



Regione Lombardia

DECRETO N. 9203

Del 08/07/2026

Identificativo Atto n. 830

DIREZIONE GENERALE WELFARE

Oggetto

RETE EMATOLOGICA LOMBARDA (REL) – APPROVAZIONE DEL DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER L'ITER TERAPEUTICO NELLE NEOPLASIE MIELODISPLASTICHE (MDS).

L'atto si compone di _____ pagine di cui
_____ pagine di allegati parte integrante



Regione Lombardia

IL DIRETTORE GENERALE

RICHIAMATA la DGR n. XI/1694 del 03/06/2019 *“Reti sociosanitarie: ulteriore evoluzione del modello per l'attivazione e implementazione delle nuove reti clinico-assistenziali e organizzative”* la quale:

- stabilisce che la governance delle reti si articola in un Organismo di Coordinamento per ogni singola rete, quale area di raccordo tra la programmazione regionale, le esigenze organizzativo-gestionali e l'evoluzione tecnico-scientifica, nonché nelle Commissioni Tecniche che rappresentano uno strumento che consente di approfondire specifici temi per il raggiungimento delle finalità e degli obiettivi della rete;
- dà mandato alla DG Welfare di nominare gli Organismi di Coordinamento e di approvare i Piani di Rete che definiscono gli obiettivi di ogni rete;

RICHIAMATO il Decreto DG Welfare n. 2791 del 03/03/2022, che:

- ha riattivato la Rete Ematologica Lombarda (REL) secondo il modello di governance definito dalla DGR n. XI/1694/2019;
- ha individuato i componenti dell'Organismo di Coordinamento della Rete e approvato il Piano di Rete che definisce gli obiettivi prioritari di lavoro;
- ha individuato le Commissioni Tecniche a supporto dell'Organismo di Coordinamento;

DATO ATTO che fra le Commissioni Tecniche della Rete Ematologica regionale è prevista la Commissione Tecnica dedicata alle neoplasie mielodisplastiche;

RICHIAMATO il Decreto della DG Welfare n. 3895 del 08/03/2024 che, fra gli altri documenti, ha approvato il *“Documento di Indirizzo per l'iter diagnostico nelle neoplasie mielodisplastiche (MDS)”* - predisposto dalla Commissione Tecnica delle neoplasie mielodisplastiche e approvato dall'Organismo di Coordinamento della REL – il quale aveva lo scopo di consolidare e aggiornare un “network” collaborativo tra i diversi Centri ematologici lombardi, per implementare la standardizzazione delle metodiche diagnostiche e condividere l'esperienza clinica, sviluppando un linguaggio comune nelle diverse realtà del territorio;

VISTO il *“Documento di Indirizzo per l'iter terapeutico nelle Neoplasie Mielodisplastiche (MDS)”*, elaborato dalla Commissione Tecnica sulle Neoplasie Mielodisplastiche e approvato dall'Organismo di Coordinamento della REL nella seduta plenaria dell'11/02/2026;



Regione Lombardia

CONSIDERATO che il predetto documento si è reso necessario alla luce dei nuovi criteri classificativi e delle recenti innovazioni terapeutiche, nonché della necessità di armonizzare le strategie di trattamento disponibili e condividere tra i Centri afferenti alla REL percorsi terapeutici aggiornati, omogenei e scientificamente fondati;

CONSIDERATO che la condivisione e l'approvazione regionale dei documenti predisposti dai tavoli tecnici delle Reti, ha lo scopo di diffondere, tra le Strutture sanitarie che trattano le specifiche patologie, linee di indirizzo per la costruzione di percorsi di diagnosi e cura per assicurare che ciascun paziente riceva un trattamento di qualità ed appropriato, in modo omogeneo su tutto il territorio regionale;

RITENUTO, pertanto, di approvare il *“Documento di Indirizzo per l'Iter terapeutico nelle Neoplasie Mielodisplastiche (MDS)”*, elaborato dalla Commissione Tecnica sulle Neoplasie Mielodisplastiche e approvato dall'Organismo di Coordinamento della REL – Allegato parte integrante del presente provvedimento;

DATO ATTO che il documento di cui trattasi, completa il documento di cui al Decreto della DG Welfare n. 3895/2024, in quanto disciplina la fase di trattamento della patologia, definendo criteri di stratificazione prognostica, valutazione della fitness e indicazioni terapeutiche;

EVIDENZIATO che alla stesura del presente documento ha contribuito l'Associazione Italiana Pazienti con Sindrome Mielodisplastica (AIPaSiM), la quale, nell'ambito del proprio ruolo rappresentativo e propositivo, ha condiviso elementi di attenzione e spunti di riflessione relativi al percorso assistenziale dei pazienti affetti da sindrome mielodisplastica;

EVIDENZIATO che la partecipazione dell'Associazione in argomento, rientra nel principio di valorizzazione del coinvolgimento attivo dei pazienti e dei cittadini nell'implementazione delle reti clinico-assistenziali e organizzative regionali, al fine di formulare contributi e proposte orientate al continuo miglioramento dei percorsi di presa in carico, in coerenza con le finalità istituzionali del Servizio Sanitario Regionale;

VISTE:

- la L.R. n. 20/2008 *“Testo unico delle Leggi regionali in materia di Organizzazione e Personale”*, nonché i provvedimenti organizzativi della XII legislatura;
- la L.R. n. 33/2009 *“Testo Unico delle leggi regionali in materia di Sanità”* e s.m.i.;



Regione Lombardia

DECRETA

1. di approvare il *“Documento di Indirizzo per l'iter terapeutico nelle Neoplasie Mielodisplastiche (MDS)”*, elaborato dalla Commissione Tecnica sulle Neoplasie Mielodisplastiche e approvato dall'Organismo di Coordinamento della REL– allegato parte integrante del presente provvedimento;
2. di attestare che il presente atto non è soggetto agli obblighi di pubblicazione di cui agli artt. 26 e 27 del D. Lgs 33/2013.

Il Direttore Generale
MARIO GIOVANNI MELAZZINI

Atto firmato digitalmente ai sensi delle vigenti disposizioni di legge.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

Documento di Indirizzo per l'Iter Terapeutico nelle *NEOPLASIE MIELODISPLASTICHE (MDS)*

La revisione dell'iter terapeutico delle Neoplasie Mielodisplastiche (MDS), secondo i nuovi criteri classificativi e le novità terapeutiche, promossa dalla Commissione di lavoro delle Neoplasie Mielodisplastiche (Commissione REL-MDS) è stato approvato dall'Organismo di Coordinamento della REL.

CONTENUTI

1. Gruppo di lavoro	Pag. 2
2. Premessa	Pag. 3
3. Scopo e campo di applicazione	Pag. 6
4. Acronimi	Pag. 6
5. Descrizione del percorso	Pag. 8
6. Inquadramento prognostico	Pag. 9
7. Valutazione della fitness	Pag. 14
8. Programma terapeutico	Pag. 18
9. Trapianto di midollo nelle MDS	Pag. 52
10. Terapie future	Pag. 53
11. Associazione pazienti (AIPaSiM)	Pag. 54
12. Riferimenti Bibliografici	Pag. 55

REV.	DESCRIZIONE DELLE MODIFICHE	DATA
0	Prima emissione	Rev. 0 del 29/06/2026

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

1. Gruppo di lavoro

Il documento è stato verificato dalla commissione REL Sindrome Mielodisplastiche:

Coordinatori Commissione Tecnica Sindromi Mielodisplastiche e Neoplasie Mieloproliferative

Referente Area Tematica Sindromi Mielodisplastiche

Membri Commissione

Dott. Molteni Alfredo

Prof. Passamonti Francesco

Prof. Gambacorti Carlo

Dott.ssa Riva Marta

Dott.ssa Barraco Daniela (SC Ematologia ASST Sette Laghi Varese)

Dott.ssa Borin Lorenza (SC Ematologia IRCCS San Gerardo dei Tintori)

Dott. Cosimo De Giorgio (SC Farmacia ASST GOM Niguarda)

Dott.ssa Diral Elisa (SC Ematologia HSR Milano)

Dott. Fattizzo Bruno (SC Ematologia IRCCS Policlinico Milano)

Dott.ssa Ferrari Jacqueline (SC Ematologia IRCCS Policlinico San Matteo Pavia & Università di Pavia)

Dott. Frigeni Marco (SC Ematologia ASST Papa Giovanni XXIII-Bergamo)

Dott. Malcovati Luca (SC Ematologia IRCCS Policlinico San Matteo Pavia & Università di Pavia)

Dott.ssa Manghisi Beatrice (SC Ematologia IRCCS San Gerardo dei Tintori)

Dr.ssa Milani Martina (SC Farmacia ASST GOM Niguarda)

Dott. Molteni Alfredo (SC Ematologia ASST Cremona)

Dott.ssa Nosari Annamaria (AIPaSiM)

Dott.ssa Pavesi Francesca (SC Ematologia ASST Valleolona)

Dott.ssa Pelizzari Anna Maria (SC Ematologia ASST Spedali Civili Brescia)

Dott. Rizzo Lorenzo (SC Ematologia ASST GOM Niguarda)

Dott. Turrini Mauro (SC Ematologia Ospedale Valduce Como)

Dott.ssa Ubezio Marta (SC Ematologia Humanitas Rozzano)

Writing Committee

Dott. Lorenzo Rizzo

Dott.ssa Marta Riva

Review and

Edit Committee

Membri Commissione

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

2. PREMESSA

Le **neoplasie mielodisplastiche (MDS)** [1–2] rappresentano un gruppo eterogeneo di disordini clonali della cellula staminale emopoietica, caratterizzate da:

- citopenia persistente e non spiegata,
- ematopoiesi inefficace con displasia morfologica (>10% per ciascuna linea cellulare),
- progressiva tendenza all'evoluzione verso insufficienza midollare o leucemia mieloide acuta (LAM).

Esse comprendono:

- forme definite da **anomalie genetiche**,
- forme morfologiche con, talora, espansione blastica midollare (<20% della cellularità totale):
 - *MDS-LB* (low-blasts): blasti <5%;
 - *MDS-IB1/IB2* (increased-blasts): blasti $\geq$ 5%.

L'elevata eterogeneità clinico-biologica rende questo gruppo di patologie complesso sia per l'inquadramento diagnostico (vedi documento 2022/23) sia per la definizione del programma terapeutico nelle diverse fasi di malattia.

Alla luce dei nuovi criteri classificativi e delle recenti innovazioni terapeutiche, nonché della necessità di armonizzare le strategie di trattamento disponibili, si è resa necessaria una **revisione dell'iter terapeutico** precedentemente riportato nel *Piano diagnostico e terapeutico (PDTA) delle MDS* della Commissione REL-MDS (2017). L'obiettivo è condividere tra i Centri afferenti alla REL **percorsi terapeutici aggiornati, omogenei e scientificamente fondati**.

La revisione si basa su:

- le nuove classificazioni 2022 (*International Consensus Classification* – ICC e *World Health Organization* – WHO);
- le indicazioni terapeutiche AIFA vigenti;
- le linee guida internazionali e la realtà clinica regionale rappresentata dalla REL;
- l'inclusione, dal 2017, delle MDS nell'elenco delle **Malattie Rare**

Inquadramento nel sistema delle Malattie Rare

L'inclusione nell'elenco comporta:

- un'esenzione dedicata (**RDG050**):
I pazienti hanno diritto a tale esenzione appena la diagnosi viene confermata e l'esenzione è necessaria per permettere loro di accedere ai percorsi di indicazione terapeutica delle Malattie Rare. Nella fase diagnostica è possibile utilizzare l'esenzione R99 per accertamenti diagnostici nel sospetto di malattia rara.
- la possibilità di richiedere al **Centro di Coordinamento della Rete Regionale per le Malattie Rare (CCMR)** l'autorizzazione all'uso *off-label* di farmaci per uso nominale, secondo DGR N.XI/1538.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

Percorso regionale di prescrizione e dispensazione

Lo **specialista del Presidio RMR** è l'unico autorizzato a:

1. certificare la diagnosi di malattia rara (Allegato 1);
2. prescrivere eventuali terapie su *Piano Terapeutico regionale* (Allegato 2, validità massima 12 mesi, rinnovabile solo dallo stesso specialista);
3. garantire l'erogazione e l'avvio delle terapie ospedaliere, valutandone efficacia e tollerabilità.

L'erogazione può avvenire:

- **direttamente dal Presidio RMR** per farmaci A-PHT e C non disponibili in farmacia territoriale, farmaci H, esteri, in elenco L.648/96, e sue estensioni, comprese eventuali formulazioni galeniche, farmaci off-label, farmaci "per uso compassionevole" e farmaci Cnn;
- **tramite SSR** (ricetta dematerializzata) per farmaci A-PHT reperibili in farmacia aperta, farmaci A o C e formulazioni galeniche esitabili dalle stesse, ovvero non in regime di L.648/96.

Prescrizione di farmaci off-label

Lo specialista che opera in un Presidio RMR può prescrivere un farmaco off-label, inserendolo nel Piano Terapeutico, quando:

- l'impiego proposto sia previsto negli elenchi speciali della Legge 648/96 e sue estensioni;
- l'impiego sia previsto dai PDTA approvati dal "Centro di Coordinamento della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia, Istituto Mario Negri" per la specifica malattia rara (attualmente non disponibile per MDS) <https://malattierare.marionegri.it/index.php/pdta-schede>;
- in casi non contemplati ai punti precedenti, laddove siano comunque disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase II.

Qualora tali dati non siano disponibili dovrà essere acquisita l'autorizzazione da parte del CCMR, a seguito di invio, tramite la propria Farmacia Ospedaliera, della seguente documentazione:

- piano terapeutico,
- relazione clinica,
- modulo di richiesta (Allegato 3).

Nei casi di utilizzo off-label dovranno essere soddisfatte tutte le condizioni previste dalla Legge 94/98 e di seguito riportate:

- assenza di valide alternative approvate,
- assunzione di responsabilità del prescrittore,
- consenso informato del paziente o del rappresentante legale.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

Continuità e delocalizzazione della cura

La continuità di cura deve essere assicurata in prima istanza dal Presidio RMR ed eventualmente da una struttura sanitaria più vicina alle necessità del paziente, anche se non è presidio di rete per la specifica malattia. Questa possibilità si applica nel caso di farmaci H, C e A-PHT non reperibili presso le farmacie aperte al pubblico, successivamente estesa anche ai farmaci Cnn ed off label (Nota Regionale G1.2022.0022052 del 19/05/2022), ad eccezione dei farmaci esteri.

Il percorso di delocalizzazione è di seguito definito

Sono necessarie 3 condizioni:

- consenso del paziente,
- conferma di terapia stabilizzata, e non con necessità di continui controlli
- coordinamento tra clinico prescrittore e Farmacia ospedaliera territoriale:

il clinico che ha in carico il paziente e il farmacista ospedaliero, si metteranno in contatto con l'ASST più vicina al domicilio del paziente (o scelta dal paziente) per attivare l'erogazione/somministrazione della terapia come prescritta (consentendo il necessario tempo alla farmacia ospedaliera dell'ASST di domicilio per approvvigionarsi dei medicinali richiesti);

- l'ASST individuata (per la prossimità delle cure) dovrà procedere con la presa in carico del paziente per la parte erogativa, senza modificare la terapia prescritta se non a seguito di indicazione documentata del clinico che l'ha prescritta;

- l'ASST erogatrice procederà con la rendicontazione in file f della terapia erogata/somministrata.

- La responsabilità della prescrizione rimane in capo al clinico che ha in carico il paziente come anche i controlli ed eventuali cambi di terapia, solo l'erogazione/somministrazione della terapia sarà a carico dell'ASST più vicina al paziente (anche se non dovesse avere lo specialista abilitato alla prescrizione).

La documentazione minima prodotta dal Presidio RMR a supporto della presa in carico da parte della ASST individuata è costituita da:

- attestato di esenzione per malattia rara;
- relazione clinica;
- scheda di prescrizione dei farmaci redatta dallo specialista del Presidio RMR (rinnovata almeno annualmente);
- prescrizione specialistica da rinnovare ad ogni dispensazione/somministrazione.

È inoltre opportuno che lo specialista del Presidio RMR chiarisca al paziente che, una volta effettuato il passaggio alla ASST individuata per un trattamento farmacologico, **il trattamento verrà consegnato esclusivamente da quella struttura** e non più dal Presidio RMR.

Per ulteriori approfondimenti si può fare riferimento al documento completo MALATTIE RARE: DEFINIZIONE DI UN PERCORSO CONDIVISO PER LA PRESCRIZIONE E LA FORNITURA DEI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI E NON FARMACOLOGICI disponibile al sito <https://malattierare.marionegri.it/il-percorso/i-farmaci/>.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l’Iter Prognostico e Tera- peutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

3. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

L'obiettivo è **consolidare e aggiornare la collaborazione tra i Centri Ematologici della Regione**, promuovendo la standardizzazione delle terapie e la condivisione dell'esperienza clinica.

Lo sviluppo di un linguaggio comune rappresenta il **denominatore condiviso** su cui costruire un approccio omogeneo sul territorio.

In questo contesto, il coinvolgimento dell'Associazione Italiana Pazienti con Sindrome Mielodisplastica (AIPaSiM) durante l'intero iter diagnostico e terapeutico costituisce un elemento essenziale per rafforzare l'alleanza tra paziente e realtà specialistica.

La procedura si applica a **tutti i pazienti con diagnosi di MDS**, per i quali si debba definire il percorso terapeutico più appropriato.

4. ACRONIMI

ADL	Activities of Daily Living
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AiPaSiM	Associazione Italiana Pazienti con Sindrome Mielodisplastica
ANC	Neutrofili
CCMR	Centro di Coordinamento Malattie Rare
DPC	Distribuzione Per Conto
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESA	Agenti Stimolanti l'Eritropoiesi
Hb	Emoglobina
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index
HLS	Hellström-Lindberg scoring system
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
ICC	International Consensus Classification
IPSS	International Prognostic Scoring System
IPSS-M	Molecular International Prognostic Scoring System
IPSS-R	International Prognostic Scoring System Revised
LAM	Leucemia Acuta Mieloide
MCV	Volume Cellulare Medio
MDS	Neoplasie Mielodisplastiche
MDS-CI	Myelodysplastic Syndrome-specific Comorbidity Index
MDS-LB	Low-blasts MDS
MDS-IB	Increased-blasts MDS
MMG	Medico di Medicina Generale
MUD	Matched Unrelated Donor
NGS	Next Generation Sequencing
PDTA	Piano Diagnostico e Terapeutico
PLT	Piastrine
PT	Piano Terapeutico
REL	Rete Ematologica Lombarda
RMR	Rete Malattie Rare
SSN	Sistema Sanitario Nazionale
WHO	World Health Organization

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

5. DESCRIZIONE DEL PERCORSO

Per un corretto inquadramento della patologia, è previsto un **coordinamento formale tra i Centri Ematologici afferenti alla REL**.

Le diverse risorse e competenze devono essere integrate in un processo **centrato sul paziente**, aggiornato alle più recenti evidenze scientifiche e condiviso dalla comunità ematologica internazionale, così da garantire **flussi diagnostico-terapeutici personalizzati e dinamici** nelle varie fasi del percorso di cura.

Una volta raggiunta la diagnosi definitiva, il **percorso del paziente con MDS** prevede l'impostazione di un **programma terapeutico individualizzato**, calibrato sulle caratteristiche biologiche della malattia e sullo stato generale di salute del paziente.

La fase terapeutica, gestita nei Centri Ematologici di riferimento, si fonda su un approccio **multidisciplinare e basato sulle più aggiornate evidenze scientifiche**, con l'obiettivo di selezionare le opzioni più appropriate, **ottimizzare l'efficacia dei trattamenti**, minimizzare gli effetti collaterali e **migliorare la qualità di vita** del paziente.

5.1 Accesso del paziente e valutazione iniziale

L'accesso del paziente a una valutazione ematologica specialistica avviene in seguito al riscontro, all'esame emocromocitometrico, di citopenia (anemia, leucopenia, piastrinopenia). Il sospetto clinico di MDS viene posto una volta eseguiti una serie di accertamenti di primo livello che escludano le principali cause di citopenia secondaria.

L'inquadramento di un paziente con sospetto clinico di MDS deve essere eseguito in un Centro Ematologico che sia dotato di specifici requisiti, ovvero:

- presenza di figura professionale –uno specialista Ematologo o figura affine qualificata, ovvero con adeguata esperienza e competenza specialistica, autorizzata alla firma del referto, e responsabile della redazione del referto descrittivo;
- presenza di un Servizio di Anatomia patologica con adeguata esperienza nella diagnostica delle neoplasie ematologiche;
- possibilità di accesso a laboratori di Citogenetica e Biologia Molecolare che partecipino a programmi di valutazione esterna di qualità nell'ambito specifico,

e nel quale preferenzialmente venga formalmente eseguita una discussione multidisciplinare dei dati clinici e di laboratorio a supporto di un processo di diagnosi integrata.

Tutti i pazienti eleggibili a procedure trapiantologiche (per la definizione di eleggibilità si vedano le indicazioni riportate nelle sezioni dedicate) vanno riferiti a un **Centro Trapianti accreditato** per valutazione e gestione del percorso clinico-assistenziale.

Per la **terapia trasfusionale**, qualora necessaria, il paziente può essere indirizzato a un **Centro Trasfusionale** sulla base anche di criteri geografici, assicurando comunque un **coordinamento costante** con il Centro Ematologico di riferimento, qualora i due non coincidano come sede ospedaliera o struttura intraospedaliera.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

5.2 Informazione del paziente

Al termine delle procedure diagnostiche e della raccolta di tutte le variabili prognostiche, il paziente deve essere **informato in modo chiaro e completo** sulla diagnosi e sulle prospettive prognostiche attese.

È inoltre fondamentale che il paziente venga **coinvolto attivamente nella scelta terapeutica**, ricevendo informazioni aggiornate sulle **opzioni standard e sperimentali** disponibili all'interno del Centro e, quando possibile, nella rete REL.

L'informazione deve comprendere la valutazione del **profilo rischio/beneficio**, la descrizione delle **fasi del percorso terapeutico** e le implicazioni attese in termini di efficacia, tossicità e qualità di vita.

Tutto il **protocollo prognostico e terapeutico** descritto nel presente documento, analogamente a quanto già previsto per il *Documento di indirizzo per il percorso diagnostico*, è stato elaborato con la **supervisione e l'approvazione dell'Associazione Italiana Pazienti con Sindrome Mielodisplastica (AIPaSiM)**.

6. INQUADRAMENTO PROGNOSTICO

6.1 IPSS (International Prognostic Scoring System)

L'indice prognostico storicamente più condiviso e utilizzato, pubblicato nel 1997 dall'*International MDS Risk Analysis Workshop*, è noto come **IPSS (International Prognostic Scoring System)** [3] (Tabella 1).

Lo score si basa su tre parametri fondamentali:

- percentuale di **blasti midollari**,
- tipo di **anomalia citogenetica**,
- numero di **citopenie periferiche**.

Sulla base di tali variabili vengono identificati **quattro gruppi di rischio**, con sopravvivenza mediana compresa tra **68 mesi nei pazienti a basso rischio** e **meno di 6 mesi nei pazienti ad alto rischio**, e con una **probabilità di evoluzione leucemica a due anni variabile tra il 5% e l'80%**.

L'IPSS ha rappresentato per molti anni il **principale riferimento clinico-decisionale** per la gestione dei pazienti con MDS ed è rimasto lo **standard prognostico** per la definizione delle indicazioni terapeutiche fino al 2022.

Tabella 1 - IPSS

Variabili	Score				
	0	0.5	1	1.5	2
Blasti midollari	<5%	5-10%	-	11-20	21-30
Cariotipo *	Favorevole	Intermedio	Sfavorevole	-	-
Citopenia #	0/1	2/3	-	-	-
GRUPPI DI RISCHIO SCORE 0 = basso (mediana di sopravvivenza 5.7 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 9,4 anni) SCORE 0.5- 1 = intermedio-1 (mediana di sopravvivenza 3.5 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 3,3 anni) SCORE 1.5-2 = intermedio-2 (mediana di sopravvivenza 1.2 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 1,2 anni) SCORE >2 = alto (mediana di sopravvivenza 0.4 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 0,2 anni)					
*Favorevole: normale, del(5q) (alterazione isolata), del(20q) (alterazione isolata), -Y (alterazione isolata); *Intermedio: altre anomalie; *Sfavorevole: cariotipo complesso (≥3 anomalie), anomalie cromosoma 7;					
#Citopenia: emoglobina <10 g/dL, piastrine <100x10 ⁹ /L, neutrofili < 1.8x10 ⁹ /L.					

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

6.2 IPSS-R (International Prognostic Scoring System Revised)

Nel 2012 è stata pubblicata la revisione dell'IPSS, denominata **IPSS-R (International Prognostic Scoring System – Revised)** [4] (Tabella 2).

Questo score rappresenta oggi il **principale riferimento prognostico** per la valutazione del rischio nelle MDS, nonché il sistema adottato nei **trial clinici e nei processi di approvazione dei nuovi farmaci** a partire dal 2022.

L'IPSS-R mantiene come variabili prognostiche fondamentali la **percentuale di blasti midollari**, la **citogenetica** e le **citopenie periferiche**, ma introduce una classificazione più articolata:

- le categorie di rischio citogenetico diventano **cinque** (anziché tre come nel modello IPSS originale);
- la stratificazione dei blasti midollari viene raffinata, distinguendo le forme senza eccesso di blasti (<5%) in due sottocategorie (≤2% o >2%).

Il modello definisce **cinque categorie di rischio prognostico**: *Very Low, Low, Intermediate, High, Very High*, con una sopravvivenza mediana che varia da **5,4 anni** (molto basso rischio) a **0,7 anni** (molto alto rischio).

Ai fini clinico-terapeutici:

- i **bassi rischi** comprendono i pazienti con score ≤3,5 (categorie *Very Low, Low* e *Intermediate* con punteggio 3–3,5);
- gli **alti rischi** includono i pazienti con score >3,5 (categorie *Intermediate* con punteggio 4–4,5, *High* e *Very High*) [5].

Tabella 2 - IPSS-R

Variabili	Score						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cariotipo*	Molto favorevole		Favorevole		Intermedio	Sfavorevole	Molto sfavorevole
% di Blasti	0-2	-	3-4	-	5-10	>10	-
Emoglobina	≥10		8-9	<8	-	-	-
Piastrine	≥100	50-99	<50	-	-	-	-
ANC	≥0,8	<0,8	-	-	-	-	-
GRUPPI DI RISCHIO							
SCORE ≤1,5 = Molto basso (mediana di <u>sopravvivenza</u> 9,3 anni – rischio di evoluzione leucemica raro)							
SCORE 2-3 = Basso (mediana di <u>sopravvivenza</u> 6,3 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 10,8 anni)							
SCORE 3-4,5 = Intermedio (mediana di <u>sopravvivenza</u> 3,4 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 3,2 anni)							
SCORE 5-6 = Alto (mediana di <u>sopravvivenza</u> 1,2 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 1,4 anni)							
SCORE >6 = Molto alto (mediana di <u>sopravvivenza</u> 0,6 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 0,7 anni)							
*Molto favorevole: -Y, del(11q);							
*Favorevole: normale, del(5q), del(12), del(20q), doppia alterazione che include del(5q);							
*Intermedio: del(7q), +8, +17, i(17q), altre anomalie;							
*Sfavorevole: cariotipo complesso (3 anomalie), doppia alterazione che include -7/del(7q); 7, inv(3)/t(3q)/del(3q),							
*Molto sfavorevole: cariotipo complesso (>3 anomalie).							

6.3 IPSS Molecolare (IPSS-M) [6-7]

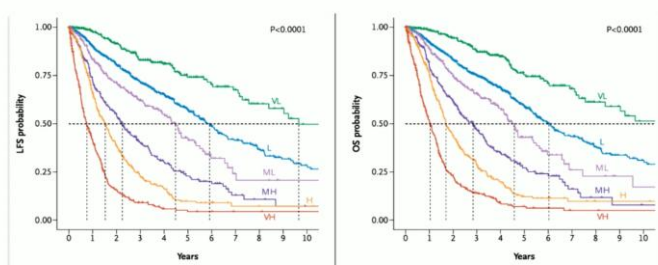
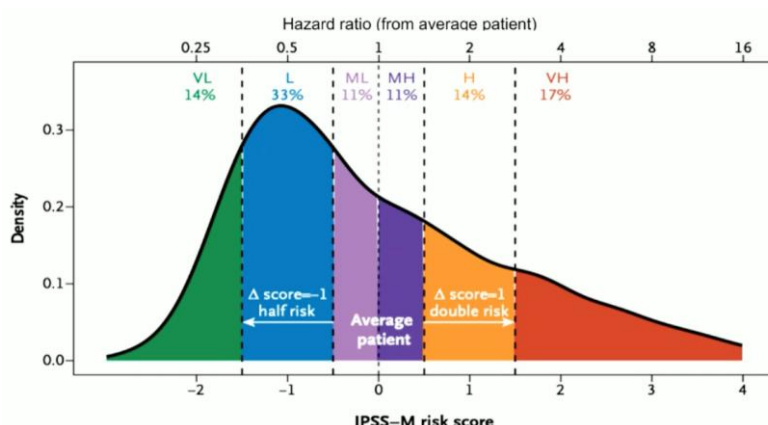
Numerosi studi hanno dimostrato che le **mutazioni genetiche** esercitano un impatto significativo sull'*outcome* dei pazienti con MDS.

Se per le **alterazioni citogenetiche** tale ruolo è ormai consolidato e imprescindibile per una corretta stratificazione prognostica, le **mutazioni molecolari** stanno acquisendo un'importanza crescente, sia in termini prognostici che terapeutici.

Come indicato dalle **classificazioni del 2022 (WHO e ICC)**, nelle MDS è **obbligatoria (mandatoria)** la ricerca delle mutazioni dei geni **SF3B1** e **TP53**, data la loro rilevanza diagnostica e le specifiche implicazioni terapeutiche.

La **stratificazione molecolare basata su pannelli estesi** — sebbene non ancora pienamente applicata nella pratica clinica — si sta rivelando sempre più utile nella **predizione dell'outcome** e nell'orientamento dell'approccio terapeutico.

L'**IPSS-M** è un sistema a **6 classi prognostiche**, riproducibile e integrato, che definisce **categorie di rischio personalizzate** in grado di stimare la *leukemia-free survival (LFS)*, la *overall survival (OS)* e il rischio di evoluzione in leucemia mieloide acuta (AML).



Tale score, ottimizzato per l'implementazione clinica, è stato elaborato valutando per ogni singolo paziente come variabili: [Tabella 3]

- una lista di 31 geni coinvolti che costituiscono il profilo molecolare
- il profilo ematologico
- il profilo citogenetico

Tabella 3

Category and Variable	Adjusted Hazard Ratio (95% CI) [†]	Model Weight [‡]
Clinical		
Bone marrow blasts — %	1.07 (1.05–1.09)	0.0704
min(Platelets,250) — $\times 10^9/l$	0.998 (0.997–0.999)	–0.00222
Hemoglobin — g/dl	0.84 (0.81–0.88)	–0.171
Cytogenetic		
IPSS-R cytogenetic category [§]	1.33 (1.21–1.47)	0.287
Gene main effects (17 variables, 16 genes)[¶]		
<i>TP53</i> ^{multihit}	3.27 (2.38–4.48)	1.18
<i>MLL</i> ^{ITD}	2.22 (1.49–3.32)	0.798
<i>FLT3</i> ^{TD+TKD}	2.22 (1.11–4.45)	0.798
<i>SF3B1</i> ^{Sq}	1.66 (1.03–2.66)	0.504
<i>NPM1</i>	1.54 (0.78–3.02)	0.430
<i>RUNX1</i>	1.53 (1.23–1.89)	0.423
<i>NRAS</i>	1.52 (1.05–2.20)	0.417
<i>ETV6</i>	1.48 (0.98–2.23)	0.391
<i>IDH2</i>	1.46 (1.05–2.02)	0.379
<i>CBL</i>	1.34 (0.99–1.82)	0.295
<i>EZH2</i>	1.31 (0.98–1.75)	0.270
<i>U2AF1</i>	1.28 (1.01–1.61)	0.247
<i>SRSF2</i>	1.27 (1.03–1.56)	0.239
<i>DNMT3A</i>	1.25 (1.02–1.53)	0.221
<i>ASXL1</i>	1.24 (1.02–1.51)	0.213
<i>KRAS</i>	1.22 (0.84–1.77)	0.202
<i>SF3B1</i> [¶]	0.92 (0.74–1.16)	–0.0794
Gene residuals (1 variable, 15 genes; possible values of 0, 1, or 2)		
min(Nres,2)	1.26 (1.12–1.42)	0.231

^a CI denotes confidence interval; IPSS-M, International Prognostic Scoring System–Molecular; IPSS-R, International Prognostic Scoring System–Revised; ITD, internal tandem duplication; min, minimum; PTD, partial tandem duplication; and TKD tyrosine kinase domain.

[†] Hazard ratio is for the risk of leukemic transformation or death, adjusted for age, sex, and secondary/therapy-related versus primary myelodysplastic syndrome. Cox regression was performed for 2428 patients with available covariables and leukemia-free survival data.

[‡] Model weights were derived from the logarithm of the raw hazard ratios up to three significant digits. The following formula applies: IPSS-M score = $1.15467 + (\sum_{variables} w_j x_j) / \log(2)$, where w_j denotes the weight of variable j , and x_j the value of the variable j observed in a given patient.

[§] IPSS-R cytogenetic categories were as follows: 0 denotes very good, 1 good, 2 intermediate, 3 poor, and 4 very poor.

[¶] *SF3B1*^{Sq} is the *SF3B1* mutation in the presence of isolated del(5q)—that is, del(5q) only or with one additional aberration excluding -7/del(7q).

^{||} *SF3B1*[¶] is the *SF3B1* mutation without comutations in *BCOR*, *BCORL1*, *RUNX1*, *NRAS*, *STAG2*, *SRSF2*, and del(5q).

^{||} Nres is defined as the number of mutated genes within the following list: *BCOR*, *BCORL1*, *CEBPA*, *ETNK1*, *GATA2*, *GNB1*, *IDH1*, *NFI*, *PHF6*, *PPM1D*, *PRPF8*, *PTPN11*, *SETBP1*, *STAG2*, and *WT1*. The variable min(Nres,2) can therefore take the value 0, 1, or 2.

Si basa su un algoritmo, pertanto necessita di un calcolatore disponibile online: <https://mds-risk-model.com>

Ad oggi non esiste un pannello genico universalmente riconosciuto come “gold standard” per lo studio molecolare mediante tecniche di NGS nei pazienti affetti da MDS.

In letteratura non sono ancora disponibili indicazioni univoche, al di fuori delle mutazioni già considerate mandatorie (SF3B1 e TP53).

I pannelli attualmente in uso devono quindi essere considerati strumenti dinamici, suscettibili di aggiornamenti alla luce delle nuove evidenze scientifiche, con la possibile inclusione di ulteriori geni oggi non ancora analizzati in modo routinario.

Pur ribadendo l'importanza delle indagini molecolari ai fini dell'accuratezza diagnostica e prognostica, l'IPSS-M fornisce al momento informazioni che possiamo considerarsi complementari e altamente specifiche, utili a migliorare l'inquadramento prognostico del singolo paziente — in particolare nei soggetti più giovani e candidabili a trapianto — ma non è ancora considerato uno score obbligatorio al di fuori di protocolli clinici o di ricerca.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

6.4 Logigramma prognostico

Flow-chart delle indagini necessarie a ottenere una adeguata stratificazione prognostica dei pazienti affetti da MDS:

Prognosi MDS



 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

7. VALUTAZIONE DELLA FITNESS

Attualmente **non esistono strumenti pienamente validati** per la valutazione della *fitness* nei pazienti con MDS; gran parte del giudizio clinico si basa sull'esperienza e sull'osservazione diretta del curante.

Anche le caratteristiche del paziente **non direttamente correlate alla malattia ematologica** devono essere attentamente considerate, poiché possono influenzare in modo rilevante la prognosi individuale e la tollerabilità a trattamenti più intensivi.

La valutazione della *fitness* rappresenta un elemento chiave nella gestione delle MDS, in quanto **incide direttamente sulle decisioni terapeutiche e sulla pianificazione del trattamento**.

Deve essere eseguita in modo accurato e multidimensionale, tenendo conto dei diversi fattori che condizionano la capacità del paziente di tollerare i trattamenti e di gestirne le eventuali complicanze.

Il Panel concorda nell'includere, per la valutazione della *fitness globale* dei pazienti con MDS, i seguenti criteri principali:

- **Età anagrafica**, in particolare per definire l'eleggibilità al trapianto (limite orientativo: 75 anni);
- **Performance status**, valutato tramite scale **Karnofsky** o **ECOG**;
- **Condizioni di fragilità funzionale, sociale e clinica**.

Il Panel ribadisce che l'accesso alle terapie indicate in questo documento è subordinato a una valutazione diagnostica completa, come già espresso nel precedente Documento di Indirizzo per la diagnosi delle MDS.

7.1 Condizioni di fragilità

7.1.1 Fragilità funzionale

La fragilità funzionale è una condizione multifattoriale dove una serie di fattori (stili di vita, disfunzioni cognitive e sociali, che si sommano alle malattie croniche) contribuiscono alla perdita di riserva fisiologica del paziente e alla diminuita capacità di risposta a insulti clinici da parte dell'organismo. Oltre a influenzare la qualità della vita del paziente, le condizioni di fragilità funzionale sono associate a una maggiore morbidità e mortalità e influenzano la risposta al trattamento ematologico.

Anche se è più comune tra i pazienti anziani, la fragilità funzionale non è soltanto una questione di età avanzata, potendo essere presente in persone di tutte le fasce di età. Le scale ADL (Activities of Daily Living) e IADL (Instrumental Activities of Daily Living) forniscono una valutazione dettagliata delle capacità del paziente di svolgere varie attività quotidiane e sono strumenti utilizzati nella valutazione della funzionalità e dell'autonomia nei pazienti, specialmente negli anziani o nelle persone con condizioni croniche o disabilità.

Sebbene non vi siano studi validati a sostegno dell'utilizzo di tali scale nell'ambito della valutazione di *fitness* nei pazienti MDS, il panel ne suggerisce il possibile ruolo nell'identificare quei quadri caratterizzati da disabilità funzionale così grave da impedire l'accesso alle cure (eg, scala ADL punteggio <3 e/o scala IADL punteggio <4). In tale frangente, il panel identifica come obiettivo medico l'evitare la

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

messa in atto di trattamenti sproporzionati, intesi come quei trattamenti che non producono benefici significativi al paziente e che possono invece causare un eccessivo carico fisico o emotivo.

7.1.2 Fragilità sociale

Con il termine di fragilità sociale ci si riferisce alla vulnerabilità di un individuo sia nelle relazioni sociali che nell'ambito del supporto sociale disponibile. La fragilità sociale si manifesta attraverso una serie di fattori che possono includere:

- isolamento sociale: ridotta partecipazione a interazioni sociali e sentimenti di solitudine o depressione;
- mananza di supporto sociale: assenza di reti di supporto o carenza di sostegno emotivo, pratico o finanziario da parte di familiari o comunità;
- risorse economiche limitate: difficoltà finanziarie che limitano l'accesso a cure mediche, farmaci e servizi di supporto;
- barriere culturali o linguistiche: differenze culturali o linguistiche che possono ostacolare la comunicazione e l'accesso ai servizi sanitari e sociali;
- problemi di alloggio: instabilità abitativa, inclusi problemi di accesso a un alloggio sicuro e adeguato.

La fragilità sociale può avere importanti implicazioni cliniche nella gestione della MDS, in primis influenzando le possibilità di accesso alle cure e l'adesione al trattamento con conseguente compromissione dell'efficacia delle terapie e incremento del rischio di complicanze.

Il panel riconosce l'importanza della valutazione di tali aspetti di fragilità sociale e identifica come prioritaria, specialmente nella popolazione più anziana, la presenza di un adeguato care-giver in grado di fornire assistenza e sostegno ai pazienti che presentino una limitata capacità di prendersi cura di sé. In tale ambito, il panel riconosce come, a parità di altre condizioni di fragilità clinica o funzionale, la presenza di un adeguato contesto familiare e sociale sia in grado di funzionare da ammortizzatore, migliorando l'aderenza alle terapie, la qualità della vita e l'outcome dei pazienti. Analogamente, pazienti meno fragili dal punto di vista clinico e funzionale presentano un incrementato rischio di complicanze in caso di assenza di un adeguato substrato sociale (inteso anche come accesso a terapia domiciliare e cure intermedie per la terapia di supporto).

7.1.3 Fragilità clinica (comorbidità)

La fragilità clinica, rappresentata dalle comorbidità, è la manifestazione dell'insieme delle condizioni mediche aggiuntive che coesistono con le MDS. Le comorbidità possono essere sia condizioni acute che croniche e possono, a seconda del grado di impegno clinico, influenzare la prognosi, la risposta al trattamento e il rischio di complicanze, contribuendo alla complessità della gestione della malattia.

Il panel riconosce come condizioni di fragilità clinica oppostive all'avvio di un iter diagnostico-terapeutico per le MDS:

- Infezione attiva resistente alla terapia antinfettiva
- Malattia mentale attiva richiedente ospedalizzazione psichiatrica, istituzionalizzazione o la gestione ambulatoriale intensiva, o stato cognitivo attuale che causa dipendenza (come confermato dallo specialista) non controllato dal caregiver
- Altra neoplasia non controllata

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

L'impatto prognostico dei restanti quadri di comorbidità extra-ematologiche può essere valutato nei pazienti affetti da MDS attraverso due scale specifiche:

- *Myelodysplastic Syndrome-specific Comorbidity Index (MDS-CI)*: sviluppato per i pazienti affetti da MDS candidati soprattutto terapia di supporto; [8]
- *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI)*: sviluppato e da applicare esclusivamente per pazienti candidati a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche. [9]

I due score hanno una base comune nella definizione del grado di severità delle singole patologie e individuano ciascuno classi di rischio distinte in base al burden di comorbidità presenti (Tabella 4).

Tabella 4 - MDS-CI e HCT-CI

Comorbidità	Definizione nello score	MDS-CI	HCT-CI
Cuore	Aritmia: Fibrillazione atriale, sindrome del seno malato, aritmia ventricolare	-	1
	Cardiopatia, qualsiasi dei seguenti: coronaropatia, infarto miocardico, scompenso congestizio, FEV <50%	2	1
	Valvulopatia cardiaca, eccetto prollasso mitralico	-	3
Cerebrovascolare	Mal. Cerebrovascolare TIA o ictus	-	1
Polmone	Pneumopatia moderata Dispnea da sforzo lieve o DLCO e/o FEV1 66%-80%	-	2
	Pneumopatia grave Dispnea a riposo o richiedente ossigenoterapia o DLCO e/o FEV1 <65%	1	3
Fegato	Epatopatia lieve, Epatopatia cronica con bilirubina persistentemente alterata fino a 1.5 volte i valori di norma o AST o ALT fino a 2.5 volte i valori di norma	-	1
	Epatopatia moderata-grave, Epatopatia cronica con bilirubina persistentemente alterata oltre 1.5 volte i valori di norma o AST o ALT oltre 2.5 volte i valori di norma	1	3
Rene	Nefropatia moderata-grave con Creatinina >2 mg/dl; dialisi, trapianto	1	2
Tumori	Pregressa neoplasia solida: qualsiasi trattamento precedente, escluso i carcinomi cutanei	1	3
Malattie Reumatiche	Mal. Reumatologiche LES, artrite reumatoide, connettivite mista, polimialgia reumatica	-	2
Gastroenterico	Ulcera peptica richiedente terapia	-	2
Diabete	Diabete Trattato con insulina o antidiabetici orali (non con sola dieta)	-	1
Obesità	Obesità BMI >35kg/mq	-	1
Psichiatrico	Disturbi psichiatrici: depressione, ansia che richiedono trattamento	-	1
Infezioni	Infezioni che richiedono antibiotici dopo il giorno 0. Da compilare solo per pazienti sottoposti a trapianto	-	1
SCORE		Gruppi di rischio	
0		BASSO	
1 – 2		INTERMEDIO	
≥ 3		ALTO	

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

7.2 Influenza della fitness sul percorso terapeutico

La valutazione della fitness globale del paziente riveste un ruolo cruciale nel delineare il percorso terapeutico ottimale per i pazienti affetti da MDS.

La capacità del paziente di tollerare determinati trattamenti, come la chemioterapia o il trapianto di cellule staminali emopoietiche, è strettamente legata al suo stato di salute generale e alla presenza di comorbidità.

- I Pazienti con una buona fitness possono essere considerati idonei per terapie più aggressive, potenzialmente associate a migliori probabilità di risposta e sopravvivenza.
- Nei pazienti con fragilità clinica o comorbidità significative, potrebbe essere necessario adottare approcci terapeutici più conservativi, focalizzati sul controllo dei sintomi e il mantenimento della qualità della vita.

In tale contesto, il Panel:

- ***REPUTA necessaria l'esecuzione di una valutazione midollare completa, indispensabile per una adeguata diagnosi e stratificazione prognostica, prima di avviare qualunque terapia,***
- ***altresì, RICORDA che la necessità di eseguire/ripetere una valutazione midollare possa essere commisurata alla reale possibilità di una strategia terapeutica.***

Per i pazienti con quadro complessivo di **frailty**, definito sulla base della valutazione clinica dei fattori funzionali, sociali e fisici, il Panel SUGGERISCE di valutare le effettive possibilità terapeutiche che possono essere offerte al paziente prima di procedere con nuovi accertamenti diagnostici.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

8. PROGRAMMA TERAPEUTICO

Il Panel, pertanto, RACCOMANDA per l'indicazione terapeutica di considerare:

- *a basso rischio non solo i pazienti con score IPSS $\leq$ INT-1, ma anche con score IPSS-R $\leq$ a 3.5*
- *ad alto rischio i pazienti con score superiori.*

Nonostante alcuni farmaci trattati in questo documento abbiano ricevuto l'indicazione utilizzando lo score IPSS, l'**IPSS-R** rappresenta oggi il **punto di riferimento più aggiornato per la valutazione prognostica delle MDS**.

Come condiviso anche dai rappresentanti dell'**Associazione Pazienti AIPaSiM**, **tutti i pazienti che, in assenza di valide alternative, soddisfano i criteri di inclusione dei protocolli clinici attivi nel Centro al momento della diagnosi** (cfr. *Allegato: Scorso PI*), **devono essere preferenzialmente considerati per l'arruolamento in tali studi**.

8.1 Forme a rischio basso (secondo IPSS e IPSS-R)

I bassi rischi nelle MDS sono definiti in letteratura come quelle forme caratterizzate da:

- Presenza di displasia in una o fino a tutte e tre le linee cellulari
- Bassa percentuale di blasti del midollo osseo
- Citopenie ridotte per numero e profondità
- **Anomalie** cariotipiche e/o **molecolari a rischio relativamente basso**

8.1.1 Citopenie non significative

8.1.1.1 Monitoraggio del paziente asintomatico (Watch&Wait)

Nelle MDS, il cosiddetto Watch&Wait (W&W), viene considerato parte integrante dell'algoritmo terapeutico; infatti, deve essere demandato e gestito dallo specialista, poiché tale approccio permette di individuare in maniera rapida l'aggravarsi della citopenia e iniziare repentinamente la terapia più adeguata.

I pazienti con basso rischio evolutivo e citopenie non clinicamente significative, ossia:

- Piastrinopenia con conta piastrinica stabilmente superiore a 30.000/mm³ in assenza di diatesi emorragica,
- Neutropenia in assenza di infezioni ricorrenti,
- Anemia con livelli di emoglobina stabilmente superiori a 10 g/dL

sono candidati a semplice follow-up.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

Il follow-up prevede il controllo periodico dell'emometria e del midollo per la valutazione di eventuale tendenza alla progressione. La periodicità dipende dalla situazione clinica.

Sono RACCOMANDATE durante il follow up dei pazienti non sottoposti a trattamento attivo le seguenti indagini:

- Emocromo con formula ogni 3-6 mesi. In base alle citopenie anche in intervalli più ravvicinati (MANDATORIO);
- Ecografia addome per diametro splenico in base a giudizio clinico;
- Valutazione midollare a seconda del giudizio clinico del curante o al peggioramento di una citopenia.

8.1.2 Citopenia significativa

8.1.2.1 Anemia

È di gran lunga la citopenia più frequente nell'ambito delle MDS.

Per la definizione di anemia si fa riferimento al Documento di Indirizzo per l'Iter Diagnostico nelle NEOPLASIE MIELODISPLASTICHE (MDS).

Diventa criterio di trattamento in caso di valori di Hb < 10 g/dL

8.1.2.1.1 Eritropoietina

Il razionale d'impiego degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) si basa sulla possibilità di ridurre o annullare il fabbisogno trasfusionale e di migliorare l'anemia attenuando i sintomi ad essa correlata (dispnea, tachicardia, astenia).

La riduzione del fabbisogno trasfusionale del paziente con MDS ha un impatto sulla qualità della vita; alcuni studi recenti hanno dimostrato anche un incremento della sopravvivenza nei pazienti responsivi. [10]

<u>Indicazioni terapeutiche</u>	“La terapia con ESA ha indicazione in I linea nei pazienti con MDS che dimostrano basso rischio evolutivo (IPSS basso o intermedio-1): - Con anemia con Hb < 10 g/dl in almeno 2 controlli consecutivi - E con valore di eritropoietina sierica < 200 mU/mL” NB: Per i pazienti con eritropoietina compresa tra 200 e 500 mU/mL il farmaco può essere prescritto secondo l'indicazione 648 <i>Il Panel RACCOMANDA fortemente che la terapia sia iniziata il più precocemente possibile nel rispetto dell'indicazione.</i>
<u>Valutazione pre-terapia</u>	- Classe di rischio IPSS/IPSS-R - Emocromo con formula per valutare il grado di Anemia (Hb < 10 g/dl in almeno 2 controlli consecutivi) o valutazione dell'entità del fabbisogno trasfusionale (numero sacche trasfuse nelle ultime 8 settimane) - Dosaggio Eritropoietina sierica

Il Panel sottolinea che:

- è **MANDATORIO** dosare **L'ERTROPOIETINA sierica APPENA PRIMA dell'inizio della terapia**
- **nel paziente già trasfusione-dipendente, almeno 7 giorni dopo o comunque il più lontano possibile dall'ultima trasfusione.**

Score predittivi di risposta

Hellström-Lindberg scoring system (HLS)

Nel 1997 Hellström-Lindberg e collaboratori hanno proposto uno score, rivisto poi nel 2003, predittivo dell'efficacia della terapia con ESA.

Sono state individuate come variabili che condizionano la risposta agli ESA i 2 parametri definiti nell'indicazione, ovvero:

- La presenza o meno di trasfusione dipendenza (TD): definita secondo i criteri dell'IWG del 2006 e riconfermati dalla revisione del 2018 per i pazienti con MDS (la necessità di almeno 4 U GRF in 8 settimane per valori di emoglobina inferiori almeno a 9 g/dL)
- Il livello di eritropoietina endogena sierica basale

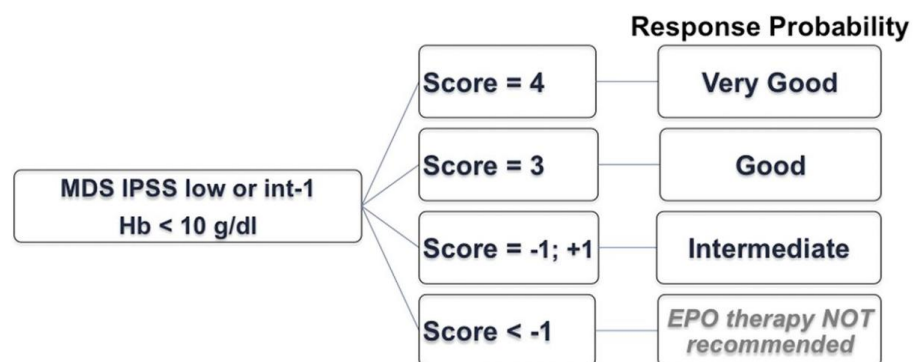
Queste sono le variabili più significative per cercare di predire la risposta a questa terapia.

L 'HLS score' è stato validato per le dosi standard (30.000-40.000UI/settimana) associate al G-CSF, con criteri di risposta definiti dagli autori. [11]

HLS-r

Nel 2013 è stato pubblicato uno studio di rivalidazione dell'HLS su una popolazione trattata con i soli ESA senza GCSF e usando criteri di risposta standardizzati quali quelli dell'IWG 2006. [12a]

"Revised HLS"



Treatment Response Criteria (responses must last at least 8 weeks)

- Hb increase by 1.5 g/dL
- Relevant reduction of units of RBC transfusions by an absolute number of at least 4 RBC transfusions/8 weeks compared with the pretreatment transfusion number in the previous 8 weeks. Only RBC transfusions given for a Hb of 9.0 g/dL pretreatment will count in the RBC transfusion response evaluation.

Treatment Response Score

S-EPO mU/mL	<100	+2
	100-500	+1
	>500	-3
Transf RBC units/m	<2	+2
	≥2	-2



From Molteni A. et al. Int J Hematol (2013) 97:472–479 DOI 10.1007/s12185-013-1305-0

Santini EPO score

Nello stesso anno un lavoro internazionale retrospettivo ha prodotto l'unico score prognostico per la risposta ad EPO nelle MDS legato all'IPSS-R, applicabile ai casi con dosaggio endogeno pretrattamento di epoetina <500 U/L indipendentemente dalla trasfusione-dipendenza [12b].

Unfavourable variables of response to ESA		point	score	Response rate (%)
Serum EPO > 200 mU/mL		1	0	85
Serum ferritin >350 ng/mL		1	1	80
R-IPSS	Very low	0	2	64
	Low	1	3	40
	Intermediate	2	4	20
	High	3		

From Santini V. et al. Correspondence Blood (2013) 122;13: 2286-2288 DOI 10.1182/blood-2013-07-512442

Posologia

Il dosaggio iniziale indicato nello studio registrativo, che si limita a una popolazione con EPO sierica basale < 200 mU/mL e scarso fabbisogno trasfusionale è epoetin- α 450 IU/kg/week con un aumento consentito fino a 1050 IU/kg (max 80.000 IU). [13]

Il Panel

- **RACCOMANDA una dose iniziale di EPO di 40.000U/settimana, possibilmente in mono somministrazione, soprattutto nei pazienti con EPO sierica $\leq$ 100 mU/mL e non ancora trasfusione dipendenti (HLS-r score 4)**
- **SUGGERISCE inoltre di valutare una terapia con alte dosi, dose iniziale di EPO di 80.000U/settimana, possibilmente in mono somministrazione, nei pazienti con minor probabilità di risposta, ovvero EPO sierica $\geq$ 100 mU/mL e già trasfusione dipendenti (HLS-r score 3; +/-1)**
- **raccomanda comunque, in caso di non raggiungimento della risposta entro 4 settimane al dosaggio standard di 40.000 U/settimana, di incrementare la dose fino al dosaggio massimo di 80.000U/settimana in un'unica somministrazione.**

Il dosaggio deve essere modulato in base alla risposta:

- Adeguando la posologia fino al minimo dosaggio efficace per mantenere un target terapeutico di emoglobina (11- 11,5 g/dL) con range ottimale di 10,5-11,9 g/dL.
- Quando la concentrazione di emoglobina supera i 12 g/dL l'ESA deve essere sospeso per riprendere la somministrazione allo stesso dosaggio o a un dosaggio inferiore, a discrezione del medico, quando il livello di emoglobina si riduce a <11 g/dL

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

<u>Risposta</u>	- Target terapeutico di emoglobina (11-11,5 g/dL) con range ottimale di 10,5-11,9 g/dL. <i>Il Panel SUGGERISCE di considerare una risposta subottimale il mantenimento di un valore emoglobinico < 9 g/dl o comunque inferiore al livello di Hb pre-terapia con ESA, anche in assenza di necessità trasfusionale, se il paziente è sintomatico.</i>
<u>Modalità di somministrazione</u>	Sottocute, con una frequenza prevalentemente settimanale, possibilmente in mono somministrazione, preferibilmente alla stessa ora.
<u>Prescrizione/Dispensazione</u>	Farmaco di fascia A/PHT erogabile a totale carico SSN secondo indicazione negoziata oppure ai sensi della Legge 648/1996 secondo i requisiti d'inclusione definiti da AIFA. L'utilizzo di cui alla legge 648/96 prevede il rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico, l'acquisizione del consenso informato, il rilevamento e trasmissione dei dati di spesa trimestrali mediante apposito modulo SMAF. L'erogazione del farmaco in indicazione può avvenire attraverso il canale della DPC nelle farmacie di comunità, con ricetta dematerializzata effettuata sia dallo specialista del Presidio di RMR sia dal MMG sulla base del Piano Terapeutico online redatto dallo specialista RMR. L'erogazione del farmaco ai sensi della L.648/96 deve avvenire esclusivamente in Distribuzione Diretta da parte del Servizio Farmaceutico del Presidio RMR. Il farmaco viene rendicontato in File F Tipologia DD.
<u>Biosimilare</u>	È obiettivo strategico sia nazionale che regionale la promozione dell'uso dei farmaci biosimilari, nel rispetto delle indicazioni autorizzate e della scelta del prescrittore, in ottica di governo della spesa pubblica. <i>Il Panel RACCOMANDA fermamente che la sostituibilità del farmaco non possa essere casuale e debba essere eseguita possibilmente per decisione del clinico.</i> <i>Il Panel RIPORTA il concetto di switch di molecola biosimilare alla perdita di risposta: attraverso lo switch di molecola alla riduzione dei valori di Hb si sono registrati tassi di recupero della risposta superiori al 40%. [14]</i>
<u>Possibili effetti collaterali</u>	Eventi avversi più frequenti sono: - Ipertensione arteriosa (controllo frequente soprattutto nel primo mese di terapia dei valori pressori ed eventuale inserimento di terapia antiipertensiva o adattamento posologico di eventuale terapia già in corso, in base alle rilevazioni) - Trombosi venosa profonda (in caso di superamento di Hb 12 g/dl necessaria riduzione del dosaggio) Sono stati segnalati rarissimi casi di Pure Red Cell Aplasia, correlata alla produzione di autoanticorpi anti-eritropoietina. In caso di sospetto (anemia severissima, non responsiva all'EPO) è necessario eseguire la biopsia osteomidollare per confermare o smentire. Se l'esame istologico dimostra assenza di eritropoiesi, deve essere segnalato l'evento avverso ed è necessario avvisare l'azienda produttrice del prodotto in uso per programmare la ricerca di anticorpi anti Epo.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

<u>Monitoraggio</u>	<u>Nei primi 2 mesi di terapia:</u> - monitoraggio pressione arteriosa, con indicazione a introdurre/aumentare terapia ipertensiva se incremento dei valori pressori - emocromo 1 volta ogni 15 gg <u>Pazienti in trattamento attivo:</u> ▪ Visita periodica almeno ogni 8-12 settimane; ▪ Emocromo con formula ogni 1-3 mesi, in base a: - Stabilità dell'emoglobina, - Target clinico di Hb 10,5-11,9 g/dl ▪ Controllo periodico di: - Funzionalità renale ed epatica, - Stato vitaminico e marziale compresa sat transferrina, - LDH, aptoglobina, ferritina ▪ Ecografia addome per diametro splenico almeno 1 v/anno; Valutazione midollare da eseguire: al peggioramento di una citopenia o alla necessità di modificare la terapia
<u>Interruzione della terapia</u>	La terapia va interrotta in caso di: → Evoluzione a MDS alto rischio e/o LAM → Refrattarietà: - La refrattarietà va valutata dopo almeno 16 settimane di terapia al massimo dosaggio - Si considera refrattario il paziente che mantiene o acquisisce uno stato di trasfusione dipendenza <i>Il Panel SUGGERISCE di considerare una risposta subottimale il mantenimento di un valore emoglobinico < 9 g/dl o comunque inferiore al livello di Hb pre-terapia con ESA, anche in assenza di necessità trasfusionale, se il paziente è sintomatico.</i> → Perdita della risposta: Per perdita della risposta si intende, nel paziente che ha ottenuto una risposta e la mantiene per minimo 8 settimane in un periodo di osservazione compreso tra 16 e 24 settimane, al massimo dosaggio di terapia: - l'inizio di una trasfusione dipendenza non giustificata da altre cause - il mantenimento di valori di Hb < 1,5 g/dl rispetto alla dose target ideale di Hb pari a 10.5-11,9 g/dl

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

8.1.2.1.2 Luspatercept

Luspatercept è un antagonista dei mediatori dell'eritropoiesi inefficace, che agisce sempre come l'EPO stimolando la produzione di globuli rossi e migliorando l'eritropoiesi, ma in una fase più tardiva della maturazione eritroide.

È una proteina di fusione di recettori modificati dell'activina tipo IIB - LUSPATERCEPT (ACE 536) coniugato con il dominio del Frammento cristallizzabile delle immunoglobuline umane (IgG Fc) che funge da ligando per diverse proteine della superfamiglia del TGF-β.

<u>Indicazioni terapeutiche</u>	Luspatercept ha avuto una prima indicazione e rimborsabilità (Dicembre 2021) <i>“per il trattamento dei pazienti adulti con anemia trasfusione dipendente dovuta a MDS a rischio molto basso, basso e intermedio che presentano sideroblasti ad anello con risposta insoddisfacente, o non idonei a terapia basata su eritropoietina”</i>. Da Novembre 2025, Luspatercept ha ottenuto l'estensione dell'indicazione e della rimborsabilità secondo la scheda tecnica EMA <i>“negli adulti per il trattamento dell'anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindrome mielodisplastica (MDS) a rischio molto basso, basso e intermedio</i>. <i>Il Panel, alla luce della nuova indicazione, ritiene opportuno precisare due aspetti relativi alle MDS con delezione 5q:</i> - <i>Nei pazienti con MDS del(5q), l'impiego di Luspatercept non deve essere considerato un'alternativa alle attuali strategie terapeutiche — eritropoietina in prima linea e Lenalidomide in seconda linea — indipendentemente dallo stato di trasfusione-dipendenza. Ciò perché questi pazienti non sono stati inclusi negli studi registrativi e, soprattutto, in presenza di co-mutazione di SF3B1, le conseguenze funzionali della mutazione di splicing possono differire significativamente, riflettendo il noto valore prognostico sfavorevole della mutazione SF3B1 nelle MDS del(5q) (come anche in altre patologie, ad es. la CLL)</i> - <i>Viceversa, Luspatercept può essere considerato come opzione successiva alla Lenalidomide, nei pazienti che perdono la risposta, non rispondono o non tollerano tale trattamento, purché la malattia resti stabile (non nei pazienti evoluti a MDS ad alto rischio o a LAM), indipendentemente dalla presenza di mutazioni di SF3B1 o TP53.</i> <i>È in corso uno studio clinico dedicato, di cui sono già stati presentati i primi risultati favorevoli (SIE 2025 DP023, ClinicalTrials.gov NCT05924100).</i>
<u>Valutazione pre-terapia</u>	<i>Il Panel SUGGERISCE di ripetere la valutazione midollare a tutti i pazienti con perdita della risposta agli ESA o se clinicamente indicato.</i>
<u>Posologia</u>	La dose iniziale raccomandata di Luspatercept è di 1,0 mg/kg somministrata una volta ogni 3 settimane. Nei pazienti che non sono liberi da trasfusioni di RBC dopo almeno 2 dosi consecutive

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

	alla dose iniziale di 1,0 mg/kg, la dose deve essere aumentata a 1,33 mg/kg. Se i pazienti non sono liberi da trasfusioni di RBC dopo almeno 2 dosi consecutive al livello di dosaggio di 1,33 mg/kg, la dose deve essere aumentata a 1,75 mg/kg In caso di aumento di Hb >2 g/dl entro 3 settimane di trattamento con Luspatercept in assenza di trasfusione, la dose di Luspatercept deve essere ridotta di un livello di dosaggio. Se l'Hb è $\geq 11,5$ g/dl in assenza di trasfusioni per almeno 3 settimane, la dose deve essere ritardata fino a quando l'Hb è $\leq 11,0$ g/dl. La dose non deve essere ridotta al di sotto di 0,8 mg/kg.
<u>Modalità di somministrazione</u>	Sottocute
<u>Prescrizione / Dispensazione</u>	Farmaco di fascia A/PHT erogabile a totale carico SSN secondo indicazione negoziata. PT AIFA online. Il farmaco può essere somministrato in regime ambulatoriale e rendicontato in Tipologia 6 del File F oppure in regime MAC e rendicontato in Tipologia CO del File F, nei pazienti per i quali risulta aperta una MAC, principalmente per la terapia trasfusionale.
<u>Possibili effetti collaterali</u>	Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente segnalate dai pazienti che assumono Luspatercept (almeno nel 15% dei pazienti) sono state affaticamento, diarrea, astenia, nausea, capogiri, dolore alla schiena e cefalea. Le reazioni avverse al farmaco di Grado 3 o superiore più comunemente segnalate (almeno nel 2% dei pazienti) includevano sincope/presincope, affaticamento, ipertensione e astenia.
<u>Interruzione della terapia</u>	Interruzione: la scheda tecnica dice che Luspatercept deve essere interrotto se i pazienti non ottengono una riduzione del carico trasfusionale dopo 9 settimane di trattamento (3 dosi) al massimo livello di dosaggio (ovvero 21 settimane totali), qualora non vengano trovate spiegazioni alternative per la mancata risposta (per esempio, sanguinamento, intervento chirurgico, altre malattie concomitanti), o in qualsiasi momento se si verifici una tossicità inaccettabile. Risposta multipla e fluttuante al trattamento con Luspatercept I dati degli studi registrativi mostrano come una quota rilevante di pazienti possa ottenere più di una risposta al trattamento con luspatercept, anche in tempi diversi e talvolta dopo un apparente calo o perdita di efficacia. Questo suggerisce che la risposta al farmaco non debba essere considerata un evento univoco o definitivo, ma piuttosto un fenomeno dinamico, influenzato da variabili cliniche e biologiche del paziente. È quindi fondamentale interpretare con cautela eventuali riduzioni temporanee dei valori di emoglobina o un'apparente perdita di risposta, evitando decisioni affrettate di sospensione della terapia.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Tera- peutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

	Quando considerare realmente un fallimento di trattamento? L'interruzione precoce del luspatercept, basata unicamente sull'assenza di riduzione del carico trasfusionale dopo 9 settimane di trattamento al massimo dosaggio, rischia di far perdere la possibilità di osservare risposte tardive o nuovamente recuperabili, come dimostrato in una parte dei pazienti che hanno continuato la terapia oltre le 24 settimane. Ruolo dello stato infiammatorio nella risposta fluttuante In presenza di una risposta variabile o temporaneamente ridotta, è opportuno indagare la possibile presenza di uno stato infiammatorio o infettivo concomitante, che può interferire con l'efficacia del trattamento. Piuttosto che interrompere la terapia, è consigliabile monitorare l'evoluzione clinica e rivalutare la risposta dopo la risoluzione dell'evento acuto, poiché in molti casi si osserva un recupero spontaneo dei valori ematologici.
--	--

8.1.2.1.3 Lenalidomide

La Lenalidomide è un farmaco derivato dalla Thalidomide. È stato utilizzato in studi di fase II e III in pazienti a basso rischio con anemia trasfusione dipendente.

In particolare, lo studio MDS004 ha confrontato l'efficacia della Lenalidomide versus placebo in pazienti con rischio IPSS basso e intermedio-1, trasfusione-dipendenti con delezione 5q. [15]

Questo lavoro ha dimostrato il raggiungimento della trasfusione-indipendenza per oltre 26 settimane nel 56.1% dei pazienti trattati con Lenalidomide 10mg, con tasso di risposta citogenetica del 50%.

Gli effetti collaterali più comuni sono neutropenia (75% dei casi), trombocitopenia (40%), trombosi venosa profonda (6%). Il rischio di evoluzione acuta nei pazienti trattati con Lenalidomide in questo studio è risultato del 16.8% a due anni e del 25.1% a tre anni (lo studio comprendeva anche pazienti con alterazioni cromosomiche addizionali e con blastosi midollare superiore al 10%).

La presenza di mutazioni del gene TP53 sembra conferire resistenza al trattamento con Lenalidomide, nonostante apparente iniziale riduzione del clone e transitoria remissione citogenetica, con maggiore probabilità di progressione leucemica. [16]

<u>Indicazioni terapeutiche</u>	Lenalidomide come monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindromi mielodisplastiche (MDS) a rischio basso o intermedio-1, associate ad anomalia citogenetica da delezione del 5q, quando altre opzioni terapeutiche sono insufficienti o inadeguate. In Italia il farmaco è utilizzabile: In indicazione secondo scheda tecnica per: - portatori di delezione 5q- isolata che hanno fallito o non sono candidabili a terapia con fattore di crescita eritrocitario Nell'elenco dei medicinali a totale carico del SSN ai sensi della legge 648/96 per la seguente indicazione:
---------------------------------	--

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

	- portatori di delezione 5q- associata ad altre anomalie cromosomiche quando altre opzioni terapeutiche sono insufficienti o inadeguate. I pazienti devono avere le seguenti caratteristiche. - anemia trasfusione dipendente con sindrome mielodisplastica a basso rischio
<u>Posologia</u>	Dose iniziale 10 mg die per 21 giorni ogni 28, fino a perdita della risposta.
<u>Possibili effetti collaterali e gestione</u>	Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente segnalate dai pazienti che assumono Lenalidomide nelle MDS sono: 1. Neutropenia, piastrinopenia, 2. Rash cutaneo, angioedema, rash esfoliativo o bolloso, sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) o necrolisi epidermica tossica (NET). <i>Per prevenire questi effetti collaterali è possibile premedicare almeno il primo mese, o comunque fino al raggiungimento della risposta ematologica e della stabilità emometrica, con Prednisone 5 mg 1 cp e loratadina 10 mg 1 cp i giorni della terapia con lenalidomide</i> 3. Diarrea: È un problema frequente che aumenta con l'aumentare dei cicli sia per probabilità di insorgenza, sia per intensità. Ridurre l'assunzione di latticini può aiutare a contenere la problematica. La loperamide è sconsigliata. Possono essere usati con beneficio prodotti come: . Diosmectite Trattamento della diarrea acuta: 2 bustine (insieme) per iniziare, seguite da una bustina dopo ogni evacuazione molle, fino a 6 bustine al giorno. Trattamento della diarrea cronica e del dolore addominale. Adulti: Fino a 3 bustine al giorno (una ogni 8 ore). Modalità e via di somministrazione ad uso orale: il contenuto della bustina può essere miscelato in mezzo bicchiere d'acqua. . Colestiramina La colestiramina è disponibile in forma di polvere orale (una bustina di polvere contiene 4 grammi di principio attivo). La polvere, prima dell'assunzione deve essere dispersa in un liquido; più nel dettaglio, si deve procedere nel seguente modo: Unire in un bicchiere il contenuto di una bustina di medicinale ad acqua, latte interamente scremato o succo di frutta; Agitare bene con un cucchiaino; Attendere 10 minuti prima di bere, affinché la polvere assorba l'acqua e si ottenga una sospensione omogenea. Il medicinale deve essere preparato e assunto prima dei pasti. Consigliate 2 buste al giorno. . Ad oggi sono disponibili formulazioni senza lattosio tra gli eccipienti: dipendendo gli effetti collaterali dagli eccipienti spesso è possibile che con il

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

	cambio di formulazione possano presentarsi delle nuove problematiche come al primo ciclo.	
<u>Adattamento posologia</u>	Il dosaggio può essere proseguito o modificato in base ai risultati clinici e di laboratorio.	
	Mielosoppressione:	
	Un ciclo di trattamento non deve essere iniziato se la conta assoluta dei neutrofili è < 0,5 x 10^9/L e/o la conta piastrinica < 25 x 10^9/L.	
	<i>Conta assoluta dei neutrofili (ANC) – neutropenia</i>	
	Se l'ANC	Si raccomanda di ^a
	Scende a < 0,5 x 10^9/l	Interrompere il trattamento con lenalidomide
	Ritorna a ≥ 0,5 x 10^9/l	Riprendere lenalidomide al livello di dose -1 una volta al giorno
	Per ogni successiva riduzione al di sotto di 0,5 x 10^9/l	Interrompere il trattamento con lenalidomide
	Ritorna a ≥ 0,5 x 10^9/l	Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa una volta al giorno
	^a A discrezione del medico, se la neutropenia è l'unica tossicità a qualsiasi livello di dose, aggiungere il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e mantenere il livello di dose di lenalidomide.	
Se le piastrine	Si raccomanda	
Scendono a < 25 x 10^9/L	Di interrompere il trattamento con lenalidomide	
Ritornano a ≥ 25 x 10^9/L - < 50 x 10^9/L in almeno 2 occasioni per ≥ 7 giorni o se la conta piastrinica ritorna a ≥ 50 x 10^9/L in qualsiasi momento	Riprendere lenalidomide al dosaggio successivo più basso	
Livelli di riduzione della dose		
Per effetti tossici di grado 3 o 4 che si ritengano correlati a lenalidomide, il trattamento deve essere interrotto e deve essere ripreso al dosaggio successivo più basso solamente quando la tossicità è scesa ad un livello ≤ grado 2, a discrezione del medico.		
Insufficienza renale:		
Funzionalità renale (CLcr)	Aggiustamenti della dose	
Moderata insufficienza renale (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	Dose iniziale	5 mg/die (giorni 1-21 di cicli ripetuti di 28 giorni)
	Dosaggio -1*	2,5 mg/die (giorni 1-28 di cicli ripetuti di 28 giorni)
	Dosaggio -2*	2,5 mg a giorni alterni (giorni 1-28 di cicli ripetuti di 28 giorni)
Grave insufficienza renale (CLcr < 30 ml/min, senza necessità di dialisi)	Dose iniziale	2,5 mg/die (giorni 1-21 di cicli ripetuti di 28 giorni)
	Dosaggio -1*	2,5 mg a giorni alterni (giorni 1-28 di cicli ripetuti di 28 giorni)
	Dosaggio -2*	2,5 mg 2 volte la settimana (giorni 1-28 di cicli ripetuti di 28 giorni)
Malattia renale allo stadio terminale (ESRD) (CLcr < 30 ml/min,	Dose iniziale	2,5 mg/die (giorni 1-21 di cicli ripetuti di 28 giorni)
	Dosaggio -1*	2,5 mg a giorni alterni (giorni 1-28 di cicli ripetuti di 28 giorni)

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

	con necessità di dialisi) Nei giorni di dialisi, la dose deve essere somministrata dopo la dialisi. Dosaggio -2* 2,5 mg due volte la settimana (giorni 1-28 di cicli ripetuti di 28 giorni) * Livelli di riduzione della dose raccomandati durante il trattamento e alla ripresa del trattamento, per gestire la neutropenia o la trombocitopenia di grado 3 o 4, o altra tossicità di grado 3 o 4 ritenuta correlata a lenalidomide, come descritto in precedenza. Tossicità cutanea: Deve essere considerata la sospensione o l'interruzione di lenalidomide in caso di rash cutaneo di grado 2 o 3. Tossicità tiroidea: Sono stati osservati casi di ipotiroidismo e di ipertiroidismo. Prima di iniziare il trattamento, si raccomanda un controllo ottimale delle comorbidità che influenzano la funzionalità tiroidea. Si raccomanda di monitorare la funzionalità tiroidea al basale e durante il trattamento.
<u>Modalità di somministrazione</u>	Orale. - Le capsule di Lenalidomide devono essere assunte nei giorni stabiliti, circa alla stessa ora. Il paziente può prendere una dose dimenticata se sono trascorse meno di 12 ore dall'ora prevista per la sua assunzione. Se invece sono trascorse più di 12 ore, il paziente non deve prendere la dose dimenticata, ma aspettare la solita ora del giorno seguente per prendere la dose successiva. - Le capsule non devono essere aperte, spezzate o masticate e devono essere deglutite intere, preferibilmente con acqua, con o senza assunzione di cibo.
<u>Prescrizione / Dispensazione</u>	Farmaco di fascia H erogabile a totale carico SSN secondo indicazione negoziata (delezione 5q- isolata), oppure ai sensi della Legge 648/1996 secondo i requisiti d'inclusione definiti da AIFA (delezione 5q- associata ad altre anomalie cromosomiche). L'utilizzo di cui alla legge 648/96 dispone il rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico, l'acquisizione del consenso informato, il rilevamento e trasmissione dei dati di spesa trimestrali mediante apposito modulo SMAF. L'erogazione del farmaco deve avvenire esclusivamente in Distribuzione Diretta da parte del Servizio Farmaceutico individuando il presidio ospedaliero più vicino al domicilio del paziente. Il farmaco viene rendicontato in File F Tipologia DD. È prevista la compilazione del Registro multifarmaco semplificato relativo ai farmaci sottoposti a programma di prevenzione della gravidanza (PPP).
<u>Monitoraggio</u>	Deve essere controllata l'emometria e la funzionalità epatica e renale almeno prima di ogni ciclo e se necessario in 15° giornata.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

	Rivalutazione obbligatoria ogni 8 settimane con emometria. Rivalutazione midollare compresa di citogenetica, FISH del17p e biologia molecolare per TP53 ogni 4 cicli (16 settimane) fino a ottenimento della miglior risposta e poi alla perdita della risposta ematologica. La positività di TP53 richiede una valutazione ulteriore in NGS per la determinazione della VAF e un attento monitoraggio. Trattamento da proseguire fino a progressione o fallimento (recidiva dopo RC/RP o trasformazione in leucemia mieloide acuta). I pazienti candidabili a trapianto allogenico meritano un monitoraggio più stretto per cui il panel SUGGERISCE una valutazione midollare almeno annuale. <i>Per quanto riguarda i pazienti TP53 mutati:</i> - <i>se il paziente non è candidabile a trapianto allogenico o ad altra terapia o a trial clinico, il Panel NON controindica in modo assoluto la terapia con Lenalidomide, ma SUGGERISCE FORTEMENTE uno stretto monitoraggio del paziente, anche con valutazioni midollari e una interruzione precoce della terapia di fronte a NON risposta o perdita della risposta ematologica.</i> <i>Per quanto riguarda i pazienti che acquisiscono la mutazione di TP53 in corso di terapia:</i> - <i>il Panel NON controindica in modo assoluto di proseguire la terapia con Lenalidomide, ma SUGGERISCE FORTEMENTE di valutare opzioni alternative come il trapianto allogenico (quando possibile) o altra terapia o trial clinico. In particolare, per i pazienti con acquisizione della mutazione a VAF $\geq 20\%$ o biallelica il Panel SUGGERISCE di considerare l'interruzione della terapia.</i> <i>Se nessuna altra opzione è percorribile e il paziente ha ancora una adeguata risposta emoglobinica, SUGGERISCE FORTEMENTE uno stretto monitoraggio del paziente, anche con valutazioni midollari e una interruzione precoce della terapia di fronte a perdita della risposta ematologica.</i>
<u>Interruzione</u>	1. Pazienti che non presentano almeno una lieve risposta eritroide entro 4 mesi dall'inizio della terapia, dimostrata da una riduzione di almeno il 50% del fabbisogno trasfusionale o, se non sottoposti a trasfusioni, da un aumento di 1 g/dl dell'emoglobina. 2. In caso di angioedema, rash di grado 4, rash esfoliativo o bolloso, in caso di sospetta sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) o necrolisi epidermica tossica (NET), e non deve essere ripreso dopo la sospensione avvenuta a causa di queste reazioni. 3. Per i pazienti con acquisizione della mutazione TP53 a VAF $\geq 20\%$ o biallelica il Panel SUGGERISCE di considerare l'interruzione della terapia [17]

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

8.1.2.1.4 Imetelstat [19]

L'imetelstat è un inibitore della telomerasi. Bloccando l'attività della telomerasi, Imetelstat provoca l'accorciamento dei telomeri, inibisce la proliferazione delle cellule staminali progenitrici maligne e induce la morte cellulare, portando infine a una riduzione del clone patologico.

<u>Indicazioni terapeutiche</u>	Imetelstat al momento (Dicembre 2025) NON ha indicazione AIFA, ma ha ottenuto il 06/06/2024 indicazione EMA: da scheda tecnica è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente secondaria a sindromi mielodisplastiche (MDS) a rischio molto basso, basso o intermedio senza anomalia citogenetica di delezione isolata 5q (non-del 5q) e che abbiano risposto in modo insoddisfacente o siano non idonei a una terapia a base di eritropoietina.
<u>Posologia</u>	La dose raccomandata di Imetelstat è 7,1 mg/kg di peso corporeo, somministrata per infusione endovenosa una volta ogni 4 settimane. Imetelstat deve essere interrotto se i pazienti non mostrano una riduzione del carico trasfusionale di eritrociti (RBC) dopo 24 settimane di trattamento (6 dosi) o in caso di tossicità inaccettabile in qualsiasi momento. <u>Premedicazione</u> per potenziali reazioni correlate all'infusione: - difenidramina (25-50 mg) - idrocortisone (100-200 mg), o equivalenti, almeno 30 minuti prima della somministrazione di Imetelstat. La premedicazione deve essere somministrata prima di ogni dose di Imetelstat per prevenire o ridurre potenziali reazioni correlate all'infusione. <u>La gestione delle reazioni avverse</u> di grado 3 e grado 4 potrebbe richiedere il rinvio della somministrazione, una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. Il trattamento con Imetelstat deve essere sospeso definitivamente se il paziente non è in grado di tollerare il livello di dose minimo di 4,4 mg/kg. >> Riduzioni della dose raccomandate per tutte le reazioni avverse di grado 3 e grado 4 Prima riduzione della dose 7,1 mg/kg → 5,6 mg/kg Seconda riduzione della dose 5,6 mg/kg → 4,4 mg/kg <u>Reazioni avverse ematologiche</u> Trombocitopenia: - Grado 3: > Primo episodio: Rinviare il trattamento fino a piastrine $\geq 50 \times 10^9 /L$ e ricominciare allo stesso livello di dose > Secondo e terzo episodio: Rinviare il trattamento fino a piastrine $\geq 50 \times 10^9 /L$ e ricominciare al livello di dose inferiore - Grado 4 > Primo e secondo episodio: Rinviare il trattamento fino a piastrine $\geq 50 \times 10^9 /L$ e ricominciare al livello di dose inferiore Neutropenia: - Grado 3: > Primo episodio: fino a quando la conta assoluta dei neutrofili non è $\geq 1,0 \times 10^9 /L$ e ricominciare allo stesso livello di dose > Secondo e terzo episodio: Rinviare il trattamento fino a neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9 /L$ e ricominciare al livello di dose inferiore

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

	- Grado 4 > Primo e secondo episodio: Rinviare il trattamento fino a neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9 /L$ e ricominciare al livello di dose inferiore
<u>Prescrizione/Dispensazione</u>	Farmaco al momento (Dicembre 2025) NON prescrivibile a carico del SSN/SSR in Italia, ma approvazione EMA. Possibile richiesta attraverso: - Accesso a eventuale programma di uso compassionevole con richiesta diretta all'Azienda Farmaceutica. - Richiesta di accesso al Fondo AIFA 5% con studi di almeno fase II o, nel caso di malattie rare, ritenuti comunque di livello sufficiente, che supportino la relazione clinica del richiedente per il singolo paziente.

8.1.2.1.5 Supporto trasfusionale

La terapia trasfusionale consiste nel supporto con emocomponenti in pazienti con segni e sintomi di anemia.

<u>Trasfusione di emazie</u>	Deve essere praticata in qualsiasi paziente che dimostri sintomi da anemia. Per quanto non vi siano indicazioni precise evidence-based nelle MDS, il Pannel conferma la pratica clinica per cui il livello di emoglobina sotto il quale praticare la trasfusione (solitamente compreso tra 7 e 9 g/dL) deve essere valutato in base alle condizioni generali e alla presenza di patologie associate (malattie cardiache e polmonari).
------------------------------	---

8.1.2.1.5.1 Ferrochelazione

<u>Razionale d'impiego</u>	L'eccesso marziale da supporto trasfusionale cronico comporta la presenza di una parte di ferro non legato alla transferrina (NTBI), in grado di penetrare le cellule e, attraverso la formazione di radicali liberi, scatenare reazioni ossidanti tali da danneggiarne l'omeostasi. I tessuti maggiormente colpiti sono fegato, cuore e ghiandole endocrine. La trasfusione dipendenza ha un impatto negativo sulla sopravvivenza, soprattutto in pazienti affetti da MDS con basso rischio, senza eccesso di blasti. [18] La causa di morte non leucemica più comune dei pazienti affetti da MDS è di origine cardiaca (oltre il 60% delle cause di morte non neoplastica). Tali evidenze fanno supporre un ruolo del sovraccarico marziale nella morbilità cardiaca e nella mortalità di questi pazienti. Anche i livelli di ferritina sierica sono associati a una sopravvivenza peggiore nei pazienti a basso rischio evolutivo. I dati prodotti sono a favore di un vantaggio in termini di sopravvivenza per questi pazienti se sottoposti alla terapia ferrochelante. [16 e TELESTO] L'utilizzo di terapia ferrochelante è raccomandato per tutti i pazienti sottoposti a terapia trasfusionale cronica con lunga aspettativa di vita (almeno 24 mesi). Sovraccarico marziale = trasfusione di almeno 20 unità di globuli rossi concentrati che corrisponde a circa 4-5 g di carico marziale, quando il contenuto normale di ferro nell'organismo umano corrisponde a 2-5 g. La ferrochelazione può essere praticata con Deferoxamina o Deferasirox.
----------------------------	---

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

<u>Monitoraggio</u>	Durante la terapia ferrochelante si raccomanda di monitorare ogni 4 mesi i livelli di ferritina sierica per valutare la risposta del paziente a tale terapia. Se la ferritina sierica scende costantemente al di sotto 500 mcg/l, deve essere considerata la possibilità di un'interruzione del trattamento.
DEFEROXAMINA	
<u>Indicazioni terapeutiche</u>	Trattamento monoterapico di chelazione del ferro in caso di accumulo cronico del ferro (emosiderosi, talassemia, anemia sideroblastica, anemia emolitica autoimmune, emocromatosi, porfiria) nei casi in cui sia controindicata la flebotomia
<u>Posologia</u>	Il dosaggio iniziale è di 10mg/Kg, l'eventuale aggiustamento della dose (con possibile aumento a 20-30mg/Kg) va stabilito sulla base di regime trasfusionale, ferritina sierica, danno d'organo e tolleranza. NOTE - i soggetti adulti devono essere trattati con vitamina C al dosaggio di 100 mg x 2 volte die dopo il primo mese di terapia. Tale terapia deve essere evitata nei pazienti con insufficienza cardiaca. - l'utilizzo di Deferoxamina può causare un deficit di vitamina C, verosimilmente dovuto a proprietà ossidante del farmaco sulla vitamina. EMIVITA - l'emivita della Deferoxamina è molto breve (20-30 minuti), per cui <i>l'utilizzo di questo farmaco per via endovenosa a infusione rapida e sporadica</i> (es. in occasione della trasfusione) <i>è di fatto inefficace e deve essere scoraggiato</i>.
<u>Modalità di somministrazione</u>	Per ottenere efficacia si somministra per via sottocutanea, in infusione continua della durata di 8-10 ore per 5-7 giorni alla settimana.
<u>Prescrizione/Dispensazione</u>	Farmaco di fascia A/PHT erogabile a totale carico SSN secondo indicazione negoziata. La dispensazione del farmaco può avvenire attraverso il canale della convenzionata nelle farmacie di comunità, su prescrizione effettuata dallo specialista del Presidio di RMR sulla base del Piano Terapeutico online. I dispositivi medici utili alla somministrazione sono gestiti dalla SC Protesica/ASST di competenza territoriale del paziente.
<u>Monitoraggio</u>	• L'utilizzo di Deferoxamina può causare un deficit di vitamina C, verosimilmente dovuto a proprietà ossidante del farmaco sulla vitamina, per cui i soggetti adulti devono essere trattati con vitamina C al dosaggio di 100 mg x 2 volte die dopo il primo mese di terapia. • Controllo della funzionalità renale. • Test di acuità visiva, test con lampada a fessura, esame del fondo: sono periodicamente raccomandati nei pazienti trattati per lunghi periodi di tempo in

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

	quanto è possibile la comparsa di scotomi, riduzione dell'acuità visiva, alterazione della visione notturna e dei colori, neurite ottica, cataratta, opacità corneale e alterazioni della pigmentazione della retina. • Esame audiometrico: va eseguito periodicamente dato che sono possibili disturbi dell'udito come ipoacusia, tinniti, e perdita di udito neurosensoriale. • Ecocardiogramma: il monitoraggio della funzionalità cardiaca è raccomandato in quanto sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca in corso di doppio trattamento Deferoxamina + Alte dosi di vitamina C. Tale terapia deve essere evitata nei pazienti con insufficienza cardiaca.
DEFERASIROX	
<u>Indicazioni terapeutiche</u>	DEFERASIROX è anche indicato per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata nei seguenti gruppi di pazienti: • In pazienti con anemie croniche trasfusione dipendenti, • In pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni, • In pazienti con beta talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni non frequenti (< 7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati). Si raccomanda di iniziare il trattamento dopo la trasfusione di circa 20 unità (circa 100 ml/kg) di globuli rossi concentrati (GRC) o quando si evidenzia con il monitoraggio clinico la presenza di un sovraccarico cronico di ferro (es. ferritina sierica >1.000 µg/l). Le dosi (in mg/kg) devono essere calcolate e arrotondate alla compressa intera più vicina.
<u>Posologia</u>	• Dose iniziale: 14 mg/kg die → dopo 20 unità (circa 100 ml/kg) di GRC o ferritina sierica >1.000 µg/l • Dosi iniziali alternative: ◦ 21 mg/kg die → > 14 ml/kg/ mese di GRC (circa >4 unità/mese per un adulto) ◦ 7 mg/kg die → < 7 ml/kg/ mese di GRC (circa <2 unità/mese per un adulto) L'aggiustamento della dose: -variabile tra 7-21 mg/kg die per FCT va fatto sulla base del regime trasfusionale, della ferritina, del danno d'organo e sulla tolleranza del paziente agli effetti collaterali. La dose terapeutica va raggiunta gradualmente con dosaggi incrementali per prevenire gli effetti collaterali del farmaco: Peso > 55 KG:

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

	➔ FCT 360 mg per 1 settimana, se ben tollerato 2 cp per 1 sett e poi 3 cp per 1 settimana, a seguire eventuale dosaggio aggiuntivo per raggiungere la dose desiderata. A ogni modifica di dose, se insorgenza di effetti collaterali interrompere per 24h e riprendere la terapia alla dose precedente meglio tollerata, poi dopo 7 giorni di terapia incremento con + 180 mg [vs 250mg] settimanale; se diarrea supporto con loperamide max 3 cp die Peso < 55 KG: ➔ FCT 180 mg per 1 settimana, se ben tollerato 2 cp per 1 sett e poi 3 cp per 1 settimana, a seguire eventuale dosaggio aggiuntivo per raggiungere la dose desiderata. A ogni modifica di dose, se insorgenza di effetti collaterali interrompere per 24h e riprendere la terapia alla dose precedente meglio tollerata, poi dopo 7 giorni di terapia incremento con + 180 mg [vs 250mg] settimanale; se diarrea supporto con loperamide max 3 cp die
<u>Modalità di somministrazione</u>	Si somministra per os una volta al giorno, preferibilmente alla stessa ora: la nuova formulazione Compresse Rivestite con Film, va deglutita intera con un po' di acqua; per i pazienti che non riescono ad ingerire, le compresse possono essere frantumate e somministrate spargendo la dose completa su cibo morbido, tipo yogurt o purea di mela, subito dopo la frantumazione, ovvero non vanno conservate.
<u>Prescrizione/Dispensazione</u>	Farmaco di fascia A/PHT erogabile a totale carico SSN secondo indicazione negoziata. La dispensazione del farmaco può avvenire attraverso il canale nelle farmacie di comunità, con prescrizione effettuata sia dallo specialista del Presidio di RMR sia dal MMG.
<u>Tossicità</u>	Con la nuova formulazione FCT sono stati ridotti i frequenti disturbi dell'alvo, in particolare diarrea, spesso legata ad intolleranza al lattosio per la vecchia formulazione, che non è più presente nelle nuove compresse. Sono state segnalate ulcere ed emorragie a carico del tratto gastrointestinale superiore. Possono comparire eruzioni cutanee, spesso a risoluzione spontanea. Sono stati segnalati casi di gravi reazioni di ipersensibilità (come anafilassi e angioedema) solitamente entro il primo mese di trattamento.
<u>Monitoraggio</u>	• Funzionalità renale: due volte prima di iniziare la terapia e settimanalmente nel primo mese dopo l'inizio o la modifica della terapia con deferassirol. Successivamente una volta al mese. Per i pazienti adulti, la dose giornaliera può essere ridotta di 10 mg/kg se si osserva, in due visite consecutive, un aumento della creatinina sierica di >33% al di sopra della media dei valori misurati prima del trattamento ed una riduzione della clearance della creatinina stimata al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità (<90 ml/min) e se ciò non è attribuibile ad altre cause. Se, dopo una riduzione della dose si osserva un aumento della creatinina sierica

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

	>33% al di sopra della media dei valori misurati prima del trattamento e/o la clearance della creatinina calcolata scende al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità, il trattamento deve essere interrotto. • Funzionalità epatica: viene raccomandato di controllare transaminasi sieriche, bilirubina e fosfatasi alcalina prima dell'inizio del trattamento, ogni 2 settimane durante il primo mese e poi mensilmente. Qualora vi sia un aumento persistente e progressivo dei livelli delle transaminasi sieriche non attribuibile ad altre cause, il farmaco deve essere interrotto. Dopo il ritorno ai livelli normali, può essere considerata una cauta ripresa del trattamento ad una dose inferiore, seguita da un graduale aumento della dose • Esami uditivi ed oftalmici (inclusa la fondoscopia): NON necessari (derivati da deferoxamina).
--	--

8.1.2.1.6 Lenalidomide off-label (NON EROGABILE A CARICO DEL SSN/SSR)

<u>Indicazioni terapeutiche</u>	Non vi è alcuna indicazione per l'utilizzo di Lenalidomide nel trattamento dei pazienti trasfusione-dipendenti con MDS a basso o int-1 rischio senza delezione 5q, non eleggibili o refrattari a terapia con EPO o Luspatercept secondo le correnti indicazioni. Comunque, sulla base degli studi clinici è stata dimostrata sicurezza e moderata efficacia di Lenalidomide al di fuori dell'attuale indicazione. [20] Il Panel SUGGERISCE di considerare l'utilizzo off-label per i pazienti: • Non arruolabili a trial clinici • Refrattari o non candidabili ad ulteriori terapie in indicazione
<u>Posologia</u>	Dose iniziale 10 mg die per 21 giorni ogni 28, fino a perdita della risposta.
<u>Prescrizione/Dispensazione</u>	Come indicato al punto 2. Premessa , sezione Prescrizione di farmaci off-label

8.1.2.2 Piastrinopenia

In questo momento non è disponibile una terapia specifica in indicazione per le MDS con piastrinopenia.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

Il Panel SUGGERISCE di considerare in diagnosi differenziale una componente disimmune, in particolare se piastrinopenia isolata e grave con diatesi emorragica associata.

Nel 10% dei casi coesiste la presenza di MDS e ITP. Rispetto ai pazienti con sola ITP si ha un tasso di sanguinamento maggiore a parità di piastrine. Nella piastrinopenia isolata è sempre raccomandato eseguire una terapia steroidea ex adjuvantibus, ma eseguire poi l'esame midollare in caso di risposta mancata o inadeguata.

Se disponibile trial di sperimentazione clinica il panel RACCOMANDA fortemente che il paziente venga valutato per l'arruolamento (eventualmente anche in altro centro afferente alla REL).

Esiste in letteratura evidenza dell'efficacia di alcune molecole senza autorizzazione degli enti regolatori:

- Danazolo
- Eltrombopag

L'utilizzo di tali farmaci è da considerarsi off-label con presa di responsabilità del clinico prescrittore e consenso informato del paziente, **previa autorizzazione da parte del CCMR**.

8.1.2.2.1 Supporto trasfusionale

- Il supporto trasfusionale a scopo di profilassi è sconsigliato nella piastrinopenia cronica. Infatti, spesso non sussiste reale rischio emorragico e la trasfusione piastrinica frequente comporta un elevato rischio di alloimmunizzazione. In questi casi la trasfusione piastrinica va praticata solo a **scopo terapeutico** (presenza di franca diatesi emorragica).

- Si esegue con pool di multipli donatori o aferesi da donatore singolo a **scopo profilattico** (prevenzione di emorragia) solo in caso di paziente sottoposto a trattamento per cui si prevede una piastrinopenia transitoria:

- Se conta piastrinica inferiore a 10.000/mmc: in assenza di febbre, diatesi emorragica
- Se conta piastrinica inferiore a 20.000/mmc: in presenza di febbre o una diatesi emorragica mucocutanea.

8.1.2.2.2 Danazolo off-label (non erogabile a carico del SSN/SSR)

Per quanto non ci sia alcuna indicazione specifica, nella piastrinopenia severa (PLT <30.000/mmc) o in presenza di diatesi emorragica, sono presenti in letteratura esperienze non randomizzate con DANAZOLO che si è dimostrato efficace in circa il 50% dei casi. [21-22]

<u>Indicazioni terapeutiche</u>	Non vi è alcuna indicazione per l'utilizzo di Danazolo nel trattamento della piastrinopenia.
---------------------------------	--

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

	Sono presenti però in letteratura esperienze non randomizzate nella terapia di Piastrinopenia severa ($< 30.000/\text{mmc}$) o in presenza di diatesi emorragica, che si è dimostrato efficace in circa il 50% dei casi. [21-22] <i>Il Panel SUGGERISCE che pertanto tale pratica è ritenuta efficace e utilizzabile nella pratica clinica, ma off label, ovvero NON in indicazione e sotto la responsabilità del medico e con consenso informato del paziente</i>
<u>Valutazione pre-terapia [21]</u>	Prima dell'inizio della terapia, deve venire esclusa, almeno con un esame clinico accurato, la presenza di carcinoma ormono-dipendente. Così come è necessario controllare l'eventuale presenza di noduli al seno ed il loro aumento durante il trattamento con danazolo. - Eco addome per escludere presenza di patologia/lesione focale epatica. - Funzionalità epato-renale, profilo lipidico e pancreatico - Nei pazienti maschi: PSA ed eco prostatica con valutazione urologica per nulla osta ed eventuale adattamento di posologia di alfalitici Si deve fare ricorso a un metodo contraccettivo sicuro non ormonale.
<u>Posologia</u>	I dosaggi ritenuti efficaci sono di 200 mg x 3 die per almeno 4 mesi. Riduzione di dose in caso di insufficienza renale.
<u>Modalità di somministrazione</u>	Orale
<u>Prescrizione / Dispensazione</u>	Come indicato al punto 2. Premessa , sezione Prescrizione di farmaci off-label
<u>Possibili effetti collaterali [21]</u>	<u>Controindicazioni</u> • Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti; • Gravidanza; • Allattamento; • Emorragie genitali anomale non diagnosticate; • Grave compromissione della funzionalità epatica, renale o cardiaca; • Porfiria; • Tumori androgeno dipendenti; • Trombosi o forme tromboemboliche in fase attiva o anamnesi positiva per pregressi fenomeni di tale tipo; • Somministrazione concomitante con simvastatina. <u>Avvertenze</u> Il trattamento con danazolo deve essere interrotto qualora sopraggiunga qualsiasi evento avverso di rilevanza clinica, in particolare in presenza di:

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

	- virilizzazione (la mancata sospensione del trattamento con danazolo aumenta il rischio di effetti androgeni irreversibili) - papilledema, mal di testa, disturbi della vista o altri segni o sintomi di aumento della pressione intracranica - ittero o altro segno di significativa disfunzione epatica - trombosi o tromboembolismo. Nel caso sia necessario ripetere il trattamento, si deve osservare la massima cautela, poiché non sono disponibili dati di sicurezza relativi a serie ripetute di trattamenti. Il rischio di esposizione a lungo termine agli steroidi alchilati in posizione 17, che include l'insorgenza di adenomi epatici benigni, di iperplasia nodulare focale epatica, di peliosi epatica e di carcinoma epatico, deve essere considerato quando viene usato il Danazolo, che è chimicamente correlato a tali composti. Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping. <u>Precauzioni di impiego</u> In relazione all'attività farmacologica, alle interazioni note e agli effetti collaterali, deve essere usata particolare attenzione nei pazienti con: - disfunzioni epatiche o renali, - ipertensione o altre disfunzioni cardiovascolari, - condizioni passibili di aggravamento in seguito a ritenzione idrica, - diabete mellito, - policitemia, - epilessia, - alterazioni lipoproteiche, - anamnesi di reazioni androgene evidenti o persistenti comparse in seguito a precedenti terapie con ormoni steroidei sessuali, - emicrania.
<u>Monitoraggio</u> [21]	Si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico in tutti i pazienti che deve essere completato da appropriati esami di laboratorio comprendenti il controllo periodico della funzione epatica e del quadro ematologico. Il monitoraggio deve essere particolarmente accurato quando sia indispensabile un trattamento a lungo termine (> 6 mesi) o una serie ripetuta di trattamenti; in tal caso si raccomanda, inoltre, una ultrasonografia epatica almeno semestrale. - Controllo mensile emocromo, funzionalità epato-renale, profilo lipidico e pancreatico per i primi 4 mesi e successivamente bimestrale. - Per i pazienti maschi monitoraggio PSA ogni 3 mesi a meno di diversa indicazione urologica specialistica.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

8.1.2.2.3 Eltrombopag off-label [23] (NON EROGABILE A CARICO DEL SSN/SSR)

Eltrombopag è l'unico TPO mimetico il cui beneficio clinico è stato dimostrato nelle MDS. Sono stati recentemente pubblicati i risultati di uno studio di fase 2 randomizzato vs placebo che hanno mostrato risultati significativi in termini di risposta piastrinica, riduzione di incidenza e gravità del sanguinamento, e tollerabilità.

<u>Indicazioni terapeutiche</u>	Non vi è una indicazione nei soggetti trombocitopenici con MDS
<u>Valutazione pre-terapia</u>	Esami ematochimici con emocromo completo di formula leucocitaria e funzionalità epato-renale
<u>Posologia</u>	Il dosaggio da utilizzare nelle MDS è differente rispetto a quello utilizzato in caso di ITP. La dose iniziale è di 50 mg 1 cp al giorno. Sulla base della conta piastrinica dopo almeno 2 settimane: • Incremento di 50 mg ogni due settimane fino ad una dose massima di 300 mg die • Valori target: tra le 100 e le 200.000/mmc piastrine • Se valori >200.000/mmc → riduzione della dose di 25 mg • Se valori >300.000/mmc → sospensione terapia e ripresa ad una dose inferiore di 25 mg quando PLT <200.000/mmc controllando emocromo settimanalmente
<u>Modalità di somministrazione</u>	Orale. Eltrombopag deve essere assunto a stomaco vuoto (1 ora prima o 2 ore dopo il pasto). Lasciare almeno un intervallo di 4 ore tra eltrombopag e altri farmaci o prodotti contenenti cationi polivalenti (ad esempio calcio, magnesio, alluminio, zinco, selenio o ferro) come antiacidi, latticini e integratori minerali per evitare una riduzione significativa dell'assorbimento di eltrombopag dovuta alla chelazione.
<u>Prescrizione / Dispensazione</u>	Come indicato al punto 2. Premessa , sezione Prescrizione di farmaci off-label
<u>Possibili effetti collaterali</u>	I possibili effetti avversi degni di nota nell'utilizzo di Eltrombopag: 1. <u>Eventi trombotici/tromboembolici</u>: occorrenza avvenuta solo nei pazienti che assumevano il farmaco per ITP. In 3 studi clinici controllati e 2 non controllati, tra i pazienti adulti trattati (n=446) sono occorsi questi eventi in 17 pazienti totali. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio in quei pazienti che hanno presentato un ETE, ad eccezione di una conta piastrinica $\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ 2. <u>Tossicità epatica</u>: Negli studi clinici controllati sono stati osservati aumenti di ALT, AST e bilirubina nel siero. Questi aumenti erano per lo più lievi (Grado 1-2), reversibili e non accompagnati da sintomi clinicamente significativi che

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

	avrebbero indicato una compromissione della funzionalità epatica. 3. <u>Fibrosi del midollo osseo</u>: Eltrombopag può aumentare il rischio di sviluppo o progressione di fibre di reticolina all'interno del midollo osseo. Come per altri agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-R), la rilevanza di queste alterazioni non è stata ancora stabilita.
<u>Monitoraggio</u>	Emocromo e funzionalità epato-renale ogni 15 giorni per i primi 2 cicli poi mensilmente.

8.1.2.3 Neutropenia

In questo momento non è disponibile una terapia specifica in indicazione per le MDS con neutropenia.

8.1.2.3.1 G-CSF

L'utilizzo del G-CSF NON è indicato nelle MDS nemmeno per neutropenia febbrile.

Il G-CSF nelle MDS non è indicato e il Panel NON ne suggerisce l'utilizzo sia nel setting dei bassi rischi sia nel setting degli alti rischi.

<u>Indicazioni terapeutiche</u>	Il fattore di crescita granulocitario è indicato per ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche).
---------------------------------	---

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

8.1.2.4 Citopenie profonde non responsive a terapie specifiche o più citopenie concomitanti refrattarie

In tutti i casi di citopenie, singole e non, refrattarie o non responsive a una o più linee di trattamento il Panel SUGGERISCE un'attenta revisione diagnostica, comprendente anche la ripetizione della valutazione midollare. L'obiettivo è di identificare precocemente eventuali errori diagnostici iniziali o progressioni/evoluzioni della patologia ematologica.

La prima valutazione DEVE essere indicazione e candidabilità a trapianto allogenico, di conseguenza:

- Pazienti candidabili a trapianto: vedi capitolo trapianto allogenico
- Pazienti non candidabili a trapianto il Panel SUGGERISCE:
 - Trial clinici: tutti i pazienti eleggibili devono essere indirizzati verso trial clinici, soprattutto di fronte a terapie subottimali o in assenza di terapie in indicazione
 - Terapie off label, ma con segnalazioni di efficacia in letteratura. Utilizzabile in questo contesto la terapia con ipometilanti

8.1.2.4.1 Azacitidina off-label (NON EROGABILE A CARICO DEL SSN/SSR)

<u>Indicazioni terapeutiche</u>	<i>Per la terapia con Azacitidina, essendo una terapia con tossicità più o meno relativa e che limita poi le possibilità terapeutiche di fronte a una progressione/evoluzione, va fatta una considerazione caso specifica, possibilmente in centri di riferimento per la gestione di questa patologia (centri accreditati).</i>
<u>Posologia</u>	Dose 75 mg/m ² , iniettata per via sottocutanea, ogni giorno per 7 giorni, cui deve seguire una pausa di 21 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni).
<u>Prescrizione / Dispensazione</u>	Come indicato al punto 2. Premessa , sezione Prescrizione di farmaci off-label

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

8.1.3 MDS ipoplasica

La MDS ipoplastica (MDS-h) è elencata come entità distinta nella quinta edizione della classificazione WHO. Appartiene alla categoria "MDS, morphologically defined". [1-2] La diagnosi richiede una cellularità del midollo osseo $\leq 25\%$, aggiustata per età, su biopsia del midollo osseo.

Fisiopatologia: associata a un attacco immunitario mediato dalle cellule T sulle cellule staminali e progenitrici emopoietiche, insieme a un'espansione oligoclonale delle cellule T citotossiche CD8+ che producono in eccesso IFN γ e/o TNF α . Diverse sovrapposizioni con l'anemia aplastica (AA), inclusa un'associazione con l'ematopoiesi clonale.

Implicazioni diagnostiche: attenta valutazione morfologica, che richiede valutazione della biopsia trefina, rilevamento di mutazioni e/o anomalie citogenetiche clonali. Considerare la possibilità di varianti patogene germinali nei geni GATA2, DDX41, anemia di Fanconi (FA) o complesso della telomerasi che non rispondono al trattamento immunosoppressivo.

Il panel SUGGERISCE di prendere in considerazione un trattamento basato su glucocorticoidi in associazione a ciclosporina e/o ATG, il cui utilizzo risulta off label.

8.1.3.1 Steroidi

L'uso di farmaci glucocorticoidi per i pazienti con MDS-h (very low, low e int secondo IPSS-R) può essere considerato come terapia di associazione a ciclosporina e/o ATG. La dose equivalente di prednisone da valutare è di 0.5-1 mg/Kg die, con monitoraggio dei noti effetti collaterali e per una breve durata (2-3 settimane) seguita da lento tapering in circa 4 mesi. [24]

I farmaci glucocorticoidi possono essere utili anche nel contesto di mielodisplasia in presenza di "marcatori di autoimmunità" quali: [25]

1. Presenza di malattia autoimmune associata
2. Positività del test di Coombs diretto e alterazione degli indici di emolisi,
3. Positività degli anticorpi anti-piastrine in presenza di piastrinopenia $<30.000/\text{mmc}$.

Si specifica che le poche evidenze disponibili in letteratura riguardano perlopiù studi retrospettivi e riportano risposte nell'ordine del 30% con un rischio di collaterali in c.a il 10-20%. [26-27]

8.1.3.2 ATG

L'uso del siero anti-linfocitario da cavallo o coniglio (ATG) può essere considerato generalmente in associazione a ciclosporina nei pazienti con mielodisplasia ipoplasica low-risk (very low, low e int secondo IPSS-R) che abbiano già fallito terapie alternative, previa valutazione della fitness. La dose da valutare è analoga a quella utilizzata nella anemia aplastica, con monitoraggio dei noti effetti collaterali.

Si specifica che le poche evidenze disponibili in letteratura riguardano perlopiù studi datati inclusivi di un piccolo numero di pazienti con mielodisplasia ipoplasica e riportano risposte nell'ordine del 30% con un rischio di collaterali in ca il 10-20%. [28]

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

8.1.3.3 Ciclosporina

L'uso della ciclosporina in monoterapia può essere considerato nei pazienti con MDS-h (very low, low e int secondo IPSS-R) che abbiano già fallito terapie alternative quale opzione terapeutica in pazienti giudicati troppo fragili per la somministrazione di ATG.

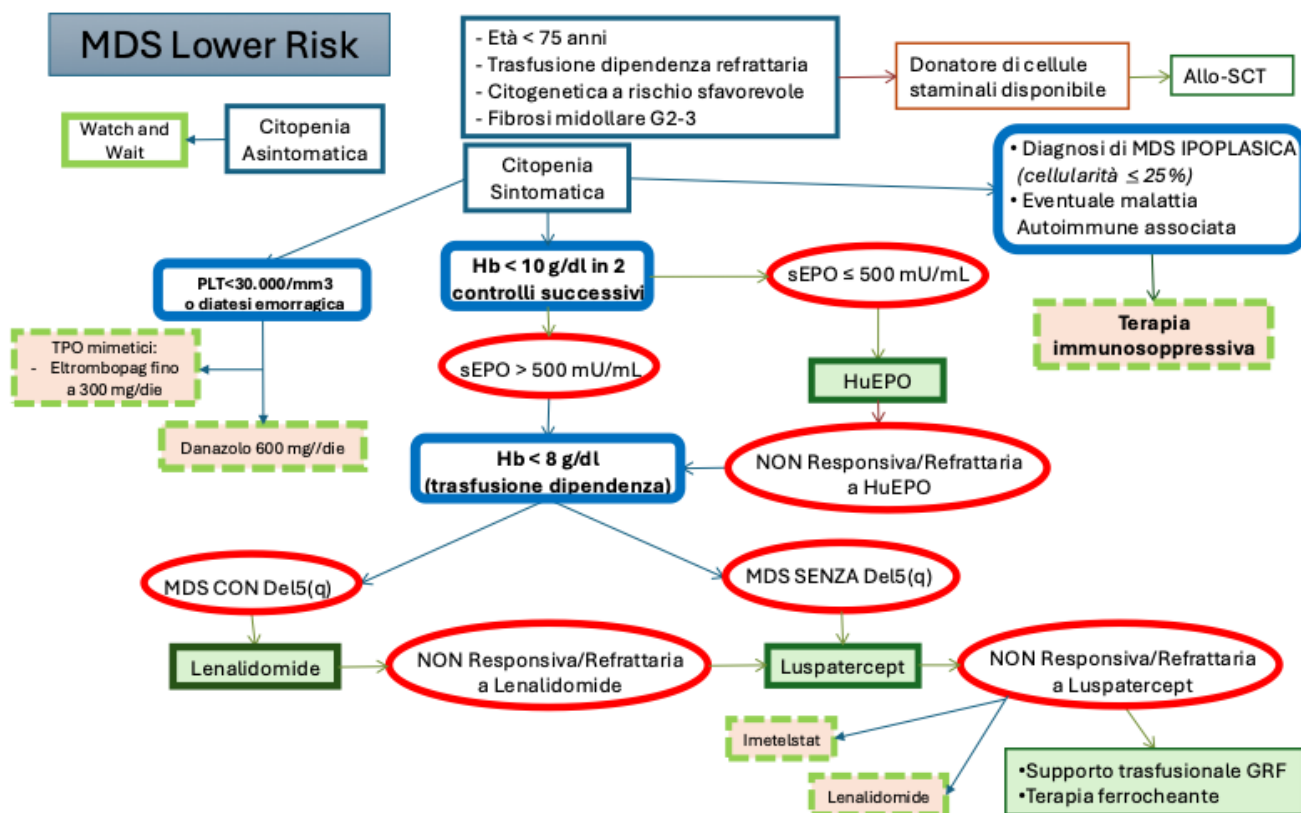
La dose da valutare è di 2-3 mg/Kg die frazionata, con monitoraggio dei noti effetti collaterali della ciclosporinemia.

Si specifica che le poche evidenze disponibili in letteratura riguardano perlopiù studi datati e riportano risposte nell'ordine del 40-60% con un rischio di collaterali in c.a il 10-20%. [28]

8.1.3.4 Altri immunosoppressori

Le evidenze circa l'uso di altri farmaci immunosoppressori (MMF, inibitori di mTOR, alemtuzumab, ecc.) non appaiono sufficienti ad esprimere raccomandazioni nel presente DI. [29]

8.1.4 Logigramma riepilogativo forme a rischio basso (secondo IPSS e IPSS-R)



 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

8.2 Forme a rischio intermedio-alto e alto secondo IPSS

8.2.1 MDS/AML

La nuova classificazione ICC delle neoplasie mieloidi definisce una nuova classe di patologie mieloidi ad alto rischio, con blasti midollari compresi tra 11 e 19%, definite come MDS/AML. Tuttavia, nel testo del documento, viene esplicitato che l'utilizzo di tale categoria è funzionale all'arruolamento di pazienti con MDS/AML in protocolli sperimentali studiati sia per AML che per MDS. [2]

D'altra parte, la classificazione WHO 2022 evidenzia che un cut-off arbitrario pari al 10% di blasti midollari per definire una diagnosi di AML porterebbe ad un rischio di over trattamento. [1]

Inoltre, più documenti in letteratura sono concordi nell'affermare che le classificazioni WHO e ICC 2022 siano ancora in fase di armonizzazione e che non ci sia ancora stata una pubblicazione ufficiale da parte della WHO. [30-31] Pertanto, il panel ritiene che per la classificazione delle MDS ad alto rischio il gold standard rimanga ad oggi la classificazione WHO 2016.

La gestione dei pazienti deve essere naturalmente valutata caso per caso e deve tenere conto della possibilità di intensificare il trattamento di una MDS ad alto rischio con schemi "AML-like" nel rispetto delle normative vigenti per il rimborso del SSN. Deve sempre inoltre essere considerata l'opportunità di arruolare pazienti in trials clinici, ove disponibili.

Esistono poi delle forme di neoplasie mieloidi che vengono classificate come AML da ICC e WHO 2022 pur in presenza di una blastosi midollare < 20%, e trattate conseguentemente con schemi da AML (si veda tabella di seguito).

Acute myeloid leukaemia with defining genetic abnormalities	Percentage of blasts required for diagnosis
Acute promyelocytic leukemia (APL) with t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA	ND secondo WHO ≥ 10% secondo ICC
- APL with other RARA rearrangements: - t(1;17)(q42.3;q21.2)/IRF2BP2::RARA; - t(5;17)(q35.1;q21.2)/NPM1::RARA; - t(11;17)(q23.2;q21.2)/ZBTB16::RARA; - cryptic inv(17q) or del(17)(q21.2q21.2)/STAT5B::RARA, STAT3::RARA; - Other genes rarely rearranged with RARA: TBL1XR1 (3q26.3), FIP1L1 (4q12), BCOR (Xp11.4).	ND secondo WHO ≥ 10% secondo ICC
AML with t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1	ND secondo WHO ≥ 10% secondo ICC
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11	ND secondo WHO ≥ 10% secondo ICC
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A	ND secondo WHO ≥ 10% secondo ICC
AML with other KMT2A rearrangements	ND secondo WHO ≥ 10% secondo ICC
AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214	ND secondo WHO ≥ 10% secondo ICC
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2; MECOM(EVI1)	ND secondo WHO ≥ 10% secondo ICC

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

AML with other MECOM rearrangements [la ICC specifica che sono incluse: t(2;3)(p11~23;q26.2)/MECOM::?; t(3;8)(q26.2;q24.2)/MYC, MECOM; t(3;12)(q26.2;p13.2)/ETV6::MECOM; t(3;21)(q26.2;q22.1)/MECOM::RUNX1.]	ND secondo WHO ≥ 10% secondo ICC
AML with other rare recurring translocations	ND secondo WHO
AML with mutated <i>NPM1</i>	ND secondo WHO ≥ 10% secondo ICC
Acute myeloid leukaemia with RBM15::MRTFA fusion	≥ 10% secondo ICC ≥ 20% secondo WHO
Acute myeloid leukaemia with NUP98 rearrangement	≥ 10% secondo ICC ≥ 20% secondo WHO
AML with in-frame bZIP <i>CEBPA</i> mutations	≥ 20% secondo ICC e WHO
AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1	≥ 20% secondo ICC e WHO
AML and MDS/AML with mutated <i>TP53</i>	10-19% (MDS/AML) [Entità definite da ICC e NON da WHO] ≥ 20% (AML) per WHO e ICC

8.2.2 Terapia ipometilante (Azacitidina)

<u>Razionale d'impiego</u>	Nei pazienti non candidati a chemioterapie intensive lo standard of care ad oggi resta AZACITIDINA, terapia con effetto ipometilante che agisce non come citotossico, ma modula la metilazione del DNA. In uno studio randomizzato di fase III su pazienti ad alto rischio (AZA001) [32], 5-azacitidina ha dimostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza rispetto al trattamento convenzionale ("best supportive care" o Citarabina a basse dosi o chemioterapia AML-like, scelti secondo il parere del curante prima della randomizzazione), con una mediana di sopravvivenza di 24.5 mesi rispetto a 15 mesi.
<u>Indicazioni terapeutiche</u>	Pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con: - Sindromi mielodisplastiche (MDS) a rischio intermedio 2 e alto secondo l'International Prognostic Scoring System (IPSS), - Leucemia mielomonocitica cronica (LMMC) con il 10-29% di blasti midollari senza disordine mieloproliferativo, cioè con leucociti < 12.000/ul
<u>Valutazione pre-terapia</u>	- Recente valutazione midollare prima dell'avvio del ciclo 1 - Esami ematochimici e visita
<u>Posologia e Modalità di somministrazione</u>	75 mg/m², iniettata per via sottocutanea, ogni giorno per 7 giorni, cui deve seguire una pausa di 21 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni). Per necessità organizzative il regime più usato prevede uno schema 5-2-2 che salta il weekend e che è stato dimostrato avere comunque eguale efficacia. [33] Per evitare la reazione locale, cambiare l'ago prima della somministrazione sottocute senza eliminare l'aria dall'ago (data la tossicità del farmaco su cute).

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

	Per prevenire reazione locale in sede di inoculo: 1. Pomata steroidea in sede di inoculo 2. Pomata lipidica a base di vitamina E (VEA Lipogel ®) 3. Primrose Oil [34] Se reazione locale importante: Antistaminico 1 cp die prima di ogni somministrazione Se persiste: Prednisone 5 mg 1 cp prima di ogni somministrazione Altra terapia di supporto: 1. Considerare terapia antiemetica 2. Solo se iperuricemia: allopurinolo 300 mg 1 cp die
<u>Valutazione della risposta</u>	La terapia con Azacitidina resta nelle MDS una terapia subottimale, per quanto l'unica disponibile, dato che è una terapia senza una reale potenzialità curativa. Infatti, l'eventuale risposta resta legata alla prosecuzione della terapia stessa e quindi tiene il paziente vincolato al centro ospedaliero a lungo termine. D'altra parte, l'obiettivo terapeutico potrebbe essere il miglioramento della QoL e l'allungamento della vita con una qualità della vita il più possibile ottimale. Infatti, è stato dimostrato che la sopravvivenza dei pazienti trattati può migliorare anche senza l'ottenimento della RC ma solo con il raggiungimento della risposta parziale o dell'"hematological improvement". [35] Pubblicazioni di real world hanno inoltre sottolineato il vantaggio nel proseguire la terapia al mantenimento della risposta stabile (SD) alla prima rivalutazione di malattia dopo 6 cicli. Studi in letteratura hanno infatti evidenziato come una quota di pazienti possa necessitare di un numero maggiore di cicli per raggiungere risposte migliori rispetto alla SD o anche una remissione completa con vantaggio di sopravvivenza. [36-37] <i>Il panel suggerisce quindi:</i> - <i>Di eseguire valutazione midollare dopo il 6 ciclo di terapia</i> - <i>Di proseguire il trattamento, nei pazienti con SD dopo sei cicli, in assenza di alternative terapeutiche, fino alla progressione della malattia o alla tossicità inaccettabile.</i>
<u>Monitoraggio</u>	*Vedi DI Diagnostico
<u>Adattamento posologia</u>	Mielotossicità: 1. Pazienti che presentano al basale valori di emocromo non ridotti (leucociti > 3,0 x 10⁹/l, ANC > 1,5 x 10⁹/l e piastrine > 75,0 x 10⁹/l) prima del primo trattamento: • Qualora si riscontri tossicità ematologica [piastrine <50,0 x 10⁹/L e/o la conta assoluta dei neutrofili (ANC) < 1 x 10⁹/L] il ciclo successivo può essere posticipato di max 14 gg (5° o 6° sett) • Se si ottiene un recupero non è necessario alcun adattamento posologico.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

Se non si è ottenuto un recupero entro 14 giorni, la dose deve essere ridotta come riportato nella tabella seguente.		
Conte al nadir		% della dose al ciclo successivo, se non si è ottenuto un recupero* entro 14 giorni
ANC ($\times 10^9/l$)	Piastrine ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	75-50% a discrezione del medico
$> 1,0$	$> 50,0$	100%
*Recupero = conte $\geq$ conta al nadir + (0,5 x [conta al basale - conta al nadir])		
Non sono disponibili studi randomizzati ma la pratica clinica suggerisce che la riduzione di dose non venga effettuata sulla dose giornaliera ma riducendo il numero di somministrazioni da 7 a 5 per ciascun ciclo. [33]		
Dopo l'adattamento della dose, la durata del ciclo deve essere nuovamente pari a 28 giorni.		
2) Pazienti che presentano al basale valori di emocromo ridotti (leucociti $< 3,0 \times 10^9/l$ o ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ o piastrine $< 75,0 \times 10^9/l$) prima del primo trattamento:		
- Se la riduzione di leucociti, ANC o piastrine rispetto ai valori precedenti il trattamento è inferiore al 50%, oppure superiore al 50%, ma con un miglioramento della differenziazione di qualsiasi linea cellulare il ciclo successivo non deve essere posticipato e non deve essere condotto alcun adattamento posologico. - Se la riduzione di leucociti, ANC o piastrine rispetto ai valori precedenti il trattamento è superiore al 50%, senza alcun miglioramento nella differenziazione della linea cellulare il ciclo successivo può essere posticipato di max 14 gg (5° o 6° sett) - Se si ottiene un recupero entro 14 giorni, non è necessario alcun adattamento posologico. - Se non si è ottenuto un recupero entro 14 giorni, se ripetuta valutazione midollare, bisogna considerare la cellularità midollare: - se è $> 50\%$ non deve essere effettuato alcun adattamento posologico. - se è $\leq 50\%$, il trattamento deve essere posticipato e la dose deve essere ridotta come riportato nella tabella seguente.		
Cellularità midollare	% della dose al ciclo successivo se non si è ottenuto un recupero entro 14 giorni	
	Recupero* ≤ 21 giorni	Recupero* > 21 giorni
15-50%	100%	75-50% a discrezione del medico
$< 15\%$	100%	50-33% a discrezione del medico
*Recupero = conte $\geq$ conta al nadir + (0,5 x [conta al basale - conta al nadir])		

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

	Non sono disponibili studi randomizzati ma la pratica clinica suggerisce che la riduzione di dose non venga effettuata sulla dose giornaliera ma riducendo il numero di somministrazioni da 7 a 5 per ciascun ciclo. Dopo l'adattamento della dose, la durata del ciclo deve essere nuovamente pari a 28 giorni. Insufficienza renale: I pazienti con grave compromissione d'organo devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per gli eventi avversi. Non si raccomanda alcuna modifica specifica della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale (ad es. creatinina sierica al basale o azoto ureico nel sangue [BUN] ≥ 2 volte superiore al limite superiore normale o bicarbonato sierico inferiore a 20 mmol/l) prima dell'inizio del trattamento; le successive modifiche della dose devono basarsi sui valori ematologici e renali di laboratorio. Qualora si verificassero riduzioni inspiegabili dei livelli di bicarbonato sierico fino a meno di 20 mmol/l, la dose deve essere ridotta del 50% nel ciclo successivo. In caso di aumenti inspiegabili della creatinina sierica o dei valori di azoto ureico nel sangue [BUN] ≥ 2 volte ai valori al basale e al limite superiore normale, il ciclo successivo deve essere posticipato fino a che i valori non siano tornati nella norma o ai valori del basale e la dose deve essere ridotta del 50% nel ciclo di trattamento successivo.
<u>Prescrizione / Dispensazione</u>	Farmaco di fascia H erogabile a totale carico SSN secondo indicazione negoziata. Il farmaco può essere somministrato in regime ambulatoriale e rendicontato in Tipologia CO del File F oppure in regime MAC con eventuale rendicontazione dipendente dal pacchetto utilizzato.
<u>Possibili effetti collaterali</u>	Il profilo di tossicità è minimo e soprattutto correlato con l'incremento transitorio delle citopenie periferiche. Frequenti sono le reazioni cutanee nella sede di inoculo e alterazioni dell'alvo (che però potrebbero essere correlate anche all'utilizzo dell'antiemetico)

8.2.3 Chemioterapia intensiva

La chemioterapia intensiva ("AML-like") è stata utilizzata nel trattamento delle MDS ad alto rischio e si basa in genere sulla combinazione di Citosina Arabinoside e Antracicline. Questo tipo di trattamento induce un'aplasia profonda e prolungata con relativo rischio infettivo ed elevato fabbisogno trasfusionale. Questo trattamento può indurre remissione di malattia nel 40-60% dei casi, ma in genere si tratta di remissioni di breve durata, con una mediana di 10-12 mesi. Solo nel 10-15% dei casi si possono ottenere remissioni durature. La risposta al trattamento e soprattutto la durata della risposta sono fortemente influenzate dalla citogenetica; in particolare, la risposta è improbabile e la recidiva precoce molto probabile in caso di citogenetica prognosticamente sfavorevole. [38]

Il Panel supporta pertanto l'indicazione secondo la quale l'utilizzo di schemi terapeutici "AML-like" è sconsigliato e non indicato nei pazienti non candidati a trapianto allogenico.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

9. TRAPIANTO DI MIDOLLO NELLE MDS

<u>Razionale d'impiego</u>	Il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche è il solo trattamento potenzialmente curativo nei pazienti affetti da MDS. Un terzo dei pazienti sottoposti a trapianto allogenico ha beneficio a lungo termine, ma solo il 10% circa di tutti i pazienti con MDS è eleggibile alla procedura ed ha un donatore adatto disponibile. [39]
<u>Indicazione terapeutica</u>	La classificazione prognostica delle MDS si basa su score di rischio che vengono utilizzati anche per la decisione terapeutica personalizzata. Tradizionalmente vengono utilizzati come score di rischio l'IPSS e l'IPSS-R. Secondo linee guida internazionali è raccomandato il trapianto nei pazienti definiti ad alto rischio, quindi: - Rischio Intermedio-2 e Alto secondo IPSS - Rischio Intermedio con punteggio > 3.5, Alto e Molto alto secondo IPSS-R Il trapianto può essere preso in considerazione nei pazienti affetti da MDS a rischio più basso in presenza di fattori prognostici definiti sfavorevoli, come: • Trasfusione dipendenza nei pazienti refrattari a terapie specifiche, non chemioterapiche • Citopenie significative e/o fibrosi midollare G 2-3 • Alterazioni citogenetiche sfavorevoli secondo IPSS-R (very poor) Nel 2022 è stato validato un nuovo score di rischio prognostico, l'IPSS-molecolare (IPSS-M), che per la prima volta incorpora, oltre a variabili emocromocitometriche, citogenetiche e morfologiche, anche alterazioni somatiche nei geni frequentemente mutati nelle neoplasie mieloidi. Tale score di rischio consente di personalizzare ulteriormente l'approccio terapeutico dei pazienti con MDS. [7] Allo stato attuale, tuttavia, pur essendoci iniziali evidenze in letteratura della validità di tale score anche nei pazienti da candidare a trapianto allogenico [38], l'IPSS-M mantiene ancora un significato esploratorio. Nella valutazione globale del rischio/beneficio individuale, oltre alle variabili legate alla malattia, un fattore critico per l'impatto sulla mortalità da trapianto è la valutazione delle eventuali patologie associate. L'applicazione dell'indice di comorbidità trapianto-specifico (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index, HCT-CI – tabella 7), consente di stimare il rischio di mortalità in funzione del numero e del tipo di patologie associate ma anche dell'età del paziente (punteggio age-adjusted). [9, 40] Per la corretta gestione del percorso trapiantologico, il paziente va riferito necessariamente a un Centro Trapianti Accreditato. In tutti i pazienti eleggibili a trapianto allogenico per fitness e co-morbidità con età <75 anni è indicato eseguire precocemente la tipizzazione HLA con ricerca di donatore, inizialmente nella fratria. Se non disponibile un donatore familiare, va valutata l'opportunità di aprire la ricerca di un donatore compatibile da registro (MUD/MMUD) o indagare la disponibilità di un donatore aploidentico. Un eventuale trapianto da unità cordonale va gestito in centri trapianto con consolidata esperienza.
<u>Timing</u>	Un altro fattore critico nella decisione clinica è il momento ottimale per eseguire il trapianto. A questo proposito, i dati di letteratura indicano che, nei pazienti affetti da MDS ad alto rischio, l'attuazione del trapianto deve avvenire quanto più precocemente possibile dopo la diagnosi, ai fini di ottenere i migliori risultati. [41] In questi pazienti, può

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

	essere valutata la necessità di terapie a ponte al trapianto in caso di eccesso di blasti > 10%. [42-44] Nei pazienti con MDS a basso rischio, il beneficio derivante dalla procedura trapiantologica è generalmente maggiore se il trapianto è differito nel tempo, purché prima dell'evoluzione in leucemia mieloide acuta. Infatti, in molti pazienti la diagnosi di MDS a basso rischio non influisce sulla qualità della vita e vi è una bassa probabilità progressione di malattia. In questi casi, spesso non può essere ritenuto accettabile il rischio immediato di morbidità e mortalità correlato al trapianto eseguito precocemente. [43] Studi clinici hanno dimostrato infatti il beneficio in termini di sopravvivenza, derivante dall'esecuzione della procedura di trapianto di midollo nei pazienti affetti da MDS a rischio basso/molto basso che progrediscono a rischio intermedio secondo IPSS-R (45). Sarà quindi indispensabile eseguire un monitoraggio clinico ed emometrico associato a periodiche rivalutazioni midollari per individuare precocemente segni di eventuale progressione nei pazienti candidabili alla procedura trapiantologica. La decisione del "timing" può tuttavia essere personalizzata, tenendo conto di tutte le informazioni disponibili sullo stato di malattia (vedi sopra), e delle condizioni generali del singolo paziente. [46]
<u>Terapia pre-trapianto</u>	Un altro aspetto controverso è l'utilità di terapie a ponte al trapianto allo scopo di ridurre la quota dei blasti midollari nelle forme con eccesso di blasti. Sebbene non vi siano dati sufficienti a sostenerne l'utilità, gli esperti ritengono che affrontare il trapianto con una quota di blasti midollari inferiori al 10% favorisca il successo della procedura terapeutica. [47] La decisione su un'eventuale terapia a ponte deve essere concordata in tal senso con il centro trapianti che avrà in carico il paziente, anche in base alla tipologia del trapianto. È stata dimostrata da studi scientifici la fattibilità di terapie ipometilanti [49] prima del trapianto, anche se attualmente il loro utilizzo in tale contesto non è in indicazione. Potrebbe essere considerato necessario l'utilizzo di una terapia per stabilizzare il quadro di malattia in attesa della disponibilità del donatore e in base alle tempistiche di preparazione al trapianto. Per quanto riguarda invece terapie a base di chemioterapia citotossica con schemi "AML-like", non ci sono attualmente evidenze scientifiche forti a supporto di tale approccio. Pertanto, tale approccio dovrebbe essere utilizzato all'interno di protocolli di ricerca. A tale proposito, è in corso uno studio nazionale che confronta, nei pazienti affetti da MDS con blasti midollari > 10%, l'utilizzo di terapie ipometilanti e chemioterapia "AML-like" come ponte al trapianto. [48]

10. TERAPIE FUTURE

Nel prossimo futuro verosimilmente lo scenario di trattamento delle MDS potrebbe cambiare grazie all'introduzione di nuove molecole frutto di sperimentazioni cliniche attualmente in corso. Rimane fondamentale, di conseguenza, l'arruolamento dei pazienti con MDS a protocolli sperimentali, ove disponibili.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

11. ASSOCIAZIONE PAZIENTI (AIPaSiM)

L'Associazione Italiana Pazienti con Sindrome Mielodisplastica (AIPaSiM) ha partecipato alla stesura del documento in rappresentanza dei pazienti. Come richiesto dai pazienti, data la complessità diagnostico terapeutica e la rarità di questa patologia, AIPaSiM raccomanda di garantire a tutti i pazienti la certezza di una diagnosi accurata e una terapia adeguata anche se sperimentale facendo riferimento ai centri di secondo livello.

12. Riferimenti Bibliografici

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–19. doi:10.1038/s41375-022-01613
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–28. doi:10.1182/blood.2022015850
3. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079–88. Erratum in: *Blood*. 1998;91(3):1100. PMID: 9058730.
4. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454–65. doi:10.1182/blood-2012-03-420489.
5. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1358–1374. doi: 10.1056/NEJMra1904794. PMID: 32997910
6. Sauta E, Robin M, Bersanelli M, Travaglino E, Meggendorfer M, Zhao LP, et al. Real-world validation of Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2023;41(15):2827–42. doi:10.1200/JCO.22.01784.
7. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Arango Ossa JE, Nannya Y, et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid*. 2022;1(7):EVIDoA2200008. doi:10.1056/EVIDoA2200008.
8. Della Porta MG, Kuendgen A, Malcovati L, Zipperer E, Pascutto C, Travaglino E, et al. Myelodysplastic Syndrome (MDS)-Specific Comorbidity Index for predicting the impact of extra-hematological comorbidities on survival. *Blood*. 2008;112(11):2677. doi:10.1182/blood.V112.11.2677.2677
9. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912–9. doi:10.1182/blood-2005-05-2004.
10. Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E, Barosi G, Billio A, Di Maio M, et al. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. *Leuk Res*. 2010;34(12):1576–88. doi:10.1016/j.leukres.2010.01.018.
11. Hellström-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients. *Br J Haematol*. 1995;89(1):67–71. doi:10.1111/j.1365-2141.1995.tb08909.x.
- 12a. Molteni A, Riva M, Greco R, Nichelatti M, Ravano E, Marbello L, et al. Verifying Hellström-Lindberg score as predictive tool for response to erythropoietin therapy according to the "International Working Group" criteria, in anemic patients affected by myelodysplastic syndrome: a monocentric experience *Int J Hematol*. 2013;97(4):472–9. doi: 10.1007/s12185-013-1305-0.
- 12b. Santini V, Schemenau J, Lewvis A, Balleari E, Sapena R, Adè L, et al. Can the revised IPSS predict response to erythropoietic stimulating agents in patients with classical IPSS low or intermediate-1 MDS? *Correspondence Blood* (2013) 122;13: 2286–2288 DOI 10.1182/blood-2013-07-512442
13. Fenaux P, Santini V, Spiriti MA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018;32(12):2648–58. doi:10.1038/s41375-018-0118-9

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

14. Fattizzo B, Rizzo L, Giannotta JA, Mazzone F, Cecchi N, Frangi C, et al. Switching to an alternative recombinant erythropoietin agent in MDS: a second honeymoon? Br J Haematol. 2021;195(4):e147–e150. doi:10.1111/bjh.17722.
15. Santini V, Giagounidis A, Pelligra CG, Franco-Villalobos C, Tang D, Morison J, et al. Impact of Lenalidomide on survival in transfusion-dependent lower-risk MDS. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022;22(9):e874–83. doi:10.1016/j.clml.2022.05.001.
16. Sperling AS, Guerra VA, Kennedy JA, Yan Y, Hsu JL, Wang F, et al. Lenalidomide promotes development of TP53-mutated therapy-related myeloid neoplasms. Blood. 2022;140(16):1753–63. doi:10.1182/blood.2022015910.
17. Deng J, Wu X, Ling Y, et al. The prognostic impact of variant allele frequency (VAF) in TP53 mutant patients with MDS: A systematic review and meta-analysis. Eur J Haematol. 2020; 105: 524–539. <https://doi.org/10.1111/ejh.13483>
18. Rose C, Brechignac S, Vassilief D, Pascal L, Stamatoullas A, Guerci A, et al. Does iron chelation improve survival in transfused lower-risk MDS? Leuk Res. 2010;34(7):864–70. doi:10.1016
19. https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/rytelo-epar-product-information_it.pdf
20. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, Dewald GW, Bennett JM, Deeg HJ, Dreisbach L, Schiffer CA, Stone RM, Greenberg PL, Curtin PT, Klimek VM, Shammo JM, Thomas D, Knight RD, Schmidt M, Wride K, Zeldis JB, List AF. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. Blood. 2008 Jan 1;111(1):86-93. doi:10.1182/blood-2007-01-068833. Epub 2007 Sep 24. PMID: 17893227.
21. Riva M, Bosi A, Rizzo L, Mazzone F, Ferrari S, Lussana F, Borin L, Castelli A, Cairoli R, Barcellini W, Molteni A, Fattizzo B. Danazol Treatment for Thrombocytopenia in Myelodysplastic Syndromes: Can an "Old-fashioned" Drug be Effective? Hemasphere. 2023 Mar 27;7(4):e867. doi: 10.1097/HS9.0000000000000867. PMID: 36999006; PMCID: PMC10047600.
22. Alfredo Molteni, Marta Riva, Emanuele Ravano, Rosa Greco, Enrica Morra; Danazol Treatment in Lower Risk MDS Patient with Severe Thrombocytopenia: A Monocentric Experience. Blood 2014; 124 (21): 5615.
23. https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/revolade-epar-product-information_it.pdf
24. Fattizzo B, Serpenti F, Versino F, Cassanello G, Cro LM, Barbieri M, et al. Use of steroids in the management of low-risk myelodysplastic syndromes with autoimmune features. Blood Transfus. 2023;21(5):452–60. doi:10.2450/2022.0184-22.
25. Hochman MJ, DeZern AE. Myelodysplastic syndrome and autoimmune disorders: two sides of the same coin? Lancet Haematol. 2022;9(7):e523–34. doi:10.1016/S2352-3026(22)00138-7.
26. Stahl M, Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, Zeidan AM. Use of immunosuppressive therapy in MDS: a systematic review and meta-analysis. Haematologica. 2020;105(1):102–11. doi:10.3324/haematol.2019.219345.
27. Stahl M, DeVeaux M, de Witte T, Neukirchen J, Sekeres MA, Brunner AM, et al. Immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and predictors. Blood Adv. 2018;2(14):1765–72. doi:10.1182/bloodadvances.2018019414.
28. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, et al. Immunosuppressive therapy in MDS: a phase III trial of ATG + cyclosporine vs. supportive care. J Clin Oncol. 2011;29(3):303–9.
29. Sloan EM, Olnes MJ, Shenoy A, et al. Alemtuzumab in intermediate-1 MDS improves blood counts and cytogenetics. J Clin Oncol. 2010;28(35):5166–73.
30. Zini G, Bennett JM. ICC-2022 vs WHO-2022 classification of acute leukemias: morphologist view. Am J Hematol. 2023;98:E209–11. doi:10.1002/ajh.26963.
31. Attardi E, Savi A, Borsellino B, et al. Applicability of 2022 AML classifications in real-world settings. Blood Adv. 2023;7(17):5122–31. doi:10.1182/bloodadvances.2023010173.
32. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine vs conventional care in high-risk MDS: phase III trial. Lancet Oncol. 2009;10(3):223–32. doi:10.1016/S1470-2045(09)70003-8.
33. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, et al. Azacitidine dosing schedules in MDS: hematologic response. J Clin Oncol. 2009;27(11):1850–6. doi:10.1200/JCO.2008.17.1058.
34. Platzbecker U, Aul C, Ehninger G, Giagounidis A. Evening primrose oil reduces 5-azacitidine skin reactions. Ann Hematol. 2010;89(4):427–8. doi:10.1007/s00277-009-0824-5.
35. Keating GM. Azacitidine in higher-risk MDS and AML: a review. Drugs. 2009;69(17):2501–18. doi:10.2165/11202840-000000000-00000.
36. Voso MT, Niscola P, Piciocchi A, et al. Standard vs prolonged azacitidine: real-world outcomes in MDS/AML. Eur J Haematol. 2016;96(4):344–51. doi:10.1111/ejh.12595.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Tera- peutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

37. Maurillo L. Outcomes in MDS with stable disease during azacitidine: GROM and REL report. EHA Library. 2018;215559:PS1255.
38. Knipp S, Hildebrand B, Kündgen A, et al. Intensive chemo not recommended for >60 yrs MDS/AML high-risk. Cancer. 2007;110:345–52. doi:10.1002/cncr.22779.
39. Pease DF, Ross JA, Poynter JN, et al. Community vs academic practice in new MDS. Cancer Epidemiol. 2015;9(2):222–8. doi:10.1016/j.canep.2015.01.006.
40. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Risk stratification in AML/MDS patients undergoing allo-HCT. J Clin Oncol. 2007;25(27):4246–54. doi:10.1200/JCO.2006.09.7865.
41. Alessandrino EP, Porta MG, Malcovati L, et al. Optimal timing of allo-HSCT in MDS. Am J Hematol. 2013;88(7):581–8. doi:10.1002/ajh.23458.
42. De Witte T, Bowen D, Robin M, et al. Allogeneic HSCT for MDS/CMML: expert recommendations. Blood. 2017;129(13):1753–62. doi:10.1182/blood-2016-06-724500.
43. Della Porta MG, Jackson CH, Alessandrino EP, et al. Transplant decision analysis in MDS by IPSS-R. Leukemia. 2017;31(11):2449–57. doi:10.1038/leu.2017.88.
44. Gerds AT, Gooley TA, Estey EH, et al. Azacitidine vs chemo before transplant in MDS. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(8):1211–8. doi:10.1016/j.bbmt.2012.01.009.
45. Robin M, Fenaux P. Which lower-risk MDS benefit from allo-HSCT? Leukemia. 2020;34:2552–60.
46. Oran B, Kongtim P, Popat U, et al. Cytogenetics, donor type, and HMAs in MDS allo-HCT. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(10):1618–25. doi:10.1016/j.bbmt.2014.06.022.
47. Voso MT, Leone G, Piciocchi A, et al. Feasibility of allo-HSCT after azacitidine in high-risk MDS. Ann Oncol. 2017;28(7):1547–53. doi:10.1093/annonc/mdx154.
48. NCT04184505. Feasibility of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Higher-risk-MDS (ACROBAT).
49. Cancers 2025, 17, 1587

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

Allegato 1

CERTIFICAZIONE DI DIAGNOSI DI MALATTIA RARA AI FINI DEL RICONOSCIMENTO DEL DIRITTO ALL'ESENZIONE

(Rilasciata dal Presidio di rete individuato con Delibera di Giunta Regionale, ai sensi del D.M. Sanità n. 279/2001)

(Intestazione dell'Ente)

(Codice dell'Ente)

Si certifica che

Cognome _____ Nome _____

Data di nascita ____/____/____ Luogo di nascita _____

Sesso _____ Indirizzo _____

Codice fiscale _____

N. tessera sanitaria _____

è affetto dalla seguente patologia

(Descrivere la patologia come riportato nell'Allegato 7 del DPCM 12.1.2017)

contraddistinta dal seguente Codice di esenzione

(Riportare il Codice di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.1.2017)

Luogo _____

Data ____/____/____

Timbro e firma del Medico

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

Allegato 2

 Regione Lombardia	MALATTIE RARE SCHEDA PER LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI											
	<i>Codice Fiscale dell'assistito:</i> _____ <i>Numero tessera sanitaria dell'assistito:</i> _____ <i>Età:</i> _____ <i>Sesso:</i> _____ <i>ATS di appartenenza del paziente:</i> _____ <i>Provincia:</i> _____ <i>Regione:</i> _____ <i>Medico Curante (1):</i> _____ <i>Diagnosi:</i> _____ <i>Codice esenzione:</i> _____ <i>(Allegato 7 al DPCM 12.01.2017)</i> <i>Data certificazione diagnosi:</i> _____ <i>Medico specialista:</i> _____ <i>Presidio di rete:</i> _____ Programma terapeutico <table border="1"> <thead> <tr> <th>Farmaco</th> <th>Forma Farmaceutica</th> <th>Posologia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table> Eventuali trattamenti non farmacologici	Farmaco	Forma Farmaceutica	Posologia								
Farmaco	Forma Farmaceutica	Posologia										

(1) Medico di Medicina Generale o Pediatra di Libera Scelta.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	



MALATTIE RARE
SCHEDA PER LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI

Piano monitoraggio

Nota generale

Durata prevista del trattamento (2): dal _____ al _____

Prima prescrizione

☐

Prosecuzione della cura

☐

Data firma:

Medico firmatario:

Struttura:

Presidio:

(2) Non oltre 1 anno. Per eventuale proseguimento della terapia redigere una nuova scheda.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Prognostico e Terapeutico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Terapeutico	

Allegato 3

MODULO RICHIESTA FARMACO OFF-LABEL PER MALATTIA RARA

Richiesta di valutazione da inviare a cura del Servizio Farmaceutico del Presidio RMR
al Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare
Riservato ai soli farmaci off-label NON presenti nel PDTA regionale

FARMACO/SPECIALITA'	
PRESIDIO RMR	
INIZIALI DELPAZIENTE	
DATA DI NASCITA	
ATS	
CODICE MALATTIARARA	
INDICAZIONE	
MEDICO RICHIEDENTE	
DATA	
COSTI	

1. Si riscontra assenza di alternative terapeutiche?

X	SI	<i>Specificare</i>
	NO	

2. Ci sono almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase II?

X	SI	<i>Elencare ed allegare gli studi a supporto di tale uso off-label</i>
	NO	<i>Richiedere il parere al Centro Regionale per le malattie rare elencando la eventuale letteratura</i>

1. _____
2. _____

3. Evidenze cliniche riscontrate dagli studi presentati

REFERENZA STUDIO CLINICO FASE	NUMERO PAZIENTI	TRATTAMENTI/ OUTCOME PRIMARIO	RISULTATI

4. Beneficio atteso dal Prescrittore

5. Eventuali note/conclusioni

Il Farmacista Referente

Il Direttore di Farmacia
