



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

*Modulo richiesta assegno*

<b>TUTOR</b>	<b>Elena Zamagni</b>		
<b>PRODUZIONE SCIENTIFICA TUTOR <u>NELL'ULTIMO QUADRIENNIO</u></b>			
	<b>ARTICOLO (autori, titolo, rivista, anno)</b>	<b>INDICE UNICO</b>	<i>Punti</i>
<b>3</b> lavori in extenso su riviste indicizzate con valutazione indice unico da VRA2022	Zamagni E, Nanni C, Dozza L, Carlier T, Bailly C, Tacchetti P, Versari A, Chauvie S, Gallamini A, Gamberi B, Caillot D, Patriarca F, Macro M, Boccadoro M, Garderet L, Barbato S, Fanti S, Perrot A, Gay F, Sonneveld P, Karlin L, Cavo M, Bodet-Milin C, Moreau P, Kraeber-Bodéré F. Standardization of <sup>18</sup> F-FDG-PET/CT According to Deauville Criteria for Metabolic Complete Response Definition in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2021 Jan 10;39(2):116-125. doi: 10.1200/JCO.20.00386. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33151787.	1.00	
	Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, Ludwig H, Mikhael J, Terpos E, Schjesvold F, Martin T, Yong K, Durie BGM, Facon T, Jurczyszyn A, Sidana S, Raje N, van de Donk N, Lonial S, Cavo M, Kristinsson SY, Lentzsch S, Hajek R, Anderson KC, João C, Einsele H, Sonneveld P, Engelhardt M, Fonseca R, Vangsted A, Weisel K, Baz R, Hungria V, Berdeja JG, Leal da Costa F, Maiolino A, Waage A, Vesole DH, Ocio EM, Quach H, Driessen C, Bladé J, Leleu X, Riva E, Bergsagel PL, Hou J, Chng WJ, Mellqvist UH, Dytfeld D, Harousseau JL, Goldschmidt H, Laubach J,	1.00	



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

	<p>Munshi NC, Gay F, Beksac M, Costa LJ, Kaiser M, Hari P, Boccadoro M, Usmani SZ, Zweegman S, Holstein S, Sezer O, Harrison S, Nahi H, Cook G, Mateos MV, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2021 Mar;22(3):e105-e118. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30756-7. PMID: 33662288</p>		
	<p>Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, Bertamini L, Belotti A, Galli M, Offidani M, Zamagni E, Ledda A, Grasso M, Ballanti S, Spadano A, Cea M, Patriarca F, D'Agostino M, Capra A, Giuliani N, de Fabritiis P, Aquino S, Palmas A, Gamberi B, Zambello R, Petrucci MT, Corradini P, Cavo M, Boccadoro M. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1705-1720. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00535-0. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34774221.</p>	1.00	



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

<b>Totale</b>		
<b>DISSEMINAZIONE SCIENTIFICA E ATTIVITÀ DI TERZA MISSIONE TUTOR NELL'ULTIMO QUADRIENNIO</b>		
<b>Tipologia</b> (seminario, congresso nazionale, congresso internazionale, attività di terza missione inserita su catalogo IRIS)	<b>Titolo</b>	<b>Punti</b>
Congressi nazionali	Relatrice in numerosi congressi nazionali sul Mieloma Multiplo presentando comunicazioni selezionate nel periodo 2020-2024	
Congressi internazionali	Partecipazione a numerosi congressi internazionali sul Mieloma Multiplo nel periodo 2020-2024 (Es. ASH, IMS, EHA, IMW, COMY, ASCO, EMN)	
Corsi/eventi accreditati ECM	Partecipazione a numerosi corsi di formazione ed eventi accreditati ECM, in qualità di relatore e uditore nel periodo 2020-2024	
Varie (seminari, simposia, workshop, expert commentaries, etc..)	Relatrice in numerosissimi Simposia, Masterclasses, Meeting scientifici, seminari scientifici, stages, Educational, tavole rotonde (a livello nazionale e internazionale) nel periodo 2020-2024	
<b>Totale</b>		

<b>Commissione proposta</b> 3 commissari + 1 supplente	Elena Zamagni
	Paola Tacchetti
	Katia Mancuso



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Vittorio Stefoni

<b>TITOLO DEL PROGETTO</b>			
<b>Ruolo prognostico dell'imaging funzionale (PET/TC) nei pazienti affetti da Mieloma Multiplo ricaduto/refrattario sottoposti a terapie con anticorpi monoclonali bispecifici e cellule CAR-T.</b>			
ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO	<i>Punti</i>
SE IL FINANZIAMENTO È COMPETITIVO L'ENTE FINANZIATORE			
PROGETTO/ATTIVITÀ A SCOPO COMMERCIALE <i>(es. sperimentazione profit)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO	
CARATTERISTICHE DEL PROGETTO <i>(biomedico/osservazionale/clinico-interventistico/multidisciplinare)</i>	Studi osservazionali e interventistici sul Mieloma Multiplo		
STATO DI APPROVAZIONE DEL PROGETTO DA PARTE DEL COMITATO ETICO <i>(se necessario per il tipo di studio barrare o evidenziare la casella corrispondente)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ottenuto	<input type="checkbox"/> Da ottenere	
<b>DESCRIZIONE DEL PROGETTO</b> <i>(max 800 parole)</i>			<i>Punti</i>
<b>(1)obiettivi, (2)materiali e metodi, (3) risultati/impatto attesi, (4) attività formativa e (5) di ricerca dell'assegnista</b>			
<b><u>Obiettivi</u></b>			
La PET/TC rappresenta ad oggi l'indagine strumentale <i>gold standard</i> nello studio del Mieloma Multiplo (MM), in relazione alla possibilità di identificare lesioni osteolitiche, lesioni ossee focali metabolicamente attive, coinvolgimento midollare diffuso, eventuale malattia parascheletrica (PSD) ed extramidollare (EMD). Le linee guida proposte dall' <i>International Myeloma Working Group</i> (IMWG) ne raccomandano l'utilizzo per la definizione della risposta metabolica alla terapia, consentendo una più raffinata definizione prognostica tramite integrazione con la risposta laboratoristica convenzionale e con la <i>minimal residual disease</i> (MRD) midollare, valutata tramite metodiche di <i>next-generation sequencing</i> (NGS) o <i>next-generation flow</i> (NGF).			



## DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

L'obiettivo di questo progetto di ricerca è rappresentato dalla definizione del ruolo prognostico delle metodiche di *imaging* (PET/TC con 18F-FDG e WB-MRI) in pazienti affetti da MM sottoposti a terapie innovative basate su anticorpi bispecifici o cellule CAR-T.

### **Materiali e Metodi**

Saranno arruolati pazienti candidati a ricevere tali terapie nel contesto di *trial* clinici-sperimentali disponibili presso l'Istituto di Ematologia "L. e A. Seràgnoli", oppure per utilizzo compassionevole o secondo indicazioni cliniche registrate al momento di esecuzione del trattamento.

I pazienti eseguiranno le due metodiche di *imaging* al *baseline* (per i pazienti candidati a ricevere terapia con cellule CAR-T, dopo eventuale terapia ponte), quindi dopo 3 mesi, dopo 6 mesi e successivamente ogni 6 mesi (fino a negativizzazione). La risposta alla terapia sarà valutata mediante l'utilizzo dei criteri standardizzati IMPeTUs per la PET/TC ed i criteri MY-RADS per la WB-MRI, con lo scopo di validarne l'impiego anche in questo *setting*. Contestualmente, una volta raggiunta una risposta laboratoristica di elevata qualità (*very good partial response* o risposta completa), i pazienti eseguiranno inoltre rivalutazione midollare con studio della MRD mediante NGS, che sarà quindi ripetuta ogni 6 mesi fino a progressione di malattia.

Sarà quindi valutata una correlazione tra caratteristiche degli esami strumentali di *imaging* eseguiti (al *baseline* e ai successivi *timepoint*) e l'*outcome* dei pazienti. Sarà inoltre studiata una correlazione tra la risposta ematologica, la risposta metabolica in PET/TC, la risposta radiologica in WB-MRI, la risposta molecolare midollare in NGS e l'*outcome* dei pazienti.

### **Risultati attesi**

Attività clinico-assistenziale a pazienti MM attualmente in corso di trattamento o candidati a ricevere terapie cellulari CAR-T o anticorpi bispecifici.

Supporto ai pazienti per chiarimenti relativi all'attività di ricerca svolta, raccolta di consenso informato per la partecipazione allo studio e per il trattamento dati.

Supporto a data manager e study coordinator per lo svolgimento di studi clinici secondo GCP e normativa vigente.

Interfaccia con sponsor e monitor clinici, sia durante le visite di monitoraggio al centro che nell'intera conduzione dello studio clinico.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Realizzazione di un database per la raccolta dei dati clinici, laboratoristici e strumentali dei pazienti;

Analisi dei dati clinici raccolti nell'ambito di studi promossi dalla UO.

Stesura di reports scientifici.

**Attività formativa e di ricerca:**

Attività di formazione su GCP e nuove normative riguardanti gli studi clinici.

Attività di formazione e training studio-specifico.

Attività di formazione sulla patologia e sui trattamenti terapeutici innovativi.

**DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNISTA**

(per i **nuovi** assegni: max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell'attività, obiettivi primari e secondari)

(per i **rinnovi**: max 600 parole – da integrare con la relazione dell'assegnista; formazione raggiunta, attività effettuata, obiettivi raggiunti/competenze acquisite, formazione ancora da acquisire (se pertinente), scansione temporale dell'attività durante il rinnovo)

Punti

Le attività dell'assegnista riguardano:

- Realizzazione di un *database* per la raccolta dei dati clinici, laboratoristici e strumentali dei pazienti;
- Identificazione di pazienti affetti da RRMM già trattati, attualmente in corso di trattamento o candidati a ricevere terapie cellulari CAR-T o anticorpi bispecifici nel contesto di *trial* clinici-sperimentali disponibili presso l'Istituto di Ematologia "L. e A. Seràgnoli", per richiesta compassionevole o secondo indicazioni cliniche registrate; tali pazienti eseguiranno PET/TC e WB-MRI al *baseline* e quindi nel successivo monitoraggio secondo i *timepoint* sopra-definiti, in associazione a valutazione periodica della MRD midollare tramite NGS (nei pazienti che raggiungono risposte laboratoristiche di elevata qualità);
- *Follow-up* dei pazienti e determinazione delle risposte ottenute e degli indicatori di *outcome* (*progression-free survival, overall survival* eccetera);
- Raccolta ed analisi dei dati, con gli obiettivi di ricerca sopra-descritti.

**SE RINNOVO, SI RICORDA DI ALLEGARE ANCHE LA RELAZIONE DELL'ASSEGNISTA CON LA SUA PRODUZIONE SCIENTIFICA.**

*Scheda attività assistenziale (se prevista)*



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

<b>ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNIATO/ N. ORE SETTIMANA</b>
18
<b>AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ</b>
UOC Ematologia, Pad. 8 IRCCS AOUBO

Si ricorda che, come previsto dagli Accordi sull'impiego nell'attività assistenziale dei Titolari di assegni di ricerca, sottoscritti tra l'Università di Bologna e le Aziende Ospedaliere di riferimento, una volta stipulato il contratto con il vincitore della selezione, il tutor deve consegnare alla Direzione Medica Ospedaliera la relativa modulistica, nella quale andranno riportate le attività qui segnalate.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Titolo:

**Ruolo prognostico dell'imaging funzionale (PET/TC nei pazienti affetti da Mieloma Multiplo ricaduto/refrattario sottoposti a terapie con anticorpi monoclonali bispecifici e cellule CAR-T**

Progetto di ricerca:

La malattia scheletrica interessa circa l'80-90% dei pazienti affetti da Mieloma Multiplo di nuova diagnosi (NDMM) e la quasi totalità dei pazienti nel corso della sua storia naturale fino al MM ricaduto/refrattario (RRMM). Radiologicamente, la malattia scheletrica è definita dalla presenza di almeno una lesione osteolitica  $\geq 5$  mm. Le linee guida proposte dall'*International Myeloma Working Group* (IMWG) raccomandano l'impiego della TC *whole-body* oppure della PET/TC con 18F-FDG per lo studio della malattia scheletrica nei pazienti affetti da Mieloma Multiplo; in caso di negatività di queste ed in assenza di altri *myeloma defining events*, è raccomandato l'impiego di studi di risonanza magnetica, ed in particolare la RM *whole-body* comprensiva di sequenze *diffusion-weighted* (WB-MRI) per identificare la presenza di lesioni focali (almeno due lesioni  $\geq 5$  mm rappresentano infatti un altro possibile criterio di trattamento). Questa metodica è infatti stata correlata ad una maggiore sensibilità nell'identificazione di lesioni focali e di malattia parascheletrica (PSD).

La PET/TC rappresenta ad oggi l'indagine strumentale *gold standard* nello studio della patologia scheletrica, in relazione alla possibilità di identificare lesioni osteolitiche tramite le immagini TC contestualmente acquisite, lesioni ossee focali metabolicamente attive, coinvolgimento midollare diffuso, eventuale malattia parascheletrica (PSD) ed extramidollare (EMD). Le linee guida proposte dall'IMWG, inoltre ne raccomandano l'utilizzo per la definizione della risposta metabolica alla terapia, consentendo una più raffinata definizione prognostica tramite una integrazione con la risposta laboratoristica convenzionale e con la *minimal residual disease* (MRD) midollare, valutata tramite metodiche di *next-generation sequencing* (NGS) o *next-generation flow* (NGF). Relativamente ai criteri di risposta metabolica da impiegare, è stato proposto l'impiego dei criteri IMPeTUs (basati sull'utilizzo della scala di Deauville, DS, a 5 punti), validati in particolar modo nella malattia di nuova diagnosi e specialmente nei pazienti che ricevono terapia comprensiva di trapianto autologo di cellule



## DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

staminali (l'ottenimento di una risposta completa metabolica, definita come  $DS < 4$ , è stato infatti correlato a miglioramento significativo dell'*outcome* dei pazienti); la standardizzazione di tali criteri di risposta richiede tuttavia una validazione anche in altri *setting*. Inoltre, le linee guida MY-RADS (*Myeloma Response Assessment and Diagnosis System*) hanno recentemente proposto un impiego della WB-MRI anche nella definizione della risposta alla terapia, nonostante pure in questo ambito manchi adeguata validazione.

Lo scenario terapeutico del MM è oggi dominato dalle più moderne immunoterapie "attive" (anticorpi monoclonali bispecifici, terapie cellulari CAR-T), che hanno sensibilmente rivoluzionato l'approccio alla malattia severamente pretrattata fino all'approvazione registrativa in questo *setting* e sono attualmente in corso di valutazione in linee di terapia sempre più precoci. Gli elevati *rate* di risposta ematologica e gli *outcome* rivoluzionari mostrati da tali terapie rendono ragione della necessità di valutare in questo *setting* anche la risposta MRD, sia in ambito midollare che mediante gli esami di *imaging* sopracitati (alla luce tra l'altro del maggior tasso di ricadute con PSD ed EMD nella malattia avanzata).

L'obiettivo di questo progetto di ricerca è pertanto rappresentato dalla definizione del ruolo prognostico delle metodiche di *imaging* sopradescritte (PET/TC con  $^{18}F$ -FDG e WB-MRI) in pazienti affetti da RRMM sottoposti a terapia con anticorpi bispecifici o cellule CAR-T. Saranno arruolati pazienti candidati a ricevere tali terapie nel contesto di *trial* clinici-sperimentali disponibili presso l'Istituto di Ematologia "L. e A. Seràgnoli", oppure per utilizzo compassionevole o secondo indicazioni cliniche registrate al momento di esecuzione del trattamento). I pazienti eseguiranno le due metodiche di *imaging* al *baseline* (per i pazienti candidati a ricevere terapia con cellule CAR-T, dopo eventuale terapia ponte), quindi dopo 3 mesi, dopo 6 mesi e successivamente ogni 6 mesi (fino a negativizzazione). La risposta alla terapia sarà valutata mediante l'utilizzo dei criteri standardizzati IMPeTUs per la PET/TC ed i criteri MY-RADS per la WB-MRI, con lo scopo di validarne l'impiego anche in questo *setting*. Contestualmente, una volta raggiunta una risposta laboratoristica di elevata qualità (*very good partial response* o risposta completa), i pazienti eseguiranno inoltre rivalutazione midollare con studio della MRD mediante NGS, che sarà quindi ripetuta ogni 6 mesi fino a progressione di malattia.

Sarà quindi valutata una correlazione tra caratteristiche degli esami strumentali di *imaging* eseguiti (al *baseline* e ai successivi *timepoint*) e l'*outcome* dei pazienti. Sarà inoltre studiata una correlazione



## DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

tra la risposta ematologica, la risposta metabolica in PET/TC, la risposta radiologica in WB-MRI, la risposta molecolare midollare in NGS e l'*outcome* dei pazienti.

### Attività di ricerca:

L'attività di ricerca per questo progetto si baserà su:

- Realizzazione di un *database* per la raccolta dei dati clinici, laboratoristici e strumentali dei pazienti;
- Identificazione di pazienti affetti da RRMM già trattati, attualmente in corso di trattamento o candidati a ricevere terapie cellulari CAR-T o anticorpi bispecifici nel contesto di *trial* clinici-sperimentali disponibili presso l'Istituto di Ematologia "L. e A. Seràgnoli", per richiesta compassionevole o secondo indicazioni cliniche registrate; tali pazienti eseguiranno PET/TC e WB-MRI al *baseline* e quindi nel successivo monitoraggio secondo i *timepoint* sopra-definiti, in associazione a valutazione periodica della MRD midollare tramite NGS (nei pazienti che raggiungano risposte laboratoristiche di elevata qualità);
- *Follow-up* dei pazienti e determinazione delle risposte ottenute e degli indicatori di *outcome* (*progression-free survival, overall survival* eccetera);
- Raccolta ed analisi dei dati, con gli obiettivi di ricerca sopra-descritti.

### Title:

**Prognostic role of functional imaging techniques in patients affected by relapsed / refractory Multiple Myeloma receiving bispecific antibodies and CAR T-cell therapies.**

### Research project:

Bone disease affects about 80-90% of patients affected by newly diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) and almost the totality of patients during its natural history to relapsed / refractory MM (RRMM). Bone disease in MM is radiologically defined as the presence of  $\geq 1$  lytic lesion  $\geq 5$  mm. The International Myeloma Working Group (IMWG) guidelines recommend whole-body CT or 18F-FDG PET/CT for bone disease evaluation; if CT studies are negative and no other myeloma defining event is present, the use of magnetic resonance studies (particularly of whole-body diffusion-weighted MRI) is recommended to detect focal lesions (presence of at least two focal lesions  $\geq 5$  mm



## DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

represents another criterion for treatment initiation). In fact, WB-MRI has been related to higher sensitivity in detecting focal lesions and paraskelatal disease (PSD) than PET/CT.

PET/CT actually represents the gold standard imaging technique in evaluating MM bone disease, as it can detect osteolytic bone lesions, metabolically active focal lesions, bone marrow diffuse disease, PSD and EMD. IMWG guidelines recommend its use also in response assessment, allowing a more sophisticated prognostic definition through the integration of metabolic response, hematologic response and assessment of bone marrow minimal residual disease (MRD) – to be evaluated by next-generation sequencing (NGS) or next-generation flow (NGF). Use of IMPeTUs criteria (based on 5-points Deauville scale, DS) has been proposed, upon its validation in NDMM, particularly in patients receiving autologous stem cell transplant (achievement of a complete metabolic response, defined as  $DS < 4$ , has been significantly related to improvement in patients' outcome); standardization of these criteria, however, requires validation in different settings. Moreover, MY-RADS (Myeloma Response Assessment and Diagnosis System) guidelines have recently proposed use of WB-MRI in response assessment, but adequate validation is lacking in this setting.

The therapeutic scenario in MM is actually dominated by modern “active” immunotherapies (bispecific antibodies, CAR-T cell therapies), which have revolutionized approach to heavily pretreated MM and have been approved in this setting, and are currently being studied in previous lines of treatment. High and deep response rates and revolutionary survival achieved using these therapies represent a motivation for exploring MRD in this setting, both in bone marrow and by imaging techniques (also considering the higher rate of PSD and EMD in heavily pretreated RRMM patients).

The aim of this research project is defining prognostic role of the aforementioned modern imaging techniques (18F-FDG PET/CT and WB-MRI) in RRMM patients treated with bispecific antibodies and CAR T-cell therapies. Patients receiving such therapies in clinical trials available at “L. e A. Seràgnoli” Institute of Haematology or in compassionate use programs or following approved therapeutic indications will be enrolled. Patients will undergo the two imaging techniques at baseline (after bridging therapy for patients receiving CAR T-cells), after 3 months, after 6 months and then every 6 months, until negativization. Response assessment will be evaluated using standardized criteria (IMPeTUs for PET/CT and MY-RADS for WB-MRI), in order to validate their use in this setting. Moreover, once patients achieve at least a very good partial response, they will undergo bone marrow MRD evaluation by NGS (which will be repeated every 6 months until disease progression).



## DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

The study will investigate the presence of a correlation between characteristics of the two imaging tests (at baseline and sequent timepoints) and patients' outcome, and between hematologic response, metabolic response by PET/CT, radiologic response by WB-MRI, MRD and patients' outcome.

### Research activities:

The activities for this project will focus on:

- Realizing a database for collection of clinical, laboratory and imaging data;
- Identification of RRMM patients who have already received, are actually receiving or are candidate to receive CAR T-cell therapies or bispecific antibodies in clinical trials available at "L. e A. Seràgnoli" Institute of Haematology or in compassionate use programs or following approved therapeutic indications; these patients will undergo PET/CT and WB-MRI at baseline and at subsequent timepoints, as previously described, and periodic NGS MRD evaluation after achievement of at least a very good partial response;
- Follow-up of patients and study of responses achieved and outcomes (progression-free survival, overall survival etc.);
- Collection and analysis of data, with previously described aims.

## Titolo:

# **Ruolo prognostico dell'imaging funzionale (PET/TC nei pazienti affetti da Mieloma Multiplo ricaduto/refrattario sottoposti a terapie con anticorpi monoclonali bispecifici e cellule CAR-T**

## Progetto di ricerca:

La malattia scheletrica interessa circa l'80-90% dei pazienti affetti da Mieloma Multiplo di nuova diagnosi (NDMM) e la quasi totalità dei pazienti nel corso della sua storia naturale fino al MM ricaduto/refrattario (RRMM). Radiologicamente, la malattia scheletrica è definita dalla presenza di almeno una lesione osteolitica  $\geq 5$  mm. Le linee guida proposte dall'*International Myeloma Working Group* (IMWG) raccomandano l'impiego della TC *whole-body* oppure della PET/TC con 18F-FDG per lo studio della malattia scheletrica nei pazienti affetti da Mieloma Multiplo; in caso di negatività di queste ed in assenza di altri *myeloma defining events*, è raccomandato l'impiego di studi di risonanza magnetica, ed in particolare la RM *whole-body* comprensiva di sequenze *diffusion-weighted* (WB-MRI) per identificare la presenza di lesioni focali (almeno due lesioni  $\geq 5$  mm rappresentano infatti un altro possibile criterio di trattamento). Questa metodica è infatti stata correlata ad una maggiore sensibilità nell'identificazione di lesioni focali e di malattia parascheletrica (PSD).

La PET/TC rappresenta ad oggi l'indagine strumentale *gold standard* nello studio della patologia scheletrica, in relazione alla possibilità di identificare lesioni osteolitiche tramite le immagini TC contestualmente acquisite, lesioni ossee focali metabolicamente attive, coinvolgimento midollare diffuso, eventuale malattia parascheletrica (PSD) ed extramidollare (EMD). Le linee guida proposte dall'IMWG, inoltre ne raccomandano l'utilizzo per la definizione della risposta metabolica alla terapia, consentendo una più raffinata definizione prognostica tramite una integrazione con la risposta laboratoristica convenzionale e con la *minimal residual disease* (MRD) midollare, valutata tramite metodiche di *next-generation sequencing* (NGS) o *next-generation flow* (NGF). Relativamente ai criteri di risposta metabolica da impiegare, è stato proposto l'impiego dei criteri IMPeTUs (basati sull'utilizzo della scala di Deauville, DS, a 5 punti), validati in particolar modo nella malattia di nuova diagnosi e specialmente nei pazienti che ricevono terapia comprensiva di trapianto autologo di cellule staminali (l'ottenimento di una risposta completa metabolica, definita come  $DS < 4$ , è stato infatti correlato a miglioramento significativo dell'*outcome* dei pazienti); la standardizzazione di tali criteri di risposta richiede tuttavia una validazione anche in altri *setting*. Inoltre, le linee guida MY-RADS (*Myeloma Response Assessment and Diagnosis System*) hanno recentemente proposto un impiego

della WB-MRI anche nella definizione della risposta alla terapia, nonostante pure in questo ambito manchi adeguata validazione.

Lo scenario terapeutico del MM è oggi dominato dalle più moderne immunoterapie “attive” (anticorpi monoclonali bispecifici, terapie cellulari CAR-T), che hanno sensibilmente rivoluzionato l’approccio alla malattia severamente pretrattata fino all’approvazione registrativa in questo *setting* e sono attualmente in corso di valutazione in linee di terapia sempre più precoci. Gli elevati *rate* di risposta ematologica e gli *outcome* rivoluzionari mostrati da tali terapie rendono ragione della necessità di valutare in questo *setting* anche la risposta MRD, sia in ambito midollare che mediante gli esami di *imaging* sopracitati (alla luce tra l’altro del maggior tasso di ricadute con PSD ed EMD nella malattia avanzata).

L’obiettivo di questo progetto di ricerca è pertanto rappresentato dalla definizione del ruolo prognostico delle metodiche di *imaging* sopradescritte (PET/TC con 18F-FDG e WB-MRI) in pazienti affetti da RRMM sottoposti a terapia con anticorpi bispecifici o cellule CAR-T. Saranno arruolati pazienti candidati a ricevere tali terapie nel contesto di *trial* clinici-sperimentali disponibili presso l’Istituto di Ematologia “L. e A. Seràgnoli”, oppure per utilizzo compassionevole o secondo indicazioni cliniche registrate al momento di esecuzione del trattamento). I pazienti eseguiranno le due metodiche di *imaging* al *baseline* (per i pazienti candidati a ricevere terapia con cellule CAR-T, dopo eventuale terapia ponte), quindi dopo 3 mesi, dopo 6 mesi e successivamente ogni 6 mesi (fino a negativizzazione). La risposta alla terapia sarà valutata mediante l’utilizzo dei criteri standardizzati IMPeTUs per la PET/TC ed i criteri MY-RADS per la WB-MRI, con lo scopo di validarne l’impiego anche in questo *setting*. Contestualmente, una volta raggiunta una risposta laboratoristica di elevata qualità (*very good partial response* o risposta completa), i pazienti eseguiranno inoltre rivalutazione midollare con studio della MRD mediante NGS, che sarà quindi ripetuta ogni 6 mesi fino a progressione di malattia.

Sarà quindi valutata una correlazione tra caratteristiche degli esami strumentali di *imaging* eseguiti (al *baseline* e ai successivi *timepoint*) e l’*outcome* dei pazienti. Sarà inoltre studiata una correlazione tra la risposta ematologica, la risposta metabolica in PET/TC, la risposta radiologica in WB-MRI, la risposta molecolare midollare in NGS e l’*outcome* dei pazienti.

#### Attività di ricerca:

L’attività di ricerca per questo progetto si baserà su:

- Realizzazione di un *database* per la raccolta dei dati clinici, laboratoristici e strumentali dei pazienti;

- Identificazione di pazienti affetti da RRMM già trattati, attualmente in corso di trattamento o candidati a ricevere terapie cellulari CAR-T o anticorpi bispecifici nel contesto di *trial* clinico-sperimentali disponibili presso l'Istituto di Ematologia "L. e A. Seràgnoli", per richiesta compassionevole o secondo indicazioni cliniche registrate; tali pazienti eseguiranno PET/TC e WB-MRI al *baseline* e quindi nel successivo monitoraggio secondo i *timepoint* sopra-definiti, in associazione a valutazione periodica della MRD midollare tramite NGS (nei pazienti che raggiungano risposte laboratoristiche di elevata qualità);
- *Follow-up* dei pazienti e determinazione delle risposte ottenute e degli indicatori di *outcome* (*progression-free survival, overall survival* eccetera);
- Raccolta ed analisi dei dati, con gli obiettivi di ricerca sopra-descritti.

Title:

**Prognostic role of functional imaging techniques in patients affected by relapsed / refractory Multiple Myeloma receiving bispecific antibodies and CAR T-cell therapies.**

Research project:

Bone disease affects about 80-90% of patients affected by newly diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) and almost the totality of patients during its natural history to relapsed / refractory MM (RRMM). Bone disease in MM is radiologically defined as the presence of  $\geq 1$  lytic lesion  $\geq 5$  mm. The International Myeloma Working Group (IMWG) guidelines recommend whole-body CT or 18F-FDG PET/CT for bone disease evaluation; if CT studies are negative and no other myeloma defining event is present, the use of magnetic resonance studies (particularly of whole-body diffusion-weighted MRI) is recommended to detect focal lesions (presence of at least two focal lesions  $\geq 5$  mm represents another criterion for treatment initiation). In fact, WB-MRI has been related to higher sensitivity in detecting focal lesions and paraspinal disease (PSD) than PET/CT.

PET/CT actually represents the gold standard imaging technique in evaluating MM bone disease, as it can detect osteolytic bone lesions, metabolically active focal lesions, bone marrow diffuse disease, PSD and EMD. IMWG guidelines recommend its use also in response assessment, allowing a more sophisticated prognostic definition through the integration of metabolic response, hematologic response and assessment of bone marrow minimal residual disease (MRD) – to be evaluated by next-generation sequencing (NGS) or next-generation flow (NGF). Use of IMPeTUs criteria (based on 5-points Deauville scale, DS) has been proposed, upon its validation in NDMM, particularly in patients

receiving autologous stem cell transplant (achievement of a complete metabolic response, defined as  $DS < 4$ , has been significantly related to improvement in patients' outcome); standardization of these criteria, however, requires validation in different settings. Moreover, MY-RADS (Myeloma Response Assessment and Diagnosis System) guidelines have recently proposed use of WB-MRI in response assessment, but adequate validation is lacking in this setting.

The therapeutic scenario in MM is actually dominated by modern "active" immunotherapies (bispecific antibodies, CAR-T cell therapies), which have revolutionized approach to heavily pretreated MM and have been approved in this setting, and are currently being studied in previous lines of treatment. High and deep response rates and revolutionary survival achieved using these therapies represent a motivation for exploring MRD in this setting, both in bone marrow and by imaging techniques (also considering the higher rate of PSD and EMD in heavily pretreated RRMM patients).

The aim of this research project is defining prognostic role of the aforementioned modern imaging techniques ( $^{18}F$ -FDG PET/CT and WB-MRI) in RRMM patients treated with bispecific antibodies and CAR T-cell therapies. Patients receiving such therapies in clinical trials available at "L. e A. Seràgnoli" Institute of Haematology or in compassionate use programs or following approved therapeutic indications will be enrolled. Patients will undergo the two imaging techniques at baseline (after bridging therapy for patients receiving CAR T-cells), after 3 months, after 6 months and then every 6 months, until negativization. Response assessment will be evaluated using standardized criteria (IMPETUs for PET/CT and MY-RADS for WB-MRI), in order to validate their use in this setting. Moreover, once patients achieve at least a very good partial response, they will undergo bone marrow MRD evaluation by NGS (which will be repeated every 6 months until disease progression).

The study will investigate the presence of a correlation between characteristics of the two imaging tests (at baseline and sequent timepoints) and patients' outcome, and between hematologic response, metabolic response by PET/CT, radiologic response by WB-MRI, MRD and patients' outcome.

#### Research activities:

The activities for this project will focus on:

- Realizing a database for collection of clinical, laboratory and imaging data;
- Identification of RRMM patients who have already received, are actually receiving or are candidate to receive CAR T-cell therapies or bispecific antibodies in clinical trials available at "L. e A. Seràgnoli" Institute of Haematology or in compassionate use programs or following approved therapeutic indications; these patients will undergo PET/CT and WB-

MRI at baseline and at subsequent timepoints, as previously described, and periodic NGS MRD evaluation after achievement of at least a very good partial response;

- Follow-up of patients and study of responses achieved and outcomes (progression-free survival, overall survival etc.);
- Collection and analysis of data, with previously described aims.