

10 NOVEMBRE 2021

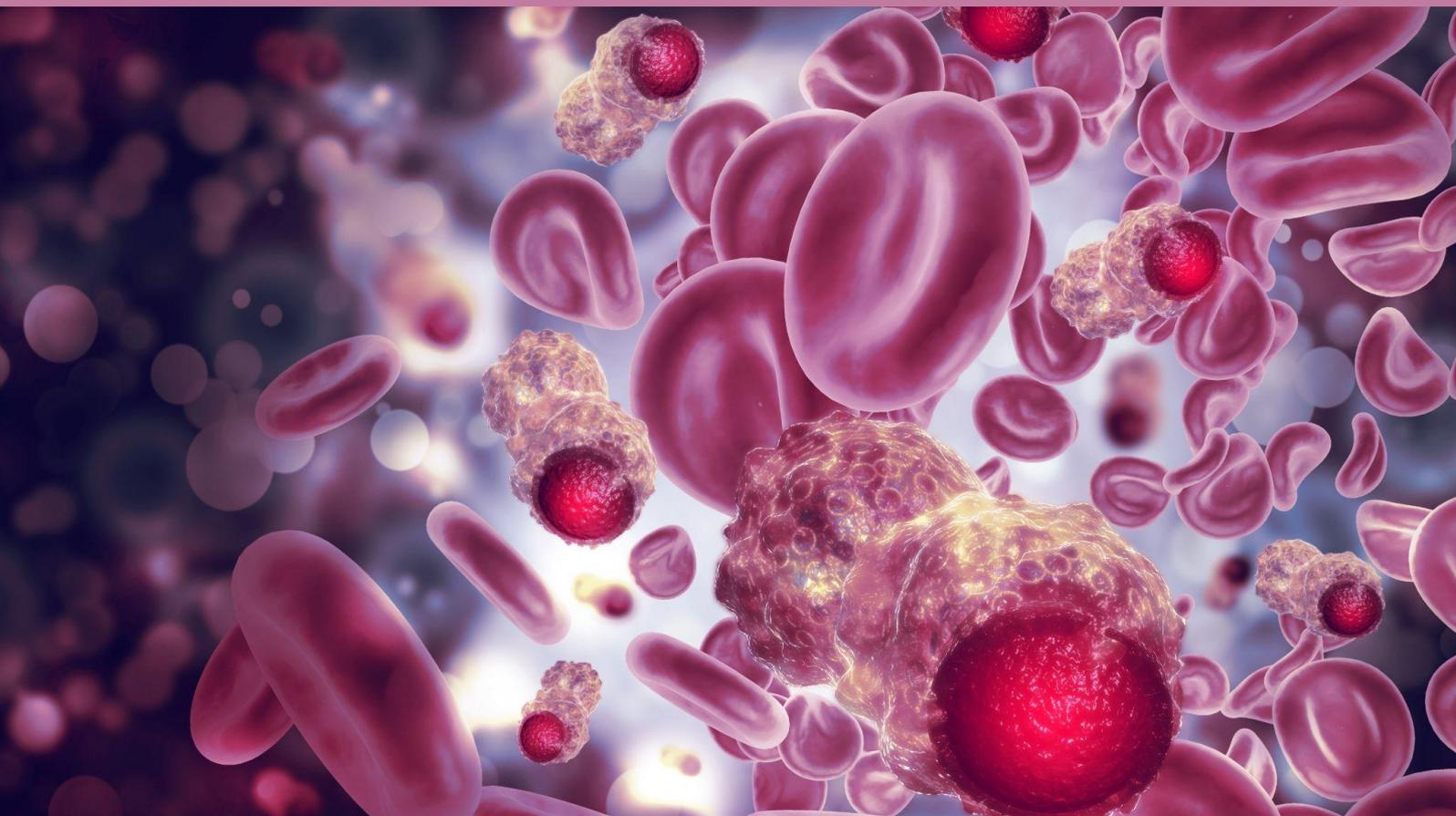
WEBINAR

FOCUS EMILIA ROMAGNA

# INNOVAZIONE NEI PERCORSI DI CURA DEL MIELOMA MULTIPLO:

## COME EFFICIENTARE LA FILIERA E VALORIZZARE IL TERRITORIO?

DOCUMENTO DI SINTESI



## INTRODUZIONE DI SCENARIO

Il mieloma multiplo è una malattia oncoematologica tra le più comuni e che colpisce le plasmacellule del midollo osseo, come linfociti B e plasmacellule sintetizzanti le immunoglobuline, molto importanti per il sistema immunitario e le sue risposte fisiologiche per combattere le infezioni. Se la crescita di queste cellule diventa incontrollata può dare origine al tumore, ostacolando le altre cellule ematiche e dando origine ad un indebolimento del sistema immunitario, ad anemia o a difetti coagulativi. Inoltre, le cellule di mieloma producono in grande quantità una proteina detta Componente M (monoclonale), anticorpo che stimola gli osteoclasti, responsabili della demolizione del tessuto osseo e di conseguenza i pazienti colpiti da mieloma sono spesso soggetti anche a fratture ossee. Nel report AIOM 2020 si può leggere un dato di incidenza della malattia di 5.759 nuovi casi/anno (uomo 3.019 - donna 2740) e dai dati AIRTUM sappiamo che essa rappresenta 1,3% di tutti i tumori nella donna e 1,2% nell'uomo. L'età è il principale fattore di rischio per il mieloma multiplo: oltre 60% delle diagnosi di mieloma riguardano persone di età > 65 anni e solo 1% delle persone al di sotto dei 40 anni. Le cause del mieloma multiplo non sono ancora del tutto note, anche se recenti studi hanno evidenziato la presenza di anomalie nella struttura dei cromosomi e in alcuni specifici geni nei pazienti affetti dalla patologia. Dopo la diagnosi è indispensabile definire lo stadio del mieloma, in base al quale si ottengono anche indicazioni sulla prognosi della malattia e sulle scelte terapeutiche. L'innovazione in questi ultimi anni ha prodotto una notevole quantità di terapie per i pazienti ed ha segnato per molti di loro una sopravvivenza libera da progressione, con una aspettativa di vita diversa.

### ***Mieloma multiplo: facciamo il punto***

Malattia oncoematologica tra le più comuni, che colpisce plasmacellule del midollo osseo (linfociti B e plasmacellule sintetizzanti le immunoglobuline), fondamentali per la risposta immunitaria.

- Effetti: indebolimento del sistema immunitario, anemia, difetti coagulativi, fratture ossee (sovraproduzione della proteina CM\*).
- Sintomi: Affaticamento/stanchezza anche dopo aver riposato (correlato all'anemia), dolore osseo (fratture), infezioni lente a guarire e sanguinamento o lividi (piastrine), danni renali, amiloidosi, neuropatie periferiche.
- Epidemiologia<sup>\*\*</sup>: rappresenta 1,3% di tutti i tumori nella donna e 1,2% nell'uomo, con 5.759 nuovi casi/anno (uomo 3.019 - donna 2.740). Distribuzione regionale ed evoluzione temporale omogenei nelle regioni (Emilia Romagna: 440) In Europa il mieloma multiplo è stato diagnosticato a oltre 48.200 persone nel 2018, e più di 30.800 pazienti sono deceduti<sup>\*\*\*</sup>.

\*LG AIOM 2017, \*\*ESMO, \*\*\*GLOBOCAN 2018. Cancer Today Population Factsheets: Europe Region.

- Fattori di Rischio: principale è l'età (oltre 60% diagnosi > 65 anni e solo 1% <40), la MGUS condizione benigna che in molti casi può originare il MM, predisposizione genetica (sesso femminile fattore modestamente protettivo), fattori ambientali: esposizione a radiazioni, benzene e insetticidi.
- Cause: non sono ancora del tutto note (anomalie nella struttura dei cromosomi e in alcuni specifici geni).

Punti chiave del Percorso: diagnosi rapida e definizione dello stadio di malattia, in base a cui si ottengono indicazioni su prognosi e scelte terapeutiche appropriate. La citogenetica dà importanti informazioni aggiuntive su prognosi\*

\*LG AIOM 2017

Diagnosi e ...:

- Identificazione della proteina CM nel sangue o urine delle 24 con elettroforesi\* proteica.
- % di cellule di mieloma presenti nel midollo osseo mediante aspirato midollare\* e/o
- Valutazione delle lesioni ossee: esame radiologico completo dello scheletro o risonanza magnetica (RM) o TC total body a basso dosaggio o un PET.
- Esami del sangue: conta completa delle cellule ematiche e dosaggio calcio, creatinina, albumina e beta-2-microglobulina, indagini necessarie per valutare se malattia è sintomatica e stabilire la prognosi.
- Malattia minima residua (MRD) è un indicatore predittivo nel MM quando questo viene misurato attraverso NGS x rilevare la presenza della malattia prima e dopo la terapia di mantenimento.

\*LG AIOM 2017

## **STATO DELL'ARTE NELLA TERAPIA DEL MIELOMA MULTIPLO**

Il mieloma multiplo è il secondo tumori del sangue dopo i linfomi, registra 2-4 nuovi casi ogni 100mila persone ed è in crescita, registrando un'alta prevalenza legata al fatto che ci sono i nuovi casi ai quali si sommano i pazienti in cui la malattia si è cronicizzata. La speranza di vita è notevolmente migliorata grazie alle varie terapie disponibili fino a questo momento – si è passati da 3-4 anni fino a 15 anni fa, a oltre 10 anni). Il mieloma è una malattia multi genica che si caratterizza per un progressivo incremento di alterazioni genetiche che si associano al clone linfocitario a una serie di varianti.

### ***Discrasie Plasmacellulari***

- Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS)
- Mieloma Multiplo Smoldering (SMM)
- Mieloma Multiplo (MM)
- Plasmacitoma localizzato
- Leucemia plasmacellulare
- Macroglobulinemia di Walderstrom

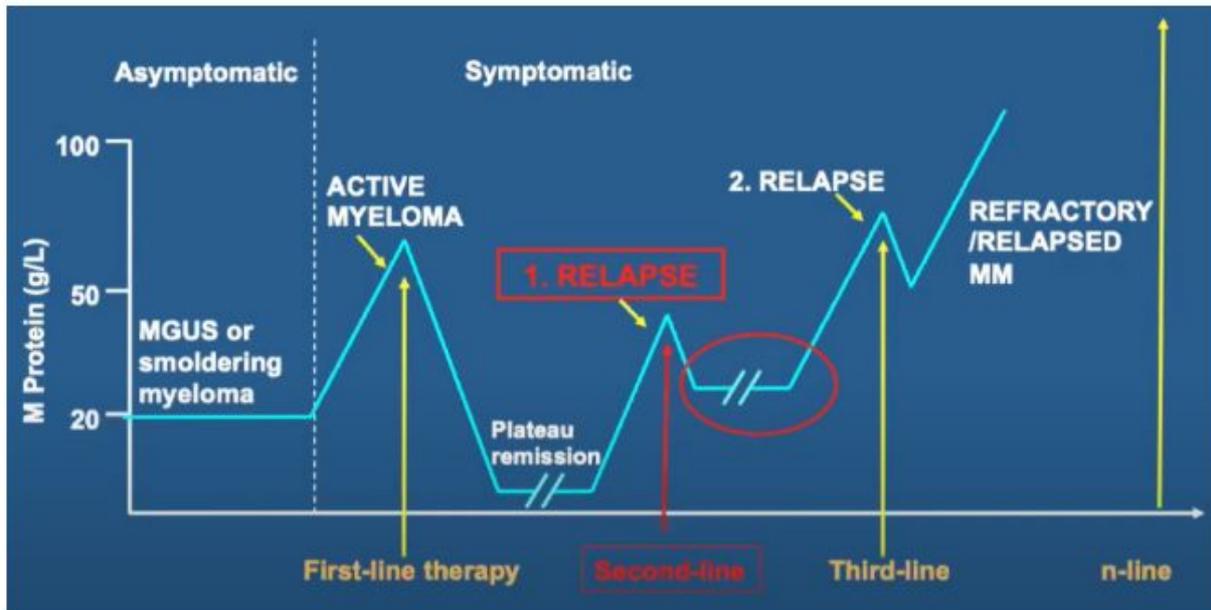
### ***La Gammopatia Monoclonale di origine incerta (MGUS)***

- Diagnosi occasionale in corso di accertamenti laboratoristici.
- La clinica è per definizione assente (nessun sintomo o danno d'organo)
- L'incidenza aumenta con l'età.
- Non necessita di terapia.

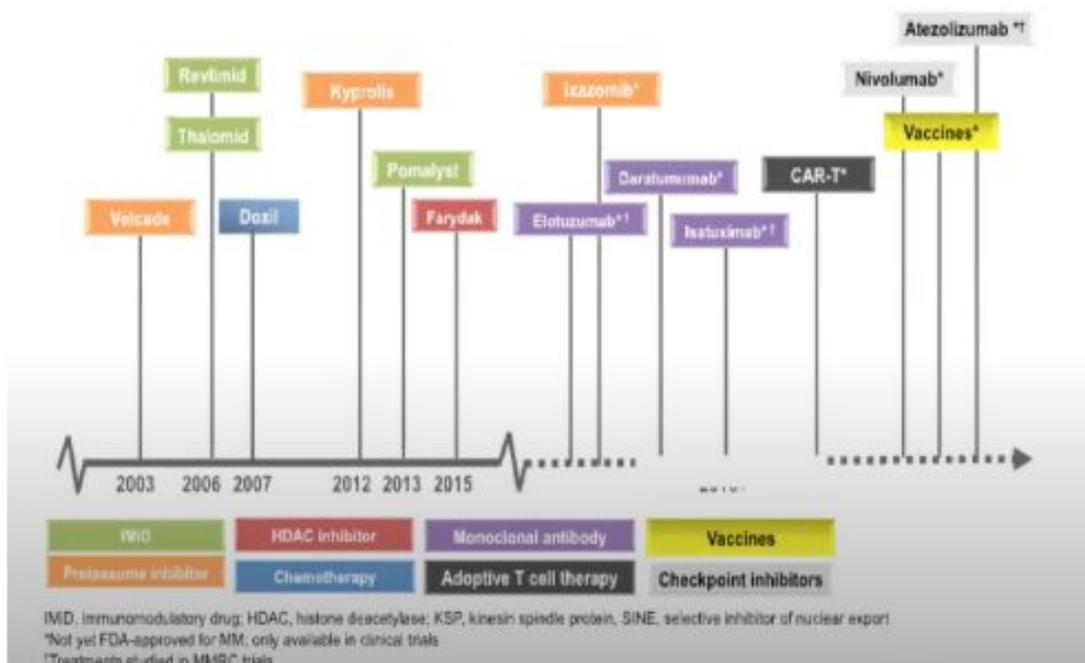
### Criteria diagnostici:

- Concentrazione della componente monoclonale inferiore o uguale a 30g/dL
- Infiltrazione plasmacellulare midollare inferiore o uguale a 10%
- Normale concentrazione delle restanti classi immunoglobuliniche.

### Storia naturale del mieloma multiplo



### Mieloma Multiplo: evoluzione nei trattamenti



## **Obiettivi della terapia nel 2021: ottenere una risposta profonda e mantenerla**

Risposta completa (CR): scomparsa della CM e normale numero di PC nel midollo

Risposta completa stringente (sCR): CR più normalizzazione sFLC e assenza di PC monoclonali (citofluorimetria) nel midollo

Risposta Parziale molto buona (VGPR): riduzione superiore al 90% della CM

### ***Nuovi criteri (al momento non in pratica clinica):***

- MRD (Citofluorimetria)
- Valutazione risposta molecolare mediante biomarcatori

## **Le nuove terapie CART**

Secondo gli esperti intervenuti durante il panel, le terapie CAR-T fanno parte dell'armamentario che l'EMA ha approvato a giugno 2021, per le patologie del mieloma multiplo. Queste terapie possono radicalmente cambiare i paradigmi attuali di guarigione per il mieloma. Nonostante i dati estremamente incoraggianti, per questi trattamenti occorrerà cambiare l'attuale paradigma e creare un sistema in grado di erogare queste terapie sin dalla diagnosi.

## **QUALI NUOVI MODELLI DI RETE ASSISTENZIALE NEL MIELOMA MULTIPLO?**

Le nuove terapie con bersagli molecolari, l'immunoterapia e le terapie geniche, viste oggi nell'ampio contesto dell'ematologia cosiddetta di precisione, hanno radicalmente cambiato le prospettive e la qualità della vita dei pazienti affetti da patologie oncoematologiche. La possibilità di utilizzare terapie diversificate, personalizzate per ogni singolo paziente, crea la necessità di competenze ultra specialistiche e rende di conseguenza prioritario il ruolo delle Reti. Maggiormente in tempi di COVID, in cui la mobilità è limitata e in assenza di opportunità di aggiornamento, chi può avvalersi delle reti risulta facilitato; i networks sono fondamentali per sopperire alle carenze che la situazione impone. Il problema oggi è il coinvolgimento del territorio, e questo si esplica attraverso l'applicazione dei PDTA, ma non solo. Far partecipare il territorio, infatti, non implica soltanto coinvolgere i Centri di cura più piccoli e periferici con i protocolli terapeutici più innovativi ma significa anche raggiungere la cittadinanza per una adeguata informazione. Sempre tornando al tema COVID non deve verificarsi quanto, ad esempio, purtroppo accade con il fenomeno del negazionismo, frutto essenzialmente di una ignoranza figlia di una scarsa informazione. Per questo le Reti, in quanto strumenti per coordinare l'innovazione, sono ora e lo saranno maggiormente nel futuro un valore aggiunto imprescindibile.

## **Il ruolo del clinico, del laboratorio e delle strutture sanitarie nel caso del Mieloma Multiplo:**

- Qualificare il monitoraggio dell'evoluzione delle Gammopatie Monoclonali a Significato Indeterminato-MGUS- ed accesso ad Ematologia, mediante percorso di RETE;
- L'Ematologia deve garantire, in RETE, l'utilizzo di tecniche di laboratorio per definire la prognosi in modo statico (citogenetica) e dinamico (Malattia Minima Residua-MRD-);
- Offrire farmaci moderni-rete HUB-SPOKE;
- Offrire modello di Cure Palliative/Supportive Precoci per qualificare la comunicazione di prognosi e programma di cura con paziente e caregiver ed offrire cura tempestiva ed appropriata dei sintomi fisici (dolore in primis), psico-sociali e spirituali.

## **La spinta dell'innovazione e le nuove linee di terapia: serve una revisione organizzativa?**

Negli ultimi decenni l'innovazione in ambito oncologico ed ematologico è dovuta ai bisogni largamente insoddisfatti in diverse condizioni e setting di queste patologie e dall'altro alla possibilità di avere sempre più precocemente farmaci con dati scientifici non definitivi, seppur preliminari, molto promettenti. Il progressivo sviluppo conoscitivo delle caratteristiche clinico-biologiche dei vari tumori produrrà, in futuro, entità tumorali tra il raro ed il molto raro. Ciò comporterà l'impossibilità di avere studi clinici scientificamente e metodologicamente di qualità alta al momento della disponibilità del farmaco o della sua immissione in commercio. Per cui il SSN e i SSR dovranno far sì che il Real life possa trasformarsi in uno studio osservazionale prospettico per completare lo sviluppo di questi farmaci e attribuire loro il reale valore terapeutico ed economico. Affinché la Real life diventi un'attività assistenziale è necessario che i professionisti dei vari centri oncologici ed ematologici facciano parte di una rete integrata:

- L'attuale rete assistenziale: velocizzare la corretta diagnosi e implementare il referral
- Hub & Spoke e Medicina di prossimità, chi fa cosa?
- Dalle terapie infusionali a quelle sottocute: esempio di riorganizzazione e impatto sulla rete assistenziale

## **La parola ai cittadini**

L'innovazione sta cambiando il destino delle persone: anche in presenza di cronicità, grazie ai progressi dell'innovazione, si possono sospendere i farmaci, ma solo se si dispone di test di altissima qualità in grado di individuare quanto resta della malattia. Però bisogna fare in modo che per i test non si spostino più i pazienti ma le provette e fare quindi in modo di ridurre le disegualianze di accesso all'innovazione che in diverse Regioni già rappresenta un problema.

## **Sostenibilità economica dell'innovazione**

Purtroppo, i metodi di valutazione di farmaco-economia non stanno seguendo gli stessi ritmi di evoluzione della ricerca. L'innovazione ha fatto sì che cambiassero le tecnologie e le prognosi di molte patologie oncologiche o onco-ematologiche. Lo scenario di riferimento è quindi fortunatamente molto diverso rispetto al passato, aprendo anche ai malati più complessi, possibilità di cure nuove con aspettativa di vita impensabile fino a un decennio fa. È quindi richiesto un adattamento nelle metriche di valutazione perché questo valore aggiunto non si fermi ad una visione per silos di spesa, ma sia giustamente riconosciuto all'interno dell'intero percorso di cura.

## CONCLUSIONI

Il 2021 rappresenta un anno di svolta per il mieloma multiplo. L'innovazione non si fermerà nel 2021 perché è prevista l'approvazione nei prossimi anni di numerosi nuovi trattamenti per questa patologia. Quest'anno sarà apripista per un grande innovazione terapeutica e se il SSR dell'Emilia-Romagna non si farà trovare preparato si correrà il rischio di non offrire le migliori possibilità di cura né adesso e né negli anni futuri. È compito degli operatori del settore devono trovare le migliori azioni da intraprendere, dando spazio all'innovazione e consentendo un accesso rapido ma sostenibile attraverso nuovi modelli virtuosi. Le stesse associazioni, al pari degli altri attori del sistema salute, chiedono collaborazione e comunicazione trasparenti. Per la raccolta dei dati, è pensabile una cabina di regia che regoli in tutta Italia i pazienti trattati. In oncologia la vera sfida è aumentare l'esperienza, le possibilità di ricerca, la multidisciplinarietà e la comunicazione tra tutti i professionisti per migliorare l'organizzazione.

## CALL TO ACTION

1. Il sistema deve evolversi per riuscire ad erogare le Car-T sin dalla diagnosi della malattia.
2. È necessario creare centri operativi regionali per le Car-T prima dell'approvazione da parte dell'AIFA, così che una volta arrivata l'approvazione, la Regione sia preparata ad erogare le cure nel minor tempo possibile.
3. È necessario creare laboratori per la valutazione della malattia minima residua (Minimal Residual Disease – MRD). Il valore prognostico della MRD è riconosciuto a livello internazionale e viene utilizzato per la stratificazione dei pazienti nei trial clinici. Al di fuori dei protocolli, non tutti i Centri sono equipaggiati per garantire che questo tipo di indagine molecolare sia svolta tempestivamente e appropriatamente su tutti i pazienti. La soluzione per garantire un accesso uniforme ai pazienti non è quella di attrezzare laboratori e formare personale in tutti i Centri, ma quella di ragionare in un'ottica di una Rete per valorizzare competenze e strutture già presenti e con una forte esperienza anche internazionale.
4. Ricerca e assistenza clinica in ematologia rappresentano un binomio inscindibile. Il SSR deve adeguarsi attraverso una più stretta collaborazione tra clinici e ricercatori per riuscire contemporaneamente a gestire le terapie innovative e guardare al futuro attraverso la ricerca scientifica.
5. Le nuove terapie aumenteranno il numero di pazienti cronicizzati e guariti, il sistema dovrà prepararsi a garantire un modo adeguato di presa in carico e follow-up sia ospedaliero che domiciliare.
6. È prevedibile che le nuove diagnosi di mieloma multiplo aumenteranno dei prossimi anni, bisogna quindi allargare i posti letto dedicati, per riuscire a far fronte al futuro fabbisogno.
7. I cambiamenti nel trattamento del MM hanno creato la necessità da parte dei servizi sanitari regionali di rivedere le linee guida necessarie a mettere in luce gli strumenti necessari per potenziare la diagnosi precoce della malattia e l'identificazione dei fattori di rischio.
8. Il GREFO su mieloma multiplo deve aumentare la sua componente multidisciplinare trasversale sanitaria per arrivare ad approvare le indicazioni su come garantire la prevenzione, l'identificazione precoce della malattia e le diverse strade di trattamento.
9. È necessario potenziare il sistema di cartelle cliniche elettroniche condivise per riuscire a monitorare con maggiore precisione chi sviluppa sintomi e/o patologie per poter poi indicare la migliore strada terapeutica per questi pazienti.

**SONO INTERVENUTI (I NOMI RIPORTATI SONO IN ORDINE ALFABETICO):**

**Felice Bombaci**, Referente AIL ( Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mieloma)

**Antonio Cuneo**, Professore Ordinario Dipartimento Scienze Mediche Sezione Ematologia e Reumatologia Università degli Studi di Ferrara, Direttore UO Ematologia, Arcispedale S. Anna Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

**Barbara Gamberi**, Dirigente Medico UOC Ematologia Azienda USL IRCCS Reggio Emilia

**Paolo Guzzonato**, Direzione scientifica Motore Sanità

**Francesco Lanza**, Direttore UO Ematologia AUSL della Romagna

**Giuseppe Longo**, Coordinatore Gruppo Regionale Farmaci Oncologici ed Ematologici (GREFO), Direttore SC Medicina Oncologica, Vice Direttore Dipartimento Integrato Oncologia, Ematologia e Patologie dell'Apparato Respiratorio, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena

**Mario Luppi**, Direttore Cattedra e SC Ematologia, AOU Policlinico di Modena, Past President Società Italiana di Ematologia Sperimentale

**Alessandro Malpelo**, Giornalista Scientifico

**Giovanni Martinelli**, Direttore Scientifico IRST IRCCS Meldola (FC)

**Roberta Mori**, Consigliere IV Commissione Politiche per la Salute e Politiche Sociali Regione Emilia-Romagna

**Valentina Solfrini**, Servizio Assistenza Territoriale, Area Farmaci e Dispositivi Medici, Regione Emilia-Romagna

**Patrizia Tosi**, Direttore UO Ematologia, Ospedale "Infermi" AUSL della Romagna

**Daniele Vallisa**, Direttore UO Ematologia Ospedale Civile AUSL Piacenza

**Claudio Zanon**, Direttore Scientifico Motore Sanità

*Il webinar è stato organizzato da **Motore Sanità** con il patrocinio di **Regione Emilia-Romagna** e **Policlinico Sant'Orsola Malpighi***

CON IL CONTRIBUTO INCONDIZIONATO DI

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

