremamente cheratinizzate come unghie e lingua.	- Infezioni (nel trial registrativo i tassi sono stati 58% terapia settimanale, 65% terapia bisettimanale) - Effetti off target: disgeusia (e conseguente calo ponderale), discheratosi, onicopatia	SC	Nella fase della step-up dose può essere necessaria l'ospedalizzazione. Se la step-up dose viene effettuata in regime di out-patient è necessario istruire il paziente su possibile sviluppo di CRS/ICANS

Teclistamab	BCMA x CD3 BCMA (antigene di maturazione delle cellule B) è espresso sulla superficie delle PC del MM e sulla controparte sana, coinvolto nella sopravvivenza di queste cellule	- Infezioni (nel trial registrativo i tassi sono stati pari al 78%, di cui il 52% di grado 3 e 4)	SC	Vedi sopra
Elranatamab	BCMA x CD3	- Infezioni (nel trial registrativo i tassi sono stati pari al 69.9% (di cui 39.8% di grado 3 o 4 e 6.5% di grado 5) - Neuropatia periferica	SC	Vedi sopra
CART Chimeric Antigen Receptor T Linfociti T autologhi ingegnerizzati ex-vivo così da esprimere in superficie un recettore antigenico chimerico (CAR) in grado di riconoscere uno specifico target sulle cellule bersaglio e attivare così una risposta citotossica mirata. Le tossicità da terapia con CAR-T possono essere distinte in - Complicanze a breve termine: sindrome da lisi tumorale; infezioni; CRS; ICANS; sindrome da attivazione macrofagica - Complicanze a lungo termine: citopenie e ipogammaglobulinemia				
Ide-cel	Il costrutto CAR comprende un dominio anti-BCMA, un dominio di attivazione delle cellule T CD3 e un dominio co-stimolatorio. L'attivazione antigenica specifica determina la proliferazione delle cellule T CAR-positive, secrezione di citochine e la successiva morte per citolisi.		EV (necessaria ospedalizzazione)	- Lunghi tempi di processazione - Necessario valutare la fitness del paziente (vedi sopra per criteri di prescrizione) - Non può essere prescritta nei pazienti con leucemia plasmacellulare, POEMS, amiloidosi clinicamente rilevante, plasmocitoma solitario, WM o con malattia SNC

7.7 Terapia di supporto e gestione delle complicanze

1) Anemia

Causata da meccanismi multipli indotti dalla malattia (sostituzione midollare, apoptosi degli eritroblasti, flogosi e sideropenia funzionale, deficit di eritropoietina e diminuita risposta) e dalla terapia.

Gestione

- È fondamentale in primis escludere eventuali concomitanti carenze marziali o di vitamina B12 e folati.
- Valutare la necessità del supporto trasfusionale in base alle comorbidità e alla sintomatologia del paziente
- Valutare la necessità di ricorrere al supporto con eritropoietina. La terapia con eritropoietina deve essere considerata in tutti i pazienti in terapia attiva a rischio di trasfusione.

2) Prevenzione del rischio infettivo⁸⁵

I pazienti con MM, rispetto alla controparte sana, hanno maggior rischio di sviluppare infezioni, che rappresentano una delle principali cause di morte precoce nei pazienti affetti da MM.⁸⁶ L'aumento della suscettibilità alle infezioni dipende da diversi fattori quali lo stato generale di immunosoppressione, la terapia in atto, l'età e le comorbidità (ad esempio l'insufficienza renale). Le infezioni sono più frequenti nelle fasi attive di malattia, nella fase avanzata e in corso di terapia anti-mieloma. La maggior parte delle infezioni sono di tipo batterico o virale.⁸⁵

Gestione

- **Vaccinazioni:** in tutti i pazienti è consigliata la vaccinazione anti pneumococco/Haem. Influenzae, la vaccinazione annuale contro l'influenza e la vaccinazione contro l'herpes zoster. La vaccinazione anti COVID viene indicata, nonostante la malattia non rappresenti più una emergenza. Sono controindicati vaccini a virus vivo attenuato. La vaccinazione è più efficace nelle fasi pre-sintomatiche di malattia (MGUS e sMM), prima dell'inizio della terapia o quando viene raggiunta una risposta.
- **Profilassi con Immunoglobuline:** l'utilizzo della terapia sostitutiva con immunoglobuline è da considerare in tutti i pazienti con un valore di IgG<4g/L e eventi infettivi severi e/o ricorrenti. La profilassi è particolarmente consigliata nei pazienti che ricevono terapia con anticorpi monoclonali bispecifici, a prescindere dai pregressi eventi infettivi.
- **Profilassi antivirale:** la profilassi con aciclovir è consigliata in tutti i pazienti che ricevono terapia con immunomodulanti, anticorpi monoclonali, soprattutto antiCD38, anticorpi bi-specifici, CAR-T e nei pazienti che sono stati sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali. Nei pazienti con pregressa infezione da epatite B è raccomandata la profilassi antivirale con entecavir.
- **Profilassi antibiotica:** nei periodi di aumentato rischio infettivo, in casi selezionati (paziente frail, con malattia attiva e con storia di infezioni recidivanti) può essere

considerata la profilassi antibiotica con levofloxacina (ad esempio nei primi mesi di terapia con pomalidomide). La profilassi con trimetoprim/sulfametossazolo è consigliata in tutti i pazienti che vengono sottoposti ad alte dosi di steroide.

3) **Prevenzione e gestione del danno osseo**⁸⁷

Il danno osseo, che si estrinseca attraverso la presenza di lesioni osteolitiche, riscontrabili nell'80% dei pazienti alla diagnosi,⁸⁷ si può presentare con dolore osseo e ipercalcemia, fino alla comparsa dei cosiddetti eventi scheletro-relati, quali fratture patologiche e compressione midollare. Le sedi più comunemente interessate sono il rachide, le coste, il bacino e le ossa lunghe. Questo determina un notevole peggioramento della qualità della vita dei pazienti ed ha un impatto prognostico negativo sulla sopravvivenza. Il meccanismo patogenetico alla base è da ricondurre all'aumentata attività di riassorbimento osseo, dovuta sia all'incremento di attività degli osteoclasti sia alla riduzione dell'attività degli osteoblasti.⁸⁸

Approcci di prevenzione/terapia

- **Bifosfonati:** in tutti i pazienti con mieloma multiplo sintomatico è raccomandata la somministrazione di acido zolendronico al dosaggio di 4 mg e.v. ogni 3-4 settimane per almeno 12 somministrazioni. Successivamente si può continuare con la terapia per altri 12 mesi (totale 24 mesi) se non si è raggiunto una VGPR; se invece si è raggiunta questa profondità di risposta si può ridurre la frequenza a 1 volta ogni 3 mesi o una volta ogni 6 mesi (simil osteoporosi) o sospendere la terapia con bifosfonati. La terapia va ripresa alla progressione biochimica di malattia (grado B di evidenza). È necessario l'aggiustamento del dosaggio per funzionalità renale. Al fine di prevenire lo sviluppo di osteonecrosi della mandibola/mascella, come conseguenza della terapia con bifosfonati, è fondamentale eseguire ortopantomografia, valutazione odontoiatrica, igiene dentaria prima di iniziare la terapia e astenersi da interventi odontoiatrici invasivi durante il trattamento (se strettamente necessari procrastinare l'intervento almeno 3 mesi dopo la sospensione del bifosfonato e ricominciare almeno 3 mesi dopo l'intervento). Ai pazienti deve essere somministrato anche un supplemento di 500 mg/die di calcio per via orale e 400 UI/die di vitamina D (una volta normalizzati i valori di calcio).
- **Denosumab:** indicato nei pazienti con mieloma multiplo attivo di nuova diagnosi con interessamento osseo, al dosaggio di 120 mg sc ogni mese. Non necessita di aggiustamenti per funzionalità renale
- **Valutazione ortopedica** per osteosintesi in caso di frattura o rischio imminente di frattura. È necessario considerare anche sedute di **radioterapia** a basso dosaggio della lesione in caso di dolore incoercibile o rischio imminente di frattura (anche adiuvante post fissazione chirurgica).
- **Valutazione neurochirurgica** in caso di retropulsione di frammento osseo intracanalare o in caso di instabilità spinale. Può essere indicato trattamento conservativo (busto, vertebroplastica) o intervento neurochirurgico.

- **Sindrome della compressione midollare/cauda equina** (urgenza medica): indicato avviare terapia steroidea ad alto dosaggio e richiedere una valutazione urgente neurochirurgica. Valutare eventuale trattamento radioterapico urgente della lesione.

4) **Insufficienza renale acuta**

L'insufficienza renale acuta è definita secondo IMWG da una creatinina sierica >2 mg/dL (170 $\mu\text{mol/L}$) o $\text{GFR} < 40$ ml/min. È presente in circa il 20% dei pazienti alla diagnosi.^{89,90} Il principale meccanismo attraverso cui si verifica il danno renale acuto nel MM è attribuito alla **light chain cast nephropathy**, condizione determinata dagli effetti tossici delle sFLC monoclonali a livello dei glomeruli e dei tubuli renali. Nei pazienti con MM, l'over produzione di sFLC può superare la capacità di assorbimento e di catabolismo dei tubuli prossimali causando il danno renale attraverso diversi meccanismi: i) le sFLC residue nel tubulo prossimale generano uno stato infiammatorio che può condurre alla fibrosi;⁹¹ ii) le sFLC non riassorbite raggiungono il nefrone distalmente e interagiscono con la proteina di Tamm-Horsfall formando aggregati che precipitano (cast) determinando ostruzione tubulare e infiammazione.⁹²

Altri fattori che concorrono al danno renale sono la disidratazione, l'ipercalcemia, le infezioni, la sindrome da lisi tumorale, l'utilizzo di farmaci nefrotossici (FANS, diuretici) o di mezzo di contrasto.

L'introduzione di nuovi agenti terapeutici ha sicuramente migliorato la prognosi a lungo termine dei pazienti che esordiscono con danno renale acuto, tuttavia il tasso di mortalità a breve termine rimane elevato, soprattutto nei pazienti in cui il danno non è reversibile.⁹³

- **Diagnosi differenziale:** il danno renale acuto da mieloma entra in diagnosi differenziale con l'amiloidosi renale e la gammopatia monoclonale a significato renale (MGRS). Ai fini della diagnosi è necessario valutare la creatinina sierica, le ionemie, l'elettroforesi sierica e urinaria e le rispettive immunofissazioni e le sFLC. In caso di proteinuria selettiva, dove prevalgono le catene leggere e in presenza di un elevato valore di catene leggere, è verosimile che il danno sia da catene leggere. In caso di proteinuria non selettiva o di albuminuria importante sono più probabili le diagnosi di amiloidosi AL o MGRS. Nel sospetto di amiloidosi AL è necessario eseguire la biopsia del grasso periombelico. In caso di negatività spesso è necessaria la biopsia renale.
- **Terapia:**
 - Idratazione (3L/die)
 - Correzione delle disionemie
 - Alcalinizzazione delle urine
 - Sospensione dei farmaci nefrotossici
 - Avvio di terapia anti-mieloma (eventualmente inclusi anche cicli di terapia steroidea ad alte dosi)
 - Valutazione nefrologica per dialisi ***+/- membrane HighCutOff per rimozione FLC.

5) **Ipercalcemia**

Secondaria principalmente all'aumentato riassorbimento osseo. Si osserva più comunemente nei pazienti con alto burden di malattia.⁹⁴

Calcemia 12-14 mg/dl:

- Idratazione: soluzione fisiologica;
- Steroide: desametasone o metilprednisolone;
- Terapia anti mieloma.

Calcemia 14-18 mg/dl:

- Idratazione: sol. fisiologica 150-200 ml/h*;
- Steroide: desametasone o metilprednisolone;
- Bifosfonato: acido zolendronico 4 mg o pamidronato 60-90 mg, riduzione di dose per insufficienza renale, non somministrare per CrCl < 30 ml/min; Denosumab 60 mg sottocute per valori di clearance della creatinina anche inferiori a 30 ml/min.
- Furosemide solo se ipervolemia;
- Terapia anti-mieloma prima possibile.

Calcemia > 18 mg/dl:

- Valutare emodialisi;
- Idratazione: soluzione fisiologica 200-300 ml/h (aggiustamento del bilancio idro-elettrolitico);
- Steroide: desametasone o metilprednisolone;
- Bifosfonato (come sopra);
- Calcitonina im o sc per riduzione rapida della calcemia;
- Terapia anti-mieloma.

6) Trombosi Venosa⁹⁵

La trombosi venosa (e in minor misura arteriosa) è una complicanza frequente secondaria allo stato protrombotico determinato dal mieloma in fase attiva, dalle sue complicanze che potenziano lo stato flogistico e diminuiscono la mobilità del paziente e dalla terapia (IMiDs, desametasone ad alto dosaggio, polichemioterapia).

Profilassi: la profilassi è modulata in base alla valutazione del rischio trombotico.

Fattori di rischio	Raccomandazioni
Individuali - Obesità - Precedenti eventi di tromboembolismo - Catetere venoso centrale o pacemaker - Malattie associate: cardiache, CKD, diabete, eventi infettivi, immobilizzazione	- 0 o 1 fattore di rischio: cardioaspirina 100 mg 1cp/die - >1 fattore di rischio: LMWH o enoxaparina 40 mg/die
Chirurgia - Interventi di chirurgia generale - Anestesia - Trauma	
Terapie - Eritropoietina	
Fattori di rischio legati al MM - Malattia attiva - Iperviscosità	
Terapia per il MM	LMWH o enoxaparina 40 mg/die

- Desametasone ad alte dosi - IMiDS - Polichemioterapia	
---	--

Terapia in caso di trombosi venosa profonda

- Terapia consigliata: EBPM a dose terapeutica, embridazione con warfarin (INR 2-3); *Nel paziente con Mieloma Multiplo non ci sono controindicazioni a utilizzo di NAO, la cui autorizzazione è rilasciata da specialisti.*
- Sospensione IMiDS fino a stabilizzazione dei sintomi vascolari e del range di anticoagulazione
- Prosecuzione della anticoagulazione finchè in terapia con IMiDS.

7) Gestione del dolore

Il dolore è un sintomo invalidante caratterizzante il mieloma multiplo nelle fasi di diagnosi (70%) e malattia attiva, ma anche di plateau secondario a cronicizzazione o esiti osteoarticolari o neuropatia o complicanze o comorbidità. Il dolore deve essere trattato all'esordio adeguatamente per la sua tendenza ad amplificarsi e cronicizzare.

- **Descrizione e misurazione del dolore:** Acuto o cronico, localizzazione e distribuzione (dermatomica, a guanto, irradiato etc); qualità intensità (scala 0 – 10 per la misurazione del dolore nel paziente comunicante); presentazione in corso di riposo/attività/notturno
- **Ricerca delle cause:** Comorbidità: artrite, tunnel carpale, H zoster, infezioni, flogosi, trombosi, malattia d'organo (cardiopatia, gastrite, mucosite etc); iatrogeno (neuropatico); Lesioni osteolitiche, compressive o infiltrative (Rx, RMN/TC).
- **Gestione del dolore:**
 - Dolore < 4/10: paracetamolo, paracetamolo/codeina, tramadolo;
 - Dolore $\geq$ 5/10: oppioidi maggiori (es: ossicodone, ossicodone o naloxone, fentanile transdermico) +/- paracetamolo
 - Dolore neuropatico: oppioidi, gabapentin, pregabalin.

La terapia antalgica è meglio pianificata ad intervalli fissi e solo secondariamente al bisogno; la dose al bisogno è in genere il 15-20% della dose giornaliera del farmaco oppioide. L'efficacia e gli effetti collaterali vanno monitorati per prevenzione (per es prevenzione della stipsi se uso di oppioidi) e variazioni della terapia (dose, formulazione del rilascio del farmaco, via di somministrazione, cambio di farmaco).

I cambi di farmaco devono tenere conto dei rapporti di equivalenza tra oppioidi.

In caso di insufficienza renale ossicodone, tramadolo e fentanile possono essere utilizzati senza riduzione in quanto i metaboliti attivi sono scarsi o assenti.

I FANS sono controindicati per il rischio di nefrotossicità.

- **Valutazione specialistica antalgica** se persistenza del dolore nonostante la terapia anti-mieloma (anti neoplastica, bifosfonato, RT, vertebroplastica, stabilizzazione) e antalgica di base. Possono essere introdotti altri farmaci oppioidi, vie di somministrazione alternative, farmaci anti-convulsivanti, farmaci anti-depressivi, cannabinoidi etc.

8) Sindrome da iperviscosità

Complicanza rara (3-6%) legata alla presenza in circolo di elevate quantità di componente monoclonale, che vede maggiormente coinvolte le IgA data la loro conformazione dimerica, e che si manifesta con la tipica triade: sanguinamenti mucosali, alterazioni visive e alterazioni neurologiche.

Terapia

- Valutare eventuale necessità di plasmferesi
- Correzione del bilancio idroelettrico
- Rapido avvio di terapia anti-mieloma.

8. Modalità di diffusione della LIDTR

Alle Direzioni aziendali, con indicazione alla diffusione interna aziendale con destinatari: tutte le UO coinvolte nel percorso di cura (Dirigenza medica e Coordinatori infermieristici).

Ai professionisti sanitari che operano in ambito ematologico da parte della segreteria della REV, attraverso la mailing list della REV. Pubblicazione sul sito della REV.

9. Monitoraggio della LIDTR: definizione degli indicatori

La Commissione Mieloma Multiplo della REV ha identificato i seguenti indicatori:

1. Percentuale di pazienti che utilizzano una tecnica di indagine diagnostica della malattia ossea di nuova generazione (TAC total body a basso dosaggio, RMN rachide e bacino o whole body, PET/TAC), rispetto ai pazienti che eseguono il solo Rx scheletro standard.
2. Percentuale di pazienti che eseguono un'indagine FISH su midollo prima di iniziare terapia di prima linea.
3. Percentuale di soggetti sottoposti a trattamento con autotrapianto nei pazienti di età ≤ 65 anni.

Come specificato il monitoraggio di tali indicatori avverrà utilizzando i database disponibili sia a livello regionale che delle singole istituzioni. Sarà compito del Coordinamento operare il monitoraggio degli stessi. I risultati attesi sono specificati di seguito:

- ☐ Punto 1: si attende che il $> 80\%$ dei pazienti esegua una valutazione radiologica del quadro osseo con metodiche di seconda generazione
- ☐ Punto 2: si attende che almeno il 50% dei pazienti debbano eseguire indagine FISH su midollo prima di iniziare terapia di prima linea.
- ☐ Punto 3: si attende che $>90\%$ dei pazienti di età ≤ 65 anni ricevano autotrapianto. Sono esclusi da questo tipo di valutazione i pazienti arruolati in studi clinici che prevedano trattamenti non trapiantologici.

Dai dati disponibili pubblicati sul BUR Regione Veneto si possono ricavare i seguenti dati:

Stima dei pazienti (incidenza annua) con mieloma multiplo non precedentemente trattato e non eleggibili a trapianto. In particolare:

- ☐ Incidenza pazienti con nuova diagnosi di mieloma multiplo in Italia, (n/100.000): 8/100.000
- ☐ Pazienti con nuova diagnosi di mieloma multiplo in Veneto (Raccomandazione n. 16/2019): 416
- ☐ Frequenza pazienti con mieloma multiplo e non candidabili a trapianto: 237 (60%).

10. Verifiche, revisioni, raccolta dati

Sarà compito dei Poli Ematologici Regionali pianificare gli audit clinici per la verifica della effettiva applicazione della LIDTR e l'analisi degli scostamenti tra quanto previsto dalla LIDTR e quanto effettivamente attuato nell'organizzazione (almeno un audit/anno).

Frequenza prevista per la revisione/aggiornamento della LIDTR: annuale.

Contatti utili

Prof. Renato Zambello
Dipartimento di Medicina- Ematologia
Azienda Ospedale Università di Padova
Via Giustiniani, 2
35128 Padova

Mail: r.zambello@unipd.it

Tel: 049 8218651

11. Bibliografia

1. Rajkumar, S. V. *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* **15**, e538-548 (2014).
2. Kyle, R. A. *et al.* Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clinic Proceedings* **78**, 21–33 (2003).
3. LINEE GUIDA Mieloma. *AIOM* <https://www.aiom.it/mieloma-2017/> (2018).
4. Côté, J. *et al.* Real-world results of autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a report from the Canadian Myeloma Research Group database. *Blood Cancer J* **13**, 137 (2023).
5. Dimopoulos, M. A. *et al.* EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* (2025) doi:10.1038/s41571-025-01041-x.
6. Caers, J. *et al.* European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica* **103**, 1772–1784 (2018).
7. Gay, F. *et al.* From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica* **103**, 197–211 (2018).
8. Dimopoulos, M. A. *et al.* Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* **32**, 309–322 (2021).
9. Avet-Loiseau, H. *et al.* International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* JCO2401893 (2025) doi:10.1200/JCO-24-01893.
10. Kostopoulos, I. V. *et al.* Circulating Plasma Cells in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Prognostic and More. *J Clin Oncol* **41**, 708–710 (2023).
11. Usmani, S. Z. *et al.* Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica* **97**, 1761–1767 (2012).
12. Palumbo, A. *et al.* Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a report from IMWG. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **33**, 2863 (2015).
13. D'Agostino, M. *et al.* Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *JCO* **40**, 3406–3418 (2022).
14. Sonneveld, P. *et al.* Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* **127**, 2955–2962 (2016).
15. Moreau, P. *et al.* Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and followed by daratumumab maintenance or observation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up of the CASSIOPEIA randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology* **25**, 1003–1014 (2024).
16. Sonneveld, P. *et al.* Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* **390**, 301–313 (2024).
17. Voorhees, P. M. *et al.* Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood* **136**, 936–945 (2020).
18. Attal, M. *et al.* Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med* **376**, 1311–1320 (2017).

19. Cavo, M. *et al.* Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol* **7**, e456–e468 (2020).
20. Stadtmauer, E. A. *et al.* Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol* **37**, 589–597 (2019).
21. Badros, A. *et al.* Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* **114**, 822–829 (2001).
22. Lee, C.-K. *et al.* Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant. *Bone Marrow Transplant* **33**, 823–828 (2004).
23. Dimopoulos, M. A. *et al.* International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol* **34**, 1544–1557 (2016).
24. Parikh, G. C. *et al.* Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* **15**, 812–816 (2009).
25. Garderet, L. *et al.* Upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed elderly multiple myeloma patients: a prospective multicenter study. *Haematologica* **101**, 1390–1397 (2016).
26. Auner, H. W. *et al.* Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years. *Bone Marrow Transplant* **50**, 209–215 (2015).
27. Pawlyn, C. *et al.* Autologous stem cell transplantation is safe and effective for fit, older myeloma patients: exploratory results from the Myeloma XI trial. *Haematologica* **107**, 231–242 (2022).
28. Attal, M. *et al.* Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **366**, 1782–1791 (2012).
29. McCarthy, P. L. *et al.* Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **366**, 1770–1781 (2012).
30. Palumbo, A. *et al.* Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* **371**, 895–905 (2014).
31. McCarthy, P. L. *et al.* Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* **35**, 3279–3289 (2017).
32. Gay, F. *et al.* Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* **22**, 1705–1720 (2021).
33. Mateos, M.-V. *et al.* Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* **395**, 132–141 (2020).
34. Durie, B. G. M. *et al.* Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* **389**, 519–527 (2017).
35. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report | Blood | American Society of Hematology.

<https://ashpublications.org/blood/article/125/13/2068/33964/Geriatric-assessment-predicts-survival-and>.

36. Engelhardt, M. *et al.* A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica* **102**, 910–921 (2017).
37. Facon, T. *et al.* A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial. *Leukemia* **34**, 224–233 (2020).
38. Engelhardt, M. *et al.* Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica* **101**, 1110–1119 (2016).
39. Facon, T. *et al.* Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **391**, 1597–1609 (2024).
40. Leleu, X. *et al.* Isatuximab, lenalidomide, dexamethasone and bortezomib in transplant-ineligible multiple myeloma: the randomized phase 3 BENEFIT trial. *Nat Med* **30**, 2235–2241 (2024).
41. Usmani, S. Z. *et al.* Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med* 1–8 (2025) doi:10.1038/s41591-024-03485-7.
42. Kumar, S. *et al.* International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* **17**, e328–e346 (2016).
43. Rawstron, A. C. *et al.* Minimal residual disease in myeloma by flow cytometry: independent prediction of survival benefit per log reduction. *Blood* **125**, 1932–1935 (2015).
44. Munshi, N. C. *et al.* Minimal residual disease predicts superior survival in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol* **3**, 28–35 (2017).
45. Laubach, J. *et al.* Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* **30**, 1005–1017 (2016).
46. Sonneveld, P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2017**, 508–517 (2017).
47. Goldman-Mazur, S. *et al.* Outcomes after biochemical or clinical progression in patients with multiple myeloma. *Blood Adv* **7**, 909–917 (2022).
48. Dimopoulos, M. A. *et al.* Overall Survival With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (POLLUX): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *JCO* **41**, 1590–1599 (2023).
49. Final ASPIRE Results Confirm Survival Benefit With Carfilzomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Myeloma. (2021).
50. Dimopoulos, M. A. *et al.* Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J* **10**, 91 (2020).
51. Richardson, P. G. *et al.* Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* **39**, 2430–2442 (2021).
52. Moreau, P. *et al.* Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **374**, 1621–1634 (2016).

53. Minarik, J. *et al.* Comparison of Lenalidomide Based Triplets (IRD, KRd and DRd) in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma in Routine Practice. *Blood* **142**, 4733 (2023).
54. Moreau, P. *et al.* Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology* **22**, e105–e118 (2021).
55. Martin, T. *et al.* Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study. *Blood Cancer J.* **13**, 1–9 (2023).
56. Dimopoulos, M. A. *et al.* Subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (APOLLO): extended follow up of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* **10**, e813–e824 (2023).
57. Dimopoulos, M. A. *et al.* Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* **17**, 27–38 (2016).
58. Sonneveld, P. *et al.* Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol* **41**, 1600–1609 (2023).
59. Richardson, P. G. *et al.* 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* **20**, 781–794 (2019).
60. Richardson, P. *et al.* Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Final Survival and Subgroup Analyses From the OPTIMISMM Trial. *European Journal of Haematology* **n/a**.
61. Richard, S. *et al.* Selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by cytogenetic risk. *Am J Hematol* **96**, 1120–1130 (2021).
62. Hungria, V. *et al.* Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **391**, 393–407 (2024).
63. Dimopoulos, M. A. *et al.* Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and Dexamethasone in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **391**, 408–421 (2024).
64. San-Miguel, J. *et al.* Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **389**, 335–347 (2023).
65. Scopus - Document details - The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. [https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84991648485&origin=inward&doi=10.1016/S2352-3026\(16\)30049-7](https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84991648485&origin=inward&doi=10.1016/S2352-3026(16)30049-7).
66. Baertsch, M.-A. *et al.* Salvage autologous transplant in relapsed multiple myeloma: long-term follow-up of the phase 3 GMMG ReLapsE trial. *Blood* **145**, 1780–1787 (2025).
67. Dimopoulos, M. A. *et al.* Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Overall Survival Analysis From the Randomized Phase II ELOQUENT-3 Trial. *J Clin Oncol* **41**, 568–578 (2023).
68. Mateos, M.-V. *et al.* LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* **36**, 1371–1376 (2022).

69. Costa, L. J. *et al.* International myeloma working group immunotherapy committee recommendation on sequencing immunotherapy for treatment of multiple myeloma. *Leukemia* **39**, 543–554 (2025).
70. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma | New England Journal of Medicine. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2213614>.
71. Touzeau, C. *et al.* Efficacy and safety of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma after BCMA-targeting therapies. *Blood* **144**, 2375–2388 (2024).
72. van de Donk, N. W. C. J. *et al.* Long-term follow-up from MajesTEC-1 of teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *JCO* **41**, 8011–8011 (2023).
73. Schinke, C. D. *et al.* Pivotal phase 2 MonumentAL-1 results of talquetamab (tal), a GPRC5DxCD3 bispecific antibody (BsAb), for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *JCO* **41**, 8036–8036 (2023).
74. Lesokhin, A. M. *et al.* Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* **29**, 2259–2267 (2023).
75. Mailankody, S. *et al.* GPRC5D-Targeted CAR T Cells for Myeloma. *N Engl J Med* **387**, 1196–1206 (2022).
76. Schjesvold, F. H. *et al.* Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. *The Lancet Haematology* **9**, e98–e110 (2022).
77. Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma | New England Journal of Medicine. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1903455>.
78. Schmidt, W. M. *et al.* Long-term outcomes of allogeneic stem cell transplant in multiple myeloma. *Blood Cancer J* **13**, 126 (2023).
79. Krishnan, A. *et al.* Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol* **12**, 1195–1203 (2011).
80. Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* **99**, 1802–1824 (2024).
81. Barlogie, B. *et al.* Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *Br J Haematol* **138**, 176–185 (2007).
82. Goldschmidt, H. *et al.* Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia* **32**, 383–390 (2018).
83. Ghandili, S. *et al.* VTd-PACE and VTd-PACE-like regimens are effective salvage therapies in difficult-to-treat relapsed/refractory multiple myeloma: a single-center experience. *Ann Hematol* **102**, 117–124 (2023).
84. Ahmed, A. *et al.* Outcomes of Salvage VDT-PACE-like Regimens in Relapsed-Refractory Multiple Myeloma: 10-Year Experience of a Large Academic Institution. *Blood* **142**, 4724 (2023).
85. Raje, N. S. *et al.* Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *The Lancet Haematology* **9**, e143–e161 (2022).
86. Augustson, B. M. *et al.* Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* **23**, 9219–9226 (2005).
87. Terpos, E. *et al.* International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* **31**, 2347–2357 (2013).

88. Terpos, E., Berenson, J., Cook, R. J., Lipton, A. & Coleman, R. E. Prognostic variables for survival and skeletal complications in patients with multiple myeloma osteolytic bone disease. *Leukemia* **24**, 1043–1049 (2010).
89. Bladé, J. *et al.* Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* **158**, 1889–1893 (1998).
90. Eleutherakis-Papaïakovou, V. *et al.* Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* **48**, 337–341 (2007).
91. Ying, W.-Z. *et al.* Immunoglobulin light chains generate proinflammatory and profibrotic kidney injury. *J Clin Invest* **129**, 2792–2806 (2019).
92. Dimopoulos, M. A., Kastritis, E., Rosinol, L., Bladé, J. & Ludwig, H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* **22**, 1485–1493 (2008).
93. Leung, N. & Rajkumar, S. V. Multiple myeloma with acute light chain cast nephropathy. *Blood Cancer J.* **13**, 1–7 (2023).
94. Oyajobi, B. O. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther* **9**, S4 (2007).
95. IMWG Guidelines for the Prevention of Thalidomide and Lenalidomide-Associated Thrombosis in Myeloma. *International Myeloma Foundation* <https://www.myeloma.org/resource-library/imwg-guidelines-prevention-thalidomide-lenalidomide-associated-thrombosis-myeloma>.