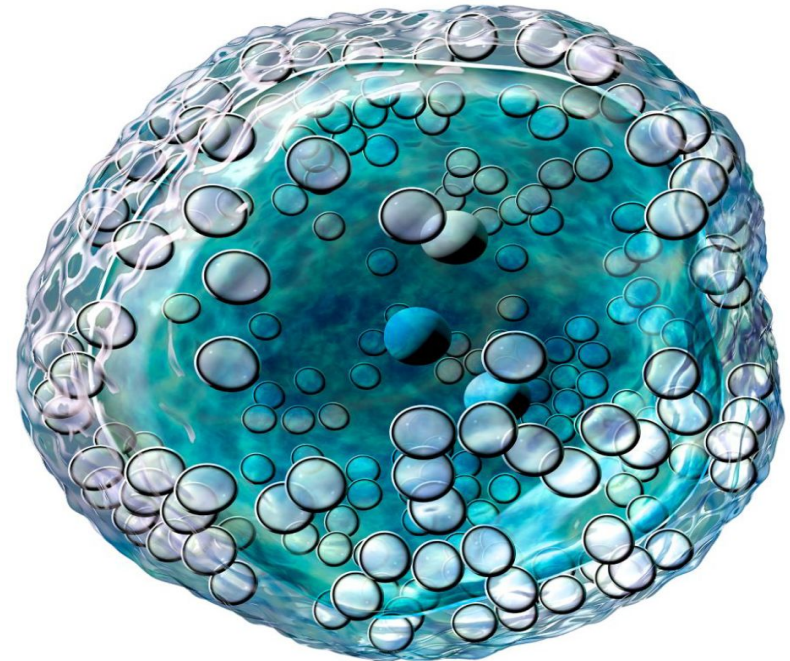


IMPATTO DELL'INNOVAZIONE NEI PERCORSI ASSISTENZIALI DEL PAZIENTE EMATOLOGICO, DAL MIELOMA ALLE LEUCEMIE ACUTE

TRIVENETO

MOTORE
SANITÀ
Cure the Future



PADOVA

Best Western Plus - Hotel Galileo
Sala riunioni EUROPA - Via Venezia, 30



28 MARZO 2025

dalle 13.30 alle 16.30

**Mieloma Multiplo: dalla terapia ai modelli organizzativi, come la
terapia ha cambiato e cambierà i percorsi di cura**

Renato Zambello, MD

Università di Padova

Dipartimento di Medicina (DIMED) -Ematologia



	RETE EMATOLOGICA VENETA	
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA)

MIELOMA MULTIPLO

La versione finale del presente PDTA, promosso dalla Commissione **Mieloma Multiplo**, è stato inoltrato al Coordinatore Tecnico Scientifico della REV dal **Dott. Renato Zambello** il: **19/12/2020**

N° rev: 0 (prima emissione)	Data di approvazione da parte della Commissione Coordinamento della REV: 15/1/2020 Data di invio agli Organi Regionali Preposti: 22.01.2020 Richieste modifiche dagli Organi Regionali Preposti: 6/10/2020 Data di reinvio agli Organi Regionali Preposti: 23/12/2020
	Data di approvazione da parte della regione e formalizzazione con nota regionale 0006 del: 08/04/2021 Data di applicazione: a partire da 30 giorni successivi alla data di approvazione

Flow chart della gestione del paziente con diagnosi di Mieloma Multiplo

Diagnosi di Mieloma Multiplo

vanno escluse altre malattie plasmacellulari come amiloidosi, POEMS, gammopatie monoclonali di significato renale

Presenza di sintomo CRAB

C: Iper Calcemia
R: insufficienza Renale
A: Anemia
B: Lesioni ossee

Positività di parametri biologici

- 60% di PC nel midollo
- FLC ratio >100
- MRI > 1 lesione focale

Da considerare da quanto tempo il paziente ha SMM e la velocità con cui sta evolvendo

Diagnosi recente con parametri in rapida evoluzione

Malattia stabile evoluzione lenta

Trattare come mieloma attivo

Valutare rischi /benefici di terapia precoce

Non evidenza di malattia attiva

SMM ad alto rischio
(PD media 50% in 2 anni)

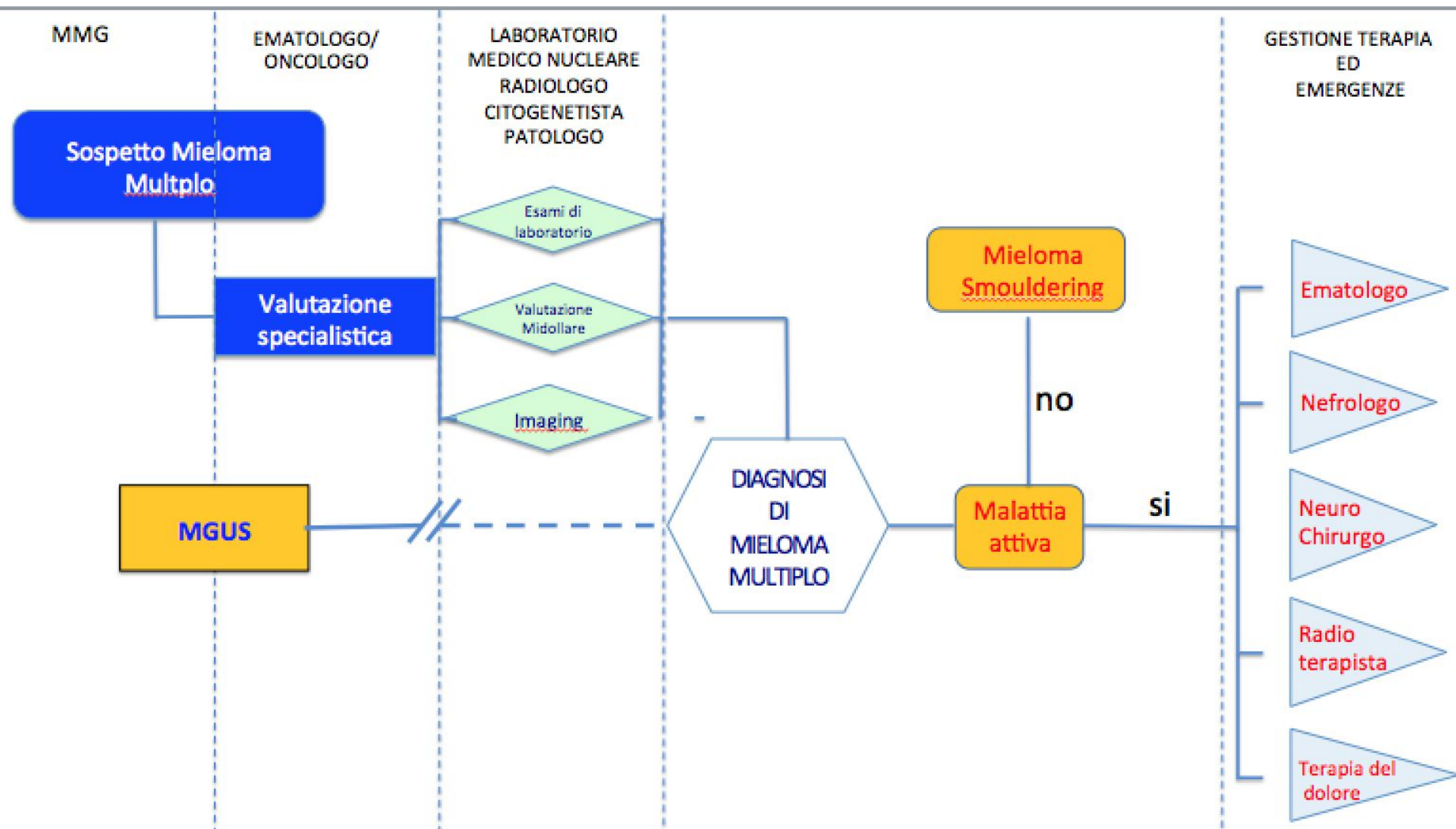
SMM a basso rischio
(PD media 5% per anno)

Fattori di rischio secondo i criteri 2/20/20*

Trial clinico

Osservazione

Flow chart dell'approccio al paziente con sospetto Mieloma Multiplo



Come dovrebbe essere trattato il paziente con
mieloma

considerazioni da tenere a conto

Come dovrebbe essere trattato il paziente con mieloma

considerazioni da tenere a conto

- **Attualmente la terapia del mieloma è molto costosa**

Come dovrebbe essere trattato il paziente con mieloma

considerazioni da tenere a conto

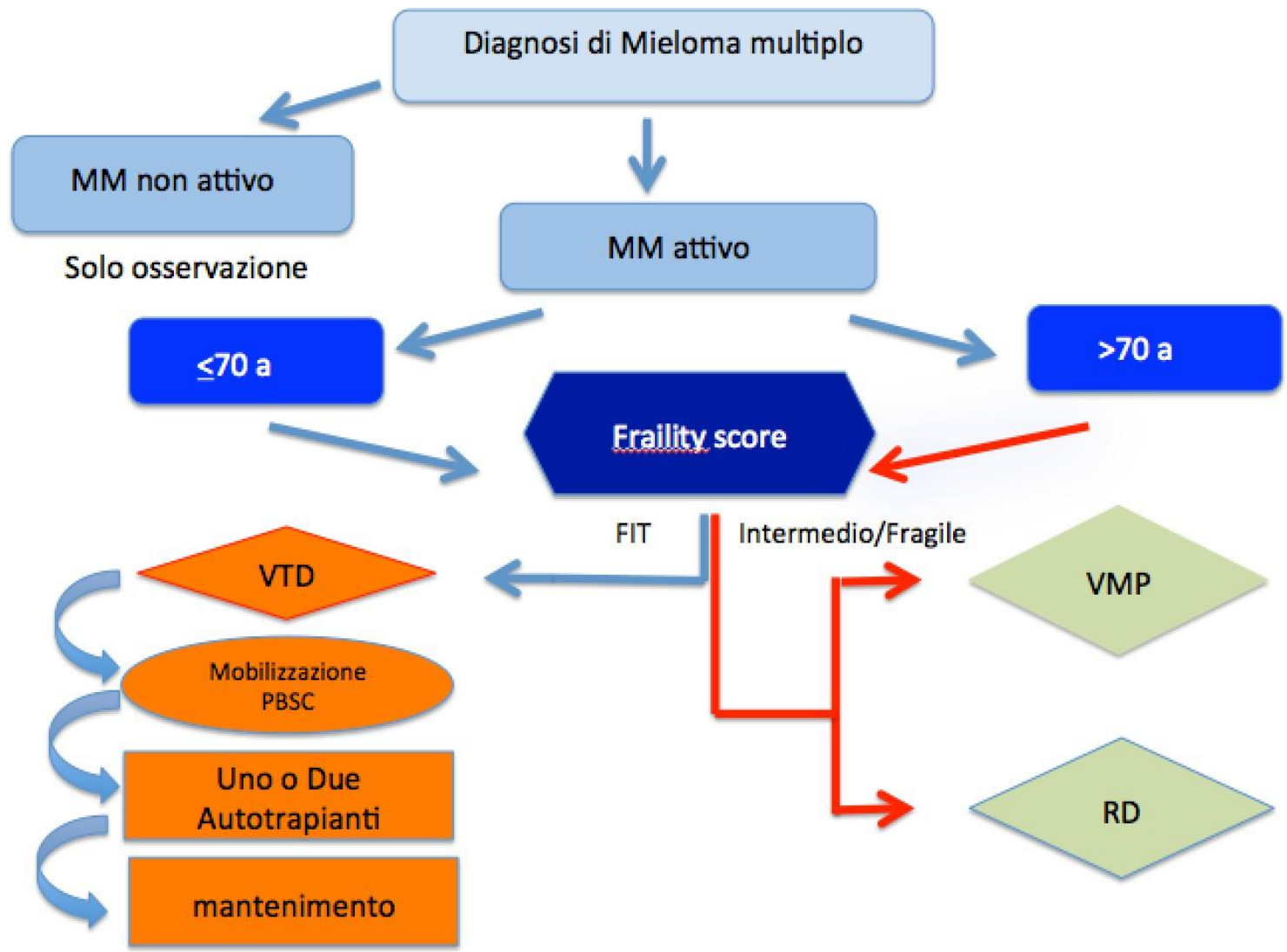
- Attualmente la terapia del mieloma è molto costosa
- La medicina più economica è quella che è in grado di CURARE il paziente

Come dovrebbe essere trattato il paziente con mieloma

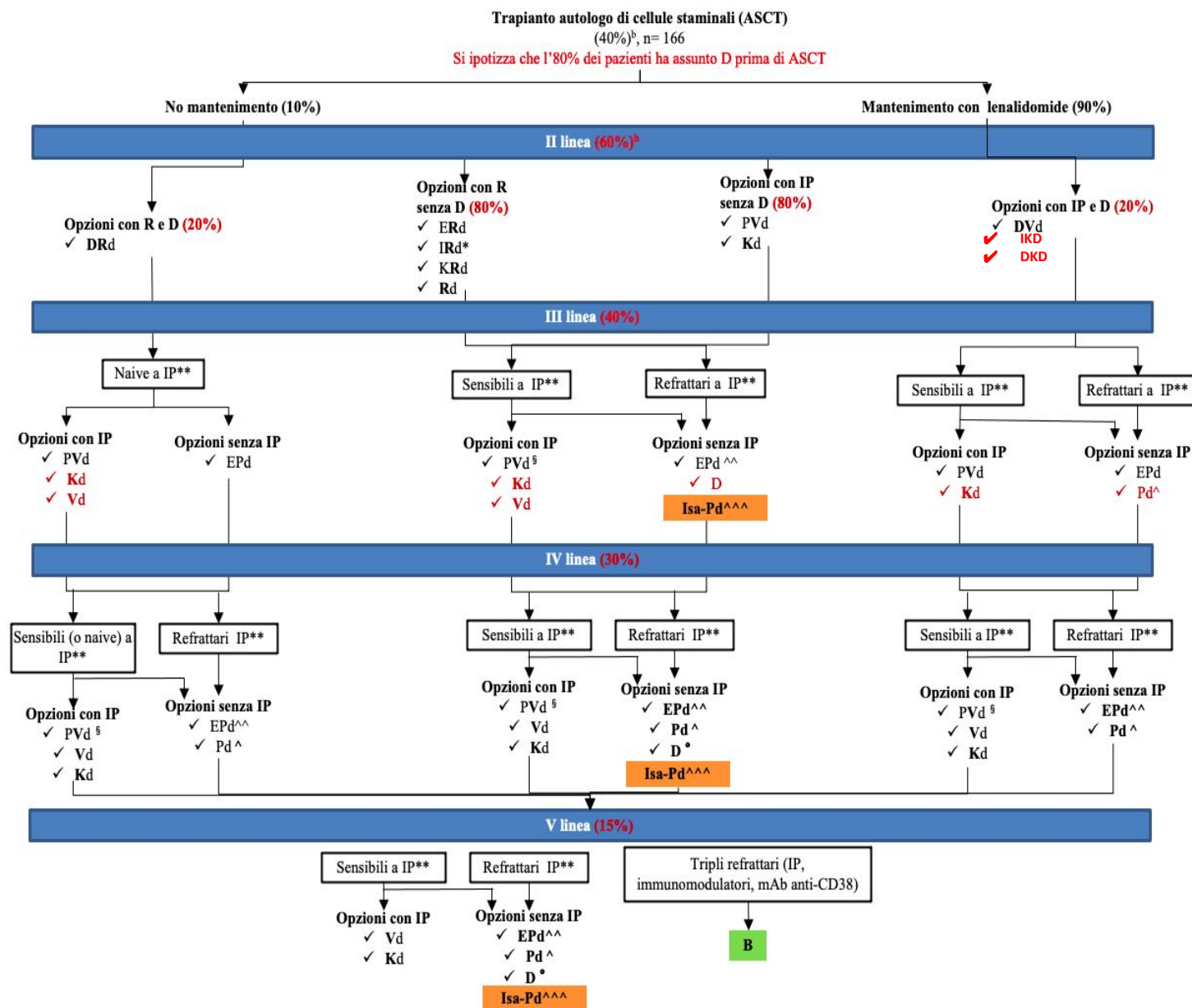
considerazioni da tenere a conto

- Attualmente la terapia del mieloma è molto costosa
- La medicina più economica è quella che è in grado di CURARE il paziente
- Non utilizzare i migliori farmaci per primi è un approccio assai dispendioso e frustrante

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

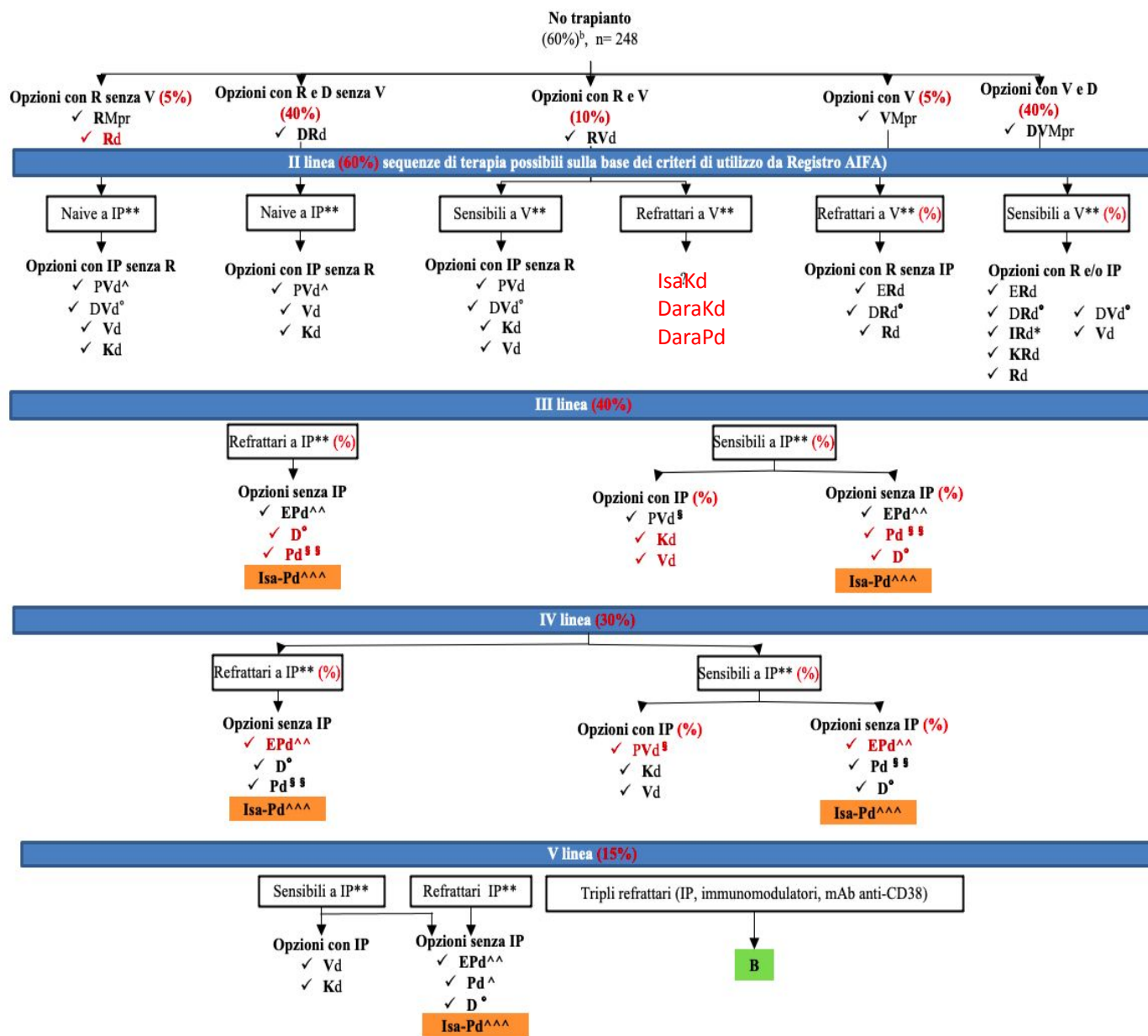


Place in therapy dei farmaci nei pazienti dopo ASCT 2024



Ad oggi, i pazienti che entrano a questo livello, hanno ricevuto in prima linea le terapie tradizionali (VTD/AUTO/VTD/R mant), non includenti le combinazioni di ultima generazione.

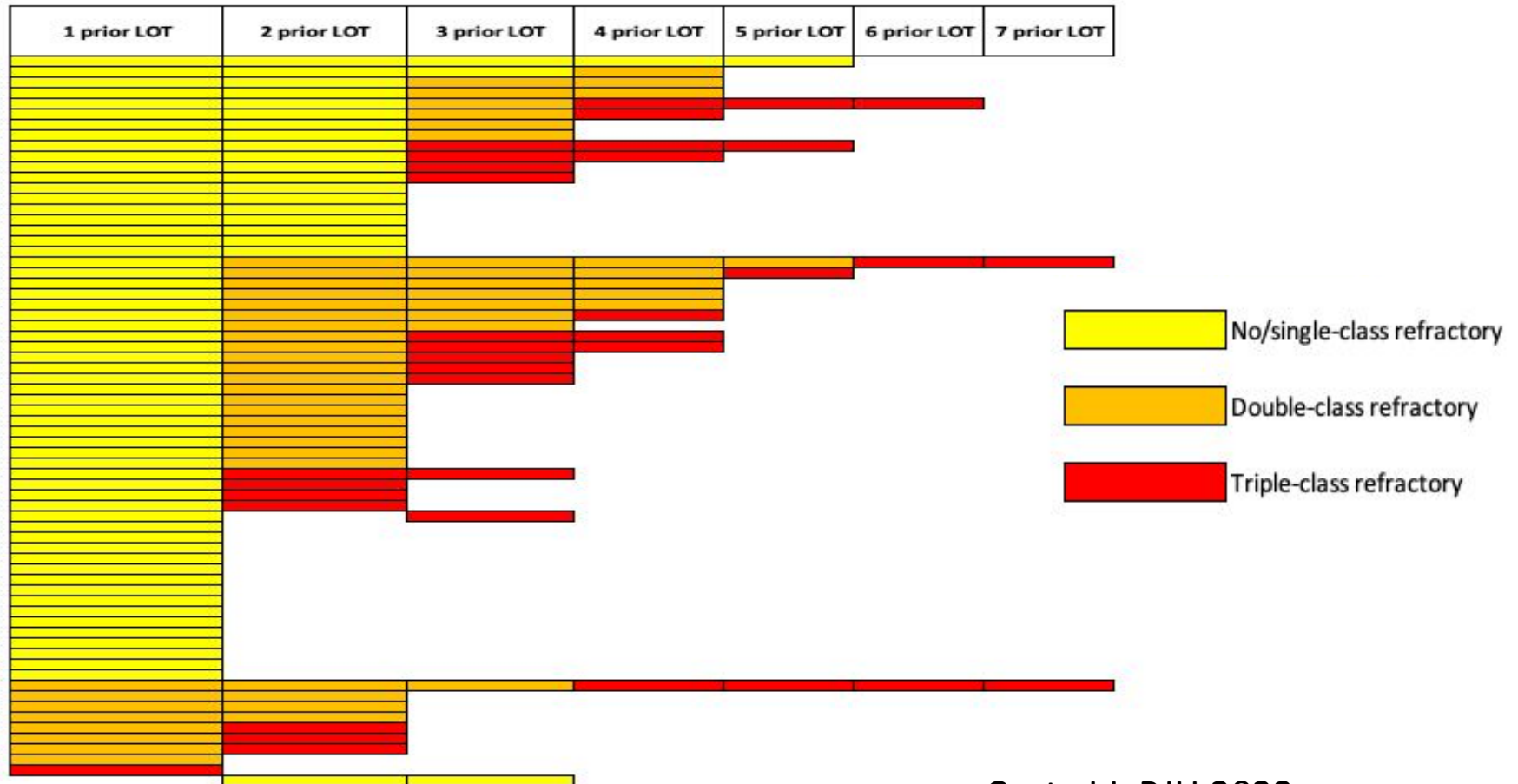
Place in therapy dei farmaci nei pazienti non candidabili ad ASCT



Ad oggi, i pazienti che entrano a questo livello, hanno ricevuto in prima linea le terapie tradizionali (RD, MPT, VMP), con includenti le combinazioni di ultima generazione.

Evoluzione della terapia del mieloma 2025

Correlazione tra il numero di LOT e la refrattarietà di classe di farmaco



Costa LJ, BJH 2022

Importanti aspetti da considerare nella terapia del mieloma

Quadruplette più efficaci

TE Migliorare la 1 linea:

Mantenimento più efficace

NTE Migliorare la i Linea (= ridurre attrition rate)

Migliorare la I ricaduta

Dara-VRd vs VRd in TE NDMM: Phase 3 randomized PERSEUS trial

Key efficacy data (Median follow-up: 47.5 months)

D-VRd vs VRd

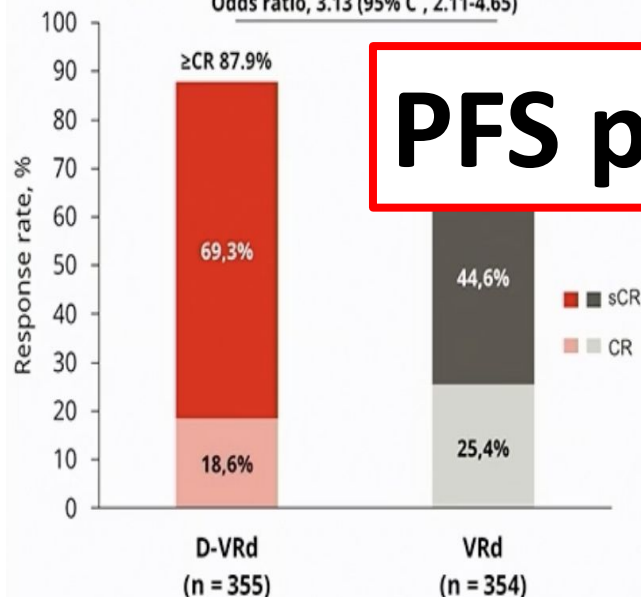
Median age: 61y vs 59y

ISS III: 15.5% vs 14.2%

HR-CA: 21.4% vs 22%

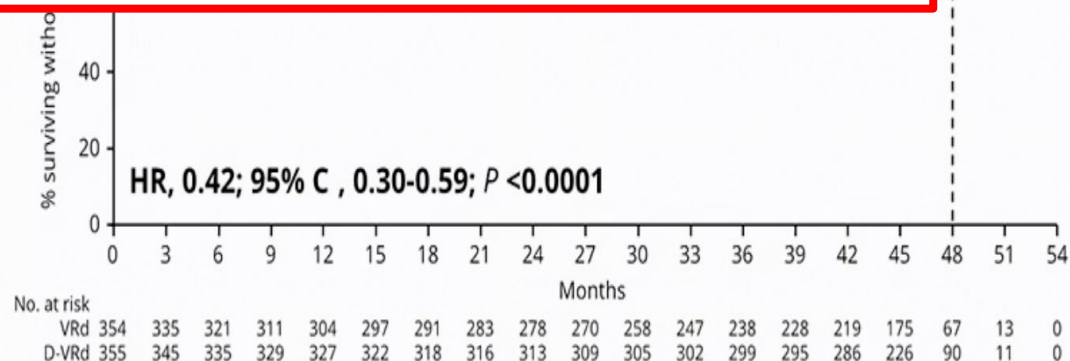
Overall $\geq$ CR rate D-VRd vs VRd

$P < 0.0001^a$
Odds ratio, 3.13 (95% C, 2.11-4.65)

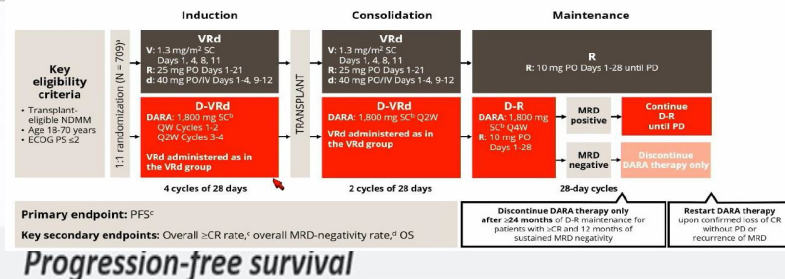


PFS proiettata a 205 mesi!

Median follow-up: 47.5 months



• 58% reduction in the risk of progression or death in patients receiving D-VRd



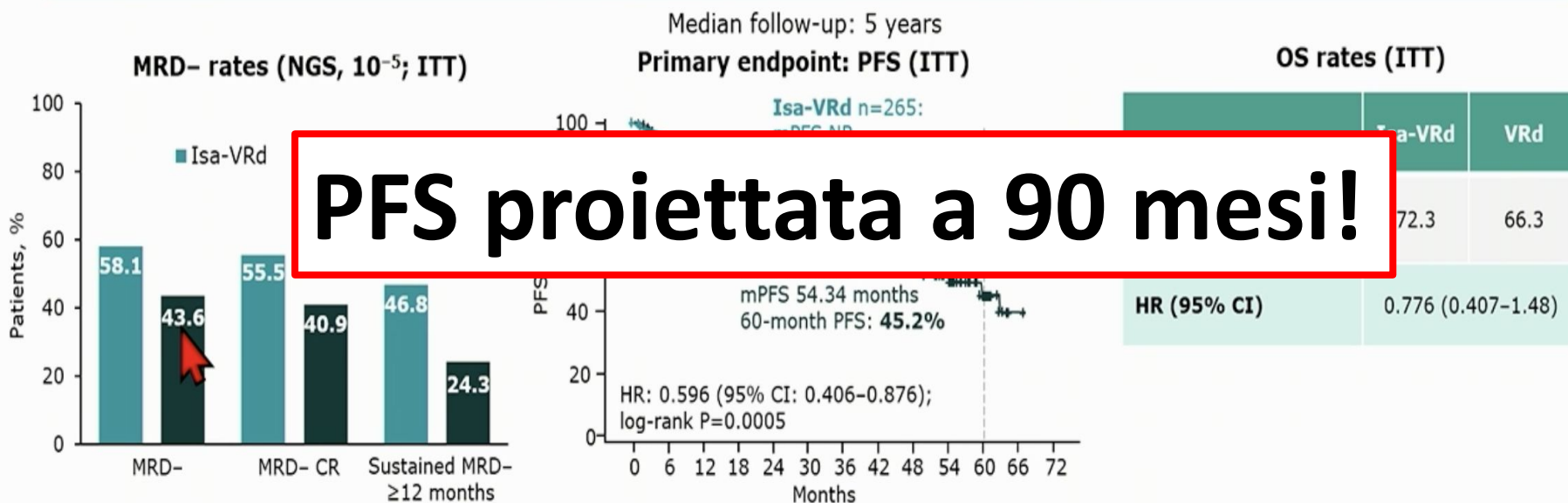
sCR, stringent complete response; NE, not estimable. ^aP value (2-sided) was calculated with the use of the stratified Cochran-Mantel-Haenszel chi-squared test.

IMROZ: First global Phase III study of Isa-VRd vs VRd in Ti NDMM



IMROZ: Isa-VRd vs VRd (N=446) in Ti NDMM

Isa IV: 10 mg/kg weekly (C1), every 2 weeks (C2-17), monthly (C18+)
V SC: 1.3 mg/m² **twice-weekly** (W1-2 and 4-5 of C1-4) during initiation only
d IV/PO: **20 mg** during C1-17* then **weekly** (C18+)



At a median follow-up of 5 years, Isa-VRd followed by Isa-Rd resulted in a statistically significant reduction in the risk of progression or death by 40.4% and in consistent deep responses vs VRd followed by Rd. The 60-month PFS and OS rates highlight the PFS and OS benefit of Isa-VRd vs VRd in Ti NDMM patients

*Administered on Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32, and 33, or on Days 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29, and 32 in patients aged ≥75 years.
 C, cycle; CI, confidence interval; CR, complete response; d, dexamethasone; HR, hazard ratio; Isa, isatuximab; ITT, intention-to-treat; IV, intravenous; m, median; MRD, minimal residual disease; NDMM, newly diagnosed multiple myeloma; NGS, next-generation sequencing; NR, not reached; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PO, orally; R, lenalidomide; SC, subcutaneous; Ti, transplant ineligible; V, bortezomib; W, week

1. Facon T, et al. N Engl J Med 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2400712. Online ahead of print;
 2. Facon T, et al. ASCO 2024; Presentation 7500

DREAMM-7, phase 3 randomized Bela-Vd vs DVd (n=494)

Median FUP 28.2 m

Key inclusion: ≥ 1 PL Not Ref to Bort or Dara

Median age: BelaVd 65 y vs DVd 64y

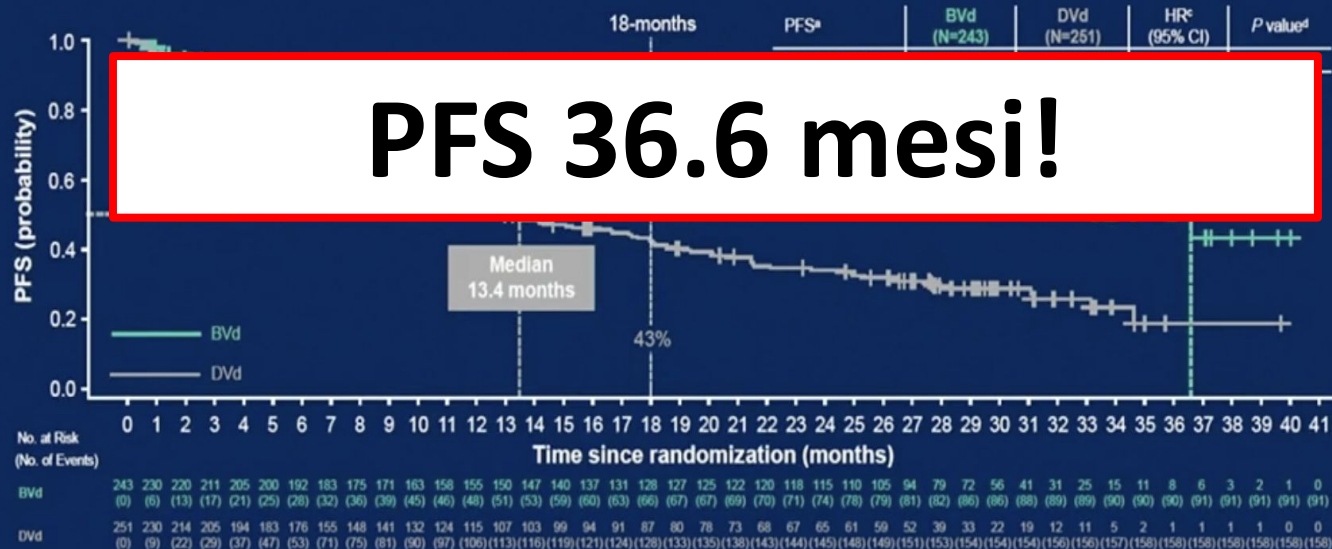
HRCA 28% (BVd) vs 27% (DVd)

Len-Ref 33% (BVd) vs 35% (DVd)

ORR BelaVd 82.7% vs DVd 71.3%

$\geq$ CR BelaVd 34.6% vs DVd 17.1%

Progression-Free survival (ITT)



BVd demonstrated a statistically significant and clinically meaningful IRC-assessed PFS benefit with a median PFS that was 23 months longer than DVd (36.6 vs 13.4 months)

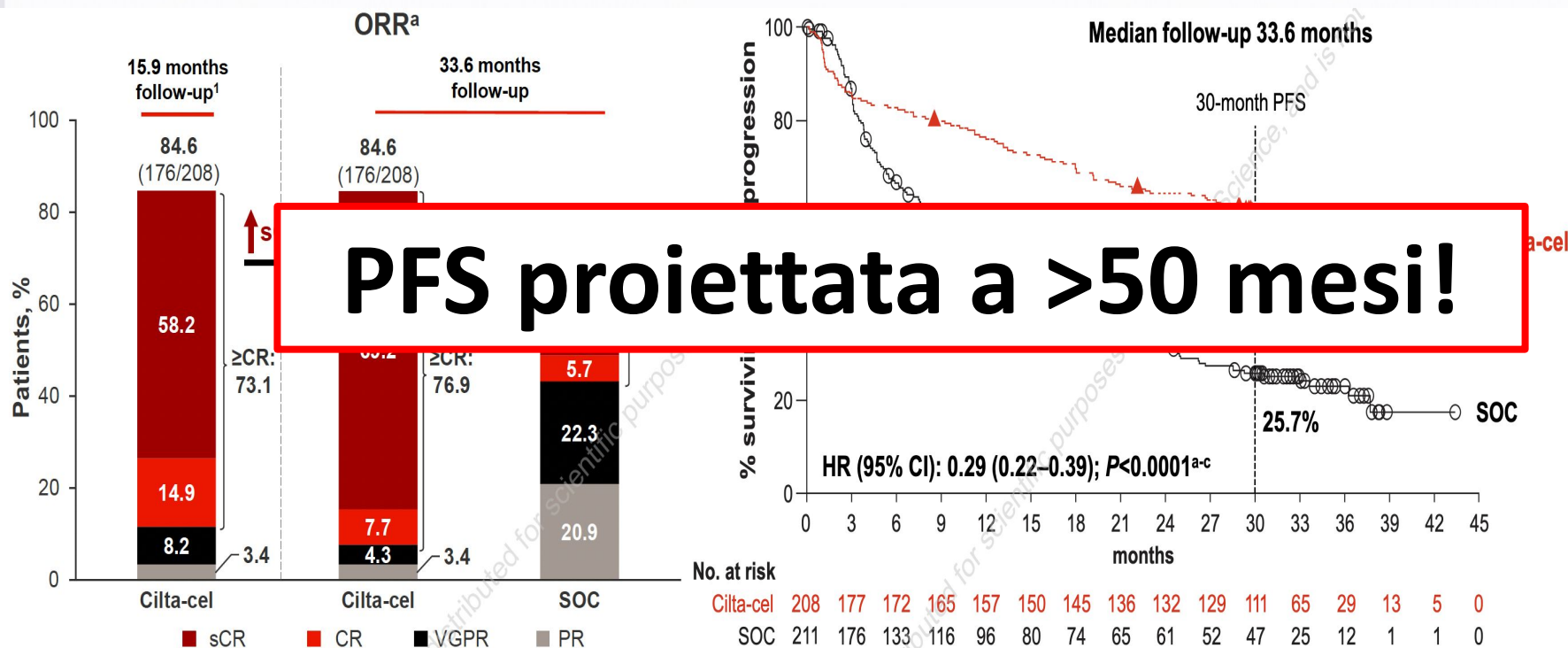
HR, hazard ratio; IRC, independent review committee; mPFS, median PFS; NR, not reached.

^a Two patients in the ITT population were randomized, not treated, re-screened, and re-randomized. They are counted as 4 unique patients in this output. ^b CIs were estimated using the Brookmeyer Crowley method. ^c HRs were estimated using a Cox proportional hazards model stratified by the number of lines of prior therapy (1 vs 2 or 3 vs ≥ 4), prior bortezomib, and R-ISS at screening (1 vs II/III), with a covariate of treatment. ^d P value from 1-sided stratified log-rank test.

CARTITUDE-4: Phase 3 randomized Cilta-cel vs SoC in 1-3 RRMM Len-Ref

Median FUP: 15.9 m

- Cilta-cel: median n° PL: 2 (1-3), 1 PL in 32.7%; HR-CA 35.3%; Dara-Ref 23.1; TCE 25.5%
- SoC (DPd/PVd): median n° PL 2 (1-3); 1 PL 32.2%; HR-CA 32.9%; Dara-Ref 21.3%; TCE 26.1%



MRD neg (10^{-5}) in pts evaluable for MRD:
Cilta-cel 87.5% vs SoC 32.7%

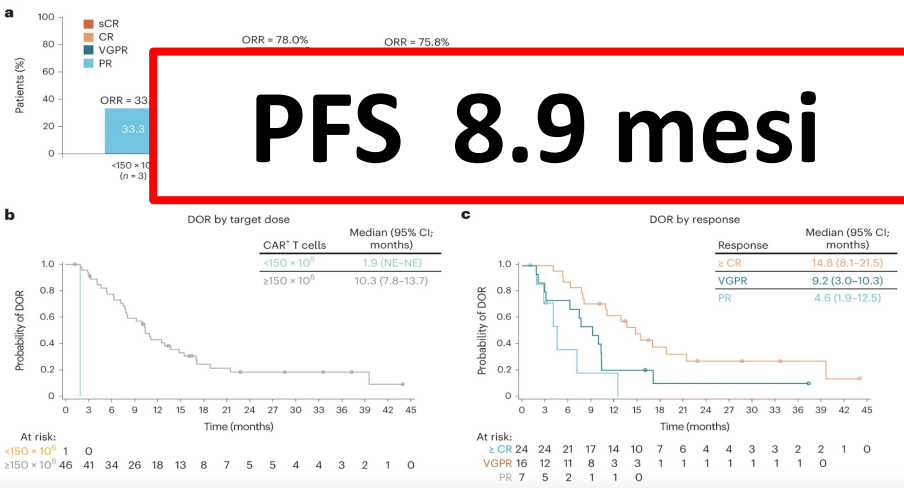
~70% reduction in the risk of progression or death in patients who received cilta-cel and mPFS has not been reached

Presented by M-V Mateos at the 21st International Myeloma Society (IMS) Annual Meeting; September 25–28, 2024; Rio de Janeiro, Brazil

PFS 11.4 mesi

PFS 11.2 mesi

Ide-cel for RRMM at 18mo follow-up



PFS 8.9 mesi

PFS 11.4 mesi

Ac Bispecifici outpatients

Preparazione dell'infrastruttura

Esperienza nella somministrazione Bs
Esperienza nella gestione
Protocolli robusti
Training
Ematologo di guardia

terapia

Obbligatoria la premedicazione
Educazione degli accompagnatori su COVID

Paracetamolo e steroide in caso di necessità

Post somministrazione

Monitorare 3 volte al giorno polso, pressione e saturazione O₂

In presenza di eventi avversi di ordine farmacologico

Criteri di elegibilità del paziente

ECOG 0-1
No high tumor burden
Comorbidità ben controllate
Adeguate caregiver
Essere a 30-60' dall'ospedale

Monitoraggio polso, pressione E saturazione O₂

Gestione AE

Adeguate profilassi per le infezioni

Paracetamolo a domicilio in caso di febbre o CRS 0-1

Somministrazione in corso di dexametasona in amb del MMRR (occorre ossigeno)

Panoramica della terapia nei pazienti con MM oggi: situazione realistica

1st Line Therapy

ABMT Eligible

Anti CD38 + PI+IMiDs+ DEXA
ABMT (2 in HR pts)
Dara Len/Len

ABMT Ineligible

Dara Len Dex
DaraVMP/VRD
antiCD38+ PI+I MiDS + DEXA

2nd Line Therapy

based on sensitivity/refractoriness to Daratumumab Lenalidomide

Anti CD38 + Carfilzomib + DEXA
Anti CD38 + Pomalidomide+ DEXA

Pomalidomide Bortezomib DEXA
Selinexor Bortezomib DEXA
Carfilzomib DEXA; BelaVD e BelaPD

3rd Line Therapy

Anti CD38 + Pomalidomide + DEXA
Elotuzumab + Pomalidomide+ DEXA
Previous combo if eligible

4th Line Therapy

Other drugs

Melflufen
SelDEX
CEMOdS

BCMA Targeted Therapy

CAR
BsAb
IdeCel
CiltaCel
Talquetamab
Elranatamab

GPRC5D therapy

BsAb Talquetamab

Nuove opportunità... nuove

MM 1 linea problematiche

Quadruplette come gold standard: Necessità di definire con precisione pazienti che possano beneficiare di specifiche terapie.

Ruolo dell'autotrapianto nel prossimo futuro: ancora indicato al rischio standard?

Quale ruolo per triplette (ex DaraRD: riservato a paziente anziano e fragile)?

MM Ricaduto:

Quali sono i pazienti che riceveranno Cilta cel in 2 linea e quali la terapia standard (IsaKD e DaraPD)?

Quali i pazienti che riceveranno le combinazioni di Belantamab vs Bs vs CAR-T?

Come scegliere tra terapie mirate a GPRC5D vs BCMA?

Ad oggi, le opzioni attualmente disponibili on label vanno discusse con il paziente, con particolare riguardo riguardo alla qualità di vita, alle tossicità precedenti e alla convenienza

Grazie per l'attenzione