

PROTOCOLLI SPERIMENTALI	Melflufen+ Desametasone Fase 2 (EV)	Pomalidomide+ Velcade + Desametasone VS Velcade + Desametasone Fase 3 Randomizzato (OS e SC)
TIPOLOGIA	Pro-drug del Melphalan Paziente recidivato e recidivato/refrattario	Immunomodulatore in associazione con inibitore del proteasoma
NUMERO LINEE PRECEDENTI	Almeno 2 linee precedenti	Almeno 1 ma non più di 3 linee precedenti
TERAPIE PRECEDENTI	No restrizioni linee precedenti	deve aver ricevuto almeno <b>2 cicli consecutivi</b> di LEN
CRITERI DI INCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia misurabile (Serum M-prot &gt; 500 mg/dl , Urine M-prot &gt; 200 mg/24h)</li> <li>• Neutri &gt; 1000</li> <li>• HB&gt;8</li> <li>• PLTS ≥ 75000 ( 50000 se infiltrato midollare &gt;50%)</li> <li>• BCC ≥ 45 ml/min</li> <li>• ECG con QTc ≤ 470 msec</li> <li>• Bilirubina tot &lt; 1.5 x ULN</li> <li>• AST/ALT &lt;3 X ULN</li> <li>• Obbligo posizionamento CVC prima dell'inizio della terapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia misurabile (Serum M-prot &gt; 500 mg/dl , Urine M-prot &gt; 200 mg/24h)</li> <li>• Neutri &gt;1000</li> <li>• PLTS &gt;75000 (50000 se infiltrato &gt; 50%)</li> <li>• HB &gt;8 g/dl</li> <li>• Ca Corretto &gt; 13,5 mg/dl</li> <li>• BCC &gt;30 ml/min</li> <li>• Bilirubina tot &lt; 1.5 x ULN</li> <li>• AST/ALT &lt;3 X ULN</li> </ul>
CRITERI ESCLUSIONE	<p>No HIV  No HBV,HCV attiva o cronica  No CA ultimi 3 anni (tranne eccezioni)  No amiloidosi o leucemia plasmacellulare  No trapianto ultime 12 settimane  No terapie citotossiche ultime 3 settimane  No nuove terapie e cortisone ultime 2 settimane  No radioterapia ultime 2 settimane</p>	<p>-No neuropatia G3-2 con dolore negli ultimi 14 giorni prima della randomizzazione  - no PD durante o entro 60 giorni da ultimo Bortezomib (schema 1,3 mg/m2 twice weekly)  - no precedente trattamento con Poma  - No HIV No HBV,HCV attiva o cronica  - No CA ultimi 5 anni (tranne k skin basale e squamoso, cervice, seno e prostata)  - no mieloma iposecemente  - no ipersensibilità o storia di reazioni anafilattiche a tal, len, bort, boro, mannotolo e dex  - no problematiche cardiologiche (angina stabile/instabile, IMA ultimi 12mesi, ECG alterato)  - no plasmaferesi, IC, RT e altre terapie x mieloma nelle ultime 2 settimane dall'inizio della terapia  - wash out di almeno 28 giorni da altri trattamenti con farmaci sperimentali, 14 giorni per altri farmaci antimieloma  - no soggetti che richiedono trattamenti cronici con cortisone e immunosoppressori</p>
ESAMI STRUMENTALI SCREENING	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG</li> <li>• Esami siero e urine</li> <li>• Rx scheletro + torace</li> <li>• AM</li> <li>• posizionamento CVC</li> </ul> Dalla firma del CI inizio della terapia <b>entro 21 giorni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG</li> <li>• Esami siero e urine</li> <li>• Rx scheletro</li> <li>• AM</li> </ul> Dalla firma del CI inizio della terapia <b>entro 21 giorni</b>
FREQUENZA DELLE VISITE	Durata del trattamento→ 8 cicli della durata di 28 giorni ciascuno  controlli settimanali a +8 e +15 + 22 Melflufen ev 40mg giorno 1 Desametasone os 40mg 1- 8- 15 -22	Cicli di 21 giorni no tetto massimo di cicli Braccio A e B: poma 1-14 (solo braccio A) Velcade 1-4-8-11 (primi 8 cicli ) Dex 1-2-4-5-8-9-11-21 dal ciclo 9 in poi : poma 1-14 (solo braccio A) Velcade 1--8 (primi 8 cicli ) Dex 1-2-8-9

PROTOCOLLI SPERIMENTALI	DURVALUMAB in monoterapia Vs DURVALUMAB + POMA Vs DURVALUMAB+ POMA +DEX Fase 1B (coorti)	PEMBROLIZUMAB + POMALIDOMIDE+ DEX Vs POMALIDOMIDE +DEX Fase 3
TIPOLOGIA	Anticorpo anti PD-L1	Anticorpo anti PD-1 200mg in 30 min
NUMERO LINEE PRECEDENTI	Almeno 2 linee precedenti	Almeno 2 linee precedenti
TERAPIE PRECEDENTI	Precedente lenalidomide (almeno 2 cicli) Precedente inibitore del proteasome (almeno 2 cicli) PD durante o entro 60 gg dall'ultima linea di terapia Può aver fatto POMA ma deve aver ottenuto almeno una SD	Precedente lenalidomide o talidomide con Pd durante o fino max 6 mesi post Precedente inibitore del proteasome (bort o carf) Pd durante o fino max 6 mesi post PD durante o entro 60 gg dall'ultima linea di terapia No pomalidomide precedente No anticorpi precedenti ( anti PD1, PD-L1, PD-L2, CD-137)
CRITERI DI INCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia misurabile (Serum M-prot &gt; 500 mg/dl , Urine M-prot &gt; 200 mg/24h)</li> <li>• Neutri &gt; 1000</li> <li>• HB&gt;8</li> <li>• PLTS ≥ 75000</li> <li>• BCC ≥ 45 ml/min</li> <li>• Bilirubina tot &lt; 1.5 x ULN</li> <li>• AST/ALT &lt;3 X ULN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia misurabile (Serum M-prot &gt; 500 mg/dl , Urine M-prot &gt; 200 mg/24h, alterato rattorto SFLC)</li> <li>• Neutri &gt; 1000</li> <li>• HB&gt;8</li> <li>• PLTS ≥ 75000</li> <li>• BCC ≥ 30 ml/min</li> <li>• Bilirubina tot &lt; 1.5 x ULN; AST/ALT &lt;3 X ULN</li> <li>• PT e PTT ≤ 1.5 x ULN</li> </ul>
CRITERI ESCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No oligosecernente</li> <li>• No precedente esposizione ad anticorpo</li> <li>• No trapiando allogenico o di organi</li> <li>• No rash &gt; = G3 a tal, lena, poma, dex</li> <li>• No HIV</li> <li>• No HBV attiva o cronica</li> <li>• No HCV HAV attive</li> <li>• <b>No Fumatori attivi</b></li> <li>• No CA ultimi 5 anni (tranne eccezioni)</li> <li>• No terapie citotossiche ultime 2 settimane</li> <li>• No radioterapia ultime 2 settimane</li> <li>• No neuropatia periferica &gt;= g2</li> <li>• No problematiche cardiologiche (angina stabile/instabile, IMA ultimi 12mesi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No mieloma non secernente / oligosecernente, Leucemia plasmacellulare.</li> <li>• No Amiloidosi, POEMS</li> <li>• No anticorpo monoclonale 4 sett pre</li> <li>• No trapianto allogenico 5 anni precedenti</li> <li>• No trapianto autologo 12 settimane pre; plasmateresi 4 sett pre</li> <li>• No secondo tumore in trattamento</li> <li>• No infezioni sistemiche attive ne polmonite</li> <li>• No HIV</li> <li>• No HBV – HCV attiva</li> <li>• No vaccino ultimi 30 gg</li> </ul>
ESAMI STRUMENTALI SCREENING	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG</li> <li>• Esami siero e urine</li> <li>• Rx scheletro (60 gg dal random)</li> <li>• AM + BOM</li> </ul> Dalla firma del CI inizio della terapia <b>entro 28 giorni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG</li> <li>• Esami siero e urine</li> <li>• Rx scheletro</li> <li>• AM / BOM</li> </ul> Dalla firma del CI inizio della terapia <b>entro 28 giorni</b>
FREQUENZA DELLE VISITE	Cicli di 28 gg Durvalumab al giorno 1 Poma 1-21 Dex settimanale <b>IMPORTANTE: tanti PK e AM+BOM (screening, PR, C2D15, CR, PD)</b>	Cicli di 28 gg Pembrolizumab ogni 21 gg Poma 1-21 Dex settimanale

**RECIDIVA**

PROTOCOLLI SPERIMENTALI	CARFILZOMIB (ARROW)	
TIPOLOGIA	Inibitore del proteasoma	
NUMERO LINEE PRECEDENTI	Almeno 2 massimo 3 linee precedenti	
TERAPIE PRECEDENTI	Precedente agente immunomodulante Precedente inibitore del proteasoma almeno 1 PR a 1 linea di terapia precedente	
CRITERI DI INCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• malattia misurabile (Serum M-prot &gt; 500 mg/dl , Urine M-prot &gt; 200 mg/24h; SFLC &gt; 400md/l e K/L ratio sierico anomalo</li> <li>• HB&gt;8</li> <li>• PLTS ≥ 50000 (&gt;30000 se infiltrato midollare &gt;50%; no trasfusioni 1 sett prima dello screening)</li> <li>• BCC ≥ 30 ml/min</li> <li>• Bilirubina tot &lt; 1.5 x ULN</li> <li>• AST/ALT &lt;3 X ULN</li> <li>• FEV &gt;40%</li> </ul>	
CRITERI ESCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No sottotipo IgM</li> <li>• No POEMS</li> <li>• No Leucemia Plasmacellulare</li> <li>• No sindrome mielodisplastica</li> <li>• No CA ultimi 5 anni (tranne eccezioni)</li> <li>• No amiloidosi in corso o nell'anamnesi</li> <li>• No se risposta a CT citotossica nei 28 giorni prima del random</li> <li>• No immunoterapia nei 21 giorni prima del random</li> <li>• No terapie con glucocorticoidi ultimi 14 giorni (max 160 mg dexa e 1000mf prednisone)</li> <li>• No RT (focale ultimi 7 gioni; estesa ultimi 21 giorni)</li> <li>• No trattato con Carfilzomib od Oprozomib</li> <li>• No allergia a Captisol</li> <li>• No Insufficienza Cardia congestizia (III, IV), ischemia sintomatica, anomalità di conduzione cnon controllate, pneumopatie infiltrative acute, pericardite e IMA ultimi 6 mesi</li> <li>• infezine attiva con uso di antibiotici ultime 2 settimane prima del random</li> <li>• effusioni pleuriche / asciti che richiedono toracentesi/paracentesi ultime 2 settimane prima del random</li> <li>• ipertensione o diabete non controllati</li> <li>• Neuropatia G3 ultime 14 giorni</li> <li>• cirrosi epatica</li> <li>• no HIV, No HBV attiva o cronicaNo HCV HAV attive</li> <li>• partecipazione altro studio ultimi 28 giorni</li> <li>• IC ultimi 28 giorni</li> </ul>	
ESAMI STRUMENTALI DI SCREENING	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG (tra 0 e 1</li> <li>• Esami siero e urine</li> <li>• Rx scheletro (enttro 30 giorni dal random )</li> <li>• Ecocardio</li> </ul> <p>Dalla firma del CI inizio della terapia <b>entro 21 giorni</b></p>	
FREQUENZA DELLE VISITE	<p>Cicli di 28 giorni</p> <p>BRACCIO A → once weekly 1 ciclo CARF 20mg/m2 D1, 70mg/m2 D 8- 15 ; dal 2 ciclo CARFF 70mg/m2 D1-8/15 . Dex 40 mg D1-8-15-22</p> <p>BRACCIO B--&gt; twice weekly 1 ciclo CARF 20mg/m2 D1,-8 27 mg/m2 D 8- 9- 15-16 dal C2 sempre 27mg/m2. DEX 40mg D1-8-15-22</p> <p>Dal ciclo 9 non più dex il giorno 22</p>	

## DIAGNOSI

PROTOCOLLI SPERIMENTALI	<b>DARATUMUMAB in monoterapia</b>  <b>FASE 2 (EV)</b>  <b>Pazienti con diagnosi di Mieloma Smoldering</b>	<b>DARATUMUMAB +VMP</b> <b>VS</b> <b>VMP</b>  <b>FASE 3 RANDOMIZZATO</b>
TIPOLOGIA	Anticorpo monoclonale anti CD38 →16mg/kg	Anticorpo monoclonale anti CD38 →16mg/kg
NUMERO LINEE PRECEDENTI	Mieloma smoldering no terapie precedenti	Paziente alla diagnosi non eleggibile al trapianto
TERAPIE PRECEDENTI	No terapie precedenti	No trattamenti precedenti
CRITERI DI INCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosi di SMM &lt;5anni               <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Bone Marrow &gt; 10% ma &lt; 60%</li> <li>❖ Più almeno 1 dei seguenti parametri                   <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Serum M-protein &gt;3 g/dl</li> <li>➢ Urine M-protein &gt;500 mg/24h</li> <li>➢ Abnormal FLC ratio (&lt;0.126 o &gt;8) con Serum M-protein &lt;3 g/dl ma &gt;1 g/dl</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Valori ematici:               <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Neutri &gt;1000</li> <li>❖ PLTS &gt; 75000</li> <li>❖ AST/ALT &lt; 2.5 x ULN</li> <li>❖ Bilirubina tot &lt; 1.5 x ULN</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia misurabile (Serum M-prot &gt; 1 g/dl (O &gt; 05 g/dl per IgA, Urine M-prot &gt; 200 mg/24h; FLC assay &gt;10 mg/dl)</li> <li>• VALORI EMATICI</li> <li>• HB &gt;7.5 g/dl</li> <li>• Neutri &gt;1000</li> <li>• PLTS &gt;75000 (50000 se infiltrato &gt; 50%)</li> <li>• Ca corretto &lt; 14mg/dl (&lt;3.5 mmol/L)</li> <li>• BCC &gt;40 ml/min</li> <li>• Bilirubina tot &lt; 1.5 x ULN</li> <li>• AST/ALT &lt;2.5 X ULN</li> <li>• ECOG&lt;2</li> </ul>
CRITERI ESCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MM Attivo con:               <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Lesioni ossee ad RX/ TC/PET</li> <li>❖ Più di 1 lesione focale alla RMN</li> <li>❖ Ipercalcemia &gt;2.75 mmol/L (&gt;11 mg/dL)</li> <li>❖ Insuff renale come BCC &lt;40 ml/min o Creatinina sierica &gt; 2mg/dL (177 umol/L)</li> <li>❖ Hb &lt;10 g/dL</li> </ul> </li> <li>• Amiloidosi</li> <li>• CA ultimi 3 anni (tranne k skin basale e squamoso, cervice, seno e prostata)</li> <li>• Storia di ASMA moderata/severa nei 2 anni precedenti</li> <li>• HIV sieropositività attiva</li> <li>• HBV antigeni positivi</li> <li>• Storia di HCV</li> <li>• Problematiche cardiologiche ultimi 6 mesi (angina stabile/instabile, IMA ultimi, ECG alterato) Familiari morti prima dei 40aa per problemi cardiaci</li> <li>• QTC &gt;470 msec</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiloidosi</li> <li>• Leucemia plasmacellulare</li> <li>• Neuropatia periferica G2</li> <li>• Altro tumore 3 anni precedenti</li> <li>• BPCO con FEV1&lt;50</li> <li>• Asma severa o moderata negli ultimi 2 anni</li> <li>• HIV, ABV attiva, Storia di HCV</li> <li>• Infarto nell'ultimo anno</li> <li>• Anormalità all'ECG e QTC &gt; 470msec</li> </ul>

<b>ESAMI STRUMENTALI SCREENING</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG seriali</li> <li>• Esami siero e urine</li> <li>• Rx scheletro + torace</li> <li>• ecocardio</li> <li>• AM</li> <li>• Prove spirometriche per pazienti con asma lieve o storia di asma</li> </ul> <p>Dalla firma del CI inizio della terapia <b>entro 28 giorni</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG</li> <li>• Esami siero e urine</li> <li>• Rx scheletro + torace</li> <li>• AM +BOM</li> <li>• Prove spirometriche per pazienti con asma lieve o storia di asma e BPCO</li> </ul> <p>Dalla firma del CI inizio della terapia <b>entro 21 giorni</b></p>
<b>FREQUENZA DELLE VISITE</b>	<p><b>CICLI DI 8 SETTIMANE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Braccio A: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ciclo1 Settimanale</li> <li>➤ Ciclo 2e3 ogni 2 settimane</li> <li>➤ Ciclo 4 al 7 ogni 4 settimane</li> <li>➤ Ciclo 8 al 20 ogni 8 settimane</li> </ul> </li> <li>• Braccio B: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ciclo1 Settimanale</li> <li>➤ Ciclo 2 al 20 ogni 8 settimane</li> </ul> </li> <li>• Braccio C: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ciclo1 Settimanale poi STOP</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>CICLO di 42 giorni</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Braccio A: dara+VMP <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ciclo1 velcade bisettimanale; Dara settimanale</li> <li>➤ Ciclo 2 al cico 9 velcade settimanale; Dara ogni 3 sett</li> <li>➤ C10 a PD stop velcade solo Dara mensile</li> </ul> </li> <li>• Braccio B: VMP <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ciclo1 velcade bisettimanale;</li> <li>➤ Ciclo 2 al cico 9 velcade settimanale poi STOP</li> </ul> </li> </ul> <p>MELPHALAN e Prednisone orale 1 primi 4 giorni di ogni ciclo</p>

## DIAGNOSI

PROTOCOLLI SPERIMENTALI	<b>PEMBROLIZUMAB + LENALIDOMIDE + DEX Vs LENALIDOMIDE +DEX Fase 3</b>	<b>SAR (TCD13983)- BORTEZOMIB- CICLOFOSFAMIDE- DESAMETASONE Fase 1B (EV+ SC+ OS)</b>
TIPOLOGIA	Anticorpo anti PD-1 200mg in 30 min	Anticorpo monoclonale →disponibilità coorti (attualmente coorte 10mg/kg)
NUMERO LINEE PRECEDENTI	Paziente alla diagnosi non eleggibile al trapianto	Paziente alla diagnosi non eleggibile al trapianto
TERAPIE PRECEDENTI	No trattamenti precedenti	No trattamenti precedenti
CRITERI DI INCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia misurabile (Serum M-prot &gt; 0.5 g/dl , Urine M-prot &gt; 200 mg/24h; FLC assay &gt;10 mg/dl)</li> <li>• Neutri &gt;1000</li> <li>• PLTS &gt;75000</li> <li>• HB &gt;8 g/dl</li> <li>• BCC &gt;30 ml/min</li> <li>• PT e PTT &lt;= 1.5 x ULN</li> <li>• Bilirubina tot &lt; 1.5 x ULN, AST/ALT &lt;2.5 X ULN</li> <li>• ECOG 0-1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia misurabile (Serum M-prot &gt; 1 g/dl , Urine M-prot &gt; 200 mg/24h; FLC assay &gt;10 mg/dl)</li> <li>• Neutri &gt;1000</li> <li>• PLTS &gt;75000 (50000 se infiltrato &gt; 50%)</li> <li>• HB &gt;8 g/dl</li> <li>• Ca corretto nei limiti (consentiti trattamenti per ipercalcemia)</li> <li>• BCC &gt;30 ml/min</li> <li>• Bilirubina tot &lt; 1.5 x ULN, AST/ALT &lt;3 X ULN</li> <li>• ECOG&gt;2</li> </ul>
CRITERI ESCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No mieloma non secernente / oligosecernente, Leucemia plasmacellulare.</li> <li>• No Amiloidosi, POEMS</li> <li>• No secondo tumore in trattamento</li> <li>• No infezioni sistemiche attive ne polmonite</li> <li>• No HIV, HBV, HCV attiva</li> <li>• No vaccino ultimi 30 gg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No HIV</li> <li>- No HBV,HCV attiva o cronica</li> <li>- NO IC ultimi 14 giorni prima della prima somministrazione</li> <li>- No CA ultimi 3 anni (tranne k skin basale e squamoso, cervice, seno e prostata)</li> <li>- no dex ultimi 7 giorni da inizio terapia</li> <li>- no problematiche cardiologiche ultimi 6 mesi (angina stabile/instabile, IMA ultimi 12mesi, ECG alterato)</li> </ul>
ESAMI STRUMENTALI SCREENING	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG</li> <li>• Esami siero e urine</li> <li>• Rx scheletro</li> <li>• AM / BOM</li> </ul> Dalla firma del CI inizio della terapia <b>entro 28 giorni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG</li> <li>• Esami siero e urine</li> <li>• Rx scheletro + torace</li> <li>• ecocardio</li> <li>• AM</li> </ul> Dalla firma del CI inizio della terapia <b>entro 21 giorni</b> Esami di screening, poi ripetere esami e/u 6 giorni prima inizio trattamento
FREQUENZA DELLE VISITE	Cicli di 28 gg Pembrolizumab ogni 21 gg Poma 1-21 Dex settimanale	2 fasi di trattamento <b>INDUZIONE:</b> <span style="float: right;">MANTENIMENTO dal ciclo 13 (29 giorni ) con SAR + dex</span> al giorno 1 ciclo 1 (42 giorni) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- SAR 1-8-15-22-29</li> <li>- BOrt 1-4-8-11-22-25-29-32</li> <li>- CY 1-8-11-22-29</li> <li>- DEX 1-4-8-11-22-25-29-32</li> </ul> ciclo 2-12 (28 giorni) <ul style="list-style-type: none"> <li>- SAR 1-15</li> <li>- BOrt 1-8-15- 22</li> <li>- CY 1-8-15</li> <li>- DEX in base età (anziano: 1-8-15-22 ; giovane 1-2-8-9-15-16-22-23)</li> </ul>

## DIAGNOSI

PROTOCOLLI SPERIMENTALI	IXAZOMIB /PLACEBO DIAGNOSI	
TIPOLOGIA	Inibitore del proteassoma	
NUMERO LINEE PRECEDENTI	dopo 1° linea di terapia in pazienti con mieloma multiplo di <u>nuova diagnosi non trattati con ASTC</u>	
TERAPIE PRECEDENTI	Standard of care per 6- 12 mesi---> almeno 1 PR <b>Soggetti devono essere randomizzati entro i 60 giorni dopo aver assunto ultima dose della terapia iniziale</b>	
CRITERI DI INCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aver ricevuto 1 linea di terapia (no trapianto!) per 6-12 mesi (+/-2weeks) e aver raggiunto minimo una CR</li> <li>• ECOG tra 0 e 2</li> <li>• Neutri ≥1000 (senza GCSF)</li> <li>• PLTS ≥ 75000 (no trasfusioni nei 3 giorni prima della randomizzazione)</li> <li>• BCC ≥ 30ml/min</li> </ul>	
CRITERI ESCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MM recidivo e refrattario</li> <li>• Trapianto</li> <li>• Radioterapia e IC 14 giorni prima la randomizzazione</li> <li>• Altro Ca ultimi 5 aa</li> <li>• Antibiotici e infezioni ultimi 14 giorni prima della randomizzazione</li> <li>• disturbi cardiovascolari incontrollati</li> <li>• trattamento sistemico con farmaci incompatibili con Ixazomib (vedi elenco)</li> <li>• HCV e HBV attivi, HIV</li> <li>• trattato con altri farmaci in studio negli ultimi 30 giorni</li> </ul>	
ESAMI STRUMENTALI SCREENING	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CI <b>PRIMA</b> degli esami screening (allo studio e farmacogenetica)</li> <li>• <b>Dati diagnosi (ematici, urine, B2, Albumina, AM + Fish)</b></li> <li>• ECOG</li> <li>• BCC e Ca Corretto</li> <li>• Frailty score</li> <li>• ECG</li> <li>• RX scheletro</li> </ul> <p>screening dura 28 giorni (deve però iniziare entro i 60 giorni dall'ultima somministrazione della precedente linea di terapia)</p>	
FREQUENZA DELLE VISITE	<p>Cicli di 28 giorni</p> <p>C1--&gt; 1-8-15</p> <p>C2--&gt;1-8</p> <p>dal C3 solo D1</p> <p>fino al C4 Ixazomib/placebo 3mg</p> <p>da C5 Ixazomib /placebo 4 mg (per C5 se aumenta dose controllo anche a +8)</p>	