



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ

2024

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

1. **ΓΡΟΥΖΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ (Συντονίστρια)**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ».
2. **ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Π. ΘΕΟΔΩΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
3. **ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ**, Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας-Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
4. **ΔΗΜΟΥ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
5. **ΚΑΤΣΑΡΟΥ ΟΛΓΑ**, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολόγος- Ιατρείο Αιμόστασης, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
6. **ΚΑΤΤΑΜΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ**, Παιδίατρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας (ΚΕΘ), Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».
7. **ΚΟΥΡΑΚΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ», Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών.
8. **ΚΩΣΤΕΛΙΔΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ**, Διευθύντρια Μονάδας Αιμοδοσίας, Κλινικής Αιματολογίας, Πήξης-Αιμόστασης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).
9. **ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Αιματολόγος, Διευθυντής Αιματολογικής/Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
10. **ΠΑΓΩΝΗ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής-Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
11. **ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Καθηγητής Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α, Διευθυντής Αιματολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».

12. **ΠΛΑΤΑ ΕΛΕΝΗ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
13. **ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ ΙΩΑΝΝΑ**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Αιματολογικού Τμήματος– Γ.Ν.Θ. «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ».
14. **ΣΠΥΡΙΔΩΝΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών.
15. **ΤΕΡΠΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».
16. **ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».
17. **ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.
18. **ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΝΤΑΝΑΣΗΣ-ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ, Επιστημονικός Συνεργάτης Θεραπευτικής Κλινικής, ΕΚΠΑ

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Τσαπαρίκου Δήμητρα, ΤΕ Επισκεπτριών Υγείας, Αυτοτελές Τμήμα Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ICD -10: C90.0
ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ

Η τεράστια πρόοδος που σημειώθηκε τα τελευταία χρόνια στην αντιμετώπιση του Πολλαπλού Μυελώματος, με την εισαγωγή νεότερων παραγόντων που είχαν ως αποτέλεσμα το διπλασιασμό της διάρκειας επιβίωσης των ασθενών, οδήγησε στην αναθεώρηση τόσο των διαγνωστικών κριτηρίων, όσο και στην εισαγωγή νεότερων εργαστηριακών μεθόδων και απεικονιστικών τεχνικών για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη νόσο.

Η διάγνωση του Πολλαπλού Μυελώματος με τη βοήθεια των κριτηρίων CRAB (hyperCalcemia, Renal failure, Anemia, osteolytic Bone lesions) απαιτούσε την εξακριβωμένη βλάβη ενός οργάνου-στόχου από το νεοπλασματικό κλώνο των πλασματοκυττάρων και εξυπηρετούσε τη λογική στρατηγική να προστατεύσει τους ασθενείς με πρόδρομες μορφές πλασματοκυτταρικής νεοπλασίας (π.χ. MGUS, ασυμπτωματικό μυέλωμα) από ανώφελα και τοξικά χημειοθεραπευτικά σχήματα. Σήμερα, όμως, με την ταυτοποίηση νέων βιοδεικτών, που χρησιμοποιούνται για να διαχωρίσουν το Πολλαπλό Μυέλωμα από άλλες προ-μυελωματικές καταστάσεις, έγινε αναθεώρηση των διαγνωστικών κριτηρίων της νόσου.

2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Τα νεότερα διαγνωστικά κριτήρια (κατά IMWG, 2014) για το Πολλαπλούν Μυέλωμα είναι τα παρακάτω:

1. Παρουσία τουλάχιστον 10% ή περισσότερο πλασματοκυττάρων κατά την οστεομυελική παρακέντηση (μυελόγραμμα) ή βιοψία ή παρουσία πλασματοκυττώματος και επιπλέον η παρουσία ενός εκ των ακόλουθων:
2. Διαταραχή ενός (ή περισσότερων) οργάνου-στόχου από το νεοπλασματικό κλώνο των πλασματοκυττάρων, όπως διαπιστώνεται με τη βοήθεια των κριτηρίων CRAB (υπερασβεστιαμία*, νεφρική δυσλειτουργία§, αναιμίαΨ, οστεολυτικές βλάβες¶) ή/και παρουσία ενός ή περισσότερων από τους παρακάτω βιοδείκτες:

- $\geq 60\%$ πλασματοκύτταρα στο μυελό των οστών
- Κλάσμα (ή λόγος) ελεύθερων ελαφρών αλύσων (FLC) στον ορό > 100 (involved FLC ≥ 100 mg/L)
- Περισσότερες από 1 εστιακές αλλοιώσεις σε οστά ή στο μυελό των οστών, διαπιστωμένες με μαγνητική τομογραφία, MRI (υπό την προϋπόθεση ότι κάθε εστιακή αλλοίωση έχει μέγεθος ≥ 5 mm)

* υπερασβεσταιμία: ασβέστιο ορού με τιμή >0.25 mmol/L (1 mg/dL) υψηλότερη από την ανώτερη φυσιολογική τιμή ή με τιμή >2.75 mmol/L (>11 mg/dL)

§ νεφρική δυσλειτουργία: κρεατινίνη ορού >2 mg/dl, αλλά και κάθαρση κρεατινίνης <40 ml/min

¥ αναιμία: αιμοσφαιρίνη <10 g/dL ή αιμοσφαιρίνη με τιμή >2 g/dL χαμηλότερη από την κατώτερη φυσιολογική τιμή

□ οστεολυτικές βλάβες: διαπιστωμένες με αξονική τομογραφία (CT, Computed Tomography) ή με συνδυαστική ποζιτρονική/αξονική τομογραφία (PET, Positron Emission Tomography/CT, Computed Tomography)

Με βάση τα παραπάνω προτείνονται οι παρακάτω εξετάσεις για τη διάγνωση του Μυελώματος:

3. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ

Απαραίτητες Εξετάσεις για τη Διάγνωση και Σταδιοποίηση του Πολλαπλού Μυελώματος

Γενική αίματος
Εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος
Ουρία/κρεατινίνη ορού, Κάθαρση κρεατινίνης (υπολογισμένη ή άμεσα μετρήσιμη), ουρικό οξύ, ηλεκτρολύτες (K, Na, Ca)
LDH και $\beta 2$ -μικροσφαιρίνη ορού

Ολικά λευκώματα ορού (αλβουμίνη/σφαιρίνη)
Επίπεδα ολικής πρωτεΐνης στα ούρα 24ώρου
Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού
Μέτρηση ελευθέρων ελαφριών αλύσων (FLC) ορού
Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του ορού, ανοσοηλεκτροφόρηση (ανοσοκαθήλωση) πρωτεϊνών ορού
Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ούρων, ανοσοηλεκτροφόρηση (ανοσοκαθήλωση) πρωτεϊνών ούρων
Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία (με συνοδό ανοσοϊστοχημεία)

Κυτταρογενετική ανάλυση δείγματος μυελού των οστών
Υβριδοποίηση φθορισμού in situ (FISH) σε δείγμα μυελού των οστών για del17p, t(4;14), t(14;16), 1q21

Ολόσωμη αξονική τομογραφία (CT) χαμηλής δόσης ακτινοβολίας ή αν δεν είναι διαθέσιμη ακτινολογικός έλεγχος με απλές ακτινογραφίες του σκελετού (23 απλές ακτινογραφίες)

Σε περίπτωση αρνητικού ελέγχου για την ύπαρξη οστεολύσεων με τις παραπάνω εξετάσεις συνιστάται ολόσωμη μαγνητική τομογραφία (MRI) ή αν αυτή δεν είναι διαθέσιμη MRI σπονδυλικής στήλης και πυέλου

Ποζιτρονική και αξονική τομογραφία (PET/CT) για: Εκτίμηση ασθενών με μονήρες πλασματοκυττώμα, προς αποκλεισμό πολλαπλούν μυελώματος, Αρχική εκτίμηση ασθενών με ολίγο- ή μη εκκριτικό πολλαπλούν μυέλωμα, όταν η PET/CT πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο ανταπόκρισης στη θεραπεία

Χρήσιμες Εξετάσεις κατά τη Διαδικασία Διάγνωσης και πριν την Έναρξη Αγωγής για το Πολλαπλούν Μυέλωμα

Βιοψία για τη διάγνωση οστικού πλασματοκυτώματος ή εξωμυελικού πλασματοκυτώματος

Μαγνητική τομογραφία (MRI), ολόσωμη ή σπονδυλικής στήλης, ή ολοσωματικό PET/CT scan στην περίπτωση διαφορικής διάγνωσης μεταξύ μονήρους πλασματοκυττώματος και πολλαπλού μυελώματος

Ηλεκτροκαρδιογράφημα και υπερηχοκαρδιογράφημα

Σπιρομέτρηση-διάχυση

Θυρεοειδικός έλεγχος (T3, T4, TSH)

Ιολογικός έλεγχος για ηπατίτιδα Β (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe)

Ιολογικός έλεγχος για ηπατίτιδα C (anti-HCV)

Ιολογικός έλεγχος για HIV (anti-HIV)

Γλοιότητα ορού

Ρυθμός πολλαπλασιασμού πλασματοκυττάρων

Ιστοσυμβατότητα HLA

Η ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία εξαρτάται από παράγοντες που σχετίζονται τόσο με τη βιολογία της νόσου (disease-specific), όσο και με το φορτίο της νόσου (elements of tumor burden). Για παράδειγμα, η βιολογία της νόσου περιγράφεται από την παρουσία ή όχι κυτταρογενετικών ανωμαλιών, όπως del(17p), t(4;14), t(14;16), κλπ. ενώ το φορτίο της νόσου από παράγοντες όπως η αλβουμίνη ορού. Με τη βοήθεια αυτών των παραγόντων έχει καταρτιστεί ένα προγνωστικό index για τη **σταδιοποίηση των ασθενών**, το οποίο χρησιμοποιείται εκτενώς στη συμβουλευτική. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται το **Ανανεωμένο Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης** (Revised International Staging System, R-ISS)

Σταδιοποίηση κατά R-ISS (2015)

Ανανεωμένο Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (R-ISS)	
I	ISS-I*, σταθερού-κινδύνου KA [‡] , φυσιολογική LDH [‡]
II	Όχι ISS-I* ούτε ISS-III*
III	ISS-III* και είτε υψηλού-κινδύνου KA [§] είτε υψηλή LDH [†]

LDH: γαλακτική αφυδρογονάση KA: κυτταρογενετικές ανωμαλίες

* ISS-I: β_2 -μικροσφαιρίνη ορού <3.5 mg/l, αλβουμίνη ορού ≥ 3.5 g/dl	
ISS-II: είτε i) β_2 -μικροσφαιρίνη ορού <3.5 mg/L, αλλά αλβουμίνη ορού <3.5 g/dL ή ii) β_2 -μικροσφαιρίνη ορού 3.5-5.5 mg/L ανεξαρτήτως τιμής αλβουμίνης ορού (ούτε stage I, ούτε II)	
ISS-III: β_2 -μικροσφαιρίνη ορού ≥ 5.5 mg/l	
‡ Σταθερού-κινδύνου: όχι υψηλού-κινδύνου	
§ Υψηλού-κινδύνου: del(17p) και/ή μετάθεση t(4;14) και/ή μετάθεση t(14;16) με FISH	
‡ Φυσιολογική LDH: LDH ορού < ανώτατη φυσιολογική τιμή	
† Υψηλή LDH: LDH ορού > ανώτατη φυσιολογική τιμή	

Το 2022 προτάθηκε η 2^η αναθεώρηση του συστήματος ISS από το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Μυελώματος, ως ακολούθως:

Σταδιοποίηση κατά R2-ISS (2022)

Βαθμοί που αποδίδονται ως εξής:

ISS στάδιο III: 1,5 βαθμοί,

ISS στάδιο II: 1 βαθμός,

Παρουσία del(17p): 1 βαθμός,

Υψηλότερη από την ανώτατη φυσιολογική τιμή LDH: 1 βαθμός,

Παρουσία προσθήκης/πολλαπλασιασμού 1q: 0,5 βαθμοί

- Στάδιο I: Χαμηλός κίνδυνος (0 βαθμοί)
- Στάδιο II: Χαμηλός-μέσος κίνδυνος (0,5-1 βαθμοί)
- Στάδιο III: Μέσος-υψηλός κίνδυνος (1,5-2,5 βαθμοί)
- Στάδιο IV: Υψηλός κίνδυνος (3-5 βαθμοί)

Η προσθήκη νεότερων παραγόντων στους θεραπευτικούς αλγόριθμους οδήγησε τα τελευταία χρόνια σε αξιοσημείωτη βελτίωση των ποσοστών ανταπόκρισης, αλλά και της ποιότητας ανταπόκρισης. Ως εκ τούτου θεωρήθηκε αναγκαία η ανανέωση των κριτηρίων, με τα οποία αξιολογείται η ανταπόκριση στη θεραπεία δηλ. των **κριτηρίων ανταπόκρισης**. Στον πίνακα που ακολουθεί περιγράφονται τα κριτήρια ανταπόκρισης, όπως ορίστηκαν από τη διεθνή ομάδα εργασίας ΠΜ (IMWG, 2011).

Τα κριτήρια ανανεώθηκαν προκειμένου να συμπεριληφθεί η εκτίμηση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (Minimal Residual Disease, MRD) για τους ασθενείς που έχουν πετύχει πλήρη ύφεση. Η εκτίμηση αυτή γίνεται με τη βοήθεια πιο ευαίσθητων μεθόδων, όπως η κυτταρομετρία ροής νέας γενιάς και οι νέες γενιάς μοριακές τεχνικές (next generation sequencing). Στην περίπτωση αρνητικής εξέτασης μυελού επιβάλλεται η διενέργεια PET/CT προς επιβεβαίωση της μη ύπαρξης νόσου σε εξωμυελικές εστίες. Η

επανάληψη των παραπάνω εξετάσεων συνιστάται σε ένα έτος για την τεκμηρίωση της συνεχιζόμενης αρνητικής ελάχιστης υπολειμματικής νόσου.

ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΚΑΤΑ IMWG	
ΕΙΔΟΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ
Πλήρης Ανταπόκριση, μοριακή (molecular CR)	Πλήρης Ανταπόκριση (CR) και αρνητική ASO-PCR, ευαισθησία 10^{-5}
Πλήρης Ανταπόκριση, ανοσοφαινοτυπική (immunophenotypic CR)	Αυστηρώς Πλήρης Ανταπόκριση (stringent CR) και Απουσία φαινοτυπικά ανώμαλων πλασματοκυττάρων (κλωνικών) στο μυελό, κατά την ανάλυση τουλάχιστον 1 εκ. κυττάρων με πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής (> 4 χρωμάτων)
Αυστηρώς Πλήρης Ανταπόκριση (stringent CR)	Πλήρης Ανταπόκριση (CR) όπως ορίζεται παρακάτω και Φυσιολογικό κλάσμα FLC και Απουσία κλωνικών πλασματοκυττάρων με ανοσοϊστοχημεία ή κυτταρομετρία ροής (2 ή 4 χρωμάτων)
Πλήρης Ανταπόκριση (CR)	Αρνητική ανοσοκαθήλωση ορού και δείγματος ούρων και Εξαφάνιση οποιουδήποτε εξωμυελικού πλασματοκυττώματος και < 5% πλασματοκύτταρα στο μυελό
Πολύ Καλή Μερική Ανταπόκριση (VGPR)	Ανιχνεύσιμη M-πρωτεΐνη κατά την ανοσοκαθήλωση ορού και δείγματος ούρων, αλλά όχι κατά την ηλεκτροφόρηση ή ≥ 90% μείωση της M-πρωτεΐνης στον ορό κι επιπλέον M-πρωτεΐνη στα ούρα 24-ώρου < 100 mg
Μερική Ανταπόκριση (PR)	≥ 50% μείωση της M-πρωτεΐνης ορού και ≥ 90% μείωση της M-πρωτεΐνης στα ούρα 24-ώρου ή σε τιμή < 200 mg Αν η M-πρωτεΐνη δεν είναι ανιχνεύσιμη στον ορό και στο δείγμα ούρων, απαιτείται μείωση της διαφοράς involved-uninvolved FLC ≥ 50% Αν η M-πρωτεΐνη δεν είναι ανιχνεύσιμη στον ορό και στο δείγμα ούρων, αλλά ούτε και με τη μέθοδο FREELITE, απαιτείται ≥ 50% μείωση των πλασματοκυττάρων (δεδομένου ότι τα πλασματοκύτταρα στο μυελό ήταν ≥ 30%, κατά την έναρξη) Επιπλέον των παραπάνω κριτηρίων, απαιτείται ≥ 50% μείωση του μεγέθους του εξωμυελικού πλασματοκυττώματος (σε περίπτωση παρουσίας του, κατά την έναρξη)
Πρόοδος Νόσου (PD)	Αύξηση κατά 25% της χαμηλότερης επιβεβαιωμένης τιμής ανταπόκρισης ενός εκ των ακόλουθων: i) M-πρωτεΐνης (απόλυτη αύξηση ≥ 0.5 g/dl) ii) Αύξησης της M-πρωτεΐνης ≥ 1 g/dl, αν η χαμηλότερη τιμή M-πρωτεΐνης ≥ 5 g/dl iii) M-πρωτεΐνης ούρων (απόλυτη αύξηση ≥ 200 mg/24ωρο)

Με βάση όλα τα παραπάνω προτείνεται η παρακολούθηση των ασθενών με Πολλαπλούν Μυέλωμα ανά μήνα κατά τη διάρκεια χορήγησης αγωγής και ανά 1-3 μήνες κατά τη διάρκεια της ύφεσης με τις παρακάτω εξετάσεις και όσες επίσης θεωρεί ο εκάστοτε θεράπων ιατρός με βάση τόσο τη νόσο όσο και τις παρενέργειες της εκάστοτε θεραπευτικής αγωγής

4. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ

Απαραίτητες Εξετάσεις για την Παρακολούθηση του Πολλαπλού Μυελώματος

Γενική αίματος και εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος
Ουρία/κρεατινίνη ορού, Κάθαρση κρεατινίνης (υπολογισμένη ή άμεσα μετρήσιμη), ηλεκτρολύτες (K, Na, Ca)
LDH και β2-μικροσφαιρίνη ορού

Ολικά λευκώματα ορού (αλβουμίνη/σφαιρίνη), ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού
Επίπεδα ολικής πρωτεΐνης στα ούρα 24ώρου
Μέτρηση ελευθέρων ελαφριών αλυσών (FLC) ορού
Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του ορού, ανοσοηλεκτροφόρηση (ανοσοκαθήλωση) πρωτεϊνών ορού
Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ούρων, ανοσοηλεκτροφόρηση (ανοσοκαθήλωση) πρωτεϊνών ούρων

Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία (+ανοσοϊστοχημεία) – ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΤΗΣ ΠΛΗΡΟΥΣ ΥΦΕΣΗΣ
FISH για del17p – ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΚΑΙ ΟΤΑΝ ΚΡΙΝΕΙ Ο ΘΕΡΑΠΩΝ

Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία (+ανοσοϊστοχημεία)
MRI ή CT συγκεκριμένης περιοχής ανάλογα με τη συμπτωματολογία του ασθενούς
Ολόσωμη αξονική τομογραφία χαμηλής δόσης ακτινοβολίας

Ηλεκτρομυογράφημα, ηλεκροκαρδιογράφημα, υπερηχοκαρδιογράφημα
Θυρεοειδικός έλεγχος (T3, T4, TSH)
+ ΟΠΟΙΟΣ ΑΛΛΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΡΟΤΕΙΝΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΘΕΡΑΠΟΝΤΑ ΛΟΓΩ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΕΚ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Απαραίτητες Εξετάσεις (σε περίπτωση Πλήρους Ύφεσης) για την Τεκμηρίωσης της Αρνητικής Ελάχιστης Υπολειμματικής Νόσου στο Πολλαπλούν Μυέλωμα (MRD)

Κυτταρομετρία ροής νέας γενιάς με 8 χρώματα σύμφωνα με το πρωτόκολλο EUROFLOW (next generation Flow Cytometry) ή
Next Generation Sequencing με την πλατφόρμα Lymphosight®
PET/CT για την επιβεβαίωση της MRD
PET/CT επίσης για τον έλεγχο ανταπόκρισης στη θεραπεία ή υποψία υποτροπής ασθενών με oligo- ή μη εκκριτικό πολλαπλούν μυέλωμα, εξωμυελική νόσο ή μονήρες πλασματοκύττωμα.

Οι παραπάνω εξετάσεις δύνανται να επαναλαμβάνονται στο έτος, στην περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος, για την επιβεβαίωση της παρατεταμένης αρνητικής ελάχιστης υπολειμματικής νόσου

5. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΓΡΑΜΜΗ

5.1 ΣΧΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΓΙΑ ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ ΕΦΟΔΟΥ (ΕΩΣ 6 ΚΥΚΛΟΙ)	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ
Δαρατουμουμάμπη/βορτεζομίμπη/θαλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη (DaraVTD)	I
Δαρατουμουμάμπη/βορτεζομίμπη/λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη (DaraVRD)	I
Βορτεζομίμπη±/θαλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη (VTD)	I
Βορτεζομίμπη±/κυκλοφωσφαμίδη/δεξαμεθαζόνη (VCD)	II
Βορτεζομίμπη±/δοξορουβικίνη/δεξαμεθαζόνη (PAD)	II
Βορτεζομίμπη±/δεξαμεθαζόνη (VD)	III



Μεγαθεραπεία με Υψηλές Δόσεις Μεφαλάνης και Αυτόλογη Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων

[Θεραπεία Εδραίωσης*]



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ: ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΛΕΝΑΛΙΔΟΜΙΔΗ (10 mg ημερησίως) ΜΕΧΡΙ ΠΡΟΟΔΟ ΝΟΣΟΥ

* Θεραπεία εδραίωσης (consolidation): 2 κύκλοι θεραπείας με το σχήμα εφόδου

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΑΝΩΤΕΡΩ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΕΦΟΔΟΥ

VTD (κύκλος 3 εβδομάδων)	Εβδομάδες 1-3
Βορτεζομίμη (mg/m ²), sc	1,3 (ημέρες 1, 4, 8, 11)
Θαλιδομίδη (mg), p.o.	100-200 (ημέρες 1-21)
Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o.	20-40 (ημέρες 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11)

VCD (κύκλος 3 εβδομάδων)	Εβδομάδες 1-3
Βορτεζομίμη (mg/m ²), sc	1,3 (ημέρες 1, 4, 8, 11)
Κυκλοφωσφαμίδη (mg/m ²), iv	500 (ημέρες 1, 8) + ημέρα 15 για το VCDmod
Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o. ή iv	20-40 (ημέρες 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11)

PAD (κύκλος 3 εβδομάδων)	Εβδομάδες 1-3
Βορτεζομίμη (mg/m ²), sc	1,3 (ημέρες 1, 4, 8, 11)
Δοξορουβικίνη (mg/m ²), iv	9 (ημέρες 1-4)
Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o. ή iv	40 (ημέρες 1-4, 9-12, 17-20) για τον πρώτο κύκλο και μέρες 1-4 για τους επόμενους

VD (κύκλος 3 εβδομάδων)	Εβδομάδες 1-3
Βορτεζομίμη (mg/m ²), sc	1,3 (ημέρες 1, 4, 8, 11)
Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o.	20-40 (ημέρες 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11)

DaraVTD (κύκλος 4 εβδομάδων)	Εβδομάδες 1-4
Δαρατουμουμάμη (mg/kg), iv ή mg, sc	16 iv ή 1800 sc (εβδομαδιαία κύκλοι 1-2, κάθε 2 εβδομάδες κύκλοι 3-6)
Βορτεζομίμη (mg/m ²), sc	1.3 (ημέρες 1, 4, 8, 11)
Θαλιδομίδη (mg), p.o	100 (ημέρες 1-28)
Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o./i.v	20-40 (ημέρες 1,2,8,9,15,16,22,23)

DaraVRD (κύκλος 4 εβδομάδων) (έως 6 κύκλοι)	Εβδομάδες 1-4
Δαρατουμουμάμη mg, sc	1800 (εβδομαδιαία κύκλοι 1-2, κάθε 2 εβδομάδες κύκλοι 3-6)
Βορτεζομίμη (mg/m ²), sc	1.3 (ημέρες 1, 4, 8, 11)
Λεναλιδομίδη (mg), po	25 (ημέρες 1-21)
Δεξαμεθαζόνη (mg), po/iv	40 (ημέρες 1-4, 9-12)

5.2 ΣΧΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΓΙΑ ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ ΕΦΟΔΟΥ (ΕΩΣ 6 ΚΥΚΛΟΙ)	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ
Δαρατουμουμάμπη/Βορτεζομίμπη/μελφαλάνη/ πρεδνιζόνη (DaraVMP)	I
Δαρατουμουμάμπη/Λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη (DaraRd)	I
Βορτεζομίμπη/λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη (VRd)	I
Βορτεζομίμπη/μελφαλάνη/δεξαμεθαζόνη (VMP)	I
Λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη (Rd)	I
Βορτεζομίμπη/κυκλοφωσφαμίδη/δεξαμεθαζόνη (VCD) ή VD	II
Μελφαλάνη/πρεδνιζόνη/θαλιδομίδη (MPT)	III
Μελφαλάνη/πρεδνιζόνη (MP)	III
Μπενταμουστίνη/πρεδνιζόνη (BP)	III

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΑΝΩΤΕΡΩ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

VMP (9 ΚΥΚΛΟΙ των 6 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ)	Κύκλοι 1-4			Κύκλοι 5-9		
	Εβδομάδες 1-2	Εβδομάδες 3-4	Εβδομάδες 5-6	Εβδομάδες 1-2	Εβδομάδες 3-4	Εβδομάδες 5-6
Βορτεζομίμπη (mg/m ²), sc	1,3 (ημ. 1, 4, 8, 11)	1,3 (ημ. 22, 25)	1,3 (ημ. 29, 32)	1,3 (ημέρα 1, 8)	1,3 (ημ. 22)	1,3 (ημέρα 29)
Μελφαλάνη (mg/m ²), p.o.	9 (ημέρες 1-4)			9 (ημέρες 1-4)		
Πρεδνιζόνη (mg/m ²), p.o.	60 (ημέρες 1-4)			60 (ημέρες 1-4)		

Rd	ΚΥΚΛΟΣ 4 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ ΜΕΧΡΙ ΠΡΟΟΔΟ ΝΟΣΟΥ
Λεναλιδομίδη (mg), p.o. Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o.	25 ή ανάλογα με νεφρική λειτουργία (ημέρες 1-21) 40 (ημέρες 1, 8, 15, 22)*

* 20 mg στους άνω των 75 ετών

VCD (κύκλος 3 εβδομάδων, μέχρι 8 κύκλοι)	Εβδομάδες 1-3
Βορτεζομίμπη (mg/m ²), sc Κυκλοφωσφαμίδη (mg/m ²), iv Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o. ή iv	1,3 (ημέρες 1, 4, 8, 11) 500 (ημέρες 1, 8) + ημέρα 15 για το VCDmod 20-40 (ημέρες 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11)

VD (κύκλος 3 εβδομάδων, μέχρι 11 κύκλοι)	Εβδομάδες 1-3
Βορτεζομίμπη (mg/m ²), sc Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o.	1,3 (ημέρες 1, 4, 8, 11) 20-40 (ημέρες 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11)

MPT (κύκλος 4 εβδομάδων, μέχρι 18 κύκλοι)		
	Κύκλος 1	Κύκλοι 2-18
Μελφαλάνη (mg/kg) Πρεδνιζόνη (mg/kg) Θαλιδομίδη (mg)	0,25 (ημέρες 1-4) 2 (ημέρες 1-4) 50-100 (ημερησίως)	50-200 (ημερησίως)

MP (κύκλος 4 εβδομάδων, μέχρι 18 κύκλοι)		BP (κύκλος 4 εβδομάδων, μέχρι πρόοδο νόσου)	
Μελφαλάνη (mg/m ²), p.o. Πρεδνιζόνη (mg), p.o.	4-9 (ημέρες 1-5) 60-90 (ημέρες 1-5)	Μπενταμουστίνη (mg/m ²), iv Πρεδνιζόνη (mg/m ²), p.o.	150 (ημέρες 1, 2) 60 (ημέρες 1-4)

DaraVMP (κύκλος 6 εβδομάδων) Δαρατουμουμάμπη (mg/kg), iv ή mg, sc Βορτεζομίμπη (mg/m ²), sc Μελφαλάνη, Πρεδνιζόνη	Εβδομάδες 1-6 16 iv ή 1800 sc (εβδομαδιαία τις εβδομάδες 1-6, κάθε 3 εβδομάδες τις εβδομάδες 7-54, κάθε 4 εβδομάδες τις εβδομάδες 55+) 1.3 (δυο φορές την εβδομάδα για τις εβδομάδες 1,2,4,5 για τον κύκλο 1, 1 φορά την εβδομάδα για τις εβδομάδες 1,2,4,5 για τους κύκλους 2-9) Όπως στο VMP, ημέρες 1-4 για 9 κύκλους
DaraRd (κύκλος 4 εβδομάδων) Δαρατουμουμάμπη (mg/kg), iv ή mg, sc Λεναλιδομίδη, Δεξαμεθαζόνη	Εβδομάδες 1-4 16 iv ή 1800 sc (εβδομαδιαία κύκλοι 1-2, κάθε 2 εβδομάδες κύκλοι 3-6, κάθε 4 εβδομάδες κύκλοι 7+) Όπως στο Rd
VRd (κύκλος 3 εβδομάδων) (έως 8 κύκλοι) Βορτεζομίμπη (mg/m ²), sc Λεναλιδομίδη (mg), po Δεξαμεθαζόνη (mg), po	Εβδομάδες 1-3 1.3 (ημέρες 1, 4, 8, 11) 25 (ημέρες 1-14) 20 (ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12)

ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Συνιστάται χορήγηση αντι-ϊικής προφύλαξης σε όλους τους ασθενείς

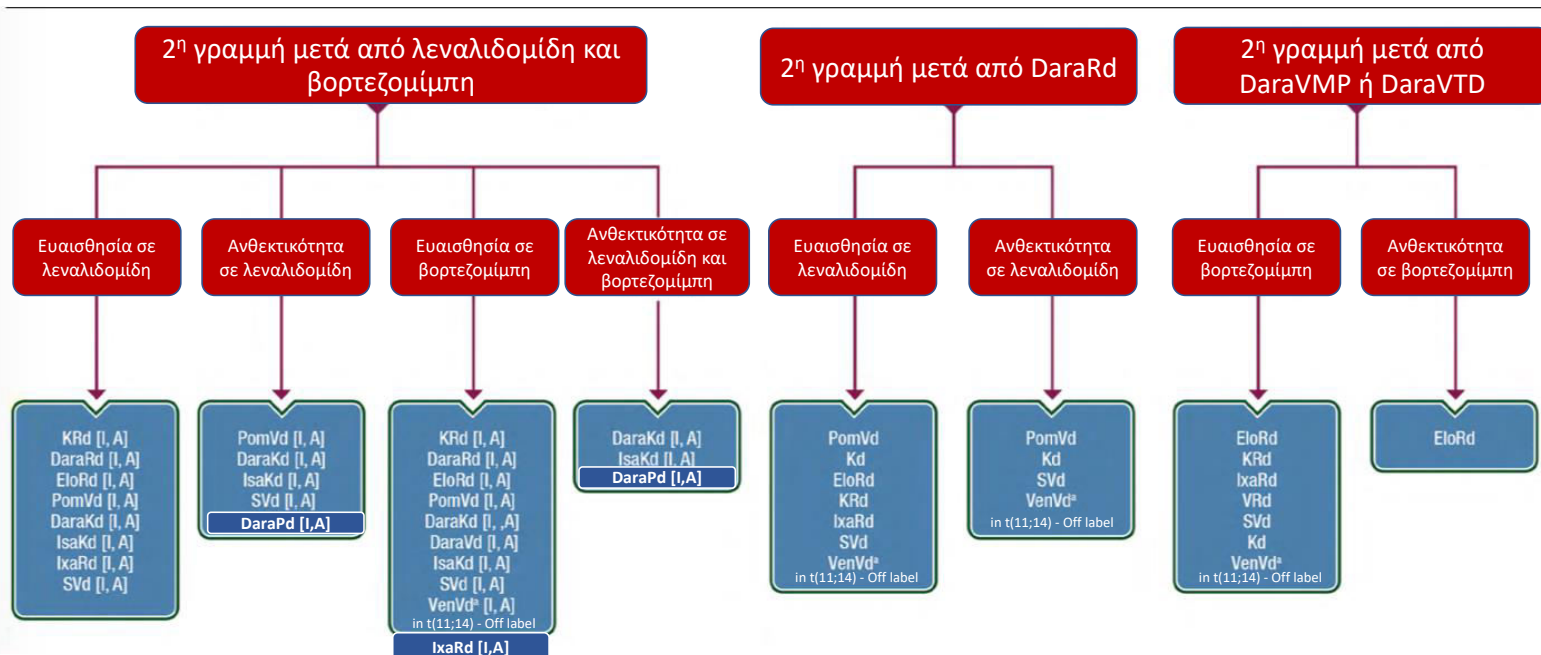
Συνιστάται χορήγηση λεβοφλοξασίνης τουλάχιστον για τους 3 πρώτους μήνες της αγωγής

Χορήγηση ζολενδρονικού οξέος ή παμιδρονάτης ή δενοσουμάβης για την οστική νόσο των ασθενών

Χορήγηση ερυθροποιητίνης ή/και G-CSF για βαριά αναιμία ή ουδετεροπενία αντίστοιχα

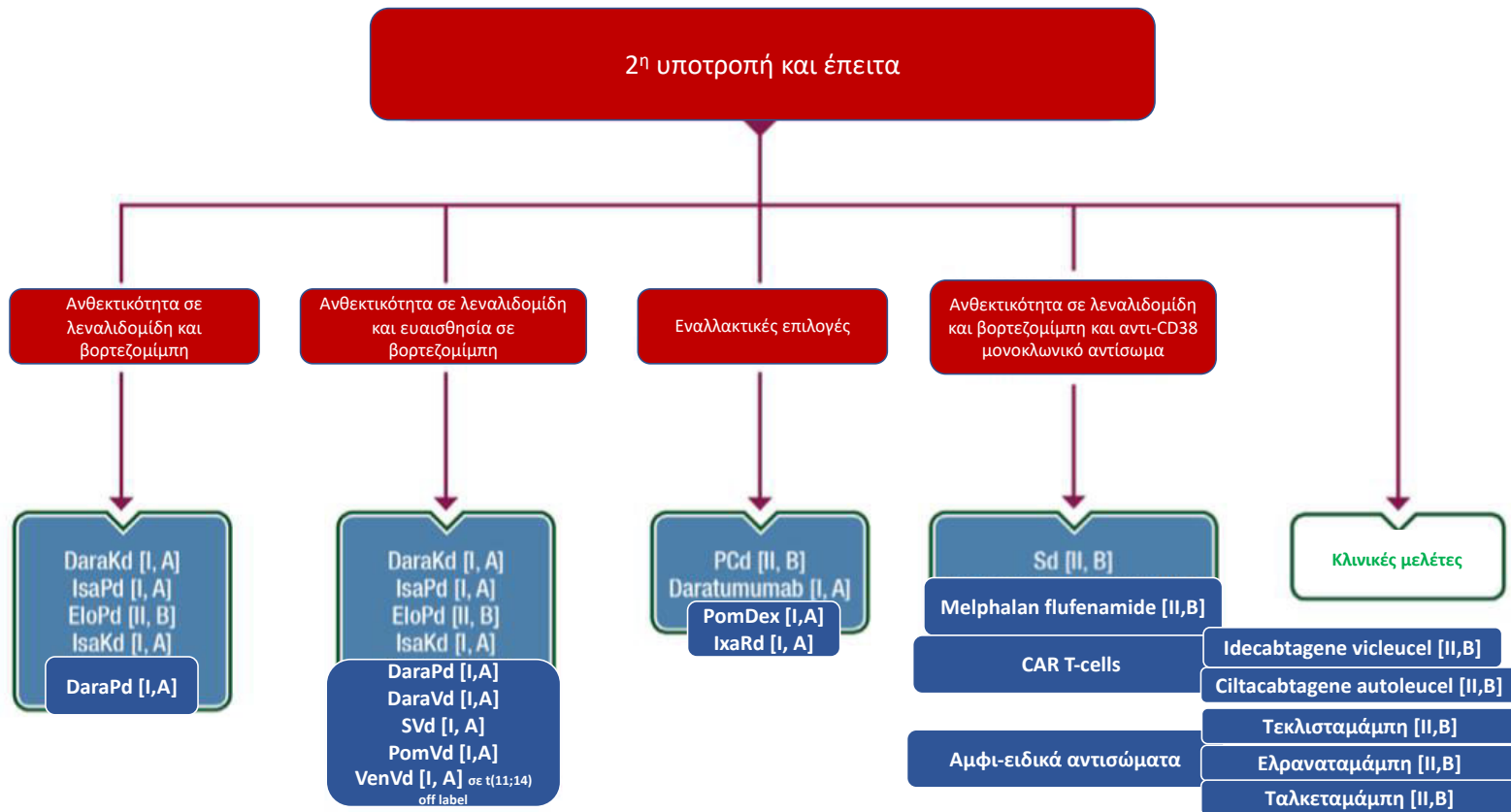
6. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΟ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ-ΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ

6.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1^{ης} ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ 2^{ης} ΓΡΑΜΜΗΣ



1η ΕΠΙΛΟΓΗ: Μεγαθεραπεία και 2^η Αυτόλογη Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων αν το διάστημα χωρίς πρόοδο νόσου μετά την 1^η Αυτόλογη Μεταμόσχευση ήταν ίσο ή μεγαλύτερο των 36 μηνών

Η Αλλογενής Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων από Συγγενή Συμβατό Δότη μπορεί να χορηγηθεί σε νέους ασθενείς (<50 ετών) σύμφωνα με τη γνώμη του θεράποντα ιατρού

6.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ 2^{ης} και ΜΕΤΕΠΕΙΤΑ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ

Σε ασθενείς σε καλή γενική κατάσταση με επιθετική νόσο ή πλασματοκυτταρική λευχαιμία σχήματα με πολλαπλά χημειοθεραπευτικά σε συνδυασμούς με νεότερους παράγοντες σαν το **VDT-PACE** μπορούν να χορηγηθούν

Σε ασθενείς που στη δεύτερη γραμμή έλαβαν συνδυασμούς με βορτεζομίμη ή σχήματα που βασίζονταν σε θαλιδομίδη/λεναλιδομίδη τότε μπορούν στην τρίτη γραμμή να λάβουν σχήματα με βάση το σχήμα στη θεραπεία δεύτερης γραμμής ή αν η γενική τους κατάσταση δεν το επιτρέπει να λάβουν παρηγορητική αγωγή

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΑΝΩΤΕΡΩ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Κd (μέχρι πρόοδο νόσου)	Κύκλος 1											
	Εβδομάδα 1			Εβδομάδα 2			Εβδομάδα 3			Εβδομάδα 4		
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρες 3-7	Ημέρα 8	Ημέρα 9	Ημέρες 10-14	Ημέρα 15	Ημέρα 16	Ημέρες 17-21	Ημέρα 22	Ημέρα 23	Ημέρες 24-28
	20	20		56	56		56	56				
	20	20		20	20		20	20		20	20	

Καρφιλζομίμητη (mg/m ²), iv Δεξαμεθαζόνη (mg)	Κύκλος 2 και όλοι οι επακόλουθοι κύκλοι											
	Εβδομάδα 1			Εβδομάδα 2			Εβδομάδα 3			Εβδομάδα 4		
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρες 3-7	Ημέρα 8	Ημέρα 9	Ημέρες 10-14	Ημέρα 15	Ημέρα 16	Ημέρες 17-21	Ημέρα 22	Ημέρα 23	Ημέρες 24-28
	56	56		56	56		56	56				
	20	20		20	20		20	20		20	20	

DaraVD Δαρατουμουμάβη (mg/kg), iv Δεξαμεθαζόνη (mg), iv ή p.o. Βορτεζομίμητη (mg/m²), sc	Εβδομάδες 1-9		Εβδομάδες 10-24		Εβδομάδα 25 - έως την εξέλιξη της νόσου	
	16 (εβδομαδιαίως)		16 (κάθε 3 εβδομάδες)		16 (κάθε 4 εβδομάδες)	
	20 (ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ανά κύκλο για 8 κύκλους)					
	1,3 (ημέρες 1, 4, 8, 11 ανά κύκλο για 8 κύκλους)					

KRd	Κύκλος 1											
	Εβδομάδα 1			Εβδομάδα 2			Εβδομάδα 3			Εβδομάδα 4		
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρες 3-7	Ημέρα 8	Ημέρα 9	Ημέρες 10-14	Ημέρα 15	Ημέρα 16	Ημέρες 17-21	Ημέρα 22	Ημέρες 23-28	
	20	20		27	27		27	27				
	40*			40*			40*			40*		

Καρφιλζομίμητη (mg/m ²) Δεξαμεθαζόνη (mg) Λεναλιδομίδη (mg)	Κύκλοι 2-12											
	Εβδομάδα 1			Εβδομάδα 2			Εβδομάδα 3			Εβδομάδα 4		
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρες 3-7	Ημέρα 8	Ημέρα 9	Ημέρες 10-14	Ημέρα 15	Ημέρα 16	Ημέρες 17-21	Ημέρα 22	Ημέρες 23-28	
	27	27		27	27		27	27				
	40*			40*			40*			40*		

Καρφιλζομίμητη (mg/m ²) Δεξαμεθαζόνη (mg) Λεναλιδομίδη (mg)	Κύκλος 13 και μετά											
	Εβδομάδα 1			Εβδομάδα 2			Εβδομάδα 3			Εβδομάδα 4		
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρες 3-7	Ημέρα 8	Ημέρα 9	Ημέρες 10-14	Ημέρα 15	Ημέρα 16	Ημέρες 17-21	Ημέρα 22	Ημέρες 23-28	
	27	27		40*			27	27				
	40*			40*			40*			40*		

DaraRd	Εβδομάδες 1-8	Εβδομάδες 9-24	Εβδομάδα 25 - έως την εξέλιξη της νόσου
Δαρατουμουμάβη (mg/kg)	16*** (εβδομαδιαίως)	16 (κάθε 2 εβδομάδες)	16 (κάθε 4 εβδομάδες)
Δεξαμεθαζόνη (mg)	40* (εβδομαδιαίως)	40* (εβδομαδιαίως)	40* (εβδομαδιαίως)
Λεναλιδομίδη (mg)	25** (ημερησίως για 3 εβδομάδες/κύκλο)	25** (ημερησίως για 3 εβδομάδες/κύκλο)	25** (ημερησίως για 3 εβδομάδες/κύκλο)

IxaRd (μέχρι πρόοδο νόσου)	Ανά κύκλο (28 ημέρες)
Ιξαζομίδη (mg)	4 (ημέρες 1, 8, 15) ανά κύκλο θεραπείας
Λεναλιδομίδη (mg)	25** (ημερησίως για 3 εβδομάδες/κύκλο)
Δεξαμεθαζόνη (mg)	40* (εβδομαδιαίως)

Vel-Dox	Εβδομάδες 1-24	Εβδομάδες 25-30 (επί ανταπόκρισης)
Βορτεζομίδη (mg/m ²)	1,3 (ημέρες 1, 4, 8, 11) ανά κύκλο θεραπείας	1,3 (ημέρες 1, 4, 8, 11) ανά κύκλο θεραπείας
Δοξορουβικίνη [†] (mg/m ²)	30 (ημέρα 4 [†]) ανά κύκλο*	20 (ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) ανά κύκλο

PomDex (μέχρι πρόοδο νόσου)	Εβδομάδες 1-ακόλουθες
Πομαλιδομίδη (mg)	4 (ημέρες 1-21) ανά κύκλο θεραπείας
Δεξαμεθαζόνη (mg)	40* (ημέρες 1, 8, 15, 22) ανά κύκλο

Μονοθεραπεία Dara	Εβδομάδες 1-8	Εβδομάδες 9-24	Εβδομάδες 25-μετά
Δαρατουμουμάβη (mg/kg)	16*** (εβδομαδιαίως)	16 (κάθε 2 εβδομάδες)	16 (κάθε 4 εβδομάδες)

* 20 mg στους άνω των 75 ετών

** ή δόση ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία

*** χορηγείται δόση προετοιμασίας με βάση το SPC του φαρμάκου

DaraPd: Daratumumab όπως στη μονοθεραπεία και pomalidomide/dexamethasone όπως στο σχήμα PomDex. Για το συνδυασμό DaraPd ενδείκνυται μόνο η υποδόρια χορήγηση δαρατουμουμάμπης (1800mg).

DaraKd: Daratumumab όπως στη μονοθεραπεία και carfilzomib/dexamethasone όπως στο σχήμα Kd

Η υποδόρια δαρατουμουμάμπη 1800mg ανά δόση μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά της ενδοφλέβιας μορφής 16mg/kg σε όλα τα σχήματα.

Sarclisa (isatuximab): 10mg/kg iv σε κύκλο 28 ημερών ως ακολούθως

Κύκλοι	Δοσολογικό σχήμα
Κύκλος 1	Ημέρες 1, 8, 15 και 22 (κάθε εβδομάδα)
Κύκλος 2 και εφεξής	Ημέρες 1, 15 (κάθε 2 εβδομάδες)

IsaPd Πομαλιδομίδη 4 mg per os μία φορά την ημέρα από την ημέρα 1 έως την ημέρα 21 κάθε κύκλου διάρκειας 28 ημερών. Δεξαμεθαζόνη (po/iv) 40 mg (20 mg για ασθενείς ηλικίας ≥75 ετών) τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου διάρκειας 28 ημερών.

IsaKd Καρφιλζομίδη 20 mg/m² τις ημέρες 1 και 2, στη δόση των 56 mg/m² τις ημέρες 8, 9, 15 και 16 του κύκλου 1 και στη δόση των 56 mg/m² τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15 και 16 των επόμενων κύκλων διάρκειας 28 ημερών. Δεξαμεθαζόνη (po/iv) 20 mg τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 και 23 κύκλου διάρκειας 28 ημερών.

PomVd

Κύκλος 1-8

	Ημέρα (κύκλου 21 ημερών)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Πομαλιδομίδη (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Βορτεζομίμη (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Δεξαμεθαζόνη (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

Κύκλος 9 και άνω

	Ημέρα (κύκλου 21 ημερών)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Πομαλιδομίδη (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Βορτεζομίμη (1,3 mg/m ²)	•							•													
Δεξαμεθαζόνη (20 mg) *	•	•						•	•												

EloRd

Κύκλος	Κύκλοι 1 & 2 διάρκειας 28 Ημερών				Κύκλοι 3+ διάρκειας 28 Ημερών			
Ημέρα Κύκλου	1	8	15	22	1	8	15	22
Προκαταρκτική αγωγή	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg bw) ενδοφλεβίως	10	10	10	10	10		10	
Λεναλιδομίδη (25 mg) από στόματος	Ημέρες 1 - 21				Ημέρες 1 - 21			
Δεξαμεθαζόνη (mg) από στόματος	28	28	28	28	28	40	28	40
Ημέρα Κύκλου	1	8	15	22	1	8	15	22

EloPd

Κύκλος	Κύκλοι 1 και 2 διάρκειας 28 Ημερών				Κύκλοι 3+ διάρκειας 28 Ημερών			
Ημέρα Κύκλου	1	8	15	22	1	8	15	22
Προκαταρκτική αγωγή	✓	✓	✓	✓	✓			
Empliciti (mg/kg bw) ενδοφλεβίως	10	10	10	10	20			
Πομαλιδομίδη (4 mg) από στόματος	Ημέρες 1 -21				Ημέρες 1 -21			
Δεξαμεθαζόνη (mg) ενδοφλεβίως	8	8	8	8	8			
Δεξαμεθαζόνη (mg) από στόματος ≤ 75 ετών	28	28	28	28	28	40	40	40
Δεξαμεθαζόνη (mg) από στόματος > 75 ετών	8	8	8	8	8	20	20	20
Ημέρα Κύκλου	1	8	15	22	1	8	15	22

Abecma (idecabtagene vicleucel): Η στοχευόμενη εφάπαξ δόση είναι 420×10^6 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα, με εύρος 260 έως 500×10^6 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα, μετά από προπαρασκευαστική θεραπεία (λεμφολυτική χημειοθεραπεία).

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel): Η δόση στόχος είναι $0,75 \times 10^6$ CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα/kg σωματικού βάρους (δεν υπερβαίνει τα 1×10^8 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα), μετά από προπαρασκευαστική θεραπεία (λεμφολυτική χημειοθεραπεία). Ασθενείς 100 kg και κάτω: $0,5 - 1 \times 10^6$ CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα/kg σωματικού βάρους. Ασθενείς άνω των 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα (δεν βασίζεται στο σωματικό βάρος).

Blenrep (belantamab mafodotin): 2,5 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά κάθε 3 εβδομάδες. Ο EMA έχει συστήσει τη μη ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου για το πολλαπλό μυέλωμα. Ωστόσο, πρόσφατα ανακοινώθηκαν τα θετικά αποτελέσματα της μελέτης Dream-7 ως προς το διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου αλλά και ως προς την ολική επιβίωση σε ασθενείς με μια τουλάχιστον προηγούμενη γραμμή θεραπείας που έλαβαν τον συνδυασμό blenrep-bortezomib-dexamethasone έναντι του συνδυασμού daratumumab-bortezomib-dexamethasone.

ELREXFIO (Elranatamab)

Το ELREXFIO συνίσταται να χορηγείται μέσω υποδόριας ένεσης σε σταδιακά αυξανόμενες δόσεις που περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα. Για τους ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον 24 εβδομάδες θεραπείας και έχουν επιτύχει ανταπόκριση, το μεσοδιάστημα χορήγησης της δόσης θα πρέπει να αλλάξει σε κάθε δύο εβδομάδες.

Δοσολογικό σχήμα	Εβδομάδα/ημέρα	Δόση	
Σταδιακά αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα	Εβδομάδα 1: ημέρα 1	Σταδιακά αυξανόμενη δόση 1	12 mg
	Εβδομάδα 1: ημέρα 4	Σταδιακά αυξανόμενη δόση 2	32 mg
Εβδομαδιαία δόση	Εβδομάδα 2-24: ημέρα 1	Πλήρης δόση θεραπείας	76 mg μία φορά την εβδομάδα
Δόση κάθε 2 εβδομάδες	Εβδομάδα 25 και έπειτα: ημέρα 1	Πλήρης δόση θεραπείας	76 mg μία φορά κάθε δύο εβδομάδες

TECVAYLI (teclistamab): Οι συνιστώμενες δόσεις του TECVAYLI είναι 1,5 mg/kg με υποδόρια (SC) ένεση ανά εβδομάδα, αφού έχουν προηγηθεί σταδιακά αυξανόμενες δόσεις των 0,06 mg/kg και 0,3 mg/kg. Σε ασθενείς που έχουν πλήρη ανταπόκριση ή καλύτερη για ελάχιστο διάστημα 6 μηνών, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο μιας μειωμένης δοσολογικής συχνότητας των 1,5 mg/kg SC κάθε δύο εβδομάδες.

TALVEY (Talquetamab)

Δοσολογικό σχήμα	Φάση	Ημέρα	Δόση του TALVEY ^α
Εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα	Φάση σταδιακής αύξησης της δόσης	Ημέρα 1	0,01 mg/kg
		Ημέρα 3 ^β	0,06 mg/kg
		Ημέρα 5 ^β	0,4 mg/kg
	Φάση θεραπείας	Στη συνέχεια, μία φορά την εβδομάδα ^γ	0,4 mg/kg
Δοσολογικό σχήμα κάθε 2 εβδομάδες	Φάση σταδιακής αύξησης της δόσης	Ημέρα 1	0,01 mg/kg
		Ημέρα 3 ^β	0,06 mg/kg
		Ημέρα 5 ^β	0,4 mg/kg
		Ημέρα 7 ^β	0,8 mg/kg
	Φάση θεραπείας	Στη συνέχεια, μία φορά κάθε 2 εβδομάδες ^γ	0,8 mg/kg

^α Η δόση βασίζεται στο πραγματικό σωματικό βάρος και θα πρέπει να χορηγείται υποδορίως.

^β Η δόση μπορεί να χορηγηθεί από 2 έως 4 ημέρες μετά την προηγούμενη δόση και μπορεί να δοθεί έως 7 ημέρες μετά την προηγούμενη δόση για να καταστεί δυνατή η υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

^γ Διατηρήστε τουλάχιστον 6 ημέρες ανάμεσα στις εβδομαδιαίες δόσεις και τουλάχιστον 12 ημέρες ανάμεσα στις δόσεις που χορηγούνται κάθε 2 εβδομάδες.

Nexproio (Selinexor)**SelVd**

- 100 mg σελινεξόρης που λαμβάνονται από του στόματος άπαξ εβδομαδιαίως την Ημέρα 1 κάθε εβδομάδας. Η δόση σελινεξόρης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 70 mg/m² ανά δόση.
- 1,3 mg/m² βορτεζομίμπης που χορηγούνται υποδορίως άπαξ εβδομαδιαίως την Ημέρα 1 κάθε εβδομάδας για 4 εβδομάδες και ακολουθεί 1 εβδομάδα χωρίς χορήγηση.
- 20 mg δεξαμεθαζόνης που λαμβάνονται από του στόματος δύο φορές εβδομαδιαίως τις Ημέρες 1 και 2 κάθε εβδομάδας.

Sd

- Για τη σελινεξόρη, 80 mg από του στόματος τις Ημέρες 1 και 3 κάθε εβδομάδας.
- Για τη δεξαμεθαζόνη, 20 mg από του στόματος τις Ημέρες 1 και 3 κάθε εβδομάδας, μαζί με σελινεξόρη.

Pepaxti (melphalan flufenamide)

40 mg την Ημέρα 1 κάθε κύκλου θεραπείας 28 ημερών

Για ασθενείς με σωματικό βάρος 60 kg ή λιγότερο: 30 mg την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 28 ημερών.

Δεξαμεθαζόνη είναι 40 mg (20mg για ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω) από το στόμα τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου θεραπείας 28 ημερών.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Palumbo A. et al., Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report from International Myeloma Working Group, *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(26): 2863-69
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.I.2018, *J Natl Compr Canc Netw*, September 15, 2017
3. Kumar S.K., New treatment options for the management of multiple myeloma, *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15(5.5): 709-12
4. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol* 2017;32:309-22
5. Laubach J, Garderet L, Mahindra A *et al.*, Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group, *Leukemia* 2016; 30: 1005-17
6. Rajkumar SV, Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma, 2016 ASCO Educational Book
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15(2): 230-69
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.I.2018, *J Natl Compr Canc Netw*, September 15, 2017
9. Kumar S.K., New treatment options for the management of multiple myeloma, *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15(5.5): 709-12
10. ESMO Clinical Practice Guidelines, *Annals of Oncology* 2017; 1-11
11. Laubach J, Garderet L, Mahindra A *et al.*, Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group, *Leukemia* 2016; 30: 1005-17
12. US Food and Drug Administration: Guideline for industry clinical trial end-points for the approval of cancer drugs and biologics, www.fda.gov/guidance/6592dft.htm
13. Fengmin Zhao, Surrogate end points and their validation in oncology clinical trials, *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(13): 1436-37
14. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B *et al.*, Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1, *Blood* 2011; 117: 4691-95
15. Moreau P, Attal M, Facon T, Frontline therapy of multiple myeloma, *Blood* 2015; 125: 3076-84
16. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H *et al.*, Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 Phase III trial, *J Clin Oncol* 2010; 28: 4621-29
17. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F *et al.*, Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation after, double autologous stem-cell transplantation in newly

- diagnosed multiple myeloma: a randomized phase 3 study, *Lancet* 2010; 376: 2075-85
18. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T *et al.*, Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma, *Blood* 2011; 118(22): 5752-58
 19. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI *et al.*, Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pre-transplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study, *Blood* 2012; 120(8): 1589-96
 20. Mai EK, Bertsch U, Durig J *et al.*, Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma, *Leukemia* 2015; 29: 1721-29
 21. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B *et al.*, Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial, *J Clin Oncol* 2012; 30: 2946-55
 22. Moreau P, Hulin C, Macro M *et al.*, VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial, *Blood* 2016; 127: 2569-74
 23. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C *et al.*, Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM/DFCI 2009 trial), *Blood* 2015; 126: abstr. 391
 24. San Miguel J, Schlag R, Khuageva NK *et al.*, Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma, *J Clin Oncol* 2013; 31(4): 448-55
 25. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A *et al.* (FIRST Trial Team), Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma, *N Engl J Med* 2014; 371(10): 906-17
 26. Attal M, Palumbo A, Holstein SA *et al.*, Lenalidomide maintenance after high-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma: a meta-analysis of overall survival, *J Clin Oncol* 2016; 34(Suppl): abstr. 8001
 27. Palumbo A, Hajek R, Delforge M *et al.*, Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma, *N Engl J Med* 2012; 366: 1759-69
 28. Facon T, Mary JY, Hulin C *et al.*, Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomized trial, *Lancet* 2007; 370(9594): 1209-18
 29. Hulin C, Facon T, Rodon P *et al.*, Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma : IFM 01/01 trial, *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3664-70
 30. Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH *et al.*, Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma, *Blood* 2016; 127: 1109-16
 31. Durie BG, Hoering A, Abidi MH *et al.*, Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly

- diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomized, open-label, phase 3 trial, *Lancet* 2017; 389: 519-27
32. Moreau P and de Wit E, Recent progress in relapsed multiple myeloma therapy: implications for treatment decisions, *British Journal of Haematology* 1017, 1-21
 33. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A *et al.*, Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomized, phase 3, open-label, multicenter study, *The Lancet Oncology* 2016; 17: 27-38
 34. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R *et al.*, Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomized, phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2017, Published Online Aug 23, 2017, [http://dx.doi.org/10.1016/\\$1470-2045\(17\)30578-8](http://dx.doi.org/10.1016/$1470-2045(17)30578-8)
 35. Palumbo A, Chanan-Khan, Weisel K *et al.* (CASTOR Investigators), Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma, *The New England Journal of Medicine* 2016; 375: 754-66
 36. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA *et al.* (ASPIRE Investigators), Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma, *The New England Journal of Medicine* 2015; 372: 142-52
 37. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H *et al.* (POLLUX Investigators), Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma, *The New England Journal of Medicine* 2016; 375: 1319-31
 38. San Miguel J, Weisel K, Moreau P *et al.*, Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized, open-label, phase 3 trial, *The Lancet Oncology* 2013; 14: 1055-66
 39. San Miguel J, Hungria VT, Yoon SS *et al.*, Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicenter, randomized, double-blind phase 3 trial, *The Lancet Oncology* 2014; 15: 1195-1206
 40. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T *et al.*, Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma, *Blood* 2016; 128: 37-44
 41. Lonial S, Dimopoulos MA, Palumbo A *et al.*, Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma, *N Engl J Med* 2015; 373: 621-31
 42. Moreau P, Masszi T, Grzasko N *et al.*, Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma, *N Engl J Med* 2016; 374: 1621-34
 43. Rajkumar S and Harousseau JL, Next-generation multiple myeloma treatment: a pharmacoeconomic perspective, *Blood* 2016; 128(24): 2757-64
 44. Nooka AK, Kastiris E, Dimopoulos MA, Lonial S, Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma, *Blood* 2015; 125(20): 3085-99
 45. Mohty M, Richardson PG, McCarthy PL, Attal M, Consolidation and maintenance therapy for multiple myeloma after autologous transplantation: where do we stand? *Bone Marrow Transplant* 2015; 50(8): 1024-29
 46. Palumbo A, Gay F, Cavallo F *et al.*, Continuous therapy versus fixed duration of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma, *J Clin Oncol* 2015; 33(30): 3459-66

47. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ *et al.*, Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients, *Leukemia* 2014; 28(5): 1122-28
48. Fonseca R *et al.*, Chronic lymphocytic leukemia: Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014, *Leukemia* 2017; 31: 1915–21
49. D'Agostino M *et al.* Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol.* 2022;40(29):3406-3418. doi:10.1200/JCO.21.02614
50. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, *et al.* Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(5):e370-e380.
51. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, *et al.* Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):801-812.
52. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, *et al.* Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2024;390(4):301-313.
53. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, *et al.* Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10262):1563-157.
54. Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, *et al.* Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2022;9(2):e98-e110.
55. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, *et al.* Teclistamab in relapsed/refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(6):495-505.
56. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, *et al.* Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2232-2244.
57. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, *et al.* Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023;29(9):2259-2267.
58. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, *et al.* Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2021;384(8):705-716.
59. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, *et al.* Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet.* 2021;398(10297):314-324.
60. SmPC Velcade (bortezomib)
61. SmPC Revlimid (lenalidomide)
62. SmPC Kyprolis (carfilzomib)
63. SmPC DARZALEX (daratumumab)

64. SmPC Imnovid (pomalidomide)
65. SmPC Farydak (panobinostat)
66. SmPC Empliciti (elotuzumab)
67. SmPC Ninlaro (ixazomib)
68. SmPC Melphalan
69. SmPC Caelyx (pegylated liposomal doxorubicin)
70. SmPC Abecma (idecabtagene vicleucel)
71. SmPC CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel)
72. SmPC blenrep (belantamab mafodotin)
73. SmPC ELREXFIO (elranatamab)
74. SmPC TECVAYLI (teclistamab)
75. SmPC TALVEY (talquetamab)
76. SmPC NEXPOVIO (selinexor)
77. SmPC SARCLISA (isatuximab)
78. SmPC Pepaxti (melphalan flufenamide)
79. Mateos MV et al. Results from the randomized phase III DREAMM-7 study of belantamab mafodotin (belamaf) + bortezomib, and dexamethasone (BVd) vs daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Journal of Clinical Oncology Volume 42, Number 36_suppl https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.36_suppl.439572.
80. Zhu et al., 2020: [Isatuximab Acts Through Fc-Dependent, Independent, and Direct Pathways to Kill Multiple Myeloma Cells \(nih.gov\)](#)
81. Martin et al., 2023: [Martin et al IKEMA update 2023.pdf](#)
82. Richardson et al., 2022: [Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma \(ICARIA-MM\): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study \(sciencedirectassets.com\)](#)
83. Richardson et al., 2024: [Richardson et al ICARIA Final OS 2024.pdf](#)