ABOUTOpen Oncology

AboutOpen | 2026; 13: 31-41
ISSN 2465-2628 | DOI: 10.33393/ao.2026.3728

POINT OF VIEW

SyMMphony - Dal mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibile al trapianto alla terapia CAR-T di seconda linea: armonizzare i percorsi terapeutici per migliorare l'assistenza

Raffaela Giachero[1], Cirino Botta[2], Stefania Bramanti[3], Gabriele Buda[4], Tommaso Caravita Di Toritto[5], Michele Cea[6], Giusy Cetani[7], Matteo Claudio Da Vià[8], Mattia D'Agostino[9], Danilo De Novellis[10], Roberta Della Pepa[11], Daniele Derudas[12], Anna Furlan[13], Barbara Gamberi[14], Luisa Giaccone[15], Giovanni Grillo[16], Carmine Liberatore[17], Katia Mancuso[18], Silvia Mangiacavalli[19], Giampaolo Marcacci[20], Massimo Martino[21], Anna Mele[22], Giuseppe Mele[23], Massimo Offidani[24], Laura Paris[25], Francesca Patriarca[26], Maria Teresa Petrucci[27], Stefano Rocco[28], Alessandra Romano[29], Elena Rossi[30], Bernardo Rossini[31], Renato Scalone[32], Simona Sica[33], Martina Tinelli[34], Renato Zambello[35], Claudia Yvonne Finocchiaro[36]

[1]CTP, Milano - Italy; [2]Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università di Palermo, Palermo - Italy; [3]IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano - Italy; [4]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa - Italy; [5]UOSD Ematologia ASL Roma 1, Roma - Italy; [6]Clinic of Hematology, Department of Internal Medicine and Medical Specialties (DiMI), University of Genoa, Genoa, Italy; IRCCS Azienda Ospedaliera Metropolitana, Genova - Italy; [7]UOC Ematologia, AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta - Italy; [8]Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milano - Italy; [9]Division of Hematology, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, University of Torino and Department of Molecular Biotechnology and Health Sciences, Torino - Italy; [10]Centro Ematologia e Trapianti, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno - Italy; [11]UOC Ematologia e Trapianti di Midollo, AOU Policlinico Federico II, Napoli - Italy; [12]SC di Ematologia e CTMO - Ospedale Oncologico di Riferimento Regionale "A. Businco" - ARNAS "G. Brotzu" – Cagliari - Italy; [13]UOC di Ematologia, Ospedale Ca' Foncello, Treviso - Italy; [14]Dipartimento Oncologico e Tecnologie Avanzate, Azienda Unità Sanitaria Locale – IRCCS, Reggio Emilia - Italy; [15]Divisione Universitaria di Ematologia, SS Trapianto allogenico e terapie cellulari, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia; Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute, Università degli Studi di Torino (UNITO), Torino - Italy; [16]Struttura Semplice Centro Trapianti di Midollo, Dipartimento di Ematologia e Oncologia e Medicina Molecolare, SST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano - Italy; [17]Unità Operativa Complessa Ematologia, Presidio Ospedaliero di Pescara, Pescara - Italy; [18]IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Istituto di Ematologia "Seràgnoli", Bologna, Italy; Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, Bologna - Italy; [19]UOC Ematologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia - Italy; [20]UOC Ematologia Oncologica e Trapianto di Cellule Staminali Istituto Nazionale dei Tumori - IRCCS - Fondazione G. Pascale - Napoli - Italy; [21]Dipartimento Onco-Ematologico e Radioterapico, Grande Ospedale Metropolitano Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria - Italy; [22]Unità Operativa Complessa di Ematologia e Programma Trapianto CSE, Ospedale C. Panico, Tricase - Italy; [23]U.O.C. di Ematologia - P.O. Antonio Perrino – Brindisi - Italy; [24]Clinica di Ematologia, Unità di Trapianto di Cellule Staminali e Terapia Cellulare, Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, Ancona - Italy; [25]SC Ematologia Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII Bergamo, Bergamo - Italy; [26]Centro Trapianti e Terapie Cellulari della Clinica Ematologica, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine, Italia; Professore associato di Ematologia DMED, Università di Udine, Udine - Italy; [27]Ematologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Umberto I, Roma - Italy; [28]Azienda ospedaliera di rilievo nazionale A. Cardarelli, Napoli - Italy; [29]Unità di Ematologia, AOU Policlinico G. Rodolico-San Marco, Catania - Italy; [30]Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia; Università Cattolica Sacro Cuore, Roma - Italy; [31]Unità di Ematologia e Terapia Cellulare, IRCCS Istituto Tumori G. Paolo II, Bari - Italy; [32]UO Oncoematologia, Programma Trapianto di CSE e Immunoterapia Cellulare, Dipartimento Oncologico La Maddalena, Palermo - Italy; [33]UOC Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia; Università Cattolica Sacro Cuore, Roma - Italy; [34]Dipartimento di Medicina, Sezione Ematologia, Azienda Ospedaliera Integrata di Verona, Verona - Italy; [35]Ematologia, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedale Università, Padova - Italy; [36]Psicologa, Specialista in Psicoterapia individuale e di gruppo, Milano - Italy

Received: January 29, 2026
Accepted: May 22, 2026
Published online: July 6, 2026

Indirizzo per la corrispondenza:
Claudia Yvonne Finocchiaro
email: claudia.finocchiaro@gmail.com

AboutOpen - ISSN 2465-2628 - www.aboutscience.eu/aboutopen
© 2026 The Authors. This article is published by AboutScience and licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).
Commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutscience.eu

08/07/26, 09:07 PDF.js viewer

ABSTRACT

SyMMphony - From transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma to second-line CAR-T cell therapy: harmonizing treatment pathways to improve care

The management of transplant-eligible, newly diagnosed multiple myeloma is evolving with the adoption of anti-CD38-based quadruplet regimens and the potential earlier use of anti-BCMA CAR T-cell therapy in lenalidomide-refractory disease. In this context, the national macroregional syMMphony project (covering Northern, Central, and Southern Italy) was developed to coordinate clinical and organizational pathways across the continuum of care, from initial autologous stem cell transplantation (ASCT) to referral for CAR T-cell therapy. The project involved structured multidisciplinary discussions within three Italian macroareas focused on four key areas: the impact of anti-CD38 quadruplets, criteria for ASCT eligibility, early identification of patients who may qualify for CAR T-cell therapy based on CARTITUDE-4, and organizational requirements for equitable access to advanced treatments. Each macroarea produced written agreements, which were then compared and harmonized during a national plenary meeting to create a final cross-regional consensus. Across all macroareas, ASCT remained central, with eligibility based mainly on overall fitness rather than age alone, and tandem transplantation reserved for select high-risk cases. Daratumumab combined with lenalidomide maintenance was recognized as an emerging post-transplant strategy, while MRD-guided modulation appeared promising but required methodological standardization and the establishment of dedicated laboratory networks. Early referral pathways for CAR T-cell therapy were increasingly seen as relevant for certain patients with lenalidomide-refractory relapse, highlighting the importance of hub-and-spoke models, resource planning, sustainable funding, and systematic collection of real-world data. Overall, the syMMphony project produced a macroregional agreement aimed at supporting more consistent and timely care pathways, aligned with evolving evidence and regulatory frameworks.

Keywords: ASCT, CAR-T, Daratumumab, Multiple myeloma, NDMM

Introduzione

Il mieloma multiplo (MM) rappresenta circa il 10% delle neoplasie ematologiche e l'1% di tutti i tumori (1). Nella maggior parte del territorio italiano, nei pazienti idonei al trapianto, il trattamento standard prevede l'induzione con DaraVTd (daratumumab, bortezomib, talidomide e desametasone), il trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT) e il mantenimento con lenalidomide, garantendo elevati tassi di risposta e di sopravvivenza libera da progressione (2). L'ASCT resta una pietra miliare nel MM di nuova diagnosi (NDMM), con benefici di sopravvivenza documentati negli ultimi trent'anni (3,4), e l'opzione trapiantologica è stata estesa anche a pazienti di età superiore ai 65 anni grazie alla possibilità di utilizzare criteri di eleggibilità che si sono evoluti nel tempo includendo anche valutazioni di fragilità e comorbidità (4). Questo anche in relazione all'utilizzo di terapie di induzione caratterizzate da minore tossicità e all'ottimizzazione della terapia di supporto. L'introduzione di daratumumab nei regimi di induzione ha portato all'adozione di quadruplette come nuovo standard, migliorando l'efficacia delle triplette utilizzate precedentemente, pur con alcune problematiche nella raccolta delle cellule staminali (5,6). In questo scenario, il consolidamento con ASCT continua a offrire un vantaggio clinico rilevante, rimanendo un'opzione di riferimento anche nei pazienti ad alto rischio (4,7).

Lo studio PERSEUS ha ulteriormente evidenziato il ruolo della quadrupletta DVRd (daratumumab, bortezomib, lenalidomide e desametasone) nei pazienti TE, dimostrando alti tassi di risposte profonde valutate in termini di negatività della "minimal residual disease (MRD)" sostenuta nel tempo e una sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 48 mesi superiore al 95% (8). Questi risultati rafforzano la centralità dell'intensificazione con Melphalan ad alte dosi (HD-Mel) anche nell'era delle quadruplette di nuova generazione (9).

Parallelamente, l'introduzione della terapia CAR-T ha trasformato il trattamento del MM recidivato/refrattario. Lo studio CARTITUDE-4 ha dimostrato che cilta-cel in linea precoce riduce del 74% il rischio di progressione o morte rispetto allo standard of care rappresentato da PVd o DP (10, 11), con risposte profonde, elevati tassi di negatività alla MRD e benefici anche nei pazienti ad alto rischio (12). L'eventuale implementazione routinaria di un impiego più precoce delle CAR-T anti-BCMA, nei contesti in cui indicazione e rimborsabilità siano disponibili, potrebbe avere un impatto rilevante sui percorsi clinici e organizzativi (13).

In un contesto così dinamico, caratterizzato dall'introduzione delle quadruplette anti-CD38-based, dalla centralità del trapianto e dal posizionamento precoce delle CAR-T, emerge la necessità di criteri condivisi di definizione del percorso terapeutico e di percorsi uniformi di accesso alle piattaforme di terapia innovative a livello nazionale. Il progetto macroregionale Nord-Centro-Sud nasce proprio per armonizzare le pratiche cliniche e organizzative, integrare le evidenze ottenute negli studi PERSEUS e CARTITUDE-4 e produrre un accordo nazionale volto a garantire una gestione omogenea e tempestiva dei pazienti candidabili ad ASCT e terapia CAR-T.

Metodi

Disegno del percorso

Il progetto syMMphony è stato concepito come un percorso strutturato di confronto multidisciplinare su scala nazionale, finalizzato all'armonizzazione di aspetti clinici e organizzativi nella gestione dei pazienti con mieloma multiplo candidabili a trapianto autologo o potenzialmente eleggibili, nel decorso della malattia, a terapia CAR-T. I partecipanti sono stati suddivisi in tre macroaree geografiche (Nord, Centro e Sud), al fine di valorizzare le specificità organizzative

© 2026 The Authors. AboutOpen - ISSN 2465-2628 - www.aboutscience.eu/aboutopen

https://journals.aboutscience.eu/index.php/aboutopen/article/view/3728/4532 2/11

territoriali, mantenendo al contempo un framework di discussione comune.

Impostazione metodologica

Il progetto non è stato sviluppato come metodologia formale di consenso e non prevedeva statement predefiniti, round successivi di rating, né votazioni con soglie quantitative di approvazione. È stato invece adottato un modello qualitativo di confronto guidato, orientato alla definizione di accordi clinico-organizzativi sintetici per ciascuna macroarea.

Obiettivi del lavoro dei gruppi

L'attività dei gruppi macroregionali ha avuto l'obiettivo di identificare e ridefinire gli elementi clinici e organizzativi ritenuti prioritari per ottimizzare la selezione dei pazienti eleggibili al trapianto autologo e individuare tempestivamente i candidati alla terapia CAR-T. Il lavoro si è focalizzato sulla raccolta delle diverse esperienze relative al percorso paziente-terapia, sul confronto critico e sull'individuazione di indicatori rilevanti, con l'intento di supportare decisioni cliniche omogenee, riproducibili e coerenti con le evidenze più recenti, favorendo così una maggiore uniformità dei percorsi diagnostico-terapeutici su tutto il territorio nazionale.

Temi guida della discussione

Le sessioni macroregionali sono state condotte mediante un format standardizzato, articolato attorno ad alcuni nuclei tematici condivisi. In particolare, la discussione ha riguardato il ruolo delle quadruplette anti-CD38-based nel paziente con mieloma multiplo di nuova diagnosi candidabile a trapianto, i criteri di eleggibilità al trapianto autologo, l'identificazione precoce dei pazienti che, alla luce delle evidenze disponibili, avrebbero potuto beneficiare di un referral a terapia CAR-T, nonché le principali criticità organizzative, i modelli di rete e i requisiti infrastrutturali necessari per garantire appropriatezza ed equità di accesso ai percorsi di cura.

Produzione e armonizzazione degli accordi

Ciascuna macroarea ha prodotto due documenti sintetici di accordo, per un totale di sei elaborati preliminari. Tali documenti sono stati successivamente discussi in sessione plenaria nazionale con finalità di confronto, di armonizzazione terminologica e di sintesi trasversale. L'esito finale del percorso è consistito in un accordo nazionale qualitativo, derivato dall'integrazione degli elementi comuni emersi nelle tre macroaree e dall'esplicitazione delle principali specificità territoriali.

Risultati

Produzione degli accordi macroregionali

Le tre macroaree hanno prodotto complessivamente sei documenti sintetici (Tabelle 1-3), successivamente armonizzati in una sintesi nazionale. L'analisi comparativa dei contenuti ha mostrato un'elevata convergenza sui principali nodi clinici e organizzativi, con alcune differenze di enfasi legate ai diversi contesti territoriali.

Elementi comuni emersi nelle tre macroaree: setting NDMM candidabile a trapianto

In tutte le macroaree, il trapianto autologo è stato confermato come componente centrale del percorso terapeutico del paziente con mieloma multiplo eleggibile, anche nel contesto della progressiva ridefinizione dello standard di prima linea determinata dall'introduzione delle quadruplette contenenti daratumumab. Pur nel riconoscimento del crescente impatto dei nuovi schemi di induzione sulla profondità di risposta e sulla qualità della remissione ottenuta prima del consolidamento, il ruolo dell'ASCT è rimasto ampiamente condiviso come passaggio tuttora strategico nella sequenza terapeutica del paziente fit. In questo quadro, l'eleggibilità al trapianto è stata ricondotta prevalentemente a una valutazione complessiva della fitness del paziente, ritenuta più rilevante dell'età anagrafica. Sebbene il limite dei 70 anni sia stato frequentemente richiamato come riferimento operativo nella pratica clinica, esso non è stato interpretato come un cut-off rigido, ma piuttosto come un orientamento generale da modulare sulla base delle condizioni generali, delle comorbidità, della riserva funzionale, del performance status e del profilo complessivo di tollerabilità attesa.

All'interno di questa cornice, il doppio trapianto è stato generalmente ricondotto a contesti selezionati, con particolare riferimento ai pazienti caratterizzati da profili biologici ad alto rischio o da caratteristiche di malattia ritenute associate a una prognosi meno favorevole. Parallelamente, il mantenimento con daratumumab più lenalidomide è stato identificato come un'opzione post-trapianto di crescente interesse, ritenuta particolarmente rilevante alla luce delle evidenze più recenti e del possibile impatto sulla profondità e sulla durata della risposta. Tale opzione è stata tuttavia collocata in un contesto in continua evoluzione, in cui il recepimento nella pratica clinica rimane strettamente connesso agli aspetti regolatori, organizzativi e di sostenibilità.

Un ulteriore elemento di convergenza ha riguardato il ruolo della malattia minima residua come strumento potenzialmente rilevante per affinare la stratificazione prognostica e, prospetticamente, per orientare decisioni di modulazione o di sospensione del mantenimento. In tutte le macroaree, questo approccio è stato considerato promettente, ma non ancora pienamente implementabile nella pratica corrente. Le principali criticità emerse hanno riguardato la necessità di metodiche standardizzate, la disponibilità di laboratori qualificati e omogeneamente accessibili sul territorio, l'esistenza di percorsi condivisi per l'interpretazione clinica dei dati e la definizione di modelli di rimborso dedicati.

Elementi comuni emersi nelle tre macroaree: potenziale accesso precoce a CAR-T

Nelle tre macroaree è emersa una sostanziale convergenza sulla necessità di identificare precocemente i pazienti che, nel decorso della malattia, possano beneficiare di una valutazione tempestiva per terapia CAR-T. Questo orientamento riflette la consapevolezza che un referral anticipato possa risultare particolarmente rilevante nei pazienti con maggiore rischio di progressione rapida o di deterioramento clinico, in una fase in cui le condizioni generali e la riserva funzionale siano ancora compatibili con un trattamento avanzato. In tale contesto, la

© 2026 The Authors. Published by AboutScience - www.aboutscience.eu

08/07/26, 09:07 PDF.js viewer

TABELLA 1 – Accordo Nord

Setting PAZIENTE NDMM CANDIDABILE AL TRAPIANTO *Impatto dello Studio Perseus*	Setting PAZIENTE ELEGGIBILE A CAR-T GIÀ DALLA SECONDA LINEA *Impatto dello Studio CARTITUDE-4*
Posizionamento ed eleggibilità con quadrupletta a base di daratumumab	**Evoluzione del paradigma terapeutico**
Nei pazienti eleggibili, il trapianto autologo mantiene un ruolo centrale anche nell'era della quadrupletta Daratumumab-based Dara VRD (schema tipo Perseus).	L'integrazione delle CAR-T dopo un percorso iniziale daratumumab e IMDs-based rappresenta l'evoluzione naturale del management del mieloma multiplo.
L'introduzione di Quadruplette Dara-Based nella prima linea non modifica i criteri clinici di selezione per l'autotrapianto, che restano fondati sulla valutazione della fitness globale.	L'introduzione precoce delle CAR-T (seconda linea) in pazienti trattati con almeno una linea di trattamento e refrattari a IMIDS richiede criteri chiari di selezione, considerando: – eventuale persistenza di MRD o recidiva precoce; – caratteristiche biologiche ad alto rischio; – capacità del paziente di accedere tempestivamente a centri CAR-T.
L'età di ~70 anni continua a rappresentare un riferimento operativo, ma non un limite assoluto: i pazienti oltre tale soglia possono essere considerati candidabili in presenza di condizioni cliniche favorevoli.	
Le esclusioni rimangono rare e tipicamente correlate a comorbidità rilevanti o a fragilità insorte durante l'induzione con daratumumab+ bortezomib+lenalidomide+desametasone.	
Razionale del trapianto nell'era della quadrupletta a base di daratumumab	**Prerequisiti organizzativi CAR-T**
Dara VRD consente di ottenere una maggiore profondità di risposta pre-trapianto; la fase di intensificazione con trapianto consolida e potenzia i risultati ottenuti con la quadrupletta di induzione Dara VRD, contribuendo a mantenere più a lungo il controllo della malattia.	L'estensione delle CAR-T dopo terapia in presenza di almeno una linea di terapia e refrattarietà a lenalidomide richiede un'infrastruttura nazionale armonizzata, basata su: – rete dei centri CAR-T formalizzata e distribuzione equa dei casi; – criteri condivisi di referral per pazienti post-daratumumab; – pianificazione prospettica delle risorse (posti letto, aferesi, TI); – modelli di rimborsabilità scalabili e sostenibili; – raccolta standardizzata di dati real-world post-daratumumab.
La disponibilità di una quadrupletta di induzione di grande efficacia limita ulteriormente l'indicazione all'utilizzo del doppio trapianto, riservato a casi selezionati.	
Mantenimento con daratumumab e MRD	
Il mantenimento con daratumumab+lenalidomide viene considerato il modello terapeutico di riferimento emergente per i pazienti sottoposti a trapianto, in coerenza con le evidenze cliniche disponibili.	
L'adozione della MRD come parametro decisionale per l'eventuale sospensione della terapia di mantenimento è condivisa in prospettiva, ma la sua implementazione richiede: – standardizzazione nazionale delle metodiche MRD (NGF/NGS); – certificazione dei centri e dei percorsi di qualità dedicati; – definizione di modelli di rimborso per test seriali.	
La sospensione della lenalidomide resta oggetto di studio.	
Razionale clinico-economico	
L'impiego di daratumumab in induzione e in mantenimento comporta un investimento iniziale maggiore, ma è sostenuto da un razionale clinico-economico solido alla luce del guadagno in termini di controllo di malattia e di recupero di QoL.	
I benefici attesi includono: – risposte molecolari più profonde; – riduzione del rischio di recidiva precoce; – potenziale riduzione dei costi cumulativi del percorso di malattia; – miglioramento della qualità di vita e mantenimento della funzionalità del paziente.	

© 2026 The Authors. AboutOpen - ISSN 2465-2628 - www.aboutscience.eu/aboutopen

https://journals.aboutscience.eu/index.php/aboutopen/article/view/3728/4532 4/11

TABELLA 2 - Accordo Centro

Setting PAZIENTE NDMM CANDIDABILE AL TRAPIANTO *Impatto dello Studio Perseus*	Setting PAZIENTE ELEGGIBILE A CAR-T GIÀ DALLA SECONDA LINEA *Impatto dello Studio CARTITUDE-4*
Criteri di eleggibilità	**Evoluzione del paradigma terapeutico**
La selezione dei pazienti rimane basata sulla fitness complessiva, con età di ~70 anni come riferimento operativo ma non vincolante. Pazienti oltre i 70 anni possono essere considerati in presenza di condizioni cliniche ottimali. L'esclusione resta rara e generalmente determinata da comorbidità o fragilità emerse durante l'induzione.	L'utilizzo delle CAR-T in fasi più precoci viene visto come evoluzione naturale della strategia terapeutica, potenzialmente successiva a regimi con daratumumab.
Strategia terapeutica con daratumumab	È necessario definire criteri chiari per identificare i pazienti che potrebbero beneficiare di una transizione anticipata verso CAR-T, integrando: – dati clinici; – risposta a daratumumab; – valutazione MRD.
Nei pazienti eleggibili al trapianto, si conferma l'adozione preferenziale della quadrupletta con daratumumab come standard di riferimento per la prima linea nel paziente TE, coerente con lo schema dello studio Perseus.	
Il trapianto autologo rimane parte essenziale della strategia consolidata, non sostituito dalla quadrupletta ma rafforzato dal maggior controllo di malattia ottenuto con daratumumab.	
Ottimizzazione operativa: raccolta cellulare modulata grazie alla riduzione del ricorso sistematico al doppio trapianto.	
Mantenimento con daratumumab e MRD	**Prerequisiti organizzativi CAR-T**
Viene sostenuto il valore di un modello di mantenimento con daratumumab, in linea con le evidenze dei trial.	Per implementare l'inserimento precoce delle CAR-T è indispensabile: – rete nazionale dei centri CAR-T; – criteri condivisi di referral e priorità clinica; – pianificazione delle risorse e dei posti letto; – modelli di finanziamento sostenibili; – raccolta strutturata di dati real-world post-dara e post-CAR-T.
L'uso della MRD come parametro decisionale futuro è condiviso, ma servono: – standardizzazione nazionale delle metodiche; – percorsi di certificazione; – meccanismi di rimborso dedicati.	
In prospettiva, la sospensione del mantenimento in malattia MRD-negativa sostenuta è considerata possibile, ma non applicabile nella fase attuale.	
Razionale clinico-economico	
L'introduzione di daratumumab comporta un maggiore investimento iniziale, compensato da: – risposte più profonde e durature; – riduzione dei tassi di recidiva precoce; – minore necessità di terapie successive; – potenziale ottimizzazione dei costi cumulativi del percorso terapeutico; – miglioramento della qualità di vita e mantenimento della produttività del paziente.	

recidiva precoce, la refrattarietà alla lenalidomide, la presenza di caratteristiche biologiche sfavorevoli, la persistenza di malattia minima residua e la rapida perdita di risposta sono state riconosciute come condizioni associate a un potenziale bisogno di anticipazione del referral. Tali elementi sono stati tuttavia interpretati come indicatori da integrare in una valutazione clinica complessiva, più che come criteri rigidamente prescrittivi.

Parallelamente, è stato condiviso che l'anticipazione del referral richieda non solo una maggiore uniformità nell'identificazione clinica dei pazienti, ma anche un assetto organizzativo adeguatamente strutturato. In particolare, le tre macroaree hanno evidenziato la necessità di modelli di rete formalizzati, preferibilmente di tipo hub-and-spoke, capaci di garantire un collegamento tempestivo tra i centri che seguono il paziente nella pratica ordinaria e i centri autorizzati alla gestione del percorso CAR-T. La fattibilità di tale approccio è stata ricondotta alla disponibilità di specifici requisiti organizzativi e infrastrutturali, tra cui capacità aferetica, posti letto dedicati, supporto multidisciplinare, competenze nella gestione delle tossicità e supporto intensivistico. A questi aspetti si associano

© 2026 The Authors. Published by AboutScience - www.aboutscience.eu

TABELLA 3 - Accordo Sud

Setting PAZIENTE NDMM CANDIDABILE AL TRAPIANTO *Impatto dello Studio Perseus*	Setting PAZIENTE ELEGGIBILE A CAR-T GIÀ DALLA SECONDA LINEA *Impatto dello Studio CARTITUDE-4*
Posizionamento ed eleggibilità con quadrupletta a base di daratumumab	**Razionale clinico**
La selezione dei pazienti per il trapianto rimane basata sulla fitness clinica complessiva, più che sull'età anagrafica.	L'introduzione delle CAR-T in linee più precoci rappresenta un'evoluzione coerente con il nuovo paradigma terapeutico del mieloma multiplo, successiva ai regimi a base di daratumumab.
Il riferimento operativo resta intorno ai 70 anni, ma non rappresenta un limite assoluto: anche pazienti oltre tale soglia possono essere considerati candidabili se in buone condizioni generali.	Le CAR-T costituiscono una terapia con potenziale di remissione profonda e prolungata per pazienti già trattati con daratumumab, ma con recidiva o risposta subottimale.
Si suggerisce l'introduzione di uno score oggettivo per una migliore definizione di eleggibilità trapiantologica (p. es., score di Sorror).	È necessario definire criteri precisi per individuare i candidati ideali, integrando: – la durata della risposta alla quadrupletta con daratumumab; – la valutazione precoce dei candidati, che è cruciale, preferibilmente già ai primi segni di progressione dopo la quadrupletta con daratumumab, per garantire l'eleggibilità biologica e l'accesso tempestivo alla terapia; – la valutazione della MRD e del profilo citogenetico; – il rischio di progressione precoce; – le condizioni generali e l'accessibilità ai centri CAR-T.
L'esclusione dal percorso è rara e correlata principalmente a comorbidità significative o a fragilità emerse durante l'induzione con la quadrupletta a base di daratumumab.	
	È necessario definire criteri chiari per identificare i pazienti che potrebbero beneficiare di una transizione anticipata verso CAR-T, integrando: – dati clinici; – risposta a daratumumab; – valutazione MRD;
Strategia terapeutica con daratumumab	**Priorità e sequencing terapeutico**
Nei pazienti eleggibili al trapianto, il gruppo conferma l'adozione della quadrupletta con daratumumab come standard terapeutico di riferimento in prima linea, in coerenza con i dati dello studio Perseus.	Le CAR-T vengono viste come la prima scelta tra le terapie avanzate, prima degli anticorpi bispecifici, in linea con le consensus internazionali.
Il trapianto non viene sostituito dalla quadrupletta, ma viene rafforzato dal maggiore controllo di malattia ottenuto con daratumumab.	
L'approccio integrato "daratumumab + trapianto autologo" consente di ottenere risposte più profonde e durature, con beneficio atteso in PFS e OS.	Il razionale è duplice: – preservare l'efficacia delle CAR-T evitando l'esposizione pregressa a bispecifici; – massimizzare la durata del controllo di malattia post-CAR-T.
Sul piano operativo, l'ottimizzazione della risposta iniziale consente una raccolta cellulare più efficiente e può favorire un uso più selettivo del doppio trapianto, riservato ai pazienti con caratteristiche ad alto rischio.	
Mantenimento con daratumumab e MRD	**Impatto organizzativo**
Il mantenimento con daratumumab rappresenta il modello terapeutico preferenziale anche dopo il trapianto, sostenuto da solide evidenze di efficacia e tollerabilità.	L'estensione delle CAR-T dalla quarta/quinta alla seconda linea, attualmente in fase di valutazione, comporterebbe un aumento significativo del numero di pazienti e un conseguente impatto organizzativo.

© 2026 The Authors. AboutOpen - ISSN 2465-2628 - www.aboutscience.eu/aboutopen

Setting PAZIENTE NDMM CANDIDABILE AL TRAPIANTO *Impatto dello Studio Perseus*	Setting PAZIENTE ELEGGIBILE A CAR-T GIÀ DALLA SECONDA LINEA *Impatto dello Studio CARTITUDE-4*
La MRD potrà in prospettiva essere utilizzata come strumento decisionale per la modulazione o la sospensione del mantenimento. Tuttavia, per un'applicazione omogenea sono necessari: – standard metodologici nazionali (NGF/NGS); – percorsi di certificazione dei laboratori; – modelli di rimborso dedicati per la valutazione seriale della MRD.	I centri dovranno gestire: – un maggior numero di ricoveri e infusioni; – l'incremento delle procedure di aferesi; – la necessità di posti letto dedicati in ematologia e terapia intensiva; – un carico aggiuntivo su farmacie ospedaliere e personale infermieristico.
La sospensione del mantenimento in MRD negatività sostenuta è attualmente oggetto di valutazione in studi clinici e non ancora applicabile nella pratica quotidiana.	Questa espansione richiede una pianificazione preventiva delle risorse e un coordinamento a livello regionale e interregionale.
Razionale clinico-economico del percorso daratumumab + trapianto	**Prerequisiti organizzativi CAR-T**
L'inserimento di daratumumab in induzione e mantenimento implica un maggiore investimento iniziale, compensato da potenziali benefici clinici e organizzativi a medio termine: – risposte più profonde e durature; – riduzione dei tassi di recidiva e del ricorso a ulteriori linee di trattamento; – minore carico assistenziale e miglioramento della qualità di vita; – ottimizzazione dell'impiego delle risorse nel lungo periodo.	Per garantire una transizione efficace verso un impiego più precoce delle CAR-T, sono considerati indispensabili: – la rete nazionale dei centri CAR-T con percorsi hub-and-spoke strutturati; – criteri condivisi di referral e priorità clinica per pazienti post-daratumumab; – la pianificazione delle risorse (posti letto, TI, aferesi, logistica dei materiali cellulari); – modelli di finanziamento sostenibili e flessibili; – la raccolta di dati real-world post-daratumumab e post-CAR-T per l'analisi dell'efficacia e della sostenibilità.
Serve un approccio in grado di passare dalla visione della "spesa sul farmaco" alla valutazione del costo globale del percorso del paziente, includendo i benefici clinici, organizzativi e sociali.	È inoltre necessario un framework operativo nazionale per uniformare i criteri, l'accesso e il reporting.
Prospettive future: MRD e rete diagnostica	In merito all'aspetto organizzativo/economico si auspicano/suggeriscono: – DRG dedicato a CAR-T o il ricorso al fondo terapie innovative; – inclusione fra i centri erogatori CAR-T dei "Centri accreditati JACIE per le terapie cellulari"; – formazione dei Centri Referral per la gestione delle tossicità/complicanze tardive.
È necessario promuovere la creazione di una rete interregionale di laboratori per la valutazione standardizzata della MRD.	
Questa infrastruttura è considerata strategica per l'adozione di modelli di mantenimento personalizzato e, in prospettiva, di sospensione terapeutica guidata dai dati biologici.	
L'investimento nella rete MRD è percepito non solo come miglioramento qualitativo del percorso clinico, ma anche come strumento di sostenibilità economica a lungo termine.	

la sostenibilità economica del percorso e la raccolta prospettica di dati real-world, considerate condizioni essenziali sia per documentare l'applicabilità dei modelli assistenziali nella pratica clinica sia per supportare un progressivo affinamento dei criteri di selezione e referral.

Specificità macroregionali

Accanto ai numerosi elementi di convergenza emersi tra le tre macroaree, il confronto ha consentito di mettere in evidenza anche alcune specificità, riconducibili principalmente a differenti sensibilità cliniche e a peculiarità organizzative dei contesti territoriali. In particolare, nella macroarea Sud è stata attribuita maggiore enfasi alla necessità di integrare nella definizione dell'eleggibilità trapiantologica strumenti di valutazione quanto più possibile oggettivi e riproducibili, in grado di affiancare il giudizio clinico nella selezione dei candidati. In questo ambito, è stato richiamato il possibile ruolo di score di comorbidità e di altri strumenti strutturati di assessment, considerati utili per rendere più trasparente e omogenea la valutazione della fitness, soprattutto nei pazienti di età più avanzata o con profili clinici più complessi. Tale orientamento riflette l'esigenza di superare un approccio basato

© 2026 The Authors. Published by AboutScience - www.aboutscience.eu

08/07/26, 09:07 PDF.js viewer

esclusivamente su valutazioni implicite o centro-specifiche, favorendo invece criteri maggiormente condivisibili e comparabili nella pratica clinica.

Sempre nella macroarea Sud è emersa in modo più esplicito anche la rilevanza del tema del sequencing tra CAR-T e anticorpi bispecifici, a testimonianza di una particolare attenzione verso il possibile impatto che l'espansione delle immunoterapie a bersaglio BCMA o non-BCMA potrà avere sull'organizzazione futura dei percorsi terapeutici. La discussione ha infatti evidenziato come la crescente disponibilità di opzioni innovative renda sempre più necessario chiarire il posizionamento relativo delle diverse strategie, non solo in termini di efficacia attesa, ma anche in relazione alla durata del beneficio, al profilo di tossicità, alla fattibilità nei diversi contesti assistenziali e alla possibilità che l'esposizione a una determinata classe possa influenzare l'impiego successivo di altre opzioni immunoterapiche. In questa prospettiva, il tema del sequencing è stato interpretato non come una questione puramente teorica, ma come uno snodo destinato ad assumere una rilevanza crescente nelle decisioni cliniche e nella programmazione dei percorsi.

Validazione e finalizzazione dell'accordo nazionale

La sintesi nazionale (Tabella 4) ha ricondotto i contenuti emersi dalle tre macroaree in un accordo qualitativo articolato attorno a tre direttrici principali, ritenute prioritarie per una gestione più omogenea del paziente con mieloma multiplo lungo il continuum terapeutico. In primo luogo, è stata confermata la centralità del trapianto autologo di cellule staminali nel paziente fit, considerato ancora un elemento cardine del percorso terapeutico anche nel contesto dell'evoluzione degli schemi di induzione e dell'introduzione delle quadruplette contenenti anti-CD38. In questa prospettiva, l'ASCT è stato ricondotto a un ruolo tuttora strategico nella definizione della sequenza terapeutica, pur all'interno di un quadro in rapido aggiornamento e sempre più influenzato dalla disponibilità di nuove opzioni immunoterapiche.

Un secondo asse ha riguardato la necessità di sviluppare modelli organizzativi in grado di favorire un referral più precoce e strutturato ai centri CAR-T, nella consapevolezza che l'accesso tempestivo a tali terapie dipenda non solo dall'identificazione dei pazienti potenzialmente candidabili, ma anche dalla capacità del sistema di attivare precocemente percorsi di valutazione, invio e presa in carico. In questo senso, la sintesi nazionale ha valorizzato l'importanza di reti assistenziali formalizzate, capaci di integrare i centri di ematologia che seguono ordinariamente il paziente con i centri autorizzati alla gestione del percorso CAR-T, secondo modelli organizzativi coerenti con le diverse realtà regionali e interregionali.

Il terzo asse ha riguardato la necessità di disporre di infrastrutture condivise a supporto dell'intero percorso, con particolare riferimento sia alle reti cliniche sia a una rete laboratoristica dedicata alla valutazione della malattia minima residua. Quest'ultimo aspetto è stato considerato particolarmente rilevante in relazione al crescente ruolo attribuito alla MRD come strumento di stratificazione prognostica e di potenziale supporto alle decisioni terapeutiche, pur nel riconoscimento della necessità di standardizzazione metodologica, accessibilità omogenea e sostenibilità organizzativa.

Nel complesso, la sintesi nazionale ha quindi delineato un accordo qualitativo orientato non soltanto all'allineamento dei principi clinici condivisi, ma anche alla costruzione di condizioni organizzative e infrastrutturali ritenute essenziali per rendere tali principi concretamente applicabili nella pratica clinica attuale.

Discussione

Negli ultimi anni il trattamento del mieloma multiplo ha conosciuto una profonda evoluzione, passando da regimi di induzione basati su triplette a quello basato su quadruplette, che oggi rappresentano lo standard di cura per i pazienti di nuova diagnosi eleggibili al trapianto. Questa trasformazione è stata resa possibile dall'integrazione sinergica di anticorpi monoclonali anti-CD38, inibitori del proteasoma, agenti immunomodulanti e corticosteroidi, ai quali si affianca, nelle fasi di recidiva o di refrattarietà, l'impiego crescente di terapie cellulari e approcci con anticorpi bispecifici che stanno ridefinendo in modo sostanziale l'algoritmo terapeutico del mieloma (14-17).

In questo studio, l'analisi congiunta delle tre macroaree ha evidenziato una sostanziale convergenza sui principi fondamentali che guidano l'eleggibilità al trapianto autologo (ASCT) e alla terapia CAR-T, nonostante le differenze territoriali in termini organizzativi e di disponibilità delle risorse.

In tutte le regioni, la fitness globale del paziente, più dell'età anagrafica, è stata ribadita come il criterio cardine per la selezione all'ASCT, con il limite dei 70 anni mantenuto come riferimento operativo non vincolante. Il modello terapeutico delineato dallo studio PERSEUS (14,15,18-20) consolida il ruolo del trapianto anche nell'era delle quadruplette daratumumab-based, che aumentano significativamente la profondità di risposta pre-trapianto; allo stesso tempo, la combinazione daratumumab + lenalidomide in mantenimento emerge come possibile nuovo standard nazionale, con un graduale spostamento verso strategie guidate dalla valutazione della MRD, destinata a diventare un parametro decisionale centrale.

Parallelamente, gli accordi macroregionali e nazionali riconoscono l'importanza strategica del posizionamento precoce delle CAR-T dalla seconda linea, coerentemente con l'evidenza fornita da CARTITUDE-4 (10,11,21,22) e con la necessità di identificare tempestivamente i pazienti candidabili sulla base di alcune caratteristiche ritenute "core", come la presenza di una recidiva precoce, la refrattarietà alla lenalidomide, profili di rischio funzionale elevato e persistenza di MRD+. Tale anticipazione ha il potenziale di rimodellare profondamente le strategie terapeutiche della terapia alla prima recidiva (23), migliorando gli outcome a lungo termine.

Sul piano organizzativo, emerge un consenso trasversale sulla necessità di costruire reti regionali strutturate, poiché la realizzazione di un modello completamente nazionale non risulta attualmente praticabile. In questo contesto, la collaborazione funzionale tra centri hub e spoke rappresenta un prerequisito essenziale per garantire equità di accesso e corretta tempistica nei percorsi di presa in carico, in particolare per le CAR-T. L'istituzione di commissioni dedicate regionali assume un ruolo chiave nell'armonizzazione dei criteri di accesso e

© 2026 The Authors. AboutOpen - ISSN 2465-2628 - www.aboutscience.eu/aboutopen

https://journals.aboutscience.eu/index.php/aboutopen/article/view/3728/4532 8/11

TABELLA 4 - Accordo Nazionale

Setting PAZIENTE NDMM CANDIDABILE AL TRAPIANTO *Impatto dello Studio Perseus*	Setting PAZIENTE ELEGGIBILE A CAR-T GIÀ DALLA SECONDA LINEA *Impatto dello Studio CARTITUDE-4*
Posizionamento ed eleggibilità	**Aspetto clinico**
Limite di età a 70 anni da considerare come riferimento operativo ma non vincolante.	I criteri di eleggibilità massima sono comunque determinati da AIFA.
La fitness del paziente rappresenta un elemento decisivo nella scelta terapeutica.	Accesso per i pazienti sulla base di criteri condivisi tra tutti i centri e determinato da una commissione multidisciplinare di esperti. Sarebbe utile una discussione a livello regionale dei criteri per i pazienti candidabili. Il gruppo di esperti potrebbe anche discutere rispetto a eventuali alternative. La commissione regionale potrebbe aiutare anche nell'ottica della creazione di una rete.
Adeguamento da modello PERSEUS (adeguamento indicazioni IA LG EHA 2025)	Proposta criteri di priorità: • alto rischio funzionale; • recidiva biochimica.
L'esclusione dal percorso è rara e correlata principalmente a comorbidità significative o a fragilità emerse durante l'induzione con la quadrupletta a base di daratumumab.	
Doppio trapianto solo in casi selezionati.	Definizione di candidabilità all'inizio del percorso di cura.
Mantenimento con daratumumab e MRD	**Impatto organizzativo/economico**
DARA+LENA in mantenimento diventa lo SoC.	Rete nazionale non applicabile per via delle differenze tra le regioni; bisognerebbe focalizzarsi all'interno di una sola regione.
Una MRD ≤ 10^{-5} deve essere considerata come il parametro decisionale per la sospensione della terapia di mantenimento con daratumumab.	
È necessario favorire lo sviluppo di una rete strutturata di laboratori.	Gap tra la necessità di "creare rete" manifestata dai clinici e la mancanza di misure da parte delle istituzioni in tal senso (motivi di spesa sanitaria). Necessità di reti regionali ematologiche, alla stregua di quelle oncologiche.
Razionale clinico-economico	Comunicazione fondamentale tra i centri e presa in carico dei pazienti da parte di centri "vicini", in maniera tale da garantire la gestione di tutti i pazienti e da soddisfare i criteri di priorità.
L'investimento iniziale importante è compensato da outcome più favorevoli e da un risparmio di risorse a lungo termine.	Importante preservare la specificità dell'Ematologia, mantenendo le expertise specifiche.
	Promuovere l'utilizzo delle CAR-T come terapia "one-shot", che dà la possibilità al paziente di riprendere le normali occupazioni: l'elevato investimento economico è bilanciato da una ripresa veloce del paziente.

nella definizione delle priorità cliniche. Un'esigenza condivisa riguarda inoltre il potenziamento delle infrastrutture dedicate, che includono unità di aferesi, posti letto dedicati per ASCT e CAR-T, supporto delle unità di terapia intensiva, personale con expertise avanzata e farmacie ospedaliere adeguatamente attrezzate.

Tra gli investimenti più strategici utili al raggiungimento di un'ottimizzazione dei diversi percorsi terapeutici, si colloca lo sviluppo di una rete nazionale di laboratori in grado di eseguire la valutazione della MRD, fondamentale per garantire approcci terapeutici basati su biomarcatori e per uniformare la valutazione della risposta profonda. Persistono tuttavia differenze inter-regionali nella disponibilità di risorse e infrastrutture, che potrebbero influenzare l'implementazione dell'utilizzo delle CAR-T già dalla seconda linea di terapia. Dal punto di vista economico, gli accordi confermano che l'elevato investimento iniziale richiesto dall'adozione su larga scala delle quadruplette anti-CD38-based e dalle CAR-T anti-BCMA risulta compensato nel medio-lungo termine da un miglioramento degli outcome clinici, dalla riduzione del carico assistenziale e dalla possibilità, per le CAR-T considerate come terapia "one-shot", di favorire una più rapida ripresa funzionale del paziente e un conseguente beneficio socioeconomico. In parallelo, viene evidenziata la necessità di uniformare i modelli di finanziamento regionali e di superare la tradizionale logica centrata sul "costo del farmaco", promuovendo invece un approccio più moderno e appropriato basato sulla valutazione del costo complessivo dell'intero percorso terapeutico, come elemento essenziale per una sostenibilità a lungo termine del sistema.

Nonostante il valore del percorso macroregionale e dell'accordo nazionale nel favorire l'armonizzazione della gestione

© 2026 The Authors. Published by AboutScience - www.aboutscience.eu

08/07/26, 09:07 PDF.js viewer

del mieloma multiplo, il progetto presenta alcuni limiti. Questo manoscritto non descrive una metodologia formale di consenso, bensì un percorso qualitativo di armonizzazione macroregionale. Pertanto, i risultati non devono essere interpretati come raccomandazioni evidence-based né come esito di una procedura Delphi/RAM, ma come sintesi strutturata di convergenze clinico-organizzative maturate in contesti territoriali differenti. L'assenza di metriche quantitative di consenso limita la comparabilità con i consensus paper tradizionali, ma è coerente con il disegno del progetto. Ulteriori limiti riguardano la rappresentatività necessariamente parziale dei centri coinvolti, l'eterogeneità organizzativa tra le regioni e la rapida evoluzione del quadro terapeutico e regolatorio, che rende necessario un aggiornamento periodico dell'accordo.

Le prospettive future includono la creazione di registri nazionali e la raccolta strutturata di dati real-world per monitorare l'efficacia e la sicurezza del percorso trapiantologico (includendo sia le quadruplette anti-CD38-based in induzione che il mantenimento con l'associazione anti-CD38+lenalidomide) e delle CAR-T, lo sviluppo di modelli predittivi basati su MRD, biomarcatori e intelligenza artificiale per una selezione più personalizzata dei pazienti, la valutazione della fattibilità delle CAR-T in regime ambulatoriale e l'estensione del modello formativo e decisionale del progetto ad altre linee terapeutiche e a nuove popolazioni di pazienti.

Conclusioni

Il processo macroregionale e la successiva sintesi nazionale hanno consentito di ricondurre evidenze complesse a una sintesi clinico-organizzativa condivisa, maturata attraverso il confronto strutturato tra esperienze diverse. L'accordo nazionale che ne deriva si configura come un modello di lavoro e di dialogo tra professionisti, utile a favorire l'armonizzazione delle pratiche, il confronto tra realtà territoriali e una maggiore coerenza nei percorsi di presa in carico dei pazienti con mieloma multiplo. In questo senso, il documento rappresenta uno strumento dinamico, suscettibile di aggiornamenti, che intende supportare l'evoluzione dei percorsi terapeutici nel rispetto delle indicazioni regolatorie, delle evidenze emergenti e delle specificità organizzative locali, contribuendo a promuovere l'equità di accesso.

Acknowledgements

The Authors thank CTP S.r.l. and Enrica Piras for the editorial support provided during the drafting and revision of the manuscript.

Disclosures

Conflict of interest: R. Giachero, R. Della Pepa, G. Grillo, and C.Y. Finocchiaro declare no conflict of interest. C. Botta has received honoraria for educational activities/lectures from J&J, Pfizer, GSK, Amgen, Takeda, Oncopeptides, Sanofi, and Menarini, and has served on advisory boards/Data Safety Monitoring Boards (DSMBs) for J&J, Pfizer, GSK, Amgen, Takeda, and Oncopeptides. S. Bramanti has received honoraria from BMS, Novartis, and Kite, and has served on advisory boards/DSMBs for J&J, BMS, Novartis, and Kite. M. Cea has received honoraria from Pfizer, J&J, and Sanofi, and has served on advisory boards/DSMBs for Amgen, GSK, and Menarini. G. Buda has received honoraria from Janssen, Pfizer, GSK, Takeda, Amgen, BMS, Menarini, Sanofi, and Oncopeptides, and travel/meeting support from the same sponsors. T. Caravita di Toritto has received honoraria from Amgen and Menarini, travel/meeting support from J&J, Sanofi, Amgen, and Menarini, and has served on advisory boards/DSMBs for Menarini and Amgen. G. Cetani has received honoraria from Menarini and J&J, and has served on advisory boards/DSMBs for Amgen and J&J. M.C. Da Vià has received honoraria from J&J, Menarini, and Pfizer, travel/meeting support from J&J, and has served on advisory boards/DSMBs for J&J and Pfizer. M. D'Agostino has received honoraria from Sanofi, GSK, and Janssen, and has served on advisory boards/DSMBs for Sanofi, GSK, and BMS. D. De Novellis has received honoraria from Amgen, Menarini, and Johnson, and has served on advisory boards/DSMBs for Menarini, GSK, and Amgen. D. Derudas has received honoraria from Sanofi and Menarini, travel/meeting support from J&J, Sanofi, Menarini, Amgen, and Pfizer, and has served on advisory boards/DSMBs for Amgen. A. Furlan has received honoraria from Janssen, Sanofi, and Takeda, and has served on advisory boards/DSMBs for Sanofi, Takeda, and Pfizer. B. Gamberi has received honoraria from J&J, Pfizer, Sanofi, Menarini, GSK, and Takeda, travel/meeting support from J&J and Sanofi, and has served on advisory boards/DSMBs for J&J, Pfizer, Sanofi, Menarini, GSK, and Takeda. L. Giaccone has received honoraria from AbbVie, Sanofi, Novartis, J&J, and Menarini. C. Liberatore has received honoraria from J&J, Pfizer, Sanofi, and BMS, travel/meeting support from Pfizer, Amgen, and J&J, and has served on advisory boards/DSMBs for Pfizer, Menarini, and GSK. K. Mancuso has received honoraria from BMS, Sanofi, J&J, GSK, Oncopeptides, Amgen, and Pfizer, travel/meeting support from J&J, Amgen, Takeda, and Oncopeptides, and has served on advisory boards/DSMBs for Amgen, Pfizer, and GSK. S. Mangiacavalli has received consulting fees and honoraria for educational activities from J&J, Sanofi, Pfizer, BMS, GSK, and Menarini, travel/meeting support from the same sponsors, and has served on advisory boards/DSMBs for J&J, Sanofi, Pfizer, and GSK. G. Marcacci has received honoraria from Sanofi, Amgen, Menarini, and J&J, and has served on advisory boards/DSMBs for the same sponsors. M. Martino has received consulting fees from Janssen and Sanofi and honoraria for educational activities from Janssen and Kite; he also serves as President of GITMO. A. Mele has received honoraria from BMS, Jazz, J&J, Sanofi, Beone, and Menarini, and has served on advisory boards/DSMBs for the same sponsors. G. Mele has received honoraria from J&J, Sanofi, and Amgen, and has served on advisory boards/DSMBs for the same sponsors. M. Offidani has received honoraria from J&J, BMS, Pfizer, Menarini, Sanofi, and GSK, travel/meeting support from J&J, Pfizer, Menarini, Sanofi, and GSK, and has served on advisory boards/DSMBs for J&J, BMS, Pfizer, Menarini, Sanofi, and GSK. L. Paris has received honoraria from J&J, BMS, GSK, Amgen, Sanofi, Menarini, and Pfizer, travel/meeting support from J&J and Pfizer, and has served on advisory boards/DSMBs for Menarini, J&J, Amgen, and Sanofi. F. Patriarca has received honoraria from GSK, Amgen, Janssen, BMS, and Menarini, travel/meeting support from Sanofi, and has served on advisory boards/DSMBs for Novartis. M.T. Petrucci has received honoraria from J&J, BMS, GSK, Pfizer, Menarini, Oncopeptides, Takeda, AbbVie, Sanofi, and Amgen, travel/meeting support from J&J and Sanofi, and has served on advisory boards/DSMBs for J&J, BMS, GSK, Menarini, Oncopeptides, Takeda, AbbVie, Sanofi, Pfizer, and Amgen. S. Rocco has received honoraria from J&J, Sanofi, Menarini, and Amgen, and has served on advisory boards/DSMBs for the same sponsors. A. Romano has received honoraria from Pfizer, J&J, and Blueprint, and travel/meeting support from Pfizer, Amgen, and J&J. E. Rossi has received honoraria and travel/meeting support from BMS, Pfizer, and Janssen, and has served on advisory boards/DSMBs for BMS, Pfizer, and Janssen. B. Rossini has received honoraria from Janssen, Menarini, Sanofi, Pfizer, Europharma, and GSK, and has served on advisory boards/DSMBs for the same sponsors. R. Scalone has received honoraria from J&J, Sanofi, Gilead, AstraZeneca, Roche, AbbVie, and Novartis. S. Sica has received honoraria from Amgen, Astellas, Alexion, Sobi, Novartis, Gilead, and Pierre Fabre, and has served on advisory boards/DSMBs for the same sponsors. M. Tinelli

© 2026 The Authors. AboutOpen - ISSN 2465-2628 - www.aboutscience.eu/aboutopen

https://journals.aboutscience.eu/index.php/aboutopen/article/view/3728/4532 10/11

has received honoraria for expert testimony from Pfizer. R. Zambello has served on advisory boards/DSMBs for Pfizer, Janssen, GSK, Sanofi, and Oncopeptides.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors' Contributions: R.G. and C.Y.F. contributed to conceptualization, data curation, methodology, supervision, validation, visualization, and writing (original draft preparation, review, and editing). All other Authors contributed to validation, visualization, and writing (review and editing).

Data Availability Statement: Data sharing not applicable: no new data were created or analyzed in this study.

Bibliografia

1. Gupta, A. The Current Role of Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. In Multiple Myeloma - An Overview. InTech. 2012. CrossRef
2. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10192):29-38. CrossRef PubMed
3. Wang YN, Zhang C-W, Gao YX, Ge X-L. The Progress of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Myeloma (Review). [Review]. Technol Cancer Res Treat. 2025;24:15330338251321349. CrossRef PubMed
4. Ricciuti G, Falcone A, Cascavilla N, Martinelli G, Cerchione C. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Panminerva Med. 2020;62(4):220-224. CrossRef PubMed
5. Rocchi S, Zannetti BA, Marconi G, Lanza F. Multiple Myeloma: The Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Era of Immunotherapy. Cells. 2024;13(10):853. CrossRef PubMed
6. Fazio F, Passucci M, Micozzi J, et al. Autologous STEM Cell Collection after Daratumumab, Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone Versus Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone in NEWLY Diagnosed Multiple Myeloma: A Real-Life Monocentric Italian Experience. Blood. 2023;142(suppl 1):6651. CrossRef
7. Gandolfi S, Vekstein C, Laubach JP, et al. The evolving role of transplantation in multiple myeloma: the need for a heterogeneous approach to a heterogeneous disease. Clin Adv Hematol Oncol. 2018;16(8):564-574. PubMed
8. Moreau P, Sonneveld P, Einsele H, et al. Subcutaneous daratumumab (Dara) + bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (VRd) with Dara + lenalidomide (DR) maintenance in transplant-eligible (TE) patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): analysis of sustained minimal residual disease negativity in the phase 3 PERSEUS trial. J Clin Oncol. 2025;43(16_suppl):7501. CrossRef
9. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. N Engl J Med. 1996;335(2):91-97. CrossRef PubMed
10. Dhakal B, Yong K, Harrison SJ, et al. First phase 3 results from CARTITUDE-4: cilta-cel versus standard of care (PVd or DPd) in lenalidomide-refractory multiple myeloma. J Clin Oncol. 2023;41(17_suppl):LBA106. CrossRef
11. Sidiqi MH, Corradini P, Purtill D, et al. Efficacy and Safety in Patients with Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma and 1–3 Prior Lines Who Received a Single Infusion of Ciltacabtagene Autoleucel As Study Treatment in the Phase 3 Cartitude-4 Trial. Transplant Cell Ther. 2024;30(2):S376. CrossRef
12. Costa LJ, Weisel K, van de Donk NW, et al. Ciltacabtagene autoleucel vs standard of care in patients with functional high-risk multiple myeloma: CARTITUDE-4 subgroup analysis. J Clin Oncol. 2024;42(16_suppl):7504. CrossRef
13. Hosoya H, Jensen A, Hovanky V et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Expansion and Its Association with Response and Toxicity in Multiple Myeloma. Blood. 2024;144(suppl 1):2006. CrossRef
14. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Phase 3 Randomized Study of Daratumumab (DARA) + Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) Versus VRd Alone in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation: Primary Results of the PERSEUS Trial. Blood. 2023;142(suppl 2):LBA-1. CrossRef
15. Facon T, Zweegman S, Hungria V, et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (DVRd) in patients with newly diagnosed multiple myeloma: subgroup analysis of transplant-ineligible patients in the phase 3 CEPHEUS study. J Clin Oncol. 2025;43(16)(suppl):7516. CrossRef
16. Tan CR, Gordan L, Dileo R, et al. Real-world characteristics and treatment patterns of transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (DVRd) as front-line treatment: results from a multicenter chart review study. Blood. 2024;144(suppl 1):3760. CrossRef
17. Huang X, Zhou J, Qian Y, et al. Optimal daratumumab-based regimen for patients with newly diagnosed and previously untreated multiple myeloma: systematic review and component network meta-analysis. Syst Rev. 2025;14(1):113. CrossRef PubMed
18. Rodríguez-Otero P, et al. Daratumumab + bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (VRd) in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: analysis of minimal residual disease in the PERSEUS trial. J Clin Oncol. 2024;42(16)(suppl):7502. CrossRef
19. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Health-related quality of life in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: data from the PERSEUS trial of subcutaneous daratumumab combined with VRd (D-VRd). Blood. 2024;144(suppl 1):2000. CrossRef
20. Sidana S, Shune L, Costa L, et al. Quality-adjusted survival analysis of neurologic events with ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel) vs standard of care (SOC) in patients (Pts) with lenalidomide-refractory multiple myeloma (MM) who received 1–3 prior lines of therapy (LOT): Cartitude-4 trial population (Pop). Blood. 2025;146(suppl 1):5768. CrossRef
21. Goyal K, Vojjala N, Parekh D, et al. Mortality and readmission rates post CAR-T cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma: Real-world, multicentre, retrospective cohort study using TriNetX database. J Clin Oncol. 2025;43(16)(suppl):e19564. CrossRef
22. Harrison SJ, Touzeau C, Kint N, et al. CAR+ T-Cell Lymphoma after Cilta-cel Therapy for Relapsed or Refractory Myeloma. N Engl J Med. 2025;392(7):677-685. CrossRef PubMed
23. van de Donk NWCJ, Moreau P, San-Miguel JF, et al; EMN Guidelines Committee. Optimising T-cell immunotherapy in patients with multiple myeloma: practical considerations from the European Myeloma Network. Lancet Haematol. 2025;12(8):e635-e649. CrossRef PubMed

© 2026 The Authors. Published by AboutScience - www.aboutscience.eu