



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

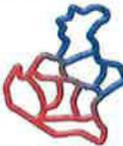
Allegato A al Decreto n. **0006** del **- 8 APR. 2021**

pag. 1/79



**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)
PER I PAZIENTI AFFETTI DA MIELOMA MULTIPLO**

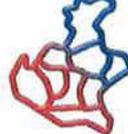


 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Servizio per l'Analisi ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

CONTENUTI

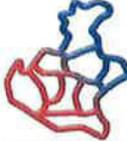
1. Glossario	Pag. 4
2. Gruppo di lavoro	Pag. 5
3. Scopo e Destinatari	Pag. 5
4. Razionale	Pag. 6
5. Classificazione del Mieloma Multiplo	Pag. 8
6. Stadiazione del Mieloma Multiplo	Pag. 9
7. Riferimenti	Pag. 10
8. Diagramma di flusso del PDTA	
Flowchart dell'approccio al paziente con mieloma multiplo	Pag. 10
Flowchart della diagnosi	Pag. 11
Flow chart della terapia di prima linea	Pag. 12
Flowchart della terapia alla ricaduta	Pag. 12
Tabella Criteri di risposta alla terapia	Pag. 13
9. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso	Pag. 13
9.1 Accesso del paziente e valutazione iniziale	Pag. 14
9.2 Informazione del paziente	Pag. 14
9.3 Valutazione diagnostica	Pag. 15
9.4 Inquadramento prognostico	Pag. 19
9.5 Definizione di piano terapeutico	Pag. 22
10. Criteri per il trattamento	Pag. 22
10.1 Terapia di Prima Linea del Mieloma Multiplo in Pazienti Candidabili al Trapianto Autologo	Pag. 23
a. Terapia di induzione	Pag. 24
b. Terapia di mobilizzazione di cellule staminali emopoietiche autologhe CD34+	Pag. 25
c. Trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (ASCT)	Pag. 26
d. Considerazioni particolari (paziente con Insufficienza renale e paziente anziano)	Pag. 27
e. Terapia di consolidamento	Pag. 29
f. Terapia di mantenimento	Pag. 29
10.2 Terapia di Prima Linea del Mieloma Multiplo in Pazienti non Candidabili al Trapianto Autologo	Pag. 30
a. Terapia continuativa nel paziente non candidato a terapia trapiantologica	Pag. 32
b. Valutazione Geriatrica	Pag. 34
c. Come selezionare e scegliere la terapia	Pag. 36
10.3 Terapia del Mieloma recidivato	
a. Definizioni di MM recidivato/refrattario e tipi di ricaduta	Pag. 39
b. Considerazioni sulla scelta terapeutica	Pag. 40
c. Obiettivo della terapia	Pag. 40
d. Scelta della terapia alla prima ricaduta	Pag. 40



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	 RETE Ematologica VENETA Servizio per Coordinata ASSISTENZA TERAPIA PERONE RICERCA
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1. <i>Recidiva dopo inibitori del proteasoma</i>	Pag.41
2. <i>Recidiva dopo inibitori dopo Immunomodulanti</i>	Pag.41
3. <i>ASCT alla ricaduta di malattia</i>	Pag.42
4. <i>Ruolo del trapianto allogenico nel paziente con Mieloma Multiplo</i>	Pag.43
e. <i>Malattia Recidivata/Refrattaria dopo terapia con inibitori del proteasoma Immunomodulanti (Lenalidomide/Bortezomib)</i>	Pag.46
10.4 <i>Farmaci e combinazioni attualmente disponibili in pazienti con Mieloma R/R</i>	Pag.46
10.5 <i>Meccanismo di azione dei Nuovi Farmaci</i>	Pag.52
11. Complicanze nel mieloma multiplo	Pag.55
a. <i>Anemia</i>	Pag.55
b. <i>Prevenzione/Trattamento delle Infezioni</i>	Pag.56
c. <i>Lesioni Ossee</i>	Pag.56
d. <i>Neuropatia Periferica</i>	Pag.57
e. <i>Dolore</i>	Pag.58
f. <i>Ipercalcemia (urgenza medica)</i>	Pag.59
g. <i>Insufficienza Renale</i>	Pag.60
h. <i>Trombosi Venosa</i>	Pag.61
i. <i>Altre Condizioni</i>	Pag.62
12. Principali Tossicità di Grado ≥ 3 dei Nuovi Farmaci e riduzioni di dose	Pag.63
13. Procedure Infermieristiche nella Gestione del Paziente con Mieloma Multiplo	Pag.64
14. Follow up	Pag.66
15. Modalità di diffusione	Pag.66
16. Monitoraggio del PDTA: definizione degli indicatori	Pag.67
17. Verifiche, revisioni, raccolta dati, contatti	Pag.67
18. Bibliografia	Pag.68

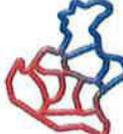


 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	 Rete Ematologica Veneta Servizio per l'Ematologia ASSISLENZA FORMAZIONE RICERCA
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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 Alkeran Bortezomib Deltacortene
- EBMT: European Bone Marrow Transplantation
- EloRD: Elotuzumab Lenalidomide Desametasone
- HDT: Terapia ad alte dosi
- IADL: Attività strumentali di vita comune
- IMiDs: Immunomodulanti
- IMWG: International Myeloma Working Group
- IxaRD: Ixazomib Lenalidomide Desametasone
- KD: Carfilzomib Desametasone
- KRD: Carfilzomib Lenalidomide Desametasone
- MM: Mieloma Multiplo
- MPR: Alkeran Prednisone Lenalidomide
- MRI-DWI: Risonanza magnetica in diffusione
- MPT: Alkeran Prednisone Talidomide
- PAD: Bortezomib, Adriamicina liposomiale, Desametasone
- PD: Malattia in progressione
- PomDex: Pomalidomide Desametasone
- R-ISS: International Staging System (revised)
- RC: Risposta completa
- RD: Lenalidomide Desametasone
- RP: Risposta parziale
- SC: Sottocute
- sCR: Risposta completa stringente
- 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 Alkeran Deltacortene
- VTD: Bortezomib Talidomide Desametasone



 REGIONE del VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Servizio per l'attività ASSISTENZIALE FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

2. Gruppo di lavoro

Partecipante	Struttura	Posizione	Contatto e-mail
Renato Zambello	AO Padova	Dirigente Medico Coordinatore	r.zambello@unipd.it
Gregorio Barilà	AO Padova	Dirigente Medico	gregorio.barila@gmail.com
Ercole de Biasi	AULSS 6	Dirigente Medico	ercole.debiasi@aulss6.veneto.it
Monica Facco	AO Padova	Dirigente Biologo	monica.facco@unipd.it
Laura Bonaldi	IOV	Dirigente Medico	laura.bonaldi@iov.veneto.it
Anna Furlan	AULSS 2	Dirigente Medico	anna.furlan@aulss2.veneto.it
Carmelo Lacognata	AO Padova	Dirigente Medico	clacognata@alice.it
Albana Lico	AULSS 8	Dirigente Medico	albanalico@yahoo.it
Vittorio Meneghini	AO Verona	Dirigente Medico	vittorio.meneghini@univr.it
Anna Pascarella	AULSS 3	Dirigente Medico	anna.pascarella@aulss3.veneto.it
Francesca Scognamiglio	AULSS 8	Dirigente Medico	francesca.scoqnamiglio@aulss8.veneto.it
Debora Riccoboni	AO Padova	Coordinatore Infermieristico	debora.riccoboni@aopd.veneto.it
Francesca Temporin	AO Padova	Farmacista	francesca.temporin@aopd.veneto.it

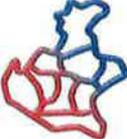
3. Scopo e destinatari del PDTA

Con il termine di neoplasia plasmacellulare si intendono le seguenti presentazioni cliniche:

- a mieloma multiplo (MM) secernente componente monoclonale (Ig completa o catene leggere), che rappresenta di gran lunga la forma più frequente
- b mieloma multiplo non secernente
- c plasmocitoma solitario.

Tali patologie rientrano nel codice di esenzione 048.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>Servizio per Ematologia ASSISTENZA COORDINATA MULTICENTRICA</small>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Il presente PDTA 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.

Occorre specificare come la definizione di mieloma attivo, che richiede cioè terapia specifica, sia stata recentemente aggiornata, introducendo il concetto di rischio di evoluzione in MM sintomatico secondo i classici criteri di danno d'organo (anemia, insufficienza renale, ipercalcemia e lesioni ossee litiche, riconosciute con l'acronimo CRAB) dell'80% a 2 anni¹. In relazione a questo aspetto un gruppo internazionale di esperti ha raccomandato di considerare i pazienti con presenza di plasmocitosi midollare $\geq 60\%$, aumento del rapporto delle catene leggere libere ≥ 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 malattia sintomatica e quindi candidabili a terapia specifica¹.

Sebbene il livello di evidenza di questi ultimi parametri sia attualmente basso, 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 del seguente PDTA.

4. Razionale

Le neoplasie plasmacellulari originano dalla linea B cellulare e sono caratterizzate dall'espansione clonale di plasmacellule geneticamente alterate con conseguente accumulo a livello midollare. Nella forma più frequente (Mieloma Multiplo) si riscontra, nel 95% dei casi, la presenza di una componente monoclonale (CM) sierica (evidenziabile all'elettroforesi) o urinaria (evidenziabile alla elettroforesi o immunofissazione). A questa si associano altre alterazioni ematochimiche quali: anemia, aumento della creatinina, aumento della β_2 -microglobulina, riduzione del livello sierico dell'albumina e proteinuria. Le manifestazioni cliniche del MM sono: dolori ossei per la presenza di lesioni litiche ossee o di masse neoplastiche e diatesi infettiva riferibile all'immunodeficienza associata alla malattia.

Il MM rappresenta circa l'1-2% di tutte le neoplasie e circa il 10% di quelle ematologiche; è una neoplasia caratteristica 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. Nella maggior parte dei pazienti la malattia nella sua forma sintomatica (MM attivo o sintomatico) è preceduta da una fase di "gammopatia monoclonale di incerto significato" (MGUS) e da una fase di "mieloma multiplo indolente" o smouldering (SMM), entrambe fasi asintomatiche e pertanto spesso non clinicamente evidenziate.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RUE Ematologica VENETA <small>Venezia per Cambiarla ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

La patogenesi del MM è multifattoriale: rilevante è l'instabilità cromosomica che porta ad alterazioni genetiche presenti nella totalità dei pazienti. 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.

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 della massa tumorale (β_2 microglobulina) e la presenza di alterazioni citogenetiche e molecolari testimoni dell'aggressività del clone neoplastico.

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, non superiore a 3 anni prima dell'avvento dei nuovi farmaci attualmente di circa 10 anni. Tra i nuovi farmaci si annoverano:

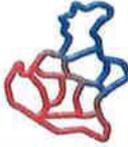
gli IMiDs (talidomide e i suoi analoghi di seconda e terza generazione, la lenalidomide e la pomalidomide) che agiscono sul clone plasmacellulare tramite vari meccanismi d'azione, tra cui la citotossicità diretta, l'effetto anti-angiogenetico e l'immunità anti-tumorale;

gli inibitori del proteasoma come il bortezomib, il carfilzomib e l'ixazomib, che interrompono la degradazione delle proteine e risultano specificamente citotossici per le plasmacelle neoplastiche;

gli anticorpi monoclonali diretti verso antigeni di superficie come elotuzumab (anti-CS1) o daratumumab (anti-CD38).

Per convenzione, i pazienti al di sotto dei 65 anni vengono definiti "giovani" e pertanto candidabili al trapianto di cellule staminali autologhe. I pazienti con età superiore ai 70 anni vengono invece definiti anziani e pertanto non candidabili ad una terapia più intensiva ad alte dosi e trapianto autologo. Per i pazienti con età compresa tra i 65 e 70 anni la terapia ad alte dosi viene considerata caso per caso in considerazione di molti fattori. Infatti, non sempre l'età cronologica e l'età biologica coincidono nello stesso paziente; pertanto la scelta della strategia terapeutica deve essere basata su un'accurata valutazione delle comorbidità del paziente e del suo status psico-fisico. A questo proposito risulta di grande utilità lo "score" di fragilità pubblicato nel 2015, che permette di suddividere i pazienti in gruppi caratterizzati da prognosi differente e che richiedono approcci terapeutici specifici² (vedi di seguito).



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA Società per l'attività ASSISTENZIALE FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

5. Classificazione del Mieloma Multiplo

MM indolente o smouldering (tutti i criteri devono essere soddisfatti)

- 1) Componente sierica monoclonale (IgG o IgA) ≥ 30 g/L e/o la presenza di plasmocitosi midollare $\geq 10\%$
- 2) Assenza di danni d'organo quali: lesioni litiche, anemia, ipercalcemia, alterazioni della funzione renale, attribuibili alla proliferazione delle cellule neoplastiche.
- 3) Assenza di parametri biologici indicativi di malattia attiva:
 - a. Infiltrato plasmacellulare midollare $\geq 60\%$
 - b. Rapporto delle catene libere sieriche coinvolte/non coinvolte >100
 - c. Più di una lesione focale valutata in RMN

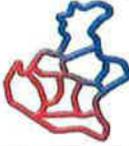
MM attivo (devono essere soddisfatti i criteri 1+2 e uno ai punti 3 o 4)

- 1) Presenza di plasmacellule clonali $\geq 10\%$ nell'esame midollare (aspirato o biopsia)^a.
- 2) Presenza di componente monoclonale nel siero e/o nelle urine di qualunque entità (eccezione per la forma non secretoria).
- 3) Presenza di danno d'organo attribuibile alla proliferazione delle plasmacellule clonali, in particolare: ipercalcemia (calcio sierico >11.5 mg/dl), incremento della creatinina (creatinina >2 mg/dl o clearance della creatinina (Cl-creat) <40 mL/min)^b; anemia normocitica (emoglobina <10 g/dl o perdita di 2 g/dl del valore basale in due controlli successivi ripetuti a breve), presenza di malattia ossea: lesioni litiche o fratture patologiche allo scheletro sistemico^c (secondo i criteri C.R.A.B.).
- 4) Presenza di almeno uno dei seguenti fattori:
 - i. Infiltrato plasmacellulare midollare $\geq 60\%$
 - ii. Rapporto delle catene libere sieriche coinvolte/non coinvolte >100 ^d
 - iii. Più di una lesione focale valutata in RMN^e

Legenda

- a. La clonalità deve essere definita mostrando la restrizione clonale k/λ con la citometria a flusso, con biopsia ossea; in caso di discrepanza fra il mieloaspirato e la biopsia ossea deve essere considerato il valore più alto.
- b. Misurata o stimata con formule validate.
- c. Se l'infiltrato midollare di plasmacellule clonali è $<10\%$, è richiesta la presenza di multiple lesioni ossee per distinguere il mieloma dal plasmocitoma solitario con minimo interessamento midollare.
- d. 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.
- e. Ogni lesione focale deve essere di almeno 5 mm di dimensione.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE Ematologica VENETA Servizio per la Diagnostica ASSISTENZIALE FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Plasmocitoma Solitario: (tutti i criteri devono essere soddisfatti)

- 1) Biopsia della lesione ossea isolata o del tessuto neoplastico con evidenza di proliferazione clonale di plasmacellule.
- 2) Normale quota di plasmacellule nel midollo osseo senza evidenza di proliferazione clonale.
- 3) Assenza di altre lesioni ossee alla radiografia dello scheletro o TAC dello scheletro, alla RMN del rachide e del bacino ed alla PET/TAC.
- 4) Assenza di danno d'organo quale ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e lesioni litiche attribuibili al disordine proliferativo.

6. Stadiazione del Mieloma Multiplo

Attualmente sono utilizzati tre sistemi di stadiazione:

Durie e Salmon³

- Stadio I: Hb >10 g/dl CM: IgG <5 g/dl; IgA <3g/dl; catene kappa o lambda <4 g/24h, calcemia <10 mg/dl; lesioni ossee 1 o osteopenia
- Stadio II: intermedio tra stadio I e III
- Stadio III: Hb <8 g/dl CM: IgG >7 g/dl; IgA >5g/dl; catene kappa o lambda >12 g/24h, calcemia >12 mg/dl; lesioni ossee >3

Due categorie A: creatinina nella norma; B: aumento della creatinina

International Staging System (ISS)⁴

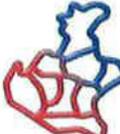
- stadio I: β_2 -microglobulina <3.5 mg/L albumina sierica >3.5 g/dl
- stadio II: no stadio I o III
- stadio III: β_2 -microglobulina >5.5 mg/L

Revised International Staging System (R-ISS)²

- stadio I: ISS stadio I + assenza di 17p- e/o t(4;14) e/o t(14;16) + LDH normale
- stadio II: non R-ISS I o III
- stadio III: ISS stadio III + 17p- e/o t(4;14) e/o t(14;16) oppure LDH elevato

L'Indicazione data da questa commissione è di utilizzare ISS in tutti i pazienti, e l'R-ISS nei pazienti giovani candidati a terapia ad alte dosi.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Spese per Consulenza Assistenza Formazione Ricerca
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

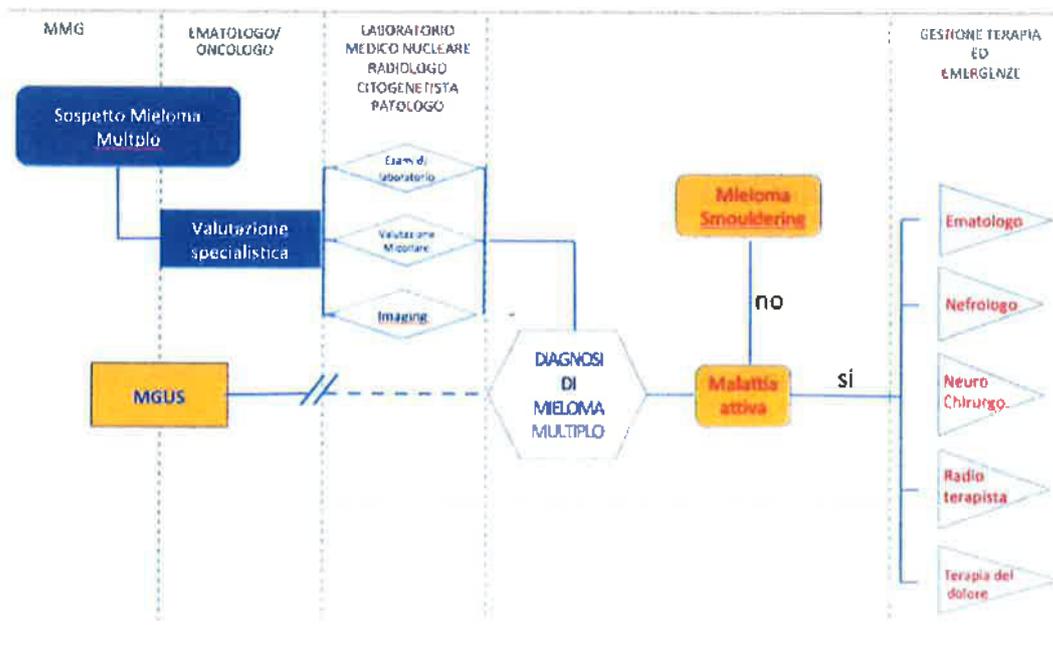
7. Riferimenti

Linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) del 3.2019, Raccomandazioni dell'IMWG¹, raccomandazioni dell'European Myeloma Network^{5,6}, della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO)⁷, 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).

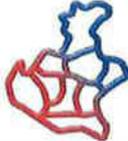
8. Diagramma di flusso del PDTA

Di seguito viene schematizzato il diagramma di flusso del paziente con mieloma, sia alla prima diagnosi che alla recidiva. Nel diagramma di flusso entra anche il Mieloma Smouldering (SMM), che rappresenta una entità intermedia tra la gammopatia monoclonale di incerto significato ed il mieloma attivo. Nelle ultime 4 decadi lo SMM è stato intensamente oggetto di studio ed è stato meglio definito e delineato, e ciò ha permesso di identificare dei sottogruppi di pazienti ad alto rischio per i quali sono in corso di valutazione trials clinici che prevedono strategie di precoce intervento (grazie anche alla disponibilità di nuovi farmaci) per arrestare l'evoluzione in mieloma attivo con conseguente danno d'organo⁸. Poiché al momento non vi sono linee guida che suggeriscono di trattare lo SMM, neppure nel caso di alto rischio di evoluzione⁹, questo viene solo citato nell'ambito del presente PDTA.

Figura 1. Flow chart dell'approccio al paziente con sospetto Mieloma Multiplo

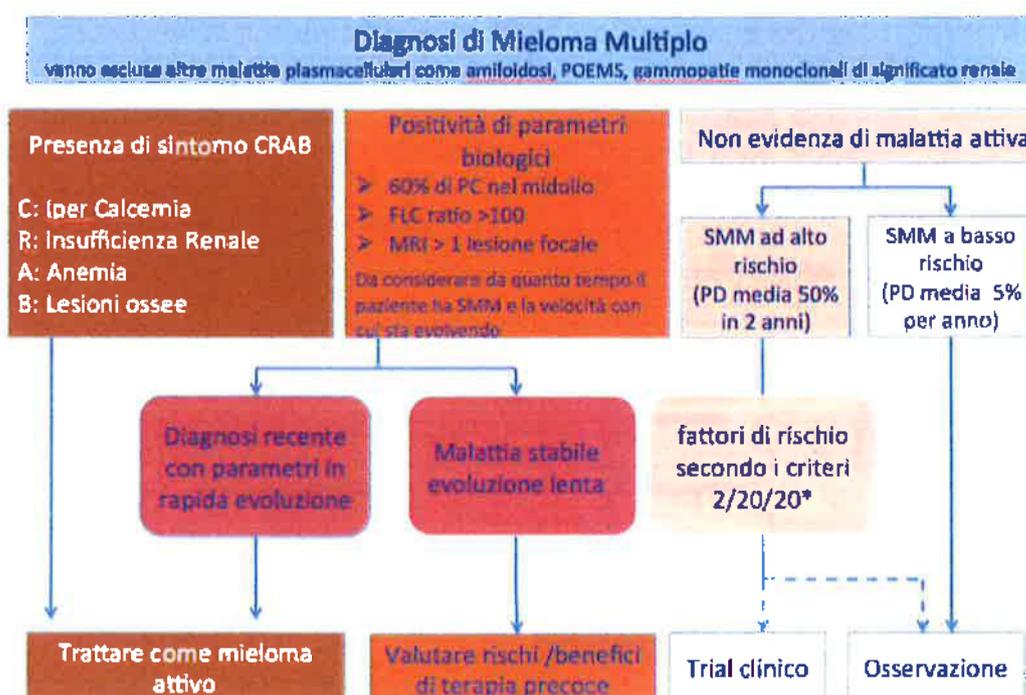




 REGIONE del VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	 Rete Ematologica Venezia Servizio per l'Indirizzo ASSIMILAZIONE FORMAZIONE RICERCA
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

La problematica del work up e della gestione delle gammopatie monoclonale di incerto significato (MGUS) esula dallo specifico di questo PDTA e sarà affrontata a parte. Infatti, benchè nella stragrande maggioranza dei casi si tratti di una condizione indolente che non richiede particolari controlli, nell'ambito della MGUS vanno considerate in diagnostica differenziale tutta una serie di condizioni che possono richiedere invece una terapia specifica, quali amiloidosi AL, la POEMS (acronimo per Polineuropatia, interessamento Osseo, Endocrinopatie, componente Monoclonale e interessamento cutaneo) o le gammopatie monoclonali di significato renale o cutaneo. La problematica riferibile alla gestione di queste condizioni verrà affrontata a parte in un PDTA dedicato alle discrasie plasmacellulari.

Fig. 2. Flow chart della gestione del paziente con diagnosi di Mieloma Multiplo *



*Vedi ref. n. 9



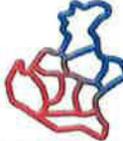
 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Spese con contributo ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Figura 3. Flow chart della terapia di prima linea del paziente con mieloma attivo.

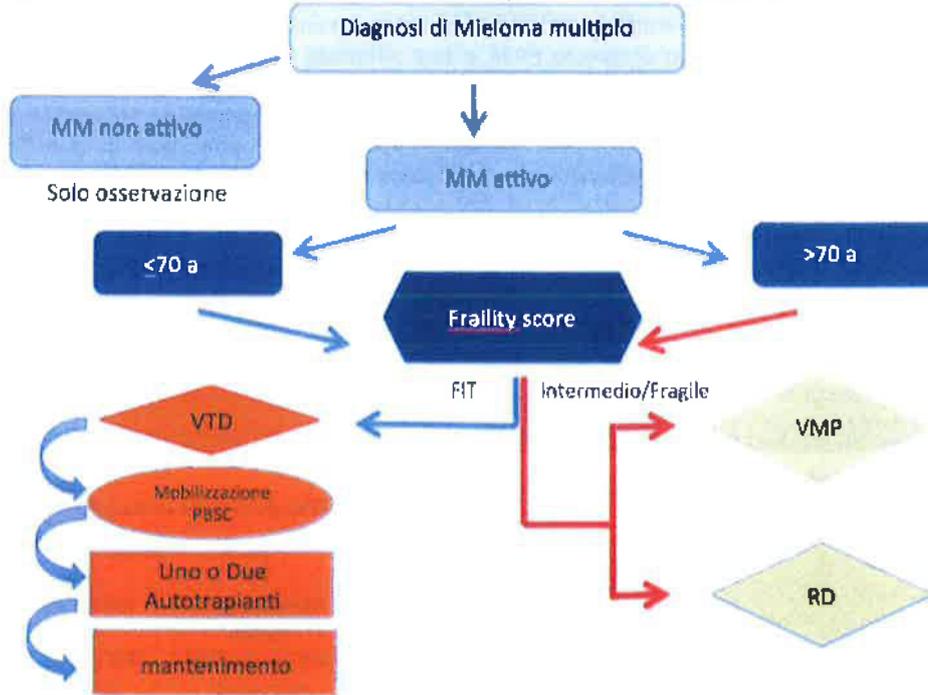
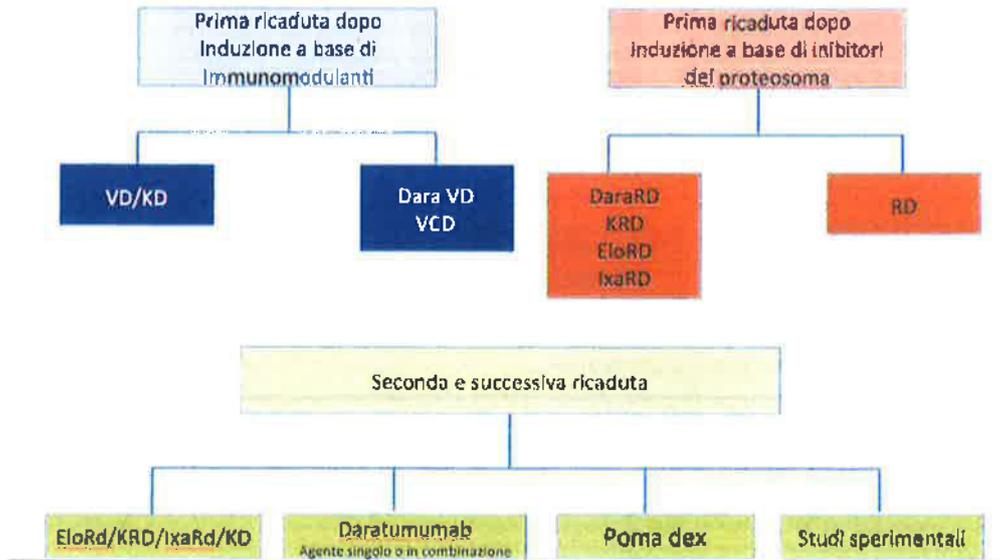


Figura 4. Flow chart della terapia del mieloma ricaduto/refrattario





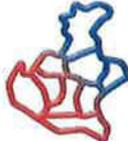
 REGIONE del VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica VENETA Servizio Coordinato Assistenza Ematologica
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Tabella 1. Criteri di risposta alla terapia secondo IMWG¹⁰

Risposta completa stringente (sCR)	Risposta Completa (CR)	Risposta completa molto buona (VGPR)	Risposta Parziale (PR)
<p>CR più</p> <p>Normale rapporto di Catene Leggere Libere</p> <p>Assenza di Plasmacellule clonali nel midollo Osseo con tecniche di immunistochemica e Immunofluorescenza</p>	<p>Immunofissazione negativa su siero e urine</p> <p>Scomparsa di plasmocitoma nei tessuti molli</p> <p>≤ 5% plasmacellule nel midollo osseo</p>	<p>Presenza di CM detettabile nel siero e nelle urine con immunofissazione ma non con elettrofores</p> <p>oppure</p> <p>>90% di riduzione della componente monoclonale nel siero e proteinuria di Bence Jones <100mg per 24h</p>	<p>≥50% riduzione della componente monoclonale sierica e ≥90% di riduzione nelle urine (o valore assoluto <200 mg/24hrs)</p>

9. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso

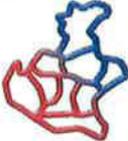
La gestione del paziente affetto da Mieloma Multiplo è essenzialmente ambulatoriale in quanto la totalità delle procedure richieste possono essere effettuate al di fuori del regime di ricovero. Tuttavia va considerata la possibilità del ricovero laddove il paziente presenti:

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

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:
 - o utilizzo di busto, o altri presidi;
 - 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.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE Ematologica VENETA <small>Struttura per l'attività ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

- 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 dibattito¹¹
- Valutazione radioterapica in caso di compressione midollare o di plasmocitomi sintomatici
- Valutazione fisiatrica 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.

9.1 Accesso del paziente

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.

La tempistica con cui dovranno essere impostati gli esami di stadiazione dipende in modo sostanziale dalla presenza di condizioni che mettano a rischio l'integrità del paziente. Di seguito sono riportate alcune delle più importanti condizioni che impongono una valutazione accelerata del paziente:

- Insufficienza renale acuta
- Presenza di sintomi neurologici (es. da compressione midollare)
- Infezione (es. polmonite)
- Frattura in atto o imminente
- Ipercalcemia non controllata

In conclusione, la gestione in elezione del paziente affetto da MM è ambulatoriale. Laddove il paziente non possa essere ragionevolmente gestito ambulatorialmente, quindi solo nei casi di particolare gravità, si potrà ricorrere al ricovero per completare nei tempi più rapidi la stadiazione e per affrontare la problematica contingente.

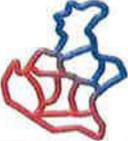
9.2 Informazione del paziente

Alla diagnosi di malattia, il paziente viene informato dal medico sulle caratteristiche del MM da cui è affetto. In particolare vengono sottolineati i seguenti aspetti:

- caratteristiche prognostiche, in accordo con i principali parametri disponibili (ISS, R-ISS)
- prevedibile necessità di effettuare, nel corso della storia clinica, eventuale autotrapianto di midollo e più linee di terapia
- 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).

Allo scopo, in ogni centro di cura verranno forniti degli opuscoli sulle caratteristiche della malattia e sulle problematiche che possono insorgere; gli opuscoli sono reperibili nel sito REV (rev.aopd.veneto.it)



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA Servizio per Coagulazione, Emofilia, Trombolisi, Emofilia, Emofilia
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

9.3 Valutazione diagnostica

ACCERTAMENTI LABORATORISTICI

Vengono distinti esami di screening nel monitoraggio della gammopatia da esami necessari per inquadramento del paziente con mieloma

Tabella 2. Esami di screening in presenza di gammopatia monoclonale

Tipo di indagine	Significato clinico	Livello di raccomandazione
Esame emocromocitometrico	<i>Valutazioni di eventuali citopenie</i>	Indispensabile
Creatinina	<i>Valutazione funzionalità renale</i>	Indispensabile
Calcemia	<i>Valutazione danno osseo</i>	Indispensabile
GOT/GPT/fosfatasi alcalina/bilirubina	<i>Valutazione funzionalità epatica</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>Valutazione massa tumorale</i>	Indispensabile
FLC ratio	<i>Valutazione massa tumorale</i>	Indispensabile
Proteinuria delle 24 h	<i>Valutazione del danno renale</i>	Indispensabile
Proteinuria di Bence Jones	<i>Valutazione del danno renale</i>	Indispensabile
PCR	<i>Stato infiammatorio</i>	Raccomandato
VES	<i>Stato infiammatorio</i>	Suggerito



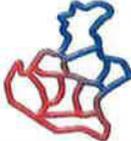
 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica VENETA Servizio per il Coordinamento ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Tabella 3. Esami di stadiazione di Mieloma Multiplo

Tipo di indagine	Significato	Livello di raccomandazione
Esame emocromocitometrico	<i>Valutazioni di eventuali citopenie</i>	Indispensabile
Creatinina	<i>Valutazione funzionalità renale</i>	Indispensabile
Clearance della creatinina	<i>Valutazione funzionalità renale</i>	Indispensabile
Azotemia	<i>Valutazione funzionalità renale</i>	Indispensabile
LDH	<i>Attività proliferativa della malattia</i>	Indispensabile
Calcemia	<i>Valutazione danno osseo</i>	Indispensabile
ALT/AST fosfatasi alcalina/ bilirubina	<i>Valutazione funzionalità epatica</i>	Raccomandato
Acido urico	<i>Prodotto di degradazione acidi nucleici</i>	Raccomandato
β 2microglobulina	<i>Massa tumorale</i>	Indispensabile
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>Valutazione massa tumorale</i>	Indispensabile
FLC ratio	<i>Valutazione massa tumorale</i>	Indispensabile
Proteinuria delle 24 h	<i>Valutazione del danno renale</i>	Indispensabile
Proteinuria di Bence Jones	<i>Valutazione del danno renale</i>	Indispensabile
Albuminuria	<i>Valutazione del danno renale</i>	Raccomandato
PCR	<i>Stato infiammatorio</i>	Raccomandato
VES	<i>Stato infiammatorio</i>	Raccomandato



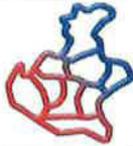
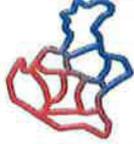
 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Società per l'attività ASSISTENZIALE FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Tabella 4. Accertamenti citologici/istologici nel sospetto di mieloma multiplo

Aspirato Midollare	<i>valuta la cellularità in toto, la percentuale di plasmacellule in rapporto con le altre serie ematopoietiche;</i>	Indispensabile
Biopsia Osteomidollare	<i>valuta la percentuale di plasmacellule CD138+, loro tipizzazione con antisieri specifici per le catene kappa/lambda;</i>	Raccomandato
Citogenetica tradizionale (cariotipo)	<i>Descrive la presenza di alterazioni cromosomiche del clone neoplastico</i>	Raccomandato Può essere eseguita se il prelievo ha >30% di plasmacellule. Da valutare caso per caso in base ad età, caratteristiche di malattia e programma terapeutico
<u>FISH</u> su cellule CD138+:	<i>Valuta le alterazioni cromosomiche utili ai fini prognostici</i>	Raccomandato Da eseguire su plasmacellule. Almeno t(4;14) e 17p-; raccomandati anche t(14;16), gain 1q21, del1p32 (European Myeloma Network Recomm 2018), desiderabile t(11;14) in caso di negatività delle altre traslocazioni. Da valutare caso per caso in base ad età, caratteristiche di malattia e programma terapeutico
<u>Citometria a flusso</u>	<i><u>Immunofenotipo su sangue midollare</u></i>	Raccomandato Da valutare caso per caso in base ad età, caratteristiche di malattia e programma terapeutico

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, Venezia, Verona, Vicenza).



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA Società per lo Sviluppo ASSOCIAZIONE FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

ACCERTAMENTI STRUMENTALI INDISPENSABILI/RACCOMANDATI

Nella diagnostica del mieloma è indispensabile avere una valutazione scheletrica,

Tabella 5. Indagini di Imaging nel mieloma.

Rx Scheletro sistemico ^a	Comprende cranio e ossa lunghe degli arti superiori ed inferiori per valutare la presenza di lesioni osteolitiche	Raccomandato, in assenza di disponibilità di TAC a basso dosaggio
TAC total body a basso dosaggio ^b	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) ^c	Sequenze T1,T2 STIR: valutazione della presenza di lesioni dei corpi vertebrali, segnale patologico del midollo spinale, eventuali 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.	Indispensabile
RMN DWI ^d	L'aggiunta della valutazione della diffusione permette una valutazione funzionale della lesione sulla base del calcolo del coefficiente apparente di diffusione (ADC)	Suggestivo
PET/TAC	Distinzione tra MM attivo (uptake di FDG) e forme asintomatiche, ovvero MGUS o SMM (negative alla PET).	Raccomandato

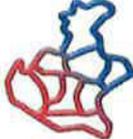
^aLa Radiografia dello scheletro è disponibile presso tutte le radiologie del Veneto

^bLa 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.

^cIn 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

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



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE Ematologica VENETA <small>Scienze Oncologiche ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

In relazione alla malattia ossea e renale, vanno presi in considerazione i seguenti punti:

1. La RMN (whole body o spinale) è raccomandata per lo staging iniziale e diventa indispensabile nella definizione di mieloma smouldering
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
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
5. Soltanto la nefropatia a catene leggere deve essere considerata come un sintomo CRAB, le altre cause dovrebbero essere accuratamente escluse; in questo caso, in assenza di mieloma conclamato, è raccomandata una biopsia renale.

9.4 Inquadramento prognostico

- Classificazione del Rischio basato sulle alterazioni genetiche

Nella valutazione della prognosi differenti modelli hanno preso in considerazione la presenza di alcune alterazioni cromosomiche che hanno un ruolo nella patogenesi della malattia o nella sua evoluzione. In particolare, le traslocazioni t(4;14)(p16;q32) e t(14;16)(q32;q23) e la delezione del locus 17p13 (del(17p)) sono considerate alterazioni ad alto rischio citogenetico secondo tutti e tre i modelli descritti in letteratura: R-ISS, IWGM ed mSMART 3.0. In aggiunta ai marcatori sopra citati, l'IWGM e la classificazione più recente della Mayo Clinic (mSMART 3.0) comprendono nell'alto rischio anche la traslocazione t(14;20)(q32;q11). Per quanto riguarda il significato del gain di 1q (+1q) si sottolinea che questo marcatore non è stato considerato nel modello che ha portato alla definizione del R-ISS, che l'interpretazione da parte dell'IWGM non è chiara, in quanto lo considera a rischio sfavorevole quando associato alla delezione del locus 1p32, e che solo nell'ultima revisione 3.0 dello mSMART vien classificato come alterazione ad alto rischio. Per quanto riguarda le alterazioni associate ad un rischio standard, si osserva piena concordanza fra IWGM 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 (tabella 6).



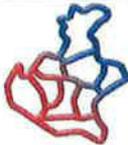
 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Servizio Coordinato Assistenza Formazione Ricerca
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Tabella 6. Classificazione del rischio citogenetico nel paziente con Mieloma Multiplo

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
IMWG*	t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) t(14;20)(q32;q11)	Tutte le altre alterazioni incluse t(11;14)(q13;q32) e t(6;14)(p21;q32)
	del(17p)	
	Cariotipo non-iperdiploide	
mSMART 3.0 #	t(4;14)(p16;q32) t(14;16)(q32;q23) t(14;20)(q32;q11) del(17p) gain 1q21 mutazioni di TP53 GEP: High risk signature ^o	Tutte le altre alterazioni incluse le: Trisomie t(11;14)(q13;q32) t(6;14)(p21;q32)

* IMWG specifica inoltre che il Gain 1q associato a del1p32 conferisce una prognosi sfavorevole, inoltre introduce il concetto di Ultra-high risk (HR) definito come ≥ 3 alterazioni cromosomiche senza specificare a quali alterazioni si riferisce.

mSMART 3.0 (www.msmaart.org) definisce il 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.

Come si evince dalla Tabella 6 il modello di prognosi mSMART comprende oltre alle alterazioni citogenetiche anche le mutazioni di TP53 e il profilo definito high risk basato sull'espressione genica. Dal punto di vista pratico, nonostante l'alto rischio in questo momento non abbia delle ricadute terapeutiche, è fondamentale esplicitare secondo quale modello viene definito il rischio citogenetico.

Pazienti con standard risk presentano una mediana di sopravvivenza pari a 6-7 anni, al contrario pazienti con alto rischio hanno una mediana di sopravvivenza di 2-3 anni

- Fattori prognostici correlati a stadiazione ISS

Pazienti con ISS I: mediana di sopravvivenza di 62 mesi
 Pazienti con ISS II: mediana di sopravvivenza di 44 mesi
 Pazienti con ISS III: mediana di sopravvivenza di 29 mesi



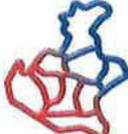
 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	 Rete Ematologica Veneta Associazione di Centri di Ematologia Fondazione IRI-IRCA
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Figura 5. ISS nei pazienti con mieloma (A coorte di studio e B Coorte di validazione)⁴.

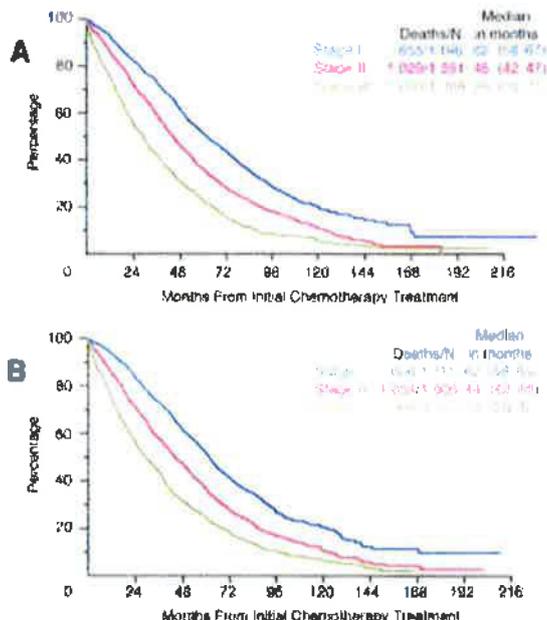
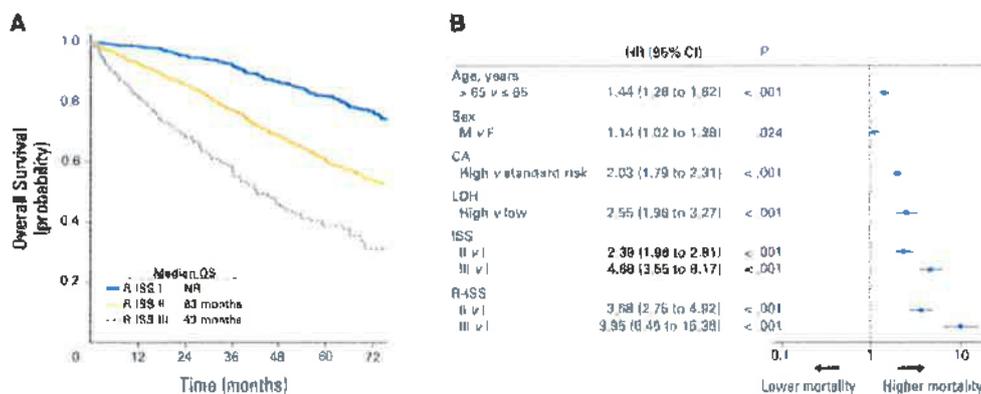


Figura 6. R-ISS curve di sopravvivenza per stadio (A) e forest plot (B)².



Pazienti con R-ISS I: sopravvivenza a 5 anni dell'82%
 Pazienti con R-ISS II: sopravvivenza a 5 anni del 62%
 Pazienti con R-ISS III: sopravvivenza a 5 anni del 40%



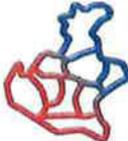
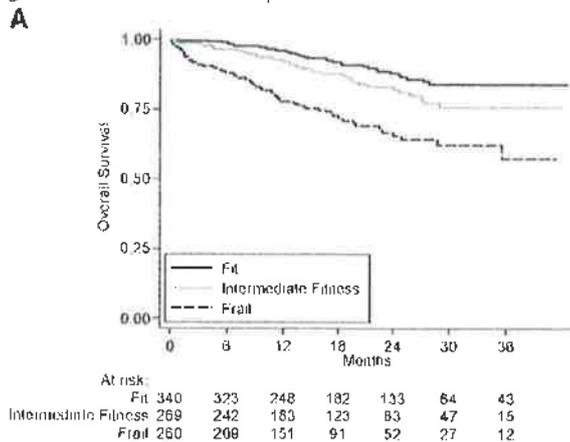
 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	 RETE Ematologica VENETA <small>Spazio per l'attività ASSISTENZIALE FORMAZIONE RICERCA</small>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Figura 7. Stratificazione dei pazienti in accordo allo stato di fitness¹²



9.5 Definizione piano terapeutico

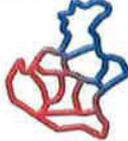
In relazione alla presentazione di malattia e alle caratteristiche del paziente si definirà un piano terapeutico di cura che terrà conto di tutti questi aspetti sopra riportati. In particolare in un paziente potenzialmente candidabile a terapia ad alte dosi non si adotteranno schemi terapeutici che prevedono inizialmente l'uso di farmaci alchilanti, in particolare del Melphalan in quanto impatta sulla raccolta di cellule staminali; in caso di storia di danno renale da malattia mielomatosa, gli inibitori del proteosoma rappresentano la terapia di scelta; in caso di neuropatia correlata alla malattia, la lenalidomide costituisce la migliore terapia di induzione. Su tutti questi aspetti si ritornerà in seguito discutendo dei vari approcci terapeutici.

10.0 Criteri per il trattamento

L'inizio del trattamento dei pazienti con diagnosi di MM è stato per molto tempo esclusivamente legato alla presenza di danno d'organo (criteri CRAB). Nel tempo anche il concetto di danno d'organo si è andato modificando, con l'esclusione ad esempio del quadro di osteoporosi marcata, che non rientra più tra i criteri d'inizio terapia in paziente con MM. Come già accennato sopra, a fine 2014 sono state pubblicate delle raccomandazioni da parte dell'International Myeloma Working Group che identificano un sottogruppo di pazienti con MM smouldering ad alto rischio di evoluzione in forma sintomatica, ritenuti meritevoli dell'inizio di un trattamento¹.

Attualmente questi criteri sono utilizzati in tutti i trials clinici in corso e sono quindi destinati ad entrare a far parte del corredo clinico dell'ematologo coinvolto nella terapia del mieloma. 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. Come già precedentemente specificato la commissione è concorde nel suggerire l'utilizzo dei criteri sopra indicati nella definizione di mieloma attivo e che quindi richiede terapia. In questi casi tuttavia per la mancanza di urgenza nell'inizio della terapia è cruciale un'adeguata informazione del paziente.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Servizio di Coordinamento Assistenza Farmacologica
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Una volta stabilita l'indicazione al trattamento, occorre distinguere i pazienti che possono giovare di trattamenti ad alte dosi, rappresentato dal trapianto autologo di cellule staminali periferiche, da quelli non candidabili a procedure di intensificazione. Nella valutazione del paziente con MM occorre considerare: età, performance status, comorbidità. Attualmente non ci sono evidenze scientifiche per eseguire una terapia basata su fattori di rischio citogenetici molecolari.

10.1 Terapia di Prima Linea del Mieloma Multiplo In Pazienti Candidabili al Trapianto Autologo

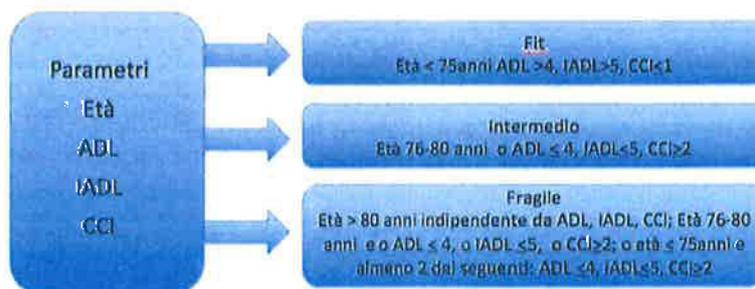
Si considerano candidabili al trapianto autologo i pazienti con Mieloma Multiplo di età ≤ 65 anni, e i pazienti di età fino a 70 anni, se "fit".

Tabella 7. Accertamenti indicati nel paziente candidato a terapia ad alte dosi:

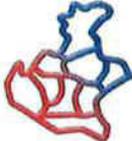
Esame	Scopo	Raccomandazione
ECG, Ecocardiografia ed eventuale valutazione cardiologica	Valutazione della funzionalità cardiaca	Indispensabile
Sierologia HCV, HBV, HIV, HBV- DNA, HCV- RNA, Quantiferon	Valutazione di comorbidità di tipo infettivo	Indispensabile
Ortopantomografia, visita odontoiatrica ed eventuale bonifica	In previsione di terapia con bifosfonati	Intispensabile

Lo stato di "fitness" (fit, intermediate-fitness, frail) del paziente di età ≥ 65 aa viene definito sulla base del "frailty score" proposto dal IMWG¹³, che considera età, funzione d'organo/comorbidità (Charlson index), condizioni fisiche e cognitive/disabilità (Activities of Daily Living (ADL) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL)). Il Frailty Score non rappresenta tuttavia un criterio uniformemente accettato per l'eleggibilità al trapianto.

Figura 8. Definizione dello stato di fitness secondo IMW¹³.





 REGIONE del VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>Strumenti per l'analisi, la ASSISTENZA, l'INFORMAZIONE e la RICERCA.</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDITA)	

In accordo con le linee guida ESMO' nei pazienti candidati alla terapia ad alte dosi si distinguono diverse fasi di terapia. Viene distinta una prima fase di *induzione*, seguita da *mobilizzazione* di cellule staminali, successivamente viene prevista una *intensificazione* con uno o due autotrapianti di cellule staminali periferiche, a cui segue una fase di *consolidamento* e infine una fase di *mantenimento*. Tutte queste fasi verranno di seguito discusse, partendo dai dati degli studi clinici che le hanno sostenute.



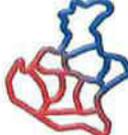
Figura 9. Le differenti fasi della terapia del mieloma nel paziente candidabile ad autotrapianto

a. Terapia di induzione

La terapia di induzione consiste da un minimo di 3 ad un massimo di 6 cicli di terapia con l'obiettivo di ottenere un rapido controllo sulla malattia, migliorare i sintomi e permettere una successiva adeguata raccolta di cellule staminali. Lo standard è rappresentato attualmente da una tripletta di farmaci basata su Bortezomib. La combinazione Doxorubicina-Bortezomib-Desametasone (PAD) è stata inizialmente dimostrata superiore alla terapia standard rappresentata dalla combinazione di Vincristina-Adriamicina e Desametasone (VAD)¹⁴ e successivamente la combinazione Velcade-Ciclofosfamide e Desametasone (VCD) si è dimostrata non inferiore al PAD¹⁵. Migliori risposte si sono ottenute combinando Velcade con immunomodulanti, in particolare Talidomide. Infatti risposte complete sono risultate significativamente maggiori con la combinazione Velcade-Talidomide e Desametasone (VTD) rispetto a Talidomide e Desametasone (TD) in 2 trials clinici randomizzati (35% vs. 14%, $P=0.0001$; 31% vs. 11%, $P<0.001$)^{16,17}. Inoltre, VTD migliorava la percentuale di risposte complete (RC) rispetto al VCD (13 vs 9%, rispettivamente)¹⁸. Più recentemente, la combinazione di Velcade e Desametasone associata a Lenalidomide (VRD) ha dimostrato la più elevata percentuale di RC (23-48%)^{19,20}.

Nella scelta della terapia di induzione, oltre all'efficacia, va considerata anche la tossicità della terapia. Le infezioni rappresentano un evento comune nel paziente con mieloma di nuova diagnosi, sia correlate alla malattia sia correlate alla terapia. Un'altra rilevante complicanza della terapia con Bortezomib, in particolare quando combinato con Talidomide, è rappresentata dalla neuropatia periferica. Quest'ultima è stata decisamente ridimensionata con l'utilizzo del Bortezomib sottocute e con schedula monosettimanale. Il principale rischio della combinazione di Talidomide e Doxorubicina è rappresentato dagli eventi tromboembolici. Sia la neuropatia che gli eventi tromboembolici sono risultati ridotti nell'associazione Bortezomib-Ciclofosfamide.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>Struttura per Crediti di Assistenza Farmacologica Regionale</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Considerando che il beneficio del Bortezomib potrebbe risultare ridotto dalle complicanze di tipo neurologico, gli inibitori del proteosoma di seconda generazione hanno dimostrato come la combinazione Ixazomib-Lenalidomide e Desametasone (IRD) sia meglio tollerata (assenza di neuropatia periferica di grado 3, assenza di tossicità cardiaca, epatica e renale) con risposte complete del 12%²¹. Infine la combinazione Carfilzomib Lenalidomide e Desametasone (KRD)²² o Carfilzomib Talidomide e Desametasone (KTD)²³ o Carfilzomib Ciclofosfamide e Desametasone hanno dimostrato Risposte Complete tra il 18 e 24%, seppur gravate da tossicità cardiovascolare (in particolare ipertensione). L'impatto della profondità della risposta in induzione²⁴ prevede che il **razionale per la scelta della migliore terapia di induzione sia l'efficacia, purchè bilanciata dalla tossicità**. In quest'ottica, la terapia di induzione standard è rappresentata da Bortezomib associato ad un IMiDs e Desametasone, risultati supportati anche da due metanalisi che indicano la superiorità di induzione basata su bortezomib rispetto a quella non basata su PI^{25,26}.

Attualmente in Italia, la combinazione di prima scelta è rappresentata da Bortezomib, Talidomide, Desametasone (VTD), somministrato secondo il seguente schema:

- Bortezomib 1.3 mg/mq per via sottocutanea (sc) nei gg 1, 4, 8, 11, riciclo ogni 21 giorni
- 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

Va considerata inoltre la somministrazione di Bortezomib secondo schema monosettimanale (gg 1, 8, 15, 22), in particolare nei pazienti di età ≥ 65 anni o in base alla tolleranza. In questi pazienti va inoltre considerata la riduzione del desametasone da 40 a 20 mg.

Regimi disponibili attualmente in Italia, però off-label, alternativi a VTD sono VCD (Bortezomib Ciclofosfamide e Desametasone), PAD (Bortezomib, Adriamicina liposomiale e Desametasone), in particolare in caso di intolleranza a Talidomide o evento trombotico non controllato e/o controindicazioni a terapia/profilassi anticoagulante.

b. Terapia di mobilizzazione di cellule staminali emopoietiche autologhe CD34+

Per questa terapia ci sono sostanzialmente due opzioni:

- Ciclofosfamide 2-4 g/mq al giorno 0 (eventualmente da dividere in 2 giorni nel caso di $>2\text{g}/\text{m}^2$) 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 μl (pazienti *poor mobilizer*); vedi anche Raccomandazione n. 10 - Gruppo di Lavoro Farmaci Innovativi (rev@aopd.veneto.it).
- Solo G-CSF (dose totale 10 mcg/kg/die) in due dosi separate per 5-7 gg (eventualmente con utilizzo di Plerixafor).

La terapia di mobilizzazione è seguita dalla procedura di staminoafèresi per la raccolta di cellule staminali autologhe CD34+ (target: $8 \times 10^6/\text{kg}$ di peso corporeo, finalizzato a una doppia procedura autotrapiantologica).



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>Struttura Coordinata ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

c. Trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (ASCT)

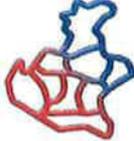
La terapia standard di condizionamento è rappresentata da Melphalan 200 mg/m² (Mel200), con eventuale adeguamento della dose in base alla clearance creatinina, che viene infuso al giorno -2 oppure diviso in 2 giornate (-3 e -2) e successiva reinfusione di cellule staminali autologhe CD34+ al giorno 0 (in numero \geq a 2×10^6 /kg di peso corporeo)²⁷. Sulla scorta dell'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 è stato posto in discussione.

Quattro studi randomizzati hanno comparato Mel200 vs triplette basate su nuovi agenti. In due trials i pazienti avevano ricevuto Lenalidomide e Desametasone e venivano randomizzati a due trapianti con condizionamento Mel200 vs terapia orale basate su lenalidomide (Melphalan-Prednisone-Lenalidomide (MPR)/Ciclofosfamide-Lenalidomide-Desametasone (CRD). La sopravvivenza libera da malattia (PFS) mediana era risultata significativamente più lunga per i pazienti randomizzati al tandem Mel200-ABMT rispetto a MPR (43 vs. 22 mesi; $P < 0.001$) o CRD (43 vs. 28 months; $P < 0.001$). Il tandem autotrapianto inoltre migliorava la sopravvivenza globale (OS) verso MPR (82% vs. 65%; $P = 0.02$) o CRD (86% vs. 73%; $P = 0.004$)^{27,28}.

Due importanti studi prospettici randomizzati di fase 3 hanno confrontato Mel200-ABMT vs regimi contenenti bortezomib. In entrambi i casi la combinazione Mel200-ABMT è risultata significativamente migliore come sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto Bortezomib-Lenalidomide e Desametasone (VRD)²⁹ (mediana 50 vs. 36 mesi; $P < 0.001$) e Bortezomib Melphalan e Prednisone (VMP)²⁹ (PFS a 3 anni 65% vs. 57%; $P = 0.001$), sebbene il profilo di tossicità fosse migliore nel braccio non trapiantologico, senza tuttavia differenze in mortalità da terapia^{29,27-29}. Prima dell'avvento delle nuove terapie, diversi studi avevano dimostrato il vantaggio del doppio trapianto rispetto al singolo sul prolungamento della sopravvivenza libera da malattia. In uno di questi studi una sottoanalisi aveva riportato un vantaggio di OS in pazienti che avevano ottenuto meno della risposta parziale molto buona (VGPR) dopo il primo ABMT³⁰.

Una recente analisi integrata ottenuta da dati da 4 studi randomizzati europei, in pazienti che ricevevano un'induzione a base di bortezomib, ha dimostrato il maggior vantaggio del doppio autotrapianto in termini di aumento della PFS [Hazard Ratio (HR):0.41] e OS (HR:0.22) in pazienti con la traslocazione t(4;14) e/o del(17p) che non avevano ottenuto risposta completa alla terapia di induzione³¹. I risultati recentemente pubblicati dello studio EMN02 hanno confermato che i pazienti che ricevevano il doppio autotrapianto presentavano un vantaggio di PFS (mediana, 47 vs 38 mesi; HR, 0.76; $P = .0008$) e aumento della OS (probabilità di OS stimata a 10 anni 58% vs 47%; HR, 0.69; $P = .0002$) e questo vantaggio era distribuito sia nei pazienti a rischio citogenetico standard che ad alto rischio²⁹. Al contrario, uno studio statunitense (il trial STAMINA) non aveva dimostrato un vantaggio in termini di PFS in pazienti che erano sottoposti al Tandem ASCT rispetto ad un singolo autotrapianto seguito da mantenimento con lenalidomide. Tuttavia questo trial presentava dei limiti rappresentati dal fatto che i pazienti erano sottoposti a differenti regimi di induzione, a terapie prolungate con migliore controllo di terapia prima dell'ASCT, e a non aderenza del programma di doppio autotrapianto in una elevata percentuale (30%) dei casi³².



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta <small>Struttura per Certificazione ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

d. Considerazioni particolari

Come già accennato, il semplice utilizzo dell'età come criterio per selezionare i pazienti candidati all'autotrapianto non sembra ottimale, rispetto ad una valutazione integrata che preveda l'età biologica del paziente, le comorbidità, e il punteggio di fitness/frailty score³³⁻³⁵. Un discorso a parte va riservato per i pazienti con insufficienza renale e i pazienti con >65 anni.

Pazienti con Insufficienza Renale (IR)

Circa il 20% dei pazienti con mieloma presentano valori di creatinina >2 mg/dL alla diagnosi. In questi casi la terapia a base di Bortezomib rappresenta lo snodo cruciale della terapia. Infatti, in pazienti con IR la terapia di induzione con PAD rispetto al tradizionale VAD aveva dimostrato un significativo vantaggio sulla risposta (81% vs. 63%; P=0.31)³⁶. In pazienti dializzati, l'induzione a base di Bortezomib rispetto alla chemioterapia convenzionale aveva dimostrato di migliorare la sopravvivenza libera da eventi sia in fase pre trapianto (83% vs. 36%; P=0.02) che post trapianto con un trend verso una riduzione della frequenza del periodo di dialisi (6 vs 17 mesi)³⁷. L'IR non sembra impattare sulla qualità delle cellule staminali ottenute³⁸. La presenza di IR persistente o la dialisi non sono controindicazioni per terapia ad alte dosi e autotrapianto³⁹ poiché i pazienti possono migliorare la funzione renale anche dopo l'autotrapianto. Tuttavia la mortalità legata al trapianto (TRM) varia tra 0 e 29% nei differenti studi e con differenti dosaggi di melphalan^{37,38}.

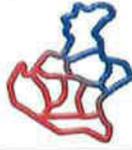
Sulla base di queste premesse, in relazione alla elevata tossicità del Mel200, sono obbligatorie riduzioni di dose, in particolare nei pazienti dializzati e in questi casi viene raccomandato il dosaggio Melphalan 140 mg/m². Va tuttavia considerato, che un recente studio retrospettivo non ha dimostrato una significativa differenza sia nella PFS che nella OS a 5 anni tra i pazienti trapiantati con normale funzione renale rispetto a quelli trapiantati con IR moderata (Velocità di Filtrazione Glomerulare, VFG, 30-60 mL/min/1.73 m²) e grave IR (VFG<30). Per paziente con IR moderata, la PFS a 5 anni era del 18% con Mel140 e del 46% con Mel200 (P<0.009); la sopravvivenza a 5 anni era del 67 e 68%, rispettivamente (P=NS). In pazienti con IR severa (VFG<30) non erano dimostrabili differenze tra i due gruppi a 5 anni. La recidiva di malattia è stata per entrambi i gruppi la principale causa di morte⁴⁰. In questo studio, 85% dei pazienti in dialisi otteneva l'indipendenza dalla dialisi dopo autotrapianto. In altri studi tuttavia la percentuale di pazienti che ottenevano l'indipendenza dalla dialisi variava dal 6 al 25%³⁸.

È importante notare come il 10% circa dei pazienti più giovani ottenevano una risposta di lunga durata, che li rendeva potenziali candidati a trapianto di rene. Vanno tuttavia considerati diversi aspetti, tra cui la disponibilità del donatore e il rischio della terapia immunosoppressiva. In questo ambito i pazienti con malattia a basso rischio con negatività della malattia minima residua (MRD) potrebbero essere i candidati ideali per un trapianto renale in futuro; attualmente, considerando la scarsità di dati, non possono essere prodotte raccomandazioni in questo senso³⁸.

Trapianto nel paziente anziano (>65anni)

L'età si associa con riduzione di funzionalità di organi e ridotto metabolismo di farmaci, che porta ad un incremento della tossicità e della mortalità correlata al trapianto (TRM). Il potenziale incremento di tossicità ha portato alla valutazione di riduzione di dosi del melphalan utilizzato come condizionamento al trapianto (100-140 mg/m²). Diversi studi, per lo più di tipo retrospettivo,



 REGIONE del VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Società per Costituzione ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

osservazionali o da registro, hanno dimostrato risultati incoraggianti con l'ASCT in pazienti con più di 65 anni di età, con TRM inferiori al 3-4%⁴⁰. Nessuna differenza nella TRM (1%) era riportata utilizzando il tandem autotrapianto con condizionamento melphalan 140 in pazienti in età compresa tra 65 e 70 anni rispetto a quelli tra 60 e 65 nel trial DSMMI. Da sottolineare come un recente studio abbia dimostrato nel setting di pazienti con età compresa tra 65 e 70 anni che la TRM era dello 0% sia con melphalan 140 mg/m² che con melphalan 200 mg/m², principalmente dovuto ad un miglioramento delle terapie di supporto e a una adeguata selezione dei pazienti⁴¹. Un recente studio dell'European Blood Marrow Transplantation (EBMT) confermava l'aumento di utilizzo di quest'ultimo dosaggio associato a riduzione delle complicanze dell'ABMT con incremento della sopravvivenza post trapianto, in particolare nei pazienti anziani⁴². Nello studio IFM9906 si era confrontata una terapia non trapiantologica a base di talidomide (MPT) con un autotrapianto a ridotta intensità (Melphalan 100 mg/m²) in pazienti con fascia di età compresa tra 65 e 75 anni. In questo studio la terapia non trapiantologica si era dimostrata più efficace riducendo il rischio di progressione (HR 0.54, P=0,0002) e morte (HR 0.69, P=0.027)⁴³, ma le basse dosi di melphalan utilizzate rappresentavano un limite dello studio. La percentuale di morti tossiche durante l'induzione all'ASCT era anche risultata elevata nello studio (5%). Altri trials prospettici avevano valutato un approccio sequenziale che includeva induzione basata su nuovi farmaci, consolidamento e mantenimento. Uno studio aveva dimostrato che l'induzione con PAD, seguita da Mel100/ASCT, consolidamento con lenalidomide e prednisone e mantenimento con lenalidomide era estremamente efficace (VGPR 82%, OS a 5 anni del 63%) e fattibile in particolare in pazienti sotto i 70 anni di età, che presentavano una significativa riduzione della mortalità correlata al trapianto (TRM) (5% vs 19%) rispetto ai pazienti più anziani⁴⁴. Uno studio recente suggeriva che il consolidamento con bortezomib dopo autotrapianto migliorava l'outcome dei pazienti anziani trattati con dosi ridotte di melphalan, rendendolo simile a quello dei pazienti giovani condizionato con dosi standard di melphalan e senza consolidamento. Lo studio di fase III DSMM XIII ha paragonato la terapia con Rd continuativa verso un'induzione con Rd seguita da un tandem ASCT condizionato con Melphalan 140 mg/m², seguito da lenalidomide di mantenimento. I risultati dell'analisi ad interim hanno mostrato una sopravvivenza a 3 anni del 75% per tutti i pazienti. Un follow up più lungo è necessario per valutare i potenziali vantaggi e svantaggi della combinazione di lenalidomide con alte dosi di melphalan rispetto alla terapia con lenalidomide e desametasone continuativa.

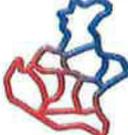
In conclusione, le raccomandazioni di questa commissione sono le seguenti:

Per valutare con precisione il rapporto rischio beneficio per ciascun paziente devono essere considerate l'età biologica rispetto all'età cronologica, il PS 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. I 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.

Doppio ASCT in tandem (entro 3-6 mesi dal primo autotrapianto) suggerita in tutti i pazienti, fortemente raccomandata in quelli ad alto rischio per citogenetica [del17p; t(4;14), t(14;16)]; R-ISS ≥2 (citogenetica; ISS, LDH); risposta alla terapia di induzione <VGPR.

Singolo ASCT nei pazienti anziani (> 65 anni) o con tossicità inaccettabile dopo il primo ASCT.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta <small>Struttura per Coordinare ASSISTENZA EDUCAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

e. Terapia di consolidamento

Il consolidamento è un approccio adottato dopo l'ASCT per migliorare la profondità della risposta. Il consolidamento con VTD in pazienti naive a questi farmaci ha dimostrato di incrementare la CR da 15 a 49% e le remissioni molecolari dal 3 al 18%²⁴. Più recentemente è stato valutato il consolidamento con la stessa terapia dell'induzione. Il VTD ha aumentato la percentuale di CR/nCR dal 63 al 73%⁴⁵. Allo stesso modo, dopo terapia con VRD, la CR sommata alla CR stringente erano aumentate dal 47 al 50%. I risultati preliminari dello studio EMN02 suggeriscono che il consolidamento con VRD post trapianto prolunga la PFS rispetto al non consolidamento (PFS a 3 anni 65% vs. 60%, rispettivamente; P=0.045)⁴⁶. Al contrario, lo studio STAMINA non ha dimostrato vantaggio di PFS se ad un singolo autotrapianto veniva aggiunto un consolidamento con VRD prima di mantenimento con lenalidomide, rispetto al solo mantenimento con lenalidomide. Tuttavia 12% dei pazienti assegnati al mantenimento con VRD in realtà non l'avevano fatto³⁹.

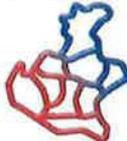
Allo stesso modo che in fase di induzione, la combinazione di PI e IMiDs di seconda generazione presenta vantaggi anche nel consolidamento, incrementando le risposte complete dal 20 al 32% con la combinazione Ixazomib Lenalidomide e Desametasone, dal 31 al 64% con la combinazione Carfilzomib Talidomide e Desametasone e dal 45% al 70% con la combinazione Carfilzomib Lenalidomide e Desametasone²¹⁻²³.

In conclusione, non vi è ancora sufficiente evidenza per un'applicazione sistematica, al di fuori dei trials clinici, della terapia di consolidamento (VTD/VD x 2 cicli), che dovrà essere valutata nel singolo paziente.

f. Terapia di mantenimento

Lo scopo del mantenimento è il prolungamento della durata della remissione di malattia senza impattare sulla qualità di vita. Sebbene metanalisi abbiano riportato un ridotto rischio di progressione (HR=0.65) e di morte (HR=0.84) con mantenimento con **Talidomide**, nei trials condotti da IFM e MRC IX, i pazienti con citogenetica sfavorevole non beneficiavano di questo approccio^{47,48}. Inoltre, elevate percentuali di neuropatia periferica di grado 3-4 (7-19%) e di discontinuazione della terapia legata alla neuropatia rappresentavano un fattore limitante il mantenimento con talidomide. Il mantenimento con **Bortezomib** ha prodotto risultati più promettenti. La landmark analisi dello studio HOVON-65/GMMG-HD4 ha dimostrato che il mantenimento con bortezomib riduceva significativamente il rischio di progressione (P=0.04) e morte (P=0.05) rispetto a talidomide, senza aumentare la percentuale di neuropatia periferica (5 vs 8%)¹⁴. I risultati di questo trial suggerivano che il bortezomib in induzione pre trapianto seguito da bortezomib in mantenimento riduceva l'impatto della del(17p) e della insufficienza renale nella sopravvivenza⁴⁹. Più recentemente un miglioramento della PFS è stato riportato per la combinazione velcade talidomide rispetto alla sola talidomide⁵⁰. La **Lenalidomide** rappresenta una valida strategia per una terapia a lungo termine, con limitata neurotossicità: il vantaggio della lenalidomide dopo autotrapianto è stato valutato in 4 trial clinici^{27,51-53} dimostrando un significativo beneficio rispetto al non mantenimento (HR 0.46-0.50). Una metanalisi che comprendeva 3 di questi studi ha riportato un significativo aumento della sopravvivenza (OS a 7 anni 62% vs 50%; HR 0.75, p=0.001) per tutti i sottogruppi analizzati, con l'eccezione dei pazienti



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Servizio per Controlli, Assistenza, Formazione Ricerca
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

con alto rischio citogenetico⁵⁴. Nel trial MRC, tuttavia il vantaggio di PFS era mantenuto anche in pazienti con alto rischio citogenetico (i dati di OS non sono attualmente disponibili). Con lenalidomide le principali tossicità evidenziate di grado 3-4 sono state la neutropenia (23-51%) e le infezioni (6-13%)^{27,51,52}. E' stato anche segnalato un aumento di neoplasie secondarie (SPM) rispetto al gruppo di controllo (SPM ematologici 6.1% vs. 2.8%; SPM tumori solidi 7.3% vs. 4.2%, rispettivamente)⁵⁷, tuttavia il vantaggio di sopravvivenza superava di gran lunga il rischio di SPM. In conclusione questa commissione suggerisce di iniziare il mantenimento con lenalidomide 10 mg die fino a progressione di malattia ai pazienti con MM multiplo di nuova diagnosi sottoposti ad ASCT (vedi anche Racc. n. 15 - Gruppo di Lavoro dei Farmaci Innovativi, rev@aopd.veneto.it).

10.2 Terapia del Mieloma Multiplo Sintomatico in Pazienti Non Eleggibili ad Autotrapianto di Cellule Staminali Periferiche

Sei trials clinici prospettici randomizzati hanno confrontato la combinazione **Melphalan Prednisone e Talidomide (MPT)** verso Melphalan e Prednisone (MP), mostrando un significativo vantaggio di PFS, con risultati conflittuali invece per quanto riguardava la OS. Sebbene questi trials differissero in termini di caratteristiche dei pazienti e delle schedule di MP/MPT, una metanalisi di tutti i 1.685 pazienti inclusi negli studi aveva dimostrato un beneficio di OS a favore di MPT [HR 0.83, 95% intervallo di confidenza (CI) 0.73-0.94, p=0.004], che passava da 32,7 mesi con MP a 39,3 mesi con MPT. Allo stesso modo, MPT era associato ad un vantaggio di PFS rispetto ad MP (20.3 mesi con MPT vs. 14.9 mesi con MP; HR 0.68, 95% CI 0.61-0.76, p<0.0001). Tuttavia, un'elevata incidenza di tossicità ematologiche e non ematologiche di grado 3-4 erano presenti nel braccio MPT, determinando una discontinuazione della terapia correlata a tossicità del 35%, e con neuropatia periferica come causa principale (15%)^{55,56}.

La combinazione di **Bortezomib, Melphalan e Prednisone (VMP)** è stata introdotta come combinazione di prima linea nel trial VISTA secondo una schedula che prevedeva Bortezomib endovena due volte la settimana per i primi quattro cicli e quindi una volta la settimana dal ciclo 5 al 9, dimostrando un significativo vantaggio rispetto a MP in termini di PFS (mediana: 21.7 vs. 15.2 mesi, rispettivamente; HR 0.558; P<0.001)⁵⁷. Inoltre, dopo un follow-up mediano di 60.1 mesi, VMP era in grado di ridurre il rischio di morte e progressione del 31% (mediana di OS: 56.4 vs. 43.1 mesi; HR, 0.695; P<0.001)⁵⁸. Il vantaggio di sopravvivenza di VMP era dimostrabile in diversi sottogruppi di pazienti, inclusi quelli con >75 anni, stadio ISS III e clearance della creatinina < 60 mL/min. In questo studio la neuropatia periferica impattava significativamente sulla continuazione della terapia. Tuttavia, con particolari accorgimenti rappresentati dalla somministrazione mono-settimanale rispetto a bi-settimanale, utilizzando la via sottocutanea rispetto a quella endovenosa e pronte riduzioni di dose qualora richieste, si era riusciti a ridurre in maniera significativa la neuropatia da bortezomib, senza ridurre l'efficacia^{59,60}. Infine, VMP era in grado di migliorare la PFS anche nei pazienti ad alto rischio citogenetico, con valori di PFS simili a quelli dei pazienti a rischio citogenetico standard, sebbene i numeri dei pazienti coinvolti in questa sottoanalisi fossero bassi⁵⁸.

Nello studio FIRST, la terapia continuativa con **Lenalidomide e Desametasone (Rd)** aveva migliorato in maniera significativa la PFS rispetto al ciclo MPT della durata prefissata di 12 cicli o Rd per 18 cicli (Rd 18)⁶¹. Rd continuativo infatti riduceva il rischio di progressione rispetto a MPT (HR 0.69; p<0.00001) e Rd 18 (HR 0.70), mentre non erano dimostrate differenze in termini di PFS tra Rd e MPT. La PFS mediana con Rd continuativo, Rd 18 e MPT era rispettivamente di 26, 21 e 21.9 mesi. Il vantaggio di PFS del Rd continuativo rispetto a MPT era confermato in vari sottogruppi di pazienti, che includevano età, stadio ISS, ECOG PS, con l'esclusione di aumento di



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Società Cooperativa ASSOCIAZIONE FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDITA)	

lattico deidrogenasi (LDH), alto rischio citogenetico o grave riduzione della funzione renale (clearance della creatinina <30 ml/min). L'Rd continuativo era associato con un numero inferiore di eventi avversi ematologici e neurologici (neuropatia periferica di grado 3-4: 1% vs 9%), un moderato aumento del rischio infettivo (grado 3-4: 29% vs 17%) e meno secondi tumori di tipo ematologico rispetto al protocollo MPT. La frequenza di eventi avversi di grado 3-4 inoltre era simile nell'Rd continuativo per i pazienti con meno o più di 75 anni, sebbene il gruppo dei pazienti più anziani richiedesse più frequentemente una riduzione di dose⁶².

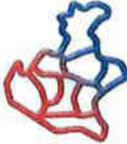
La sopravvivenza mediana era maggiore con Rd continuativo rispetto a MPT (59.1 vs 49.1 mesi; HR 0.78), incluso un vantaggio di 14 mesi nei pazienti con più di 75 anni⁶³. Tuttavia la OS mediana dell'Rd continuativo era simile a quella del Rd 18 (59.1 vs 62.3 mesi; HR 1.02). Infine, la terapia continuativa con Rd migliorava il tempo alla terapia successiva (TTNT) rispetto a Rd 18 e MPT, in particolare nei pazienti che ottenevano la risposta completa (CR) o risposta parziale di buona qualità (VGPR) (69.5 vs. 39.9 vs 37.7 mesi, HR 0.47 per Rd continuativo vs Rd18, HR 0.42 per Rd continuativo vs MPT).

Al fine di testare la fattibilità e l'attività di questi 2 regimi terapeutici alla diagnosi, il gruppo spagnolo ha valutato sia il VMP che l'Rd secondo 2 schemi differenti: 9 cicli di VMP (bortezomib iv due volte la settimana per 1 ciclo e una volta la settimana dal ciclo 2 al 9) seguito da 9 cicli (schema sequenziale) vs cicli alteranti di VMP e Rd per un totale di 18 cicli (schema alternato)⁶⁴. Entrambe le modalità hanno indotto una PFS mediana (32 vs. 34 mesi, p=0.65) e OS a 3 anni (72% vs. 74%, rispettivamente p=0.63) comparabili. Il maggiore beneficio di questo approccio si era visto nei pazienti di età compresa tra 65 e 75 anni. La tossicità ematologica e non ematologica presentavano un quadro simile. Tuttavia, poiché questo studio del PETHEMA non confrontava direttamente VMP con Rd, rimane ancora aperta la questione su quale di questi cicli sia superiore rispetto all'altro e/o preferibile in determinati sottogruppi di pazienti, sebbene dati da una network metanalysis suggeriscano la superiorità di RD vs VMP⁶⁵.

Recentemente, lo studio CLARION ha valutato la combinazione di **Carfilzomib con Melphalan e Prednisone (KMP)** per 9 cicli vs il VMP considerato lo standard. I risultati di questo studio hanno dimostrato valori simili di PFS (22.3 vs. 22.1 mesi, HR, 0.91; 95% CI, 0.75-1.10). Il tempo mediano alla progressione (TTP) era di 27.5 mesi rispetto a 23.5 del controllo (HR 0.84; 0.68-1.04, p=0.05), mentre l'OS mediana non era stata raggiunta in ciascuna delle due braccia (HR 1.08; 95% CI, 0.82-1.43). Per quanto riguarda gli effetti collaterali, nel braccio KMP si erano verificati più frequentemente tossicità di grado 3 riferiti a ipertensione, dispnea, insufficienza renale acuta e insufficienza cardiaca. Inoltre nel braccio KMP era documentabile un incremento di discontinuazione della terapia (17.5% vs 15.5%) legato a eventi avversi e morte (6.5% vs 4.35)⁶⁶. Diversi fattori hanno contribuito al fallimento della terapia con KMP, tra cui la bassa incidenza di neuropatia periferica nel braccio VMP, lo scarso vantaggio dell'associazione con melphalan, la minore resistenza della popolazione anziana a una terapia bisettimanale, che ha determinato un incremento di frequenza di eventi avversi.

Il ruolo della combinazione **Bortezomib Lenalidomide e desametasone (VRd)** rispetto alla doppietta lenalidomide e desametasone è stato valutato nello studio di fase 3 SWOG-S0777⁶⁷. Questo studio arruolava sia pazienti giovani che anziani (>65 43%), stratificati in relazione all'intenzione di proseguire la terapia con autotrapianto. La PFS mediana era risultata significativamente migliorata nel braccio VRd rispetto a Rd (rispettivamente, 43 vs. 30 mesi; HR 0.712, 96% CI 0.56-0.906; p=0.0018), come pure la OS mediana (rispettivamente 75 vs. 64 mesi, HR



 REGIONE del VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Associazione Comitato Assistenza Formazione Ricerca
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

0.709, 95% CI 0.524-0.959; $p=0.025$). Il vantaggio del VRd rispetto a Rd rimaneva significativo per PFS e OS all'analisi multivariata, aggiustata per età (>65 anni). Tossicità di grado 3 erano riportata nell'82% dei pazienti trattati con VRd e nel 75% di quelli trattati con Rd, e la percentuale di discontinuazione dovuta a tossicità era del 23% con VRd e del 10% con Rd. Non erano segnalate morti nel braccio Rd mentre erano segnalati 2 decessi nel braccio VRd. Gli autori concludevano che il ciclo VRd migliorava la PFS e OS rispetto a Rd, con un profilo di rischio accettabile.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio Alcyone, che valutava l'effetto dell'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti CD38 (Daratumumab) a VMP (DaraVMP) (vedi schema) (bortezomib somministrato per via s.c., 2 volte la settimana per il primo ciclo, quindi una volta la settimana dal ciclo 2 a 9) seguito da mantenimento con Daratumumab, che hanno evidenziato come la terapia Dara-VMP migliori significativamente la PFS rispetto a VMP (HR50; 95% CI 0.38-0.65; $p<0.001$) ad un follow up mediano di 16.5 mesi. Questo vantaggio si manteneva anche se venivano considerati sottogruppi di pazienti con età >75, ISS III e citogenetica ad alto rischio. Gli eventi avversi erano rappresentati dalle reazioni da infusione (28% dei casi, grado 3-4 4%) e infezioni (grado >3: 23% vs 15%), con percentuale di discontinuazione legate a frequenza di infezioni molto bassa (0.9% e 1,4 %, rispettivamente⁶⁸).

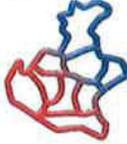
Altrettanto di interesse sono i risultati della combinazione Daratumumab Lenalidomide e desametasone (Dara Rd) nei pazienti non candidabili ad autotrapianto, recentemente pubblicati nello studio MAIA nel quale i partecipanti venivano assegnati in parti uguali al trattamento con lenalidomide (25 mg per via orale nei giorni da 1 a 21 di ogni ciclo di 28 giorni) e desametasone (40 mg una volta alla settimana) con o senza daratumumab⁶⁹. Con un follow up mediano di 28 mesi, la percentuale stimata di pazienti vivi senza progressione a 30 mesi era 70.6% (95% CI, 65.0-75.4) nel gruppo Daratumumab e 55.6% (95% CI, 49.5-61.3) nel gruppo di controllo (hazard ratio per progressione di malattia o morte, 0.56; 95% CI, 0.43-0.73; $P<0.001$), con 24.2% dei pazienti che ottenevano negatività alla malattia minima residua (sensibilità 10^{-3}) nel gruppo DaraRd. La maggior parte delle tossicità di grado 3 e 4 era di ordine ematologico e in particolare la neutropenia (50.0% nel gruppo daratumumab vs. 35.3% nel gruppo di controllo).

a. Terapia continuativa nel paziente non candidato a terapia trapiantologica

Come già accennato in precedenza, l'obiettivo principale della terapia di mantenimento è mantenere o migliorare la profondità e qualità della risposta ottenuta durante la terapia di induzione per prolungare la PFS e quindi la sopravvivenza. Una rilevante problematica in questo senso riguarda la tossicità legata ai farmaci che può rappresentare un limite per il prosieguo a lungo termine della terapia e impattare sulla qualità di vita del paziente soprattutto se anziano.

In uno studio di fase 3 del gruppo GIMEMA, Melphalan Prednisone e Lenalidomide in induzione seguiti da Lenalidomide di mantenimento (MPR-R) veniva confrontato con melphalan prednisone e lenalidomide (MPR) o MP e placebo. La PFS mediana era significativamente migliore con MPR-R (31 mesi) rispetto a MPR (14 mesi; HR 0.49; $p<0.001$) o a MP (13 mesi; HR 0.40; $p<0.001$)⁷⁰. Non vi erano differenze di OS tra i 3 gruppi di pazienti. Il beneficio di PFS associato a MPR-R era soprattutto dimostrabile in pazienti di età compresa tra i 65 e i 75 anni, ma non >75 anni. Una landmark analysis a partire dalla fine dell'induzione, aveva dimostrato il 66% di riduzione nella progressione con MPR-R (HR di confronto con MPR: 0.34; $p<0.001$) che era indipendente dall'età. Tumori secondari (SPM) erano maggiori nei gruppi dei pazienti trattati con lenalidomide: la frequenza di SPM a 3 anni era del 7% con MPR-R e MPR vs 3% con MP. Tuttavia il beneficio associato a MPR-R era giudicato compensare ampiamente l'aumentato rischio di SPM.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 REH Ematologica VENETA <small>Struttura per l'Ematologia ASSOCIAZIONE FORMAZIONE BIOERICA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

In un altro studio, MPR-R non risultava significativamente superiore a melphalan prednisone e talidomide seguito da mantenimento con talidomide in termini di PFS (HR, 0.84; $p=0.06$) o di OS (HR, 0.79; $p=0.06$)⁷¹. In questo studio la percentuale di pazienti con neuropatia periferica era maggiore nel braccio MPT mentre il braccio MPR-R era caratterizzato da maggiore mielotossicità. Allo stesso modo un altro studio di confronto tra MPT-T e MPR-R non dimostrava differenze significative di PFS e OS tra i due gruppi di pazienti, sebbene il gruppo MPR-R dimostrasse una migliore qualità di vita e minore tossicità da terapia⁷².

Nello studio FIRST, la terapia continuativa con Rd migliorava i parametri di qualità di vita correlati allo stato di salute (HR-QoL) rispetto a MPT⁷³. HRQoL migliorava con la terapia ed era generalmente mantenuto mentre i soggetti erano liberi dalla progressione; tuttavia, questi risultati di QoL erano influenzati dal fatto che solo i pazienti che rispondevano e che continuavano la terapia erano inclusi nelle analisi successive. Come atteso, la progressione di malattia era associata con peggioramento della HRQoL a livello di tutte le variabili.

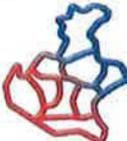
Il trial Mieloma XI del gruppo inglese ha esplorato il ruolo della lenalidomide di mantenimento nei pazienti candidati al trapianto che nei non candidati al trapianto⁷⁴. La lenalidomide di mantenimento riduceva il rischio di progressione o morte del 54% rispetto a non mantenimento (PFS mediana: 39 vs. 20 mesi, rispettivamente, HR: 0.46, $p<0.0001$). Il vantaggio di PFS persisteva nei vari sottogruppi ed era indipendente dalla terapia di induzione, dalla risposta e dal gruppo di rischio citogenetico. Nei pazienti non eleggibili a terapia trapiantologica, la PFS mediana era di 26 vs 11 mesi (HR 0.44, $p<0.0001$). Con un follow up mediano di 30.6 mesi, non erano ancora dimostrabili differenze nella OS per i pazienti non eleggibili al trapianto tra mantenimento con lenalidomide e non mantenimento (50.8 vs 57.8 mesi, HR 1.02). Il mantenimento con lenalidomide migliorava la OS indipendentemente dal rischio citogenetico nei pazienti eleggibili al trapianto, ma non in quelli non eleggibili.

Il gruppo GIMEMA aveva comparato VMP-talidomide seguita da terapia continuativa con Bortezomib e Talidomide (VT) con VMP. Dopo una mediana di follow up di 54 mesi, la PFS mediana era significativamente più lunga con VMP-VT rispetto a VMP (35.3 vs. 24.8 mesi rispettivamente; HR 0.58; $P<0.001$) con un vantaggio significativo nella sopravvivenza a 5 anni (61% vs. 51%; HR 0.70; $P<0.01$). In entrambe le braccia dello studio, i pazienti ad alto rischio citogenetico e a rischio standard presentavano una evoluzione simile. Tuttavia l'assenza di una seconda randomizzazione dopo l'induzione, ha reso il confronto tra mantenimento e non mantenimento discutibile⁷⁵.

Il gruppo spagnolo ha confrontato VMP con bortezomib-talidomide e prednisone (VTP) seguito da mantenimento con bortezomib/talidomide (VT) o bortezomib/prednisone (VP): la PFS dall'inizio del mantenimento era 32 mesi per i pazienti che ricevevano VT e 24 mesi per i pazienti che ricevevano VP (HR 1.4, 95% CI 0.8–2.1; $p=0.1$), senza differenze nella OS (HR 1.2, 0.6–2.4), sebbene effetti collaterali, in particolare aritmie ed eventi cardiaci, erano più frequenti con VT che con VP⁷⁶.

Dall'analisi di questi studi emerge chiaramente il vantaggio della terapia continuativa anche nel paziente non candidabile al trapianto di midollo. Al momento in Italia, anche se probabilmente la situazione si modificherà a breve, l'unica terapia continuativa disponibile in questo gruppo di pazienti è rappresentata dalla combinazione Rd (vedi anche Raccomandazione n. 11 – Gruppo di Lavoro Farmaci Innovativi, rev@aopd.veneto.it)



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>Scienza per il paziente ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

b. Valutazione Geriatrica (VG)

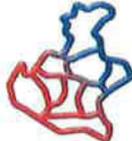
Età e performance status sono i criteri più frequentemente utilizzati per definire la terapia a dose piena, anche se la decisione finale è generalmente lasciata al giudizio clinico del medico curante⁷⁷. Tuttavia, questi parametri possono non essere sufficienti a descrivere l'eterogeneità dei pazienti anziani e un'importante mole di letteratura geriatrica ha cercato di affrontare questo aspetto definendo specifici score geriatrici. La Valutazione Geriatrica Comprensiva⁷⁸ è una procedura sviluppata da geriatri per valutare in maniera globale lo stato funzionale e globale di salute del paziente, identificare e gestire le problematiche correlate all'età che possano permettere al clinico di selezionare un'appropriata terapia, evitando iper- o ipo- trattamenti⁷⁹, permettendo in questo modo di inquadrare i pazienti in categorie con differenti condizioni correlate all'età e variabile rischio di tossicità o di sospensione della terapia. Tuttavia la valutazione geriatrica è una procedura che richiede tempo, e spesso non così semplice da eseguire nella pratica clinica giornaliera. Nel 2015, l'IMWG ha sviluppato un metodo efficace di valutare e quantificare il grado di fragilità. Un sistema di score aggiuntivo (range 0-5), basato su età, comorbidità e condizioni funzionali (valutato con il Charlson Comorbidity Index (CCI), Attività quotidiane (ADL) e attività quotidiane con l'utilizzo di strumenti (IADL) ha permesso di identificare 3 gruppi di pazienti con MM alla diagnosi: pazienti fit (score 0, 39%), intermedi (score 1, 31%) e fragili (score >2, 30%)¹². Il valore ottenuto da questo IMWG score di fragilità si è dimostrato in grado di predire la mortalità e la PFS nei pazienti anziani con mieloma. L'impatto prognostico del profilo di fragilità sulla OS era indipendente all'analisi multivariata dallo stadio ISS, dalle anomalie citogenetiche e dal performance status. In particolare la tossicità non ematologica di grado 3 o maggiore e la discontinuazione del trattamento legato alla tossicità erano maggiori nel gruppo dei pazienti fragili. L'IMWG ha provveduto alla possibilità di calcolare on line questo score al sito <http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net>.

Questo indice di fragilità dell'IMWG è stato prospetticamente validato e confrontato con un altro indice di fragilità, il Revised Myeloma Comorbidity Index, in una coorte di pazienti con mieloma di nuova diagnosi dal gruppo tedesco²⁰. In questo studio la sopravvivenza a 3 anni era del 91% nei pazienti fit, 77% nei pazienti intermedi e 47% nei pazienti fragili. Sebbene altri sistemi di valutazione siano stati dimostrati in grado di distinguere i diversi gruppi di pazienti, quali Hematopoietic Cell Transplantat-Co-morbidity Index (HCT-CI), la stratificazione migliore si otteneva con l'R-MCI e IMWG frailty index. In particolare la rilevanza del R-MCI è stata dimostrata su 801 pazienti dal gruppo tedesco, in maniera prospettica. L'analisi multivariata ha definito 5 fattori di rischio (renali, polmonari, KPS impairment, fragilità ed età) come molto significativi per l'OS. Quando combinati insieme nel R-MCI era possibile identificare pazienti Fit (R-MCI 1-3) con OS di 10.1 anni, intermedi-fit (R-MCI 4-6) con OS di 4.4 anni e frail (R-MCI 7-9) con OS di 1.2 anni. Il calcolo del R-MCI è disponibile on line al sito www.myelomacomorbidityindex.org

Il frailty score dell'IMWG è stato validato nel trial FIRST. I risultati confermavano una prognosi peggiore nei pazienti frail rispetto a quelli fit, con mediane di PFS rispettivamente di 20.3 e 43.7 mesi e mediane di OS di 52,3 mesi vs non raggiunta⁸¹.

Altri biomarcatori sono in corso di valutazione, come il peptide natriuretico di tipo B N-terminale⁸² e la sarcopenia⁸³.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA Servizio per Oncologia ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

In conclusione, le Raccomandazioni da parte di questa commissione sono le seguenti:

Sia l'IMWG frailty index che l'R-MCI sono strumenti raccomandati per identificare pazienti fit, intermedi e fragili, quest'ultimo gruppo in particolare gravato da prognosi inferiore e alta frequenza di discontinuazione di terapia.

I pazienti anziani Fit possono ricevere terapia a dosaggio pieno, che comprendono VMP o Rd. Dati recentemente pubblicati sulla combinazione VRD e Daratumumab-VMP e Daratumumab-Rd cambieranno questo scenario nel prossimo futuro. Pazienti intermedi possono beneficiare di terapia con doppiette e/o triplete a dosaggio ridotto, mentre per i pazienti fragili è preferibile una terapia con doppiette a dosaggio ridotto (vedi tabella 8).

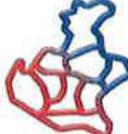
Poiché non c'è nessuna dimostrazione che la riduzione delle dosi porti ad un miglioramento della compliance in base al frailty score quindi questa raccomandazione è del tutto empirica (di buon senso) soprattutto nei pazienti intermedi che sono un gruppo molto eterogeneo e spesso più vicini ai fit che ai frail.

Tabella 8. Obiettivi della terapia nel paziente non candidabile ad autotrapianto

OBIETTIVO DELLA TERAPIA		
Paziente FIT	Paziente INTERMEDIO	Paziente FRAGILE
<i>Efficacia: profondità della risposta</i>	<i>Equilibrio tra efficacia e tossicità</i>	<i>Approccio conservativo, bassa tossicità</i>
TERAPIA		
<i>Terapia a dosi piene (Autotrapianto)</i>	<i>Terapia a dosi piene o ridotte</i>	<i>Terapia a dosi ridotte</i>
Terapia a base di 3 farmaci VMP MPT	Terapia a base di due farmaci Vd Rd	Terapia a due farmaci a dosi ridotte Rd Vd
Terapia a base di 2 farmaci Rd	Terapia a base di 3 farmaci a dosi ridotte	Terapia palliativa e di supporto

Una terapia fondata su Bortezomib è da preferire in pazienti con funzione renale alterata. La schedula monosettimanale sottocutanea di Bortezomib è preferibile per la ridotta percentuale di effetti collaterali (e recentemente anche approvata AIFA). Nel caso la somministrazione orale fosse preferibile, Rd rappresenterebbe la terapia di scelta, particolarmente in presenza di neuropatia periferica.



 REGIONE del VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>Società per Azioni ASSOCIAZIONE EMATOLOGI DEL AREA</small>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

In pazienti non candidati ad autotrapianto, la terapia con Rd continuativa prolunga la PFS. Sebbene la terapia continuativa non produca un vantaggio di sopravvivenza rispetto alla terapia a durata prefissata, permette un importante incremento del tempo alla terapia successiva (TTNT), particolarmente nei pazienti con risposta di buona qualità (almeno VGPR). La valutazione citogenetica dovrebbe essere ottenuta in tutti i pazienti anziani con MM sintomatico per cui non sia prevista una terapia palliativa. In presenza di citogenetica ad alto rischio, una terapia a base di bortezomib è preferibile, sebbene manchino trials clinici ben disegnati in questo senso. Nei pazienti con citogenetica ad alto rischio l'utilizzo di lenalidomide continuativa resta da confermare.

c. Come selezionare e scegliere la terapia

L'ottenimento di CR⁸⁴ e la negatività della Malattia Minima Residua⁸⁵ (che peraltro non trova ancora indicazione nella pratica clinica) rappresentano rilevanti endpoint della terapia del mieloma. Tuttavia in particolare nel paziente anziano è necessario ricercare un equilibrio tra efficacia e tossicità. Infatti, se la terapia standard è in grado di indurre con frequenza elevata un evento avverso, questo fatto avrà come conseguenza l'incapacità del paziente di continuare la terapia e di conseguenza un inferiore sopravvivenza, in particolare nei pazienti fragili^{86,87}. Pertanto la valutazione di fitness e fragilità possono a buon conto essere utilizzate per determinare l'obiettivo della terapia e di conseguenza selezionare l'opzione più appropriata. Nei pazienti Fit la priorità del trattamento dovrebbe essere l'efficacia e l'obiettivo della terapia è l'ottenimento di remissione profonda (CR o negatività alla MRD). Nei pazienti con fitness intermedia la priorità del trattamento dovrebbe essere un equilibrio tra efficacia e sicurezza e l'obiettivo l'ottenimento di una risposta profonda mantenendo un profilo di buona sicurezza. Per i pazienti Frail, l'obiettivo dovrebbe essere la qualità di vita attraverso la riduzione della tossicità (vedi tabella 8).

Due trials indipendenti hanno dimostrato che nei pazienti fragili le terapie a tre farmaci non hanno un vantaggio maggiore di quelle a due farmaci^{88,89}. Lo studio UPFRONT ha confrontato 3 regimi a base di Bortezomib in pazienti non candidati a trapianto (42% dei pazienti avevano più di 75 anni e 18% ≥ 80 anni)⁸⁹. Dopo un follow up mediano di 42.7 mesi, la PFS mediana dei cicli VD, VTD e VMP era rispettivamente 14.7, 15.4, e 17.3 mesi e la OS mediana rispettivamente di 49.8, 51.5, 53.1 mesi, senza che vi fosse una differenza significativa tra i regimi di terapia, mentre gli eventi avversi erano maggiori con VTD rispetto a VD o VMP. In questo studio il mantenimento con bortezomib era fattibile senza eccessiva tossicità. In un altro trial che includeva 25% di pazienti frail, le triplette basate sulla lenalidomide (MPR e CPR) non presentavano maggior vantaggio rispetto al regime Rd, che era associato alla minore tossicità nei pazienti fragili^{88,90}.

Le opzioni di prima scelta raccomandate sulla base di studi di fase III sono:

- VMP (bortezomib, melphalan, prednisone) x 9 cicli⁵⁷
- Rd (lenalidomide desametasone) fino a progressione di malattia⁶¹

Altre opzioni approvate:

- MPT (melphalan, prednisone, thalidomide) x 9-12 cicli⁵⁶
- Bendamustina e prednisone (BP) approvato con la seguente indicazione: pazienti >65 anni, non candidati a trapianto autologo, che presentano neuropatia clinica che precluda l'uso di bortezomib o talidomide

Valutare la risposta ogni 4 cicli: se < PR o progressione: terapia di seconda linea



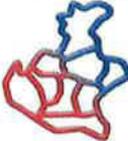
 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA Servizio per l'Ematologia ASSOCIAZIONE FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Tabella 9. Tipologia e dosaggio dei farmaci utilizzati nella terapia del mieloma

SCHEMA	FARMACI	DOSE e via di sommin.	FREQUENZA	Durata del ciclo	N. cicli
VMP (Gimema)	Bortezomib	1,3mg/mq sc	1,8,15,22	35	9
	Mephalan	9 mg/mq po	1-4	35	
	Prednisone	60 mg/mq po	1-4	35	
Rd	Revlimid	25 mg po	1-21	28	Fino a progressione
	Desametasone	40 mg po (20mg se >75anni)	1,8,15,22	28	
MPT (IFM99-06)	Melphalan	0,25 mg/kg po	1-4	35	12
	Prednisone	2 mg/kg	1-4		
	Talidomide	100 mg po	1-35		
BP	Bendamustina	120-150 mg/mq ev	1-2	28	
	Prednisone	60 mg/mg po	1-4	28	



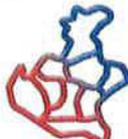
 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA Servizio per Ematologia ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Tabella 10. Fattori di rischio e riduzioni di dosi raccomandate per ogni singolo farmaco⁹¹

Risk factors			
Age >75 years			
Comorbidities (pulmonary, renal, cardiac and hepatic dysfunction) or Preferably with a) IMWG-frailty index ¹ and/or b) R-MCI ² define fit, intermediate-fit and frail patients, in order to consider to adapt antimyeloma therapy			
	FIT	INTERMEDIATE	FRAIL
IMWG-frailty Index ¹	0	1	≥2
R-MCI ²	1-3	4-6	7-9
DOSE LEVEL	0	-1	-2

Treatment doses	LEVEL 0	LEVEL -1	LEVEL -2
Prednisone	2 mg/kg days 1-4 of a 4-6 week cycle 60 mg/m ² days 1-4 of a 6 week cycle	1 mg/kg days 1-4 of a 4-6 week cycle 30 mg/m ² days 1-4 of a 6 week cycle	0.5 mg/kg days 1-4 of a 4-6 week cycle 15 mg/m ² days 1-4 of a 6 week cycle
Dexamethasone	40 mg day 1, 8, 15, 22 of a 28-day cycle	20 mg day 1, 8, 15, 22 of a 28-day cycle	10 mg day 1, 8, 15, 22 of a 28-day cycle
Melphalan	0.25 mg/kg days 1-4 of a 4-6 week cycle	0.18 mg/kg days 1-4 of a 4-6 week cycle	0.13 mg/kg days 1-4 of a 4-6 week cycle
Thalidomide	100 (- 200) mg/day	50 (- 100) mg/day	50 mg qod (- 50mg/day)
Lenalidomide	25 mg days 1-21 of a 28-day cycle	15 mg days 1-21 of a 28-day cycle	10 mg days 1-21 of a 28-day cycle
Pomalidomide*	4 mg days 1-21 of a 28-day cycle	3 mg days 1-21 of a 28-day cycle	2 mg days 1-21 of a 28-day cycle
Bortezomib	1.3 mg/m ² twice weekly Day 1,4,8,11 every 3 weeks	1.3 mg/m ² once weekly Day 1, 8, 15, 22 every 5 weeks	1.0 mg/m ² once weekly Day 1, 8, 15, 22 every 5 weeks
Carfilzomib**	20 mg/m ² d 1, 2, 8, 9, 15, 16 cycle 1, 27 mg/m ² cycle 2 every 4 weeks	20 mg/m ² cycle1 -> 27mg/m ² cy2, d 1, 8, 15, once weekly every 4 weeks	20 mg/m ² d 1, 8, 15, once weekly every 4 (5) weeks
Ixazomib*	4 mg d 1,8,15, every 4 weeks	3 mg d 1,8,15, every 4 weeks	2.3 mg d1,8,15, every 4 weeks
Daratumumab*	16 mg/kg bw cy 1-8: weekly; cy9-24: d1+15; week 25 onwards: every 4 weeks	16 mg/kg bw cy 1-8: weekly; cy9-24: d1+15, week 25 onwards: every 4 weeks	16 mg/kg bw cy 1-8: weekly; cy9-24: d1+15, week 25 onwards: every 4 weeks
Elotuzumab*	10 mg/kg bw d 1,8,15,22, cy 1+2, cy 3: d 1+15	10 mg/kg bw d 1,8,15,22, cy 1+2, cy3: d 1+15	10mg/kg bw d1,8,15,22 cy 1+2, cy 3: d1+15



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Servizio di Coordinamento Assistenza Farmacologica
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

10.3. Terapia del Mieloma Recidivato

a. Definizioni di MM recidivato/refrattario e tipi di ricaduta:

- **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'IMWG¹⁰ ma non soddisfa i requisiti delle precedenti definizioni. In pratica un paziente che ha risposto ad una precedente linea di terapia che ha terminato e ricade dopo almeno 60 giorni. Per progressione in generale si intende una progressione biochimica e clinica, quest'ultima se vi è comparsa dei criteri CRAB (vedi criteri sottostanti)^{92,93}.

Categorie

Malattia in progressione (PD)

Criteri di valutazione

Necessario almeno uno dei seguenti criteri:

- Incremento $\geq 25\%$ CM (almeno $\geq 0,5$ g/dl)
- Incremento $\geq 25\%$ CM urinaria (almeno ≥ 200 mg/ 24 ore)
- Incremento $> 10\%$ dell'infiltrato plasmacellulare midollare
- Comparsa di nuove lesioni osteolitiche o plasmocitomi
- Ipercalcemia ($> 11,5$ mg/dl, $2,63$ mmol/l)

Recidiva clinica

Necessario almeno uno dei seguenti criteri:

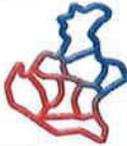
- Comparsa di plasmocitoma o lesioni ossee
- Incremento dimensionale di preesistente plasmocitoma o di lesioni ossee
- Ipercalcemia ($> 11,5$ mg/dl, $2,63$ mmol/l)
- Riduzione dell'emoglobina > 2 g/dl
- Incremento del valore della creatinina > 2 mg/dl

Recidiva da precedente remissione completa (RC)

Necessario almeno uno dei seguenti criteri:

- Riscontro di CM sierica o urinaria all'elettroforesi o immunofissazione
- Incremento delle plasmacellule midollari $> 5\%$
- Evidenza di segni correlati a progressione di malattia (Lesioni litiche, plasmocitoma, ipercalcemia, etc.)



 REGIONE del VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Società per lo Studio e l'Assistenza Farmacologica Oncologica
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

- **Ricaduta SINTOMATICA:** quando la ricaduta è sintomatica (comparsa di CRAB), il trattamento deve essere rapido per alleviare i sintomi ed evitare danni irreversibili agli organi.
- **Ricaduta BIOCHIMICA:** quando la paraproteina raddoppia in 2-3 mesi; pazienti con un lento aumento del livello di paraproteina sono gestiti con controlli ravvicinati e attesa.
- **Ricaduta BIOCHIMICA in malattia ad alto rischio:** pazienti con malattia con caratteristiche di aggressività all'esordio e alla ricaduta dovrebbero essere considerati per una terapia di salvataggio anche in presenza di sola ricaduta biochimica.

MALATTIA ad ALTO RISCHIO, caratterizzata da ricaduta aggressiva:

- Risposta di breve durata alla prima linea
- LDH elevato alla ricaduta
- ISS elevato alla ricaduta
- Citogenetica ad alto rischio: del 17p, t(4;14), t(14;16) (Tabella 6)
- Insufficienza renale progressiva
- Rapida crescita della paraproteina (raddoppiamento entro 2-3 mesi)
- Malattia extraossea
- Light chain escape (trasformazione isotipica)

b. Considerazioni sulla scelta terapeutica (valide anche per le successive ricadute):

La terapia di salvataggio si basa sull'impiego sequenziale o combinato dei farmaci disponibili. La scelta dello schema terapeutico più appropriato viene effettuata considerando le precedenti terapie e la risposta, le condizioni cliniche generali, l'evidenza di pregressa chemio-resistenza o di pregresse tossicità (**valutazione del rapporto sicurezza-efficacia**):

- **Paziente:** età, performance status, comorbidità, qualità di vita, assistenza familiare o domestica, via di somministrazione e accessi ospedalieri, riserva midollare
- **Malattia:** ricaduta biochimica o clinica, malattia e ricaduta aggressiva, malattia extramidollare, rischio citogenetico, rapidità, caratteristiche all'esordio.
- **Trattamento precedente:** ASCT, terapia di prima linea basata su IMiDs, terapia di prima linea basata su PI, Alchilanti, Mantenimento
- **Risposta e tollerabilità:** risposta alla terapia precedente, PFS, intervallo libero da terapia (TFI), effetti collaterali

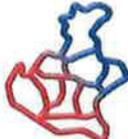
c. Obiettivo della terapia

Per la maggior parte dei pazienti, l'obiettivo principale del trattamento alla ricaduta (in particolare alla prima ricaduta, pazienti giovani, pazienti FIT) è la sopravvivenza da ottenere attraverso la massima risposta da mantenere nel tempo, sempre considerando la qualità di vita. Nelle successive ricadute e nei pazienti fragili, la qualità della vita è l'obiettivo più realistico e i trattamenti non tossici possono essere preferiti anche se meno attivi.

d. Scelta della terapia alla prima ricaduta

Poiché il MM è una malattia ad andamento cronico con ricadute successive, è importante considerare tutti i nuovi agenti disponibili per il trattamento ad ogni ricaduta. Attualmente è impossibile definire la sequenza ottimale, che deve essere adattata su base individuale, e sulla base della disponibilità dei nuovi farmaci⁹³).



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta <small>Allegato per Credibilità ASSIEME ALLA FORMAZIONE SICURCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Ritattamento: il riutilizzo di un farmaco già impiegato in precedenza è appropriato se è stata ottenuta una buona risposta di lunga durata (durata di remissione >20-24 mesi) e tossicità accettabile. Tuttavia se è disponibile un farmaco alternativo di una classe differente è preferibile cambiare classe di farmaco e riservare il ritattamento ad una successiva ricaduta.

Combinazione di farmaci: la maggior parte dei protocolli di terapia di prima linea utilizza bortezomib e/o lenalidomide e/o terapia continuativa, per cui, al momento della ricaduta molti pazienti possono essere resistenti a questi agenti. In generale dagli studi recentemente pubblicati, la combinazione di tre farmaci con due nuovi agenti è superiore ai due farmaci in termini di risposta e PFS, ma non sempre o non è ancora dimostrato per tutte le combinazioni in termini di OS o all'utilizzo dei farmaci in sequenza. La tossicità con tre farmaci in generale è superiore rispetto a due farmaci.

ASCT: un secondo HDT/ASCT può essere considerato quando la ricaduta si verifica più di 24 mesi dopo il primo. Questa affermazione si basa su studi condotti in gran parte prima dell'ampio uso di nuovi agenti⁹⁴. L'argomento verrà discusso in maniera dettagliata di seguito.

Raccomandazioni e discussione all'interno di ogni organizzazione possono suggerire quale trattamento può essere più indicato. Di seguito vengono indicate le varie possibilità in relazione alla terapia di prima linea.

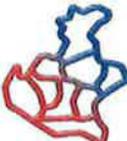
1. Ricidiva dopo inibitori del proteasoma - BORTEZOMIB:

Utilizzare una classe di farmaci diversa: Lenalidomide-desametasone (Rd) è la combinazione su cui basare il trattamento; quattro studi randomizzati hanno dimostrato che la combinazione di Rd associata a nuovi agenti (Carfilzomib: schema KRd; Elotuzumab: schema EloRd; Daratumumab: schema DaraRd; Ixazomib: schema IxaRd) ottiene incremento significativo della PFS verso Rd⁹⁵⁻⁹⁸. La scelta del regime dipende dalla disponibilità dei farmaci e dalle caratteristiche specifiche del paziente. Un confronto tra i vari studi non è disponibile e la popolazione inserita non è sovrapponibile. L'Hazard Ratio (HR) in favore di ogni nuova combinazione a tre farmaci verso Rd varia da 0.37 (DaraRd), 0.73 (IxaRd), 0.68 (EloRd) e 0.69 (KRd). Dati sulla sopravvivenza sono disponibili solo per KRd, dove la tripletta ha dimostrato di prolungare l'OS. L'efficacia deve essere bilanciata dalla tossicità, il profilo di tossicità è diverso tra i vari regimi e associazione di farmaci. Il carfilzomib ha una maggiore incidenza di tossicità cardiaca e cardiovascolare, gli anticorpi monoclonali presentano reazioni infusionali (Daratumumab 3% gravi), l'Ixazomib una maggiore tossicità cutanea (rash) e gastrointestinale (diarrea). Le combinazioni con Carfilzomib, Ixazomib, e Daratumumab sono superiori in qualsiasi numero di linee di terapia (da 1 a 3). La combinazione di Elotuzumab-Lenalidomide-Dexamethasone è un'opzione alternativa in particolare nei pazienti anziani in quanto è ben tollerata e superiore a Rd in questo sottogruppo di pazienti. La scelta dei tre farmaci è importante per i pazienti con citogenetica sfavorevole, l'HR varia da 0.44 (DRd) a 0.70 (KRd), 0.52 (EloRd), 0.64 (IRd) vs Rd.

2. Ricidiva dopo inibitori dopo immunomodulanti - TALIDOMIDE/ LENALIDOMIDE:

Innanzitutto va valutata la possibilità di aumentare i dosaggi di Rd se in precedenza erano stati ridotti, in particolare se la ricaduta è biochimica o indolente; lenalidomide in combinazione con ciclofosfamide (Endoxan) e prednisone a basso dosaggio offre una prospettiva terapeutica nei pazienti refrattari a lenalidomide. In accordo con le linee guida ESMO 2017, è preferibile



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>Struttura Coordinata ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

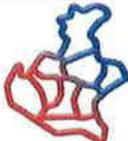
comunque utilizzare una classe di farmaci diversa: Vd è la combinazione su cui basare il trattamento, a cui può essere associata la ciclofosfamida per aumentare la percentuale di risposta, anche se non ci sono studi di confronto diretto Vd vs Vcd in ricaduta. Altre combinazioni basate su Vd sono l'associazione con la Bendamustina (ciclo BYD)⁹⁹. La tossicità del bortezomib è conosciuta ed è prevalentemente neurologica anche se ridotta con le somministrazioni sottocute e monosettimanali. Lo studio di fase 3 randomizzato ENDEAVOR ha confrontato Vd vs Carfilzomib desametasone (Kd) nei pazienti in relapse e ha dimostrato che sia la PFS (18.7 vs 9.4 mesi) che la OS (47.6 vs 40 mesi) sono statisticamente superiori con il Kd in tutti i sottogruppi di pazienti. Lo schema Kd prevede tuttavia dosi elevate ev di Carfilzomib 56 mg/m² i giorni 1,2,8,9,15 e 16 ogni 28 giorni fino a progressione e il profilo di sicurezza è diverso dal Vd, con meno neuropatie, ma maggiore incidenza di ipertensione, dispnea, insufficienza cardiaca e renale¹⁰⁰. Vd è stato confrontato vs Daratumumab Velcade e Desametasone (DaraVd) in ricaduta (studio Castor), la combinazione è associata ad un miglioramento della PFS con HR 0.39, il vantaggio è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti, il profilo di tossicità della tripletta è accettabile, il Daratumumab non aggiunge tossicità a parte le reazioni infusionali e i problemi legati ai tempi di infusione (in media 7 ore, e anche oltre nella pratica clinica per la prima infusione)¹⁰¹. La combinazione del bortezomib con l'elotuzumab non ha dato risultati soddisfacenti, la combinazione con il Panobinostat ha mostrato un'elevata tossicità, particolarmente a livello gastrointestinale.

3. ASCT alla ricaduta di malattia: HDT/ASCT può essere considerato qualora il paziente non lo abbia fatto in induzione (Cfr Trapianto di I linea vs trapianto di salvataggio) o quando la ricaduta si verifica più di 24 mesi dopo il primo trapianto (cfr Trapianto in pazienti ricaduto dopo precedente ASCT).

a) Trapianto di I linea vs trapianto di salvataggio

In passato, vari studi clinici randomizzati avevano dimostrato il vantaggio in PFS con ASCT eseguito precocemente rispetto alla chemioterapia. In 3 studi randomizzati, l'OS era simile sia che il trapianto fosse fatto precocemente che se fosse stato fatto alla recidiva. A dispetto di simili OS, l'ASCT eseguito precocemente migliorava il tempo senza sintomi e riduceva le tossicità correlate alla terapia¹⁰². Tuttavia, al tempo di questi trials clinici, la maggior parte dei nuovi farmaci non era ancora disponibile. Sulla base degli straordinari risultati con i nuovi farmaci, era stata riconsiderata l'opzione di posticipare il trapianto alla prima ricaduta^{57,61,103}. In tutti i trials di fase 3 recenti, che comparavano ASCT vs terapie basate sui nuovi farmaci, i pazienti che non avevano ricevuto il trapianto in induzione erano candidati a ricevere l'ASCT alla prima ricaduta. L'analisi cumulativa che comprendeva i trials del GIMEMA e l'EMN441 aveva però dimostrato come solo il 53% dei pazienti inizialmente eleggibili all'ASCT alla diagnosi di fatto ricevevano l'ASCT in prima ricaduta. Il trapianto in induzione è stato dimostrato non solo migliorare la PFS1, ma anche la PFS2 a 4 anni (71% vs. 54%; HR 0.53, P<0.001) e l'OS (4-year OS 84% vs. 70%; HR 0.51, P<0.001) rispetto a chemioterapia per os e lenalidomide¹⁰⁴. Va notato infine, che nel trial del gruppo francese IFM2009, in cui il 79% dei pazienti trattati con lenalidomide e bortezomib in induzione erano stati recuperati con ASCT alla prima ricaduta, non presentavano differenze nell' OS²⁰.



 REGIONE del VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Società per Cooperative ASSIMILAZIONE L'ORMAZZIONE BREVITA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

b) Trapianto in pazienti ricaduto dopo il precedente ASCT

Diverse analisi retrospettive avevano dimostrato che la chemosensibilità e la durata della remissione dopo il primo trapianto costituivano i fattori prognostici più importanti per il controllo di malattia a lungo termine dopo l'autotrapianto di salvataggio^{105,106}. La maggior parte dei lavori inoltre sottolineavano l'impatto delle precedenti terapie sul risultato, suggerendo che l'ABMT di salvataggio dovrebbe essere parte delle strategie iniziali alla ricaduta e non essere offerto a pazienti che hanno fallito molte linee precedenti di terapia. Uno studio retrospettivo su 1.061 pazienti aveva dimostrato un aumento di sopravvivenza in pazienti trattati con ABMT alla ricidiva (4 anni) rispetto pazienti che avevano ricevuto IMiDs e PI e non autotrapianto (3,3 anni) e quelli che avevano ricevuto chemioterapia convenzionale (2.5 anni)¹⁰⁷. Una limitazione di quest'analisi risiedeva nel possibile bias di selezione per i pazienti che erano candidati all'ASCT, che potevano essere in condizioni migliori rispetto a quelli a cui non era proposto. Nello studio di fase III multicentrico Myeloma X, veniva dimostrato un significativo vantaggio nel tempo alla progressione (19 vs. 11 mesi; $P < 0.001$) e OS (67 vs. 52 mesi; $P = 0.022$) in pazienti ricaduti dopo un precedente ASCT, e quindi randomizzati a ricevere un secondo autotrapianto o Ciclofosfamide¹⁰⁸. 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.

Una recente analisi retrospettiva dell'EBMT ha dimostrato che anche un terzo trapianto in ricaduta è fattibile, con più dell'80% dei pazienti che ottenevano almeno una PR, seppure veniva segnalato un aumento della mortalità non correlata alla ricaduta. In particolare nei pazienti gravemente citopenici, per i quali la tossicità ematologica della terapia convenzionale può essere proibitiva, l'ASCT può rappresentare una valida opzione di salvataggio. L'opzione di un terzo ASCT spesso è preceduta da un Tandem ASCT: in questo caso l'OS mediana è superiore ai 4 anni, purché la ricaduta avvenga dopo più di 3 anni dal tandem autotrapianto.

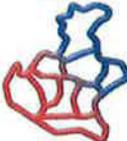
In conclusione, le raccomandazioni di questa commissione sono le seguenti:

Un secondo autotrapianto in ricaduta dovrebbe essere considerato dopo una durata minima della remissione di almeno 24 mesi dal il primo ASCT in particolare nel contesto dei nuovi farmaci⁷. Un secondo ASCT dovrebbe essere offerto alla prima ricidiva e non alle successive.

4. Ruolo del trapianto allogenico nel paziente con Mieloma Multiplo

Una review che comprendeva la valutazione di circa 3.000 tra autotrapianti e allotrapianti eseguiti negli Stati Uniti nel periodo 2007/2009 aveva evidenziato che il 47.1% di tutti i trapianti autologhi e solo il 3.6% degli allogenici riguardava pazienti con MM. Per quanto riguarda l'Europa, il numero dei trapianti allogenici per i pazienti con mieloma è andato progressivamente incrementandosi dal 1990 al 2012¹⁰⁹. Prima della facile disponibilità dei nuovi farmaci, all'inizio degli anni 2000, in una serie di studi randomizzati, in pazienti con mieloma di nuova diagnosi era stato testato il concetto di integrare la mieloablazione con la graft vs Mieloma combinando un tandem autotrapianto seguito da allotrapianto non-mieloablativo da familiare o da donatore non familiare^{110,111,112,113}. I risultati tuttavia erano discordanti, probabilmente a causa di differenze nel disegno degli studi, della popolazione studiata e nell'immunosoppressione post trapianto. Inoltre, le differenze tra i diversi bracci di studio si evidenziavano solo dopo diversi anni di follow up^{113,114}.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta <small>Società di Oncologia Assistenza Formazione Ricerca</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

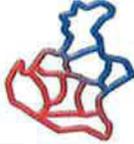
Da notare che al tempo la maggior parte degli studi non includeva i nuovi farmaci né nella fase di induzione né nella fase di consolidamento/mantenimento post-allo-trapianto. Sia a causa dei risultati conflittuali che dell'introduzione di nuovi farmaci, negli anni più recenti il trapianto allogenico è stato tendenzialmente utilizzato come terapia di salvataggio in ricaduta di malattia, al di fuori di trials clinici. La maggior parte di questi studi contemplava reports da singole centri o analisi da registri. Solo una frazione di questi riguardava una valutazione comparativa, spesso limitata dalla natura retrospettiva dello studio e dalla scarsa numerosità. In un recente report EBMT su 7.333 pazienti con mieloma sottoposti a trapianto allogenico nel periodo 1990-2012, 3.405 avevano ricevuto il trapianto in ricaduta. Un particolare vantaggio era stato riportato per la coorte dei pazienti sottoposti alla procedura dopo almeno 8 mesi da un precedente autotrapianto, nella quale il 25% era vivo a più di 10 anni dal trapianto¹⁰⁹. Un altro studio retrospettivo dell'EBMT ha dimostrato che la sieronegatività per Citomegalovirus (CMV) sia nel paziente che nel donatore correlava favorevolmente con l'outcome del trapianto allogenico¹¹⁵. In uno studio prospettico di pazienti trattati con trapianto allogenico da donatori full matched, la mortalità era del 10% e circa il 20% dei pazienti otteneva un lungo intervallo libero da malattia¹¹⁶. Sebbene questi studi confermassero la fattibilità del trapianto allogenico in ricaduta di malattia, a causa dell'eterogeneità delle coorti di pazienti, delle differenze nella terapia di condizionamento e di supporto, il ruolo reale del trapianto allogenico e il suo potenziale curativo non sono stati ancora stabiliti. Sia regimi a ridotta intensità che mieloablativi si sono dimostrati efficaci e attualmente la scelta ricade prevalentemente sulla politica del centro e sulle comorbidità del paziente.

In particolare, considerando la mancanza di terapia curativa in pazienti con del(17p), amplificazione 1q, t(4;14) e t(14;16), il trapianto allogenico può trovare indicazione in questi casi. Infatti l'impatto prognostico negativo della citogenetica ad alto rischio è stato dimostrato essere mitigato dalla Graft-versus-Mieloma (GvM). Kroger et al¹¹⁷ non osservavano differenze significative in PFS tra pazienti che presentavano delezione 17p13 e/o t(4;14) e pazienti senza queste alterazioni genetiche dopo un follow up di 6 anni (24% vs. 30%; P=0.70). La qualità della risposta rivestiva in questi pazienti un ruolo prognostico sostanziale con impatto della PFS a 5 anni del 17% per le PR, 41% per le CR, 57% per le CR molecolari, and 85% per le CR molecolari sostenute nel tempo. Un altro studio aveva dimostrato che non vi erano differenze di outcome clinico tra i pazienti con t(4;14) e non t(4;14), con PFS non superiori al 45% a 3 anni per i pazienti con del(17p)¹¹⁷. Questi risultati pongono la questione se nei pazienti ad alto rischio citogenetico che generalmente presentano una prognosi sfavorevole e facilmente sviluppano resistenza a nuovi agenti non sia indicato un trapianto allogenico in fase precoce di malattia.

Evidenza di effetto Graft-versus-Mieloma (GvM)

La risposta alla infusione di linfociti del donatore (DLI) viene comunemente considerata come una prova di effetto GvM. Tuttavia, la lunga sopravvivenza riportata dopo tandem auto-allo-trapianto in prima linea di terapia, suggerisce una importante sinergia tra i nuovi agenti e la GvM^{113,114}. Un'analisi del registro EBMT ha riportato una percentuale di risposta del 63% in 70 pazienti trattati con DLI in maniera pre-emptive e in 52% quando somministrata in ricaduta¹¹⁸. Allo stesso modo è stato dimostrato come la qualità della risposta dopo trapianto allogenico vada migliorando, con MRD negatività che aumentano fino al 47% a 12 mesi¹¹⁹, senza alcun consolidamento/ mantenimento. Infine, sebbene non in maniera univoca, molti trials riportano una associazione favorevole tra lo sviluppo di Graft vs Host disease e prolungamento della PFS e OS^{120,121}, nuovamente a supporto di un ruolo chiave dell'effetto GvM.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>Spazio per il paziente ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Un aspetto sicuramente interessante riguarda il ruolo dei nuovi farmaci nella GvM. Infatti, sebbene l'introduzione dei nuovi farmaci nella terapia del mieloma abbia reso l'allograft una opzione meno attrattiva in considerazione della tossicità della procedura, il meccanismo di azione dei nuovi farmaci e il meccanismo di GvM immunomediata non sono certamente mutualmente esclusivi^{113,114}. Dato che uno dei parametri maggiormente impattanti sulla sopravvivenza dei pazienti è rappresentato dalla risposta al tempo del trapianto, e il principale limite rimane la recidiva della malattia, è chiaro che i nuovi farmaci possono sostanzialmente migliorare gli outcome del trapianto allogenico. Inoltre, il concetto di terapia di mantenimento è stato implementato anche nel setting del trapianto allogenico. Il Bortezomib è stato utilizzato sia prima che subito dopo il trapianto allogenico per eliminare la malattia minima residua e ridurre la GvHD sulla base delle sue proprietà immunomodulanti^{122,123}.

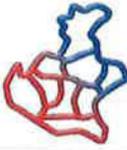
Anche la Lenalidomide è stata studiata nel post trapianto allogenico, anche se il suo utilizzo va valutato con attenzione nel periodo precoce dopo allogenico per il rischio di amplificare la GvHD. Tre recenti trials hanno dimostrato che la terapia di mantenimento con lenalidomide dopo trapianto allogenico era fattibile e contribuiva a ridurre ulteriormente il carico tumorale del mieloma, con PFS a due anni del 60%¹²⁴ e a 3 anni del 52%¹²⁵ e del 63%¹²⁶. La riaccensione di GVHD era dimostrabile nel 24-47% dei casi.

Un ruolo rilevante è suggerito per l'aggiunta dei nuovi farmaci nel setting del post trapianto, in particolare in riferimento alla GvM. Uno studio retrospettivo di confronto tra pazienti ricaduti dopo auto-allo (178) vs doppio autotrapianto (404) condotto dal Center for International Blood and Marrow Transplant Research¹²⁷ aveva dimostrato che nonostante nel gruppo auto-allo la percentuale di pazienti in ricaduta precoce entro 6 mesi fosse significativamente maggiore rispetto al gruppo auto-auto (46% di ricadute precoci dopo il secondo ASCT vs. 26%), non vi era tuttavia differenza di sopravvivenza, riferibile all'impatto dei nuovi farmaci nel post trapianto allogenico. Anche l'utilizzo del daratumumab in recidiva dopo allograft è stata recentemente dimostrata essere una prospettiva potenzialmente utile¹²⁸. Infine sono stati recentemente riportati dati sulla sopravvivenza a lungo termine (10 anni) di pazienti che avevano ricevuto l'allograft alla prima linea di terapia come consolidamento rispetto ai pazienti allograftati in ricaduta, dimostrando un netto vantaggio di OS per i pazienti che ricevevano il trapianto come consolidamento rispetto a quelli trapiantati in ricaduta (67 vs 36%, p < 0,007).

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

Attualmente non ci sono dati che supportino l'uso del trapianto allogenico in prima linea. Nei pazienti invece con ricaduta precoce dopo terapia di prima linea che includa inibitori del proteasoma e immunomodulanti, che identifica pazienti con prognosi altamente infausta, indipendentemente da altri fattori prognostici, il trapianto allogenico conserva ancora l'indicazione, a patto che la malattia sia sensibile a terapia di reinduzione¹²⁹. In questi casi peraltro la recente disponibilità di immunoterapia con linfociti T con recettore chimerico (CAR-T) diretti verso il B cell maturation antigen (BCMA)¹³⁰ o di anticorpi bispecifici, quale AMG701¹³¹ sembrano offrire nuove estremamente interessanti prospettive terapeutiche che andranno ovviamente standardizzate e codificate.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta <small>Struttura per Competenze ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

e. Malattia Recidivata/Refrattaria dopo terapia con inibitori del proteasoma e immunomodulanti (Lenalidomide/Bortezomib)

Nei pazienti doppio refrattari a Bortezomib e Lenalidomide le prospettive terapeutiche sono scarse e i risultati di breve durata: EFS 5 mesi, OS 9 mesi¹³².

Pomalidomide. La pomalidomide è stata utilizzata nei pazienti fortemente pretrattati e associata al desametasone è una combinazione approvata per il trattamento di pazienti refrattari, ricaduti dopo almeno due linee di terapia comprendenti lenalidomide e bortezomib. Nello studio MM003, in cui Pomalidomide/desametasone (pom/dex) è stato confrontato con Dex la PFS era significativamente migliore 4 mesi vs 1.9 e la sopravvivenza 12.7 vs 8.1 mesi. L'aggiunta di Ciclofosfamide (400 mg giorni 1,8,15 ogni 28 giorni) a Pom/dex migliorava l'ORR dal 30% a 51-65% e la PFS da 4 a 10 mesi¹³³. Pomalidomide ha mostrato efficacia anche nei pazienti ad alto rischio citogenetico¹³⁴.

Daratumumab. Dai risultati degli studi di fase 2 SIRIUS 36 e GEN50139, nella popolazione di pazienti già sottoposti ad almeno 3 linee di terapia e per la maggior parte doppi refrattari, è stato approvato l'anticorpo monoclonale anti-CD38 Daratumumab in monoterapia¹³⁵. Questi studi hanno dimostrato una significativa attività del Daratumumab in monoterapia in pazienti refrattari a tutti i trattamenti disponibili con una media di 5 linee di terapia. Nell'analisi combinata dei due studi la risposta si otteneva nel 31% dei pazienti (80% circa almeno malattia stabile) e la sopravvivenza mediana era di 4 mesi (15 mesi in chi otteneva almeno una risposta parziale) e la sopravvivenza mediana di 20 mesi. Per i pazienti responsivi la sopravvivenza era del 75% a 2 anni. Per la distribuzione dell'antigene CD38 anche sui globuli rossi, è sempre opportuno prima di iniziare terapia con questo anticorpo, segnalare il paziente al proprio Servizio Immuno Trasfusionale per lo studio immunoematologico completo.

10.4 Farmaci e combinazioni attualmente disponibili in pazienti con MM recidivato/refrattario:

(vedi anche Raccomandazione n. 16 Gruppo di Lavoro Farmaci Innovativi, rev@aopd.veneto.it)

- Lenalidomide Desametasone (Rd) (in label)

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

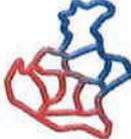
- Bortezomib Desametasone (Vd) (in label)

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

- Pomalidomide -- Desametasone (PomDex) (in label)

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



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Società per Condividere Assistenza Formazione Ricerca
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

- Carfilzomib, Lenalidomide Desametasone (KRd)(in label)

Carfilzomib 27 mg/mq 18 cicli totali:
 Ev cicli 1-12 gg 1-2 (solo 1° ciclo g 1- dose 20mg/mq)-8-9-15-16
 Ev cicli 13-18 gg 1-2-15-16
 Lenalidomide 25 mg/die os gg 1-21 ogni 28 giorni
 Desametasone 40 mg os gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni
 Carfilzomib dopo il 18° ciclo può essere continuato a discrezione medica
 Len-dex fino a recidiva/progressione o tossicità

- Bendamustina Bortezomib Desametasone (BVD) (648)

Bendamustina 70 mg/mq ev gg 1, 8
 Bortezomib 1,3 mg/mq sc gg 1, 4, 8, 11, primi 2 cicli, poi 1, 8, 15, 22
 Desametasone 20 mg os gg 1-2, 4-5, 8-9, 11-12 primi 2 cicli poi 1, 8, 15, 22

- Elotuzumab Lenalidomide Desametasone (EloRD) (in label)

secondo lo schema posologico seguente:

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

Vedi modalità di premedicazione e velocità di infusione

- Daratumumab in monoterapia o associato a Rd o a Vd (in label)

La dose raccomandata di DARZALEX è di 16 mg/kg ev secondo lo schema posologico seguente:

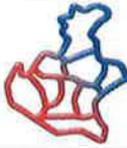
Schema	Settimane
Settimanale	Settimane dalla 1 alla 8
Ogni due settimane	Settimane dalla 9 alla 24
Ogni quattro settimane	Dalla Settimana 25 in poi fino a progressione della malattia

Questa stessa schedula viene mantenuta nella combinazione DaraRD. Nella combinazione Dara Vd il daratumumab viene somministrato settimanalmente per i primi 3 cicli della durata di 21 giorni, poi una volta ogni 3 settimane fino all'ottavo ciclo ed infine una volta ogni 28 giorni fino a progressione o massima tolleranza, il bortezomib viene somministrato ai giorni 1-4-8-11 per i primi 8 cicli, poi si interrompe; il desametasone il giorno del bortezomib e quello successivo.

Ixazomib Rd (in label)

Ixazomib alla dose di 4 mg die gg 1,8,15 ogni 28 giorni



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Servizio per l'assistenza ASSIS/EMFA COORDINAMENTO EMATICA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Lenalidomide 25 mg/die os gg 1-21 ogni 28 giorni
 Desametasone 40 mg os gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni

Altri protocolli di terapia

- Bortezomib + Desametasone + Doxorubicina Liposomiale Pegilata (PAD) (in label)

Bortezomib 1.3 mg/mq sc gg 1, 4, 8, 11 ogni 4 settimane
 Adriamicina liposomiale 20 mg/mq ev gg 1 e 4 ogni 4 settimane
 Desametasone 40 mg os gg 1-4, 8-11, 15-18 ogni 4 sett.
 per il primo ciclo, quindi gg 1-4 ogni 4 settimane nei cicli successivi

- D(T) PACE

Talidomide 100 mg/die os
 Desametasone 40 mg/die os gg 1, 2, 3, 4 in bolo
 Ciclofosfamide 400 mg/mq gg 1, 2, 3, 4 infusione continua
 Etoposide 40 mg/mq gg 1, 2, 3, 4 infusione continua
 Cisplatino 10 mg/mq gg 1, 2, 3, 4 infusione continua

- DCEP

Ciclofosfamide 400 mg/mq gg 1, 2, 3, 4 infusione continua
 Etoposide 40 mg/mq gg 1, 2, 3, 4 infusione continua
 Cisplatino 10 mg/mq gg 1, 2, 3, 4 infusione continua
 Desametasone 40 mg/die gg 1, 2, 3, 4 bolo

OLTRE TERZA /QUARTA LINEA DI TERAPIA

-Ciclofosfamide a dosi intermedie

Ciclofosfamide 1.2 g/mq o 0,8 g/mq ev giorno 1, 3
 Metilprednisolone 125 mg ev giorno 1, 3
 Metilprednisolone 125 mg im giorno 2, 4
 Cicli ripetuti ogni mese per 6 mesi

- MEL ev a Basse Dosi

Melphalan 20-30 mg tot ev giorno 1
 Metilprednisolone 125 mg ev giorno 1
 Prednisone 100 mg os gg 2, 3 e 4
 Cicli ripetuti ogni 2-3 mesi fino a progressione

Nei pazienti **FRAIL** e/o resistenti/refrattari ad alchilanti, inibitori del proteasoma, IMiDs o non candidabili a terapie attive l'approccio è rappresentato da **"PALLIATIVE CARE"** (MP o CP per os) secondo la schedula sotto riportata:

MP/CP PALLIATIVE

Melphalan 2 mg/Ciclofosfamide 50 mg per os a giorni alterni
 Prednisone 25 mg os a giorni alterni



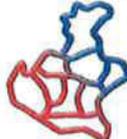
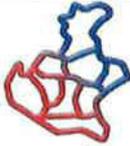
 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Società per lo Sviluppo e la Ricerca in Ematologia
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

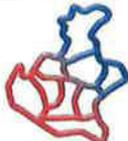
Tabella 1.1. Indicazioni dei nuovi farmaci e le combinazioni disponibili (Dicembre 2019) e indicazioni registrate.

Farmaco	Nome commerciale	Meccanismo d'azione	Indicazioni
CARFILZOMIB	Kyprolis®	Inibitore del proteasoma	<p>In associazione con lenalidomide e desametasona per il trattamento del mieloma multiplo in pazienti adulti che hanno ricevuto almeno una linea di terapia precedente. Nello studio registrativo Aspire i pazienti avevano ricevuto da 1 a 3 linee di terapia precedenti. Sono stati esclusi i pazienti con progressione di malattia durante il trattamento con un regime contenente bortezomib:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>pretrattati</i> 65,8% PFS 24.4 vs 16.6 mesi (HR = 0.699) - <i>refrattari</i> 14,9% PFS 22.3 vs 19.4 mesi (HR = 0.799 HR) <p>o progressione durante i primi 3 mesi dall'inizio del trattamento con lenalidomide e desametasona, o progressione in qualunque momento durante il trattamento con lenalidomide e desametasona se questa è stata la più recente linea di terapia del soggetto</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>pretrattati</i> 19.8% PFS 19.4 vs 13.9 mesi HR = 0.796 - <i>refrattari</i> 7.2% PFS 11.3 vs 9.0 mesi HR = 0.571
ELOTUZUMAB	Empliciti™	Anti-SLAMF7 anticorpo monoclonale	<p>In combinazione con lenalidomide e desametasona per il trattamento del mieloma multiplo in pazienti adulti che hanno ricevuto almeno una linea di terapia precedente. Nello studio registrativo Eloquent 2 i pazienti avevano ricevuto da 1 a 3 linee di terapia precedenti, tutti i pazienti presentavano una progressione di malattia documentata durante il trattamento più recente. Sono stati esclusi i pazienti refrattari alla lenalidomide. Il 35% dei pazienti era</p>



 REGIONE DEL VENETO		RETE EMATOLOGICA VENETA PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)		 Rete Ematologica VENETA Associazione Coordinata ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA
				<p>refrattario e il 65% presentava una recidiva ad un precedente trattamento. Le linee terapeutiche precedenti comprendevano: trapianto di cellule staminali (55%), bortezomib (70% - refrattari 22%), melfalan (65%), talidomide (48%) e lenalidomide (6%).</p>
POMALIDOMIDE	Imnovid®	Immunomodulante		<p>In combinazione con desametasone per il trattamento del mieloma multiplo recidivato e refrattario che ha ricevuto ≥2 linee di terapia, comprendenti sia bortezomib che lenalidomide, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia. Nello studio registrativo la maggior parte dei pazienti erano refrattari a bortezomib e lenalidomide.</p>
DARATUMUMAB	Darzalex™	Anti-CD38 anticorpo monoclonale		<p>In monoterapia per il trattamento del mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui precedenti terapie abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia. Negli studi registrativi la mediana era di 5 linee di terapia precedenti, i pazienti erano refrattari a bortezomib e Lenalidomide (86%), Pomalidomide (55%), Carfilzomib (39%).</p> <p>In Italia viene rimborsato in associazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia</p>



 REGIONE del VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Servizio per l'Ematologia ASSICURAZIONE ASSISTENZIALE FORMAZIONE DEL FSEAS
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

IXAZOMIB	Ninlaro	Inibitore del proteosoma	Ixazomib ha ottenuto l'approvazione all'immissione in commercio dalla Commissione Europea in associazione con lenalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma, già sottoposti ad almeno una precedente terapia. È rimborsato in Italia in pazienti che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti linee di terapia o in pazienti ad alto rischio citogenetico con una precedente linea di trattamento.
-----------------	---------	--------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

CONSIDERAZIONI FINALI E RACCOMANDAZIONI

Con la premessa che le scelte terapeutiche sono soggette alla disponibilità dei farmaci e devono essere adattate al singolo paziente (vedi note precedenti), le raccomandazioni derivano dall'efficacia in termini di risposta, PFS e dalla tossicità rilevata. In questo documento non sono considerati i costi e gli aspetti organizzativi delle singole Unità Operative che possono indirizzare verso un trattamento rispetto ad un altro (vedi anche Raccomandazione n 16 - Gruppo di Lavoro Farmaci Innovativi, rev@aopd.veneto.it).

Tabella 12. Pazienti in ricaduta e refrattari a Lenalidomide (da 1 a 3 linee di terapia):

PAZIENTE	FRAIL*	FIT	NOTE AL TRATTAMENTO
SCHEMA DI TERAPIA			
Vd	SI	SI	Settimanale, in assenza di neuropatia
VCd	NO	SI	In assenza di neuropatia
BVD	NO	SI	In assenza di neuropatia, mielotossicità
KD	NO	SI	In assenza di patologia cardiovascolare
DaraVD	NO	SI	In assenza di neuropatia

Tabella 13. Pazienti in ricaduta e refrattari a Bortezomib (da 1 a 3 linee di terapia):

PAZIENTE	FRAIL*	FIT	Malattia aggressiva	Cardiopatologia accertata
SCHEMA DI TERAPIA				
Rd	SI	SI	NO/SI	SI
KRd	NO	SI (ricaduti)	SI	NO/SI
EloRd	SI	SI	NO/SI	SI
DaraRd	SI	SI	SI	SI



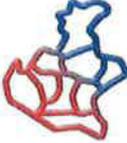
 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Servizio per Diagnostica, Assistenza e Prescrizione Ricarica
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Tabella 14. Pazienti refrattari a Bortezomib e Lenalidomide (>3 linea o doppi refrattari):

PAZIENTE	FRAIL*	FIT	NOTE AL TRATTAMENTO
SCHEMA DI TERAPIA			
Daratumumab	NO	SI	Terapia Infusionale e reazioni inf.
Pomalidomide/CTX	SI	SI	Mielotossicità
Terapia sperimentale	NO	SI	Protocollo Sperimentale

Tabella 15. Pazienti refrattari a Bortezomib, Lenalidomide e Pomalidomide (>3 linea o tripli refrattari):

PAZIENTE	FRAIL*	FIT	NOTE AL TRATTAMENTO
SCHEMA DI TERAPIA			
Daratumumab	NO/SI	SI	Terapia Infusionale e reazioni inf.
Terapia palliativa	SI	NO	QoL, assistenza domiciliare
Terapia sperimentale	NO	SI	Protocollo Sperimentale

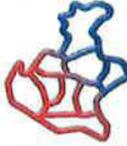
* Frailty index

10.5 Meccanismo di azione dei Nuovi Farmaci

Bortezomib. Il Bortezomib è un inibitore del proteosoma ed è specificatamente caratterizzato dalla capacità di inibire l'attività chimotripsino-simile del proteosoma 26S nelle cellule dei mammiferi. Il proteosoma 26S è un grande complesso polipeptidico, responsabile della degradazione delle proteine ubiquitinate. L'inibizione del proteosoma 26S impedisce questa proteolisi mirata e influisce sulla trasmissione del segnale all'interno della cellula, che si traduce nella morte della cellula cancerosa. Bortezomib è altamente selettivo per il proteosoma con una cinetica di inibizione del proteosoma reversibile. L'inibizione del proteosoma comporta l'arresto del ciclo cellulare e apoptosi. Nel mieloma, bortezomib influisce sulla capacità delle cellule mielomatose d'interagire con il microambiente del midollo osseo. Dati *in vitro*, *ex-vivo* e in modelli animali suggeriscono che bortezomib incrementi la differenziazione e l'attività osteoblastica e inibisca la funzione osteoclastica. Questi effetti sono stati osservati in pazienti con mieloma multiplo con malattia osteolitica avanzata e trattati con bortezomib. Oltre al prodotto originale, in Italia è attualmente disponibile anche il generico.

Talidomide. Talidomide presenta un centro chirale e viene utilizzata nella pratica clinica nelle forme racemiche (+) (R)- e (-) (S)-talidomide. Talidomide mostra attività immunomodulante, antinfiammatoria e potenziale attività antineoplastica. Dati provenienti da studi *in vitro* e da sperimentazioni cliniche suggeriscono che gli effetti immunomodulatori, antinfiammatori ed antineoplastici di talidomide possono essere correlati alla soppressione dell'iperproduzione del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), alla down modulazione di selezionate molecole di adesione cellulare, coinvolte nella migrazione leucocitica e nell'attività antiangiogenica. Talidomide è anche un sedativo ipnotico, non barbiturico, attivo a livello centrale. Non ha effetti antibatterici.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta <small>Struttura per l'attività ASSISTENZIALE FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

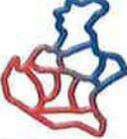
Lenalidomide. Il meccanismo d'azione di lenalidomide include proprietà anti-neoplastiche, anti-angiogeniche, pro-eritropoietiche e immunomodulatorie. Nello specifico, lenalidomide inibisce la proliferazione di specifiche cellule tumorali ematopoietiche (comprese le plasmacellule tumorali del MM e quelle con delezione del cromosoma 5), potenzia l'immunità cellulo-mediata da linfociti T e cellule natural killer (NK) e aumenta il numero di cellule NKT; inibisce l'angiogenesi bloccando la migrazione e l'adesione delle cellule endoteliali e la formazione di microvasi; aumenta la produzione di emoglobina fetale da parte delle cellule staminali ematopoietiche CD34+, e inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie (ad es. TNF- α e IL-6) da parte dei monociti. Lenalidomide si lega direttamente a cereblon, un componente di un complesso enzimatico cullina-RING E3 ubiquitina ligasi, che comprende la proteina legante il danno all'acido desossiribonucleico (DNA)1 (DDB1, DNA Damage-Binding Protein-1), cullina 4 (CUL4) e il regolatore delle culline 1 (Roc1). In presenza di lenalidomide, cereblon si lega alle proteine substrato Aiolos e Ikaros, che sono fattori di trascrizione linfoidi, provocandone l'ubiquitinazione e la successiva degradazione, con conseguenti effetti citotossici e immunomodulatori.

Carfilzomib. Carfilzomib è un tetrapeptide epossichetone inibitore del proteasoma che si lega selettivamente e irreversibilmente ai siti attivi contenenti treonina N-terminale del proteasoma 20S, la particella del nucleo proteolitico all'interno del proteasoma 26S, e mostra un'attività minima o nessuna attività nei confronti delle altre classi di proteasi. In modelli preclinici di tumori ematologici carfilzomib ha dimostrato attività antiproliferativa e proapoptotica. *In vitro*, carfilzomib ha dimostrato di avere una minima neurotossicità e una reazione minima alle proteasi non proteasomiche. L'inibizione del proteasoma è stata mantenuta per ≥ 48 ore dopo la prima dose di carfilzomib per ogni settimana di somministrazione. La somministrazione combinata di lenalidomide e desametasone non ha prodotto effetti sull'inibizione del proteasoma.

Pomalidomide. Pomalidomide esplica un'attività tumoricida anti-mieloma diretta, attività immunomodulatorie e inibisce il supporto delle cellule stromali per la crescita delle cellule tumorali del mieloma multiplo. Cerebron rappresenta un target coinvolto nella risposta a Pomalidomide. Nello specifico, pomalidomide inibisce la proliferazione e induce l'apoptosi delle cellule tumorali ematopoietiche. Inoltre, pomalidomide inibisce la proliferazione delle linee cellulari del mieloma multiplo resistenti a lenalidomide e innesca una sinergia con il desametasone, sia nelle linee cellulari sensibili a lenalidomide che in quelle resistenti a lenalidomide, per indurre l'apoptosi delle cellule tumorali. Pomalidomide potenzia l'immunità cellulo-mediata da linfociti T e cellule natural killer (NK) e inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie (ad es. TNF- α e IL-6) da parte dei monociti. Pomalidomide inibisce inoltre l'angiogenesi bloccando la migrazione e l'adesione delle cellule endoteliali.

Ixazomib. Il profarmaco ixazomib citrato è una sostanza che, in condizioni fisiologiche, si idrolizza rapidamente trasformandosi nella forma biologicamente attiva, ixazomib. Ixazomib è un inibitore orale del proteasoma, altamente selettivo e reversibile. Ixazomib si lega preferenzialmente alla sub-unità beta 5 del proteasoma 20S, inibendone l'attività chimotripsino-simile. Il farmaco ha dimostrato citotossicità *in vitro* su cellule mielomatose di pazienti in recidiva dopo numerose precedenti terapie, tra cui bortezomib, lenalidomide e desametasone. L'associazione di ixazomib e



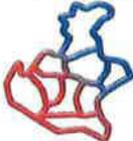
 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	 RETE Ematologica VENETA <small>Sviluppo per l'attività ASSISTENZIALE FORMAZIONE RICERCA</small>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

lenalidomide ha dimostrato un effetto citotossico sinergico su svariate linee cellulari di mieloma. *In vivo*, ixazomib ha dimostrato di possedere attività antitumorale in vari modelli di xenotrapianto tumorale, compresi modelli di mieloma multiplo. *In vitro*, ixazomib ha esibito un effetto sulle linee cellulari presenti nel microambiente del midollo osseo, come le cellule dell'endotelio vascolare, gli osteoclasti e gli osteoblasti.

Elotuzumab. Elotuzumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato immuno-stimolante che ha come bersaglio specifico la proteina SLAMF7 (signaling lymphocyte activation molecule family member 7). SLAMF7 è altamente espressa sulle cellule del mieloma multiplo indipendentemente dalla presenza di anomalie citogenetiche. SLAMF7 è anche espressa sulle cellule natural killer, sulle plasmacellule normali e su altre cellule del sistema immunitario quali alcune sottopopolazioni di linfociti T, monociti, linfociti B e pDC (cellule dendritiche plasmacitoidi), ma non è stata rilevata sui tessuti solidi normali o sulle cellule staminali ematopoietiche. Elotuzumab attiva direttamente le cellule natural killer attraverso la via di SLAMF7 ed i recettori Fc, potenziandone l'attività anti-mieloma *in vitro*. Elotuzumab ha come bersaglio anche SLAMF7 presente sulle cellule del mieloma e facilita l'interazione con le cellule natural killer mediando l'uccisione delle cellule di mieloma attraverso la citotossicità cellulare anticorpo dipendente (ADCC). Nei modelli non clinici, elotuzumab ha evidenziato un'attività sinergica quando combinato con lenalidomide o bortezomib.

Daratumumab. Daratumumab è un anticorpo monoclonale (mAb) IgG1κ umano che si lega alla proteina CD38 altamente espressa sulla superficie delle cellule di mieloma multiplo e, a vari livelli, anche in altri tipi di cellule e tessuti. La proteina CD38 ha molteplici funzioni, quali adesione mediata dal recettore, attività di trasduzione del segnale ed attività enzimatica. Daratumumab si è dimostrato un potente inibitore della crescita *in vivo* delle cellule tumorali che esprimono CD38. In base agli studi *in vitro*, daratumumab può utilizzare funzioni effettrici multiple, che portano alla morte immuno-mediata della cellula tumorale. Questi studi suggeriscono che daratumumab può indurre in tumori che esprimono CD38 la lisi della cellula tumorale mediante citotossicità complemento-dipendente, citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente. Un sottogruppo di cellule soppressorie di derivazione mieloide cellulare (CD38+ MDSCs), cellule T regolatorie e cellule B sono ridotte dalla lisi mediata da daratumumab. Anche le cellule T (CD3+, CD4+ e CD8+) sono note per esprimere CD38 a seconda del loro stadio di sviluppo e del livello di attivazione. Durante il trattamento con daratumumab sono stati osservati incrementi significativi della conta assoluta di cellule T CD4+ e CD8+ e della percentuale di linfociti nel sangue intero periferico e nel midollo osseo. Inoltre, con il sequenziamento del DNA del recettore della cellula T, è stato verificato che la clonalità delle cellule T risultava aumentata con il trattamento con daratumumab, indicando effetti immunomodulatori che possono contribuire alla risposta clinica. Daratumumab induce l'apoptosi *in vitro* dopo cross-linking mediato dall'Fc. Inoltre, daratumumab modula l'attività enzimatica di CD38, inibendo l'attività ciclasica dell'enzima e stimolando l'attività idrolasica.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>Società per lo studio e l'assistenza ematologica</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

11. COMPLICANZE NEL MIELOMA MULTIPLO

Da quanto riportato nei precedenti paragrafi, la terapia del mieloma è considerata un paradigma in continua evoluzione grazie alla crescente disponibilità di farmaci nuovi e estremamente efficaci. Pertanto, il processo decisionale, sia alla diagnosi che alla recidiva, richiede che i medici deputati alla terapia dei pazienti con mieloma ponderino attentamente efficacia e profilo di tossicità per ciascun paziente. Il riconoscere e trattare precocemente i potenziali effetti collaterali dei vari regimi farmacologici utilizzati rappresenta uno snodo cruciale della moderna terapia del mieloma. Questo si traduce nella necessità di offrire al paziente un approccio multidisciplinare, che vede coinvolte diverse figure professionali rappresentate, oltre che dall'ematologo da radioterapista, ortopedico, fisiatra, odontoiatra, specialista in terapia del dolore e nefrologo. In considerazione della cronicità della malattia, la possibilità di coinvolgere nel gruppo di lavoro anche psicologi rappresenta un aspetto che ciascun Centro dovrebbe considerare.

a. Anemia

L'anemia è presente nel 70% dei pazienti alla diagnosi e nelle fasi di malattia attiva. È causata da meccanismi multipli indotti dalla malattia mielomatosa (sostituzione midollare, apoptosi degli eritroblasti, flogosi e sideropenia funzionale, deficit di eritropoietina e diminuita risposta) e dalla terapia.

Se Hb 10-12 g/dl

- ricerca delle cause concomitanti e eventuale cura specifica, supporto per carenze

Se Hb < 10 g/dl

- ricerca delle cause concomitanti e eventuale cura specifica
- supporto per carenze (considerare ferro e.v. in associazione a eritropoietina se sideropenia funzionale*)
- emotrasfusione se sintomi
- eritropoietina se sintomi e bilancio rischio/beneficio favorevole**:

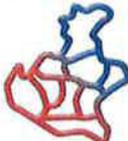
MM in terapia: può essere iniziata eritropoietina 40.000 U/settimana dopo 2-3 cicli di terapia anti-mieloma se in risposta tumorale ma senza miglioramento significativo di Hb.

MM in fase di plateau/IRC: eritropoietina a dosaggio renale.

*La sideropenia funzionale tipica degli stati infiammatori si definisce come ferritina normale o alta e saturazione della transferrina bassa. Un ciclo di ferro e.v. può essere proposto in associazione a eritropoietina se i depositi di ferritina sono normali o modicamente aumentati (30-500 ng/ml) e la saturazione della transferrina è diminuita (più efficace per Tsat < 20%).

**Valutare il rischio trombotico di eritropoietina in particolare se in associazione con IMiDs. Riduzione o aumento della dose di eritropoietina secondo il valore di emoglobina (dose minima atta a evitare la trasfusione). Se inefficace dopo 6-8 settimane sospensione definitiva^{133,136}.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>Struttura per Co-ordinare ASSESSORI E ORGANIZZAZIONE REGIONALE</small>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

b. Prevenzione/Trattamento delle Infezioni ⁽¹³⁷⁾

Il rischio infettivo è 7-10 volte più alto nel paziente con mieloma rispetto ai controlli e causa il 20% delle morti precoci alla diagnosi. Le infezioni sono più frequenti nelle fasi attive di malattia, nella fase avanzata e in corso di terapia anti-mieloma. Lo spettro dei microorganismi è ampio (G- 47%, G+ 39%, multiple 14%, virus). Sono invece rare le forme micotiche¹³⁸.

Vaccinazioni

Alla diagnosi considerare la vaccinazione anti pneumococco/Haem. Influenzae (anche SMM). Annualmente è consigliata la vaccinazione anti influenzale. Sono indicati solo i vaccini uccisi o split, controindicati i vaccini attenuati.

Profilassi antibiotica

Considerare la profilassi antibiotica con Bactrim se terapia con desametasone ad alto dosaggio. Considerare la profilassi antibiotica con chinolonici in casi selezionati (infezioni batteriche recidivanti, paziente frail o con comorbidità nei primi mesi di terapia). L'associazione Bactrim con terapia con Immunomodulanti presenta sinergia per tossicità cutanea.

Profilassi con immunoglobuline

La profilassi con immunoglobuline sia e.v. che sottocute non è di regola indicata nei pazienti con Mieloma Multiplo. Da un punto di vista di buona pratica clinica, va considerata tuttavia una profilassi con immunoglobuline mensile se l'ipogammaglobulinemia è sintomatica per infezioni batteriche recidivanti severe non responsive a terapia antibiotica.

Profilassi antivirale

Indicata profilassi con aciclovir 400 mg x 2/d o analoghi se terapia con inibitori del proteosoma (prosegue fino a 6 settimane dal termine), daratumumab o infezioni erpetiche recidivanti. Indicata profilassi anti epatite B (lamivudina) se terapia anti-mieloma in portatore di Ac-HBVcore positivo.

Terapia delle infezioni

Indicato trattamento rapido delle infezioni con terapia antibiotica empirica a largo spettro, poi corretta secondo antibiogramma, associando fattore di crescita G-CSF se neutropenia.

c. Lesioni Ossee ¹³⁹

L'interessamento osseo è presente nel 80% dei pazienti alla diagnosi. Si manifesta come lesione litica pura per aumento della funzione osteoclastica e diminuzione della funzione osteoblastica.

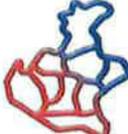
Prevenzione dell'osteopenia

E' indicata terapia con vit D sia nelle fasi di attività del mieloma che in fase di malattia spenta. La terapia con bifosfonato (pamidronato 90 mg o zolendronato 4 mg/mese x 24 mesi) è consigliata in concomitanza con la terapia.

Prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola

- Ortopantomografia e valutazione odontoiatrica prima di iniziare bifosfonato;
- Igiene dentaria pre e durante la terapia con bifosfonato, astensione dal fumo;



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE Ematologica VENETA Servizio per il malato ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

- Astensione da interventi odontoiatrici invasivi o, se indispensabile intervenire a giudizio dell'odontoiatra, procrastinare dopo la sospensione del bifosfonato almeno 3 mesi prima dell'intervento e per 3 mesi post intervento, comunque dopo la guarigione.

Terapia delle lesioni osteolitiche

- Terapia anti-mieloma;
- bifosfonato: pamidronato o zoledronato mensile per 2 anni e alla ricaduta;
- Radioterapia a basso dosaggio della lesione se dolore incoercibile, rischio imminente di frattura (anche adiuvante post-fissazione chirurgica) o compressione midollare/sindrome della cauda equina.
- Valutazione ortopedica per osteosintesi se frattura o rischio imminente di frattura delle ossa lunghe (Mirels score);
- Valutazione neurochirurgica se retropulsione di frammento osseo intracanalare o instabilità spinale (Neoplastic Spinal Instability score: in base all'esame TC/RMN e al dolore presente da subito con il movimento e assente a riposo). Può essere indicato trattamento conservativo (busto, vertebroplastica) o intervento neurochirurgico.
- Valutazione neuroradiologica per vertebroplastica/cifoplastica se frattura vertebrale sintomatica (dolore incoercibile con la terapia medica) o rischio di frattura imminente in assenza di coinvolgimento del muro posteriore del corpo vertebrale.
- Attività fisioterapica dopo stabilizzazione della malattia mielomatosa e del quadro ortopedico/vertebrale (in genere dopo 4-6 mesi dall'evento acuto), preferita attività in acqua.

Terapia della compressione midollare/sindrome della cauda equina (urgenza medica)

- Desametasone ad alto dosaggio;
- Trattamento radioterapico urgente della lesione se sintomi neurologici presenti o solo dolore ma mancata rapida risposta a desametasone;
- Valutazione neurochirurgica urgente se retropulsione di frammento osseo associata a pronto inizio di terapia antimieloma/intracanalare terapia anti mieloma.

Terapia della necrosi avascolare di femore, omero

- Riduzione dei fattori predisponenti (steroidi);
- Valutazione ortopedica.

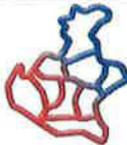
Terapia della osteonecrosi di mascella/mandibola

- Riduzione dei fattori predisponenti (sospendere bifosfonato);
- Terapia antibiotica/antifungina se indicata;
- Valutazione odontoiatrica.

d. Neuropatia Periferica (NP)¹⁴⁰

Viene riportata una prevalenza di neuropatia periferica alla diagnosi del 20%, sia subclinica che clinica, relata a comorbidità o alla componente monoclonale. In corso di malattia la frequenza aumenta (75%) principalmente per effetto collaterale della terapia.



 REGIONE del VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica VENETA <small>Struttura per Coordinati ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

La NP indotta dai farmaci è più frequentemente sensitiva distale bilaterale simmetrica ma può essere anche sensitivomotoria e autonoma.

Valutazione della neuropatia periferica prima della terapia anti-mieloma

Eventuale utilizzo di scale - per es Total Neuropaty Score semplificata che considera i sintomi riferiti sensitivi/motori/autonomici e la valutazione obiettiva della sensibilità/forza/riflessi - o valutazione specialistica neurologica se sintomi presenti.

Diagnosi differenziale

- Ricerca comorbidità: deficit B12, alcolismo, diabete, snd tunnel carpale e altre snd compressive benigne, POEMS, autoimmunità, crioagglutinine, tireopatia, miopatia da steroide;
- Ricerca depositi di amiloide, anticorpi anti MAG e anti gangliosidi;
- Ricerca di lesioni compressive o infiltrative neoplastiche (RMN/TC);
- Valutazione neurologica per concordare EMG, RMN SNC spinale o di plesso, eventuale biopsia nervo surale, analisi del liquor.

Neuropatia iatrogena (principalmente da talidomide, bortezomib)

- Prevenzione: monitoraggio dei sintomi (scala eventi avversi NCI CTC) e pronta riduzione della dose/sospensione del farmaco;
- Correzione dei deficit nutrizionali (B1 B6 B12, sali di magnesio o potassio). Non evidenze a favore del beneficio di acetil-L-carnitina e ac. alfa-lipoico che però non sono controindicati (in caso di utilizzo non somministrare in coincidenza con bortezomib);
- Terapia sintomatica (gabapentin, pregabalin, oppioidi, efficacia 25-50%);
- Valutazione specialistica neurologica/antalgica se non risposta o dolore.

e. Dolore¹⁴¹

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.

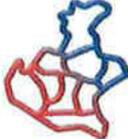
Descrizione e misurazione del dolore

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 (cardiopatologia, gastrite, mucosite etc);
- Iatrogeno (neuropatico);
- Lesioni osteolitiche, compressive o infiltrative (Rx, RMN/TC). Terapia anti-dolore
- Dolore $\leq 4/10$: paracetamolo, paracetamolo/codeina, tramadolo;



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE Ematologica VENETA <small>Società Cooperativa di Assistenza e Formazione AREA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

- Dolore $\geq 5/10$: oppioidi maggiori (es: ossicodone, ossicodone/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.

f. Ipercalcemia (urgenza medica)

L'ipercalcemia è un sintomo acuto che richiede terapia d'urgenza in base al valore della calcemia e alla velocità di instaurazione. Si presenta nel 10% dei pazienti con mieloma alla diagnosi e può concorrere all' insufficienza renale.

Calcemia 12-14 mg/dl:

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

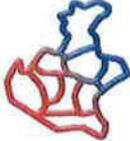
Calcemia 14-18 mg/dl:

- 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;
- Furosemide solo se ipervolemia;
- Terapia anti mieloma.

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.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>Servizi per l'Ematologia ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

g. **Insufficienza Renale**¹⁴²

L'insufficienza renale, acuta o cronica, interessa circa il 50% dei pazienti con mieloma nel corso della malattia. La presentazione con IRA che richiede dialisi alla diagnosi interessa il 5-10% dei pazienti e costituisce un fattore prognostico negativo. L'IR è determinata da fattori multipli relati al mieloma e alla componente monoclonale, alle comorbidità, ai farmaci (antibiotici nefrotossici, FANS, m.d.c.). La funzione renale viene misurata con GFR/CrCl (rate di filtrazione glomerulare come espressione della clearance della creatinina stimata mediante formula MDRD o CKD-EPI) più che con il valore della sola creatinina plasmatica. Per la diagnosi differenziale di base e l'indicazione eventuale a una biopsia renale a scopo diagnostico è necessario considerare l'assetto proteico completo con immunofissazione e FLC di plasma e urine, il rapporto albuminuria/proteinuria totale e albuminuria/proteinuria di BJ, il sedimento urinario, la calcemia, fosforemia, uricemia, l'istologia per ricerca della sostanza amiloide.

Fattori predisponenti

- Incremento della catena leggera libera clonale (sFLC);
- Ipercalcemia, iperuricemia;
- Disidratazione;
- Farmaci nefrotossici, mezzo di contrasto;
- Infezioni.

Diagnosi differenziale

- Insufficienza renale mieloma-relata: cast nephropathy (90% delle IRA);
- Localizzazione plasmacellulare (rara);
- Insufficienza renale paraproteina-relata: amiloidosi (L, H, HL);
- Malattia da deposito di immunoglobuline monoclonali (MIDD) (a catene L, a catene H, mista HL);
- Crioglobulinemia tipo I (rara);
- Sindrome di Fanconi;
- Insufficienza renale da comorbidità diabete, ipertensione, vasculopatia, ipoperfusione.

Terapia della insufficienza renale acuta (urgenza medica)

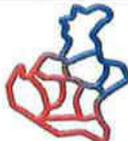
- (cast nephropathy o acutizzazione di IRC per sovrapposti fattori predisponenti);
- Idratazione circa 3 L/die *;
- Correzione della ipercalcemia **, delle disionie, della iperuricemia;
- Alcalinizzazione delle urine;
- Sospensione dei farmaci nefrotossici;
- Terapia anti mieloma bortezomib e desametasone- based;
- Valutazione nefrologica per dialisi ***+/- membrane HighCutOff per rimozione FLC.

* se non controindicazioni: scompenso cardiaco, oliguria persistente dopo 24 h

** no bifosfonato o a dose ridotta se indispensabile; furosemide se ipervolemia

*** indicazioni alla dialisi: oligoanuria persistente con sovraccarico idrico, uremia, iperkaliemia



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica VENETA SIGGILLATA CROCIATA ASSIEME FORMAZIONE BRUCIA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Terapia della insufficienza renale cronica

- (cast nephropathy cronicizzata, amiloidosi, MIDDs, glomerulonefrite, sdr Fanconi, causa vascolare);
- Valutazione nefrologica per terapia specifica e di supporto o dialitica cronica;
- Terapia anti discrasia plasmacellulare in base alla diagnosi, stadio e coinvolgimento multiorgano.

h. Trombosi Venosa¹⁴⁰

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, dalla terapia (IMiDs, desametasone ad alto dosaggio, polichemioterapia).

L'incidenza della TVP nel paziente affetto da mieloma va da 1-2% al basale a 40-70% in corso di terapia con IMiDs non profilassata.

La profilassi è modulata in base alla valutazione del rischio trombotico, vedi Tabella 16.

La distinzione tra rischio trombotico standard e alto è determinata dalla compresenza o meno di più situazioni predisponenti.

Tabella 16. Fattori di rischio e gestione del rischio trombotico nel paziente con MM

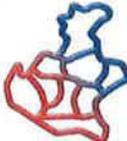
Fattori di rischio		Raccomandazioni
Individuali	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ obesità ⊗ anamnesi positiva per evento trombotico ⊗ cateteri venosi centrali o pacemaker 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Acido acetilsalicilico per pazienti con ≤1 fattore di rischio ⊗ LMWH (enoxaparina 40 mg/die) o ⊗ Dose piena di warfarin (INR 2-3) per pazienti con ≥2 fattori di rischio
Malattie associate	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ cardiopatia ⊗ insufficienza renale cronica ⊗ diabete ⊗ infezioni acute ⊗ immobilizzazione 	
Interventi chirurgici	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ chirurgia generale ⊗ qualunque anestesia ⊗ trauma 	
Farmaci	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ eritropoietina 	
Correlati al MM	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ diagnosi ⊗ iperviscosità 	
Terapia per il MM	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ alte dosi di cortisone ⊗ doxorubicina ⊗ polichemioterapia ⊗ talidomide ⊗ lenalidomide 	
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ LMWH (enoxaparina 40 mg/die) ⊗ Dose piena di warfarin (INR 2-3)

Trombosi Venosa/Embolia Polmonare

- Terapia consigliata: EBPM a dose terapeutica, embridazione con warfarin (INR 2-3);
- Sospensione IMiDs fino a stabilizzazione dei sintomi vascolari e del range di anticoagulazione
- Prosecuzione della anticoagulazione finchè in terapia con IMiDs.

Nel paziente con Mieloma Multiplo non ci sono controindicazioni a utilizzo di NAO, la cui autorizzazione è rilasciata da specialisti.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta <small>Società per lo studio, l'assistenza, la formazione e la ricerca</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

i. Altre Condizioni

Interessamento del Sistema Nervoso Centrale (SNC)

L'interessamento del sistema nervoso centrale in corso di MM è molto raro, e comprende meno dell'1% di tutti i casi di MM ²⁴³. La terapia di questa complicanza è altamente problematica. Da una parte infatti è più frequente in pazienti con malattia ad alto rischio (sia clinico che genetico), quando la chemioterapia è di regola scarsamente efficace. L'altro aspetto cruciale è correlato al fatto che la maggior parte dei farmaci utilizzati nella terapia del mieloma, quali gli inibitori dei proteosomi (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) non attraversano la barriera ematoencefalica e i farmaci che normalmente sono utilizzati normalmente per linfomi cerebrali e altre neoplasie a localizzazione del SNC (Metotrexate e Ara-C) non sono molto efficaci in questi pazienti. Un ruolo marginale è anche quello giocato dalla radioterapia, in considerazione della sistematicità della malattia.

I farmaci immunomodulanti (Talidomide, Lenalidomide e Pomalidomide) sono in grado di attraversare la barriera ematoencefalica: tuttavia la resistenza da parte delle plasmacellule tumorali a questi farmaci è un evento frequente. L'anticorpo anti-CD38 Daratumumab o Isatuximab e l'anticorpo anti-CS 1 Elotuzumab non sono stati testati in questo particolare gruppo di pazienti. Sulla scorta di questi dati non sorprende che la sopravvivenza dei pazienti in questa condizione sia estremamente bassa, variando a seconda dello studio tra 2 e 8 mesi dalla diagnosi, con risultati lievemente migliori nei casi per cui era stato possibile procedere con autotrapianto.

Sindrome Microvascolare da Iperviscosità

Sindrome (cefalea, disturbi visivi e dell'equilibrio) rara, più frequente per paraproteina IgM e IgA. La terapia consiste in:

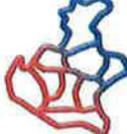
- Plasmaferesi;
- Correzione del bilancio idro-elettrolitico;
- Terapia anti mieloma.

Diatosi Emorragica

Correla nella maggior parte dei casi con piastrinopenia indotta dalla sostituzione midollare o dalla terapia. Raramente si instaura un vero difetto coagulativo secondario ad interazione tra il fattore e la componente monoclonale (es deficit di fattore di von Willebrand o FX acquisito).

L'inquadramento diagnostico e la scelta della terapia anti-emorragica sono specifici per il singolo paziente. La riduzione della paraproteina spesso contribuisce al miglioramento della diatesi emorragica.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Società per l'analisi delle ASSIEMEZZE FORMAZIONI RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

12. Principali Tossicità da Terapia di Grado ≥ 3 Dei Nuovi Farmaci¹⁴⁰ – Tabella 17

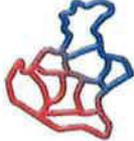
	BORT %	CARF %	IXA %	THAL %	LENA %	POMA %	DARA %
Anemia	10	14	9	10	18	30	17
Neutropenia	18		20	10	28	48	4
Piastrinopenia	12	9	20	10	8	20	8
Rash Cutaneo	1	1	5	3	3,6	nr	nr
Neuropatia periferica	6	1	2	12	1	1	0
Cardiopatìa	3	6	3	10	6-12	nr	nr
Ipertensione arteriosa	3	9	3	1	1	Nr	nr
Dispnea	nr	5	nr	nr	1	1	3*
Lisi tumorale	nr	1	nr	nr	nr	nr	1
Reazione infusionale	-	-	-	-	-	-	35
Diarrea cronica	5	3	6	nr	3	1	nr
Stipsi	2	1	1	10	2	2	nr
Epatopatia	3	3	3	2	2	2	0
Tromboembolismo	Nr	Nr	Nr	30-70**	30-70**	30-70**	nr
Infezioni erpetiche	10	10	10	nr	nr	nr	5
Riattivazione HBV	5	5	5	nr	nr	nr	nr
Secondi tumori	nr	nr	nr	3	3	3	nr

% indicative in base ai trials registrativi - NR: non riportato

*reazione infusionale **se non profilassi

Bort=bortezomib; Carf=carfilzomib; Ixa=ixazomib; Thal= talidomide; Lena= lenalidomide; Poma=pomalidomide; Dara=daratumumab



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>Struttura per l'assistenza ONCOLOGICA EMATOLOGICA E IMMUNOLOGICA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

13. Procedure Infermieristiche Nella Gestione Del Paziente Con Mieloma Multiplo

Gestione generale della chemioterapia

L'impatto nel DH delle terapie del mieloma è diventato nel tempo estremamente rilevante, sia per quanto riguarda il numero di accessi (ad esempio, i pazienti in terapia con Carfilzomib necessitano di terapia bisettimanale per 3 settimane su 4) che per la durata degli stessi (ad esempio, la prima somministrazione di Daratumumab ha una durata di circa 7 ore, e le successive di 5 ore circa). Questo impatto è rilevante non solo per il paziente ma anche per gli accompagnatori, in quanto comporta perdita significativa di ore lavorative. L'ottimizzazione pertanto di queste terapie rappresenta un importante obiettivo della organizzazione del DH. Una possibilità che viene suggerita è quella di **concentrare terapie simili** (che utilizzino, per esempio, Velcade, Carfilzomib o Daratumumab) **in giorni fissi della settimana**. Questo permette, tra l'altro, una migliore gestione della diluizione dei farmaci che nella maggior parte dei Centri avviene in maniera centralizzata, riducendo così significativamente gli sprechi.

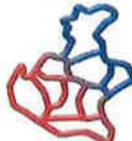
Per quanto più propriamente riguarda il ruolo dell'infermiere nella gestione della terapia del paziente con mieloma, si riconoscono diversi passaggi:

Accertamento dell'indicazione

L'infermiere deve controllare la prescrizione al momento della somministrazione. Sono elementi essenziali di una corretta prescrizione:

- Data di prescrizione
- Nome e cognome del paziente, data di nascita e sesso
- Altezza e peso per il calcolo della superficie corporea (BSA)
- Diagnosi, sede della patologia
- Nome e codice numerico del protocollo del trattamento sperimentale, nel caso di studio clinico
- Nome dello schema, numero del ciclo di trattamento, numero del giorno all'interno del ciclo di trattamento
- Denominazione del principio attivo (evitando acronimi e nome commerciale)
 - Indicazione della metodologia utilizzata per il calcolo della dose o indicazione degli standard di riferimento, come nel caso del calcolo della clearance della creatinina
 - Dose per ogni farmaco presente (riferendosi a valori in mg)
 - Percentuale di riduzione della dose rispetto allo schema standard di base e/o ai cicli precedenti
 - Via, durata di somministrazione e diluente (tipologia e volume).
 - Intervalli di trattamento tra i vari farmaci somministrati nello stesso giorno del ciclo e tra i vari cicli
 - Sequenza con la quale devono essere somministrati i farmaci (compresa la terapia ancillare)
- Regime di supporto appropriato (pre e post medicazioni, idratazione, fattori di crescita, antiallergici, antiemetici, soluzione ipotonica per lavaggio dei cateteri venosi centrali e periferici)
- Data prevista per la rivalutazione dello stato di malattia o numero di ciclo entro il quale provvedere alla rivalutazione della malattia
- Presenza della firma del medico prescrittore responsabile.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE Ematologica VENETA <small>Società per lo studio e l'assistenza terapeutica ematologica</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Prima della somministrazione

Compito dell'infermiere:

- Verificare la corrispondenza dei dati tra le schede di prescrizione/somministrazione e i farmaci arrivati dall'U.F.A.
- Verificare che non vi siano precipitati o soluzioni virate di colore
- Verificare oltre al GIUSTO farmaco, il tempo di somministrazione, (ricordando che alcuni farmaci sono termolabili, altri fotosensibili e altri con emivita breve, per cui devono essere infusi in tempi ridotti), dose, diluizione, nome paziente e registrazione.
- Eseguire un accertamento dei parametri vitali del paziente prima della somministrazione

Valutazione dello stato venoso

Compito dell'infermiere:

- Predisporre di un accesso venoso sicuro, che permetta di somministrare la terapia prescritta, è un obiettivo fondamentale
- Valutare in termini sia di qualità che di quantità, le vene periferiche del paziente al livello di braccio, avambraccio e mano.

Al fine di somministrare la terapia in sicurezza, eseguendo un accertamento che poi comincerà al medico.

Gestione della tossicità

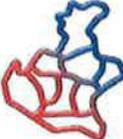
Compito dell'infermiere:

- predisporre materiale info/educativo a supporto e verificare che il paziente e/o care-giver abbia compreso
- monitorare il paziente durante la terapia, educandolo e informandolo su tutti gli effetti collaterali in modo che possa riferire tempestivamente all'infermiere o al medico ematologo eventuali problemi.
- utilizzare scale di valutazione codificate e condivise dall'equipe multidisciplinare (ad es. CTCAE)
- contribuire in maniera determinante allo sviluppo degli strumenti necessari al supporto del paziente nella gestione della terapia.

L'educazione del paziente è mirata a responsabilizzare il paziente

- aiutandolo a comprendere la malattia, la gestione dei trattamenti e a collaborare alle cure
- istruendolo a riconoscere precocemente gli effetti collaterali
- rendendolo consapevole dell'importanza di una regolare assunzione dei farmaci prescritti
- stimolandolo ad essere protagonista del proprio percorso terapeutico
- istruire il paziente nella corretta igiene del cavo orale



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA Servizio per l'Identificazione, l'Assistenza e l'Organizzazione della Cura
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

14. Follow up

Tabella 18. Procedure richieste nel monitoraggio del paziente con Mieloma Multiplo

Monitoraggio e controllo	Tipo di accertamento	Periodicità/ raccomandazioni
Controllo clinico ematologico	Visita ematologica	Ogni 3 mesi (al di fuori del programma terapeutico/ di supporto)
Controllo clinico specialistico	Visita specialistica	Solo in presenza di specifiche indicazioni
Es. ematochimici	Esami di follow up (vedi tabella 1)	Ogni 3 mesi (al di fuori del programma terapeutico/ di supporto)
Es. radiologici	Rx mirato	Al sospetto di ripresa di malattia (sia locale che regionale)
Es. radiologici di 2 livello	PET/CT	Al termine di terapia per conferma CR
Es. radiologici di 2 livello	TAC low dose MRI, PET/CT	Al sospetto di ripresa di malattia (sia locale che regionale), in relazione alle indicazioni
Controllo cito/istologico	Aspirato midollare/biopsia ossea	Al termine di terapia per conferma CR e al sospetto di ripresa di malattia
Controllo cito/istologico	Morfologia + eventuale Immunofenotipo su midollo	Al termine di terapia per conferma CR e al sospetto di ripresa di malattia
Controllo cito/istologico	Citogenetica e/o FISH	Non raccomandata

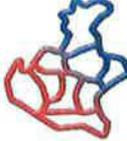
Raccomandare eventualmente la tempistica di affidamento del paziente a terapia domiciliare, o l'avvio alle cure palliative etc. tenendo presente che le frequenze suggerite possono essere soggette a variazioni in rapporto al quadro clinico del paziente

15. Modalità di diffusione

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.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Servizio per Coordinare Assistenza Formazione Ricerca
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

16. Monitoraggio del PDTA: definizione degli indicatori

La Commissione Mieloma 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
3. Percentuale di soggetti sottoposti a trattamento con autotrapianto nei pazienti di età ≤ 65 anni.

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 > 50% dei pazienti esegua una valutazione radiologica del quadro osseo con metodiche di seconda generazione

Punto 2: 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.

Punto 3: si attende che almeno il 50% dei pazienti debbano eseguire indagine FISH su midollo prima di iniziare terapia di prima linea.

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

Residenti in Veneto nell'anno 2016: n 4.915.123

Pazienti con nuova diagnosi di mieloma multiplo in Veneto: n 393

Frequenza pazienti con mieloma multiplo e non candidabili a trapianto: n 220 (56%)

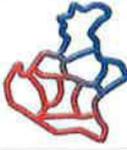
17. Verifiche, revisioni, raccolta dati

Il presente PDTA sarà aggiornato ogni 2 anni

Contatti utili

Responsabile incaricato della Commissione Mieloma: Dr. Renato Zambello (r.zambello@unipd.it)

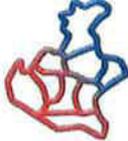


 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA Servizi per Crediti e Assistenza FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

REFERENZE

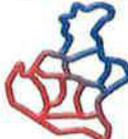
1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 15: e538-548(2014).
2. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 33: 2863-2869 (2015).
3. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36: 842-854 (1975).
4. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 23: 3412-3420 (2005).
5. Caers J, Garderet L, Kortum KM, 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).
6. Gay F, Engelhardt M, Terpos E, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica* 103:197-211 (2018).
7. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 28: iv52-iv61 (2017).
8. Kapoor P, Rajkumar SV. Smoldering Multiple Myeloma: To Treat or Not to Treat. *Cancer J.* 25: 65-71 (2019).
9. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J.* 8: 59 (2018).
10. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 20: 1467-1473 (2006).
11. Curti A, Schwarz A, Trachsler J, et al. Therapeutic Efficacy and Cost Effectiveness of High Cut-Off Dialyzers Compared to Conventional Dialysis in Patients with Cast Nephropathy. *PLoS One* 11: e0159942 (2016).
12. Palumbo A, Brinchen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 125: 2068-2074 (2015).
13. Larocca A, Palumbo A. Optimizing Treatment for Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Personalized Approach. *J Clin Oncol.* 34: 3600-3604 (2016).



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE Ematologica VENETA <small>Struttura di Coordinamento ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

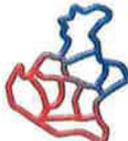
14. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 30: 2946-2955 (2012).
15. Mai EK, Bertsch U, Durig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 29: 1721-1729 (2015).
16. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 376: 2075-2085 (2010).
17. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 120: 1589-1596 (2012).
18. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* 127: 2569-2574 (2016).
19. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol.* 32: 2712-2717 (2014).
20. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* 376: 1311-1320 (2017).
21. Moreau P, Hulin C, Caillot D, et al. Ixazomib-Lenalidomide-Dexamethasone (IRd) Combination before and after Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Followed By Ixazomib Maintenance in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): A Phase 2 Study from the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM). *Blood* 128: 674 (2016).
22. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Frontline Therapy with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) Induction Followed By Autologous Stem Cell Transplantation, Krd Consolidation and Lenalidomide Maintenance in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients: Primary Results of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM) Krd Phase II Study. *Blood* 128: 1142 (2016).
23. Wester R, van der Holt B, Asselbergs E, et al. Phase 2 study of carfilzomib, thalidomide, and low-dose dexamethasone as induction and consolidation in newly diagnosed, transplant eligible patients with multiple myeloma, the carthadex trial. *Haematologica* 104: 2265-2273 (2019).
24. Ferrero S, Ladetto M, Drandi D, et al. Long-term results of the GIMEMA VEL-03-096 trial in MM patients receiving VTD consolidation after ASCT: MRD kinetics' impact on survival. *Leukemia* 29: 689-695 (2015).



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	 RETE Ematologica VENETA <small>Struttura Federata ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

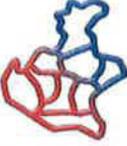
25. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol*. 31: 3279-3287 (2013).
26. Nooka AK, Kaufman JL, Behera M, et al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer* 119: 4119-4128 (2013).
27. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 371: 895-905 (2014).
28. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 16: 1617-1629 (2015).
29. Cavo M, PMT, Di Raimondo F., Zamagni E., Gamberi B., Crippa C., Marzocchi G., Grasso M., Ballanti S., Vincelli D., Tacchetti P., Offidani O., Semenzato G., Liberati A.M., Pascarella A., Benevolo G., Troia R., Palmas A., Cantore N., Rizzi R., Murabito F., Boccadoro M., Sonneveld P. Upfront Single Versus Double Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood* 128: 991 (2016).
30. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 349: 2495-2502 (2003).
31. Cavo M, GM, Pezzi A., Raimondo F., Crippa C., Offidani M., Tacchetti P., Montefusco V., Narni F., Spadano A., Pescosta N., Zamagni E., Gamberi B., Caravita T., Falcone, A.P., Nozzoli C. ZR, Furlan A., Brioli A., Boccadoro M. Persistent Improvement In Clinical Outcomes With Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Vs Thalidomide-Dexamethasone Incorporated Into Double Autologous Transplantation For Multiple Myeloma: An Updated Analysis Of Phase 3 Gimema- MMY-3006 Study. *Blood* 122: 2090 (2013).
32. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplant (autoHCT), Bortezomib, Lenalidomide (Len) and Dexamethasone (RVD) Consolidation with Len Maintenance (ACM), Tandem Autohct with Len Maintenance (TAM) and Autohct with Len Maintenance (AM) for up-Front Treatment of Patients with Multiple Myeloma (MM): Primary Results from the Randomized Phase III Trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 - StaMINA Trial). San Diego, CA, ASH Annual Meeting, December 6, 2016; Abstract LBA-1.
33. Saad A, Mahindra A, Zhang MJ, et al. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 20: 402-408 e401 (2014).



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA Servizio per l'Ematologia ASSISTENZA TERAPIAZIONE BICLIRCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

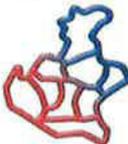
34. Labonte L, Iqbal T, Zaidi MA, et al. Utility of comorbidity assessment in predicting transplantation-related toxicity following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 14: 1039-1044 (2008).
35. Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, et al. 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).
36. Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, et al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica* 99: 148-154 (2014).
37. Breitkreutz I, Heiss C, Perne A, et al. Bortezomib improves outcome after SCT in multiple myeloma patients with end-stage renal failure. *Bone Marrow Transplant.* 49: 1371-1375(2014).
38. Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastritis E, et al. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother.* 17: 2165-2177 (2016).
39. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol.* 34: 1544-1557 (2016).
40. Mahindra A, Hari P, Fraser R, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma patients with renal insufficiency: a center for international blood and marrow transplant research analysis. *Bone Marrow Transplant.* 52: 1616-1622 (2017).
41. Garderet L, Beohou E, Caillot D, et al. Upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed elderly multiple myeloma patients: a prospective multicenter study. *Haematologica* 101: 1390-1397 (2016).
42. Auner HW, Szydlo R, Hoek J, 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).
43. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 370: 1209-1218 (2007).
44. Gay F, Magarotto V, Crippa C, et al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. *Blood* 122: 1376-1383 (2013).
45. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 120: 9-19(2012).



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Servizio per la Coordinazione ASSISTENZA FARMACI/ONCOLOGIA RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

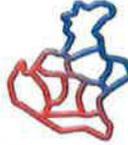
46. Sonneveld P, Beksac M, van der Holt B, et al. Consolidation Followed By Maintenance Therapy Versus Maintenance Alone in Newly Diagnosed, Transplant Eligible Patients with Multiple Myeloma (MM): A Randomized Phase 3 Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood* 128: 242 (2016).
47. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 108: 3289-3294 (2006).
48. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 119: 7-15 (2012).
49. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, 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).
50. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Bortezomib and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: a PETHEMA/GEM trial. *Leukemia* 31: 1922-1927 (2017).
51. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 366: 1782-1791 (2012).
52. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 366: 1770-1781 (2012).
53. Jackson G, Davies F, Pawlyn C, et al. Lenalidomide Is a Highly Effective Maintenance Therapy in Myeloma Patients of All Ages; Results of the Phase III Myeloma XI Study. *Blood* 128: 1143 (2016).
54. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 35: 3279-3289 (2017).
55. Palumbo A, Waage A, Hulin C, et al. Safety of thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: a meta-analysis of data from individual patients in six randomized trials. *Haematologica* 98: 87-94 (2013).
56. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 118: 1239-1247 (2011).
57. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 359: 906-917 (2008).
58. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 31: 448-455 (2013).



 REGIONE del VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	 RETE EMATOLOGICA VENEZIA <small>Sezione per Oncologia ASSISTENZA TERAPIAZIONE MIELOMA</small>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

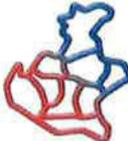
59. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 116: 4745-4753 (2010).
60. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 12: 431-440 (2011).
61. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 371: 906-917 (2014).
62. Hulin C, Belch A, Shustik C, et al. Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial. *J Clin Oncol.* 34: 3609-3617 (2016).
63. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 131: 301-310(2018).
64. Mateos MV, Martinez-Lopez J, Hernandez MT, et al. Sequential vs alternating administration of VMP and Rd in elderly patients with newly diagnosed MM. *Blood* 127: 420-425 (2016).
65. Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 58: 153-161 (2017).
66. Facon T, Lee JH, Moreau P, et al. Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 133: 1953-1963 (2019).
67. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, 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).
68. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 378: 518-528(2018).
69. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 380: 2104-2115 (2019).
70. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 366: 1759-1769 (2012).
71. Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood* 127:1109-1116 (2016).



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	 Rete Ematologica Veneta Servizio per Coordinata Assistenza Formazione Ricerca
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

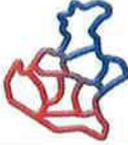
72. Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, et al. Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood* 126: 1294-1301 (2015).
73. Delforge M, Minuk L, Eisenmann JC, et al. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica* 100: 826-833 (2015).
74. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 20: 57-73 (2019).
75. Palumbo A, Brinchen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol.* 32: 634-640 (2014).
76. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 11: 934-941 (2010).
77. Tucci A, Ferrari S, Bottelli C, et al. A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy. *Cancer* 115: 4547-4553 (2009).
78. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 25: 1824-1831 (2007).
79. Pallis AG, Fortpie C, Wedding U, et al. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer* 46: 1502-1513 (2010).
80. Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, 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).
81. Facon T, Hulin C, Dimopoulos M, et al. A Frailty Scale Predicts Outcomes of Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Transplant Treated with Continuous Lenalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone on the First Trial. *Blood* 126: 4239 (2015).
82. Milani P, Vincent Rajkumar S, Merlini G, et al. N-terminal fragment of the type-B natriuretic peptide (NT-proBNP) contributes to a simple new frailty score in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol.* 91:1129-1134 (2016).
83. Takeoka Y, Sakatoku K, Miura A, et al. Prognostic Effect of Low Subcutaneous Adipose Tissue on Survival Outcome in Patients With Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 16: 434-441 (2016).



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Servizio per l'assistenza SANITARIA FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

84. Gay F, Larocca A, Wijermans P, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood* 117: 3025-3031 (2011).
85. Paiva B, Martinez-Lopez J, Vidriales MB, et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 29: 1627-1633 (2011).
86. Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica* 98: 980-987 (2013).
87. Ludwig H, Delforge M, Facon T, et al. Prevention and management of adverse events of Novel agents in multiple myeloma: A consensus of the european myeloma network. *Leukemia* 32:1542-1560 (2018).
88. Magarotto V, Bringhen S, Offidani M, et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 127: 1102-1108 (2016).
89. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol.* 33: 3921-3929 (2015).
90. Bringhen S, Offidani M, Musto P, et al. Long Term Outcome of Lenalidomide-Dexamethasone (Rd) Vs Melphalan-Lenalidomide-Prednisone (MPR) Vs Cyclophosphamide-Prednisone-Lenalidomide (CPR) as Induction Followed by Lenalidomide-Prednisone (RP) Vs Lenalidomide (R) As Maintenance in a Community-Based Newly Diagnosed Myeloma Population: Updated Analysis of EMN01 Phase III Study. *Blood* 130: 901 (2017).
91. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 118: 4519-4529 (2011).
92. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 117: 4691-4695 (2011).
93. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 30: 1005-1017 (2016).
94. Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 21: 2039-2051 (2015).
95. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 372: 142-152 (2015).



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA Servizio per l'attività ASSISTENZIALE ORGANIZZAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

96. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 373: 621-631 (2015).

97. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 375: 1319-1331 (2016).

98. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 374: 1621-1634 (2016).

99. Ludwig H, Kasparu H, Leitgeb C, et al. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 123: 985-991 (2014).

100. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo 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).

101. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 375: 754-766 (2016).

102. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 92: 3131-3136 (1998).

103. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant*. 13:183-196 (2007).

104. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: a pooled analysis. *Leukemia* 31: 1727-1734 (2017).

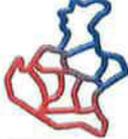
105. Jimencz Zepeda VH, Mikhael J, Winter A, et al. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 18: 773-779 (2012).

106. Auner HW, Szydlo R, Rone A, et al. Salvage autologous stem cell transplantation for multiple myeloma relapsing or progressing after up-front autologous transplantation. *Leuk Lymphoma* 54: 2200-2204 (2013).

107. Grovdal M, Nahi H, Gahrton G, et al. Autologous stem cell transplantation versus novel drugs or conventional chemotherapy for patients with relapsed multiple myeloma after previous ASCT. *Bone Marrow Transplant*. 50: 808-812 (2015).

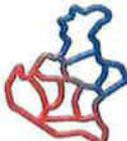
108. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 3: e340-351 (2016).



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA Spese a Caricco ASSICURAZIONE REGIONALE VENETA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

109. Sobh M, Michallet M, Gahrton G, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia* 30: 2047-2054 (2016).
110. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med.* 356: 1110-1120 (2007).
111. Moreau P, Garban F, Attal M, et al. Long-term follow-up results of IFM99-03 and IFM99-04 trials comparing nonmyeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 112: 3914-3915 (2008).
112. Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A, et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 112: 3591-3593 (2008).
113. Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood* 121: 5055-5063 (2013).
114. Giaccone L, Storer B, Patriarca F, et al. Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood* 117: 6721-6727 (2011).
115. Auner HW, Szydło R, van Biezen A, et al. Reduced intensity-conditioned allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma relapsing or progressing after autologous transplantation: a study by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 48: 1395-1400 (2013).
116. Kroger N, Shimoni A, Schilling G, et al. Unrelated stem cell transplantation after reduced intensity conditioning for patients with multiple myeloma relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol.* 148: 323-331 (2010).
117. Kroger N, Badbaran A, Zabelina T, et al. Impact of high-risk cytogenetics and achievement of molecular remission on long-term freedom from disease after autologous-allogeneic tandem transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19: 398-404 (2013).
118. Crawley C, Lalancette M, Szydło R, et al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood* 105: 4532-4539 (2005).
119. Ladetto M, Ferrero S, Drandi D, et al. Prospective molecular monitoring of minimal residual disease after non-myeloablative allografting in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia* 30: 1211-1214 (2016).
120. Passera R, Pollichieni S, Brunello L, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation from unrelated donors in multiple myeloma: study from the Italian Bone Marrow Donor Registry. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19: 940-948 (2013).



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	 RETE EMATOLOGICA VENETA Società per Contributi ASSOCIATA FORMAZIONE RICERCA
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

121. Donato ML, Siegel DS, Vesole DH, et al. The graft-versus-myeloma effect: chronic graft-versus-host disease but not acute graft-versus-host disease prolongs survival in patients with multiple myeloma receiving allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 20: 1211-1216 (2014).

122. Michallet M, Sobh M, El-Cheikh J, et al. Evolving strategies with immunomodulating drugs and tandem autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first line high risk multiple myeloma patients. *Exp Hematol.* 41: 1008-1015 (2013).

123. Caballero-Velazquez T, Lopez-Corral L, Encinas C, et al. Phase II clinical trial for the evaluation of bortezomib within the reduced intensity conditioning regimen (RIC) and post-allogeneic transplantation for high-risk myeloma patients. *Br J Haematol.* 162: 474-482 (2013).

124. Alsina M, Becker PS, Zhong X, et al. Lenalidomide maintenance for high-risk multiple myeloma after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 20: 1183-1189 (2014).

125. Kroger N, Zabelina T, Klyuchnikov E, et al. Toxicity-reduced, myeloablative allograft followed by lenalidomide maintenance as salvage therapy for refractory/relapsed myeloma patients. *Bone Marrow Transplant.* 48: 403-407 (2013).

126. Kneppers E, van der Holt B, Kersten MJ, et al. Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 Trial. *Blood* 118: 2413-2419 (2011).

127. Htut M, D'Souza A, Bruno B, et al. Survival after Relapse Following Tandem Allogeneic Vs. Tandem Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) for Myeloma (MM). *Blood* 128: 833 (2016).

128. Klyuchnikov E, Wolschke C, Badbaran A, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation As Salvage Therapy for First Relapse after Autografting in Multiple Myeloma Patients. *Blood* 128: 4619 (2016).

129. Patriarca F, Giaccone L, Onida F, et al. New drugs and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies: do they have a role in bridging, consolidating or conditioning transplantation treatment? *Expert Opin Biol Ther.* 17: 821-836 (2017).

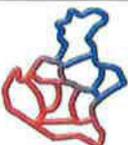
130. Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 380: 1726-1737 (2019).

131. Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy. *Front Immunol.* 9: 1821 (2018).

132. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia* 31: 2443-2448 (2017).

133. Baz RC, Martin TG, 3rd, Lin HY, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 127: 2561-2568 (2016).



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 Rete Ematologica Veneta Gruppo per l'assistenza ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

134. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 14: 1055-1066 (2013).
135. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 128: 37-44 (2016).
136. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 37: 1336-1351 (2019).
137. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* 82: 1261-1265 (2000).
138. Girmenia C, Cavo M, Offidani M, et al. Management of infectious complications in multiple myeloma patients: Expert panel consensus-based recommendations. *Blood Rev.* 34: 84-94 (2019).
139. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 98: 1735-1744 (2003).
140. Delforge M, Ludwig H. How I manage the toxicities of myeloma drugs. *Blood* 129: 2359-2367 (2017).
141. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 127: 199-203 (2007).
142. Park S, Han B, Kim K, et al. Renal Insufficiency in newly diagnosed multiple myeloma: analysis according to International Myeloma Working Group consensus statement. *Anticancer Res.* 34: 4299-4306 (2014).
143. Dispenzieri A and Kyle MA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 18: 673-688 (2005).