



ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ
(ΦΕΚ 505/ΥΟΔΔ/13.10.2017)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ.....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε.....	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ.....	7
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ.....	9
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ.....	9
3. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ.....	10
4. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ.....	14
5. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΓΡΑΜΜΗ.....	15
6. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΟ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ-ΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ.....	18
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	21

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος (Συντονιστής), Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρύτανης Ε.Κ.Π.Α.

Βασιλακόπουλος Π. Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αναπλ. Καθηγητής Αιματολογίας ΕΚΠΑ, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Γρουζή Ελισάβετ, Αιματολόγος, Συντονίστρια Δ/ντρια ΕΣΥ Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ν. Αθηνών «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Ηλιάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αιματολογικό Τμήμα Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Καττάμης Αντώνης, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Ογκολογικής Αιματολογικής Μονάδας, Α΄ Παν/κή Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείου Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Κουράκλη Αλεξάνδρα, Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών, Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών

Ματσούκα Χάρης, Αιματολόγος, Δ/τρια Αιματολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Πρόεδρος Εθνικού Κέντρου Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α.)

Παγώνη Μαρία, Αιματολόγος, Δ/ντρια, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Πλατά Ελένη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Σακελλάρη Ιωάννα, Αιματολόγος, Δ/ντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν. Θεσ/νίκης «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

Συμεωνίδης Αργύρης, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Π. Πατρών, Δντής Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ»

Τέρπος Ευάγγελος, Αιματολόγος, Αν. Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν. Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Τσαταλάς Κωνσταντίνος, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Δημοκρίτειο Παν. Θράκης, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Τσιριγώτης Παναγιώτης, Αιματολόγος, Επ. Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Χαρχαλάκης Νικόλαος, Διευθυντής, Επιστημονικά και Διοικητικά υπεύθυνος, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Θηραΐος Ελευθέριος, Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

Μήτρου Παναγιώτα, MD, PhD. Ειδικός Παθολόγος. Συνεργάτις Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

Ποδηματάς Ιωάννης, Φαρμακοποιός. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

Αραπίδου Ζωή, Ειδικευόμενη Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική και Κλινική Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών, Π.Γ.Ν. "Ευαγγελισμός"

Γαβριατοπούλου Μαρία, Επ. Καθηγήτρια Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Γκίρκας Κωνσταντίνος, Επικουρικός Επιμελητής Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο, Δελαπόρτα Πολυξένη, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

Διαμαντίδης Μιχάλης, MSc, PhD, Διδάκτωρ ΑΠΘ, Αιματολόγος, Επιμελητής Β ΕΣΥ, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γ.Ν. Λάρισας

Καστρίτης Ευστάθιος, Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Κατσαρού Όλγα, Παθολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Κώτση Παρασκευή, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Μαρινάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Διευθυντής, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. "Γ. Γεννηματάς"

Νομικού Ευφροσύνη, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Κέντρο Αιμορροφιλικών Γ.Ν. "Ιπποκράτειο"

Πλατοκούκη Ελένη, Παιδίατρος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλικών Παιδιών, Νοσοκομείο Παιδων "Η Αγία Σοφία"

Σολωμού Έλενα, Επ. Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίο

Σταμούλη Μαρία, Επιμελήτρια Α' Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο

Σταυρογιάννη Νίκη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική-ΜΜΜΟ, Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Κακούτη Φωτεινή
Λεγάντη Μαρία

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Το Υπουργείο Υγείας βρίσκεται σε διαδικασία υλοποίησης μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας προς όφελος του Πολίτη. Συγκεκριμένα, σε μία προσπάθεια διασφάλισης της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, έχει προχωρήσει από τον Μάιο του 2017 σε ανασύσταση της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών.

Η Επιτροπή αυτή είναι υπεύθυνη για την έγκριση και εφαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων συνταγογράφησης στην κλινική πράξη, μέσω της ενσωμάτωσής τους στις ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας. Παράλληλα προωθείται η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα ενσωματωθούν στα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων και θα διασυνδεθούν με το σύστημα των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων, η ανάπτυξη και ενσωμάτωση στη συνταγογράφηση ενός συνοπτικού ιατρικού ιστορικού, η ανάπτυξη του Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή και η δημιουργία Μητρώων Χρονίων Παθήσεων.

Η σύνταξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασίστηκε στις εισηγήσεις των αντίστοιχων Επιστημονικών Ομάδων Εργασίας αποτελούμενων από ιατρούς με αποδεδειγμένη εκπαίδευση, εξειδίκευση και εμπειρία στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο.

Απώτερος στόχος είναι να αποτελέσουν τα εργαλεία αυτά ηλεκτρονικής υγείας ένα χρήσιμο βοήθημα για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτική με στόχο την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας, αλλά και ένα εργαλείο συλλογής μεγάλων δεδομένων (big data) για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με πολιτικές υγείας.

Ευχαριστούμε θερμά όσους εργάστηκαν με συνέπεια, υπευθυνότητα και θυσία του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του έργου.

Γιώργος Γιαννόπουλος

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

Πρόεδρος της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης,
την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και
τη δημιουργία μητρώων ασθενών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

Την πρόσφατη δεκαετία οι εξελίξεις στα νοσήματα της Αιματολογίας είναι ραγδαίες. Έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη νέες διαγνωστικές εξετάσεις. Έχουν εγκριθεί πολλά νέα φάρμακα και στοχευμένες θεραπευτικές αγωγές. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με αιματολογικές παθήσεις αλλά μεγαλύτερη δυσκολία των Αιματολόγων να επιλέξουν την καταλληλότερη εξέταση και αγωγή για την αντιμετώπιση των ασθενών τους.

Η Ομάδα Εργασίας (ΟΕ) της Αιματολογίας συγκροτήθηκε με σκοπό τη δημιουργία Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων σε όλο το φάσμα των Αιματολογικών παθήσεων. Η Ο.Ε. της Αιματολογίας πλαισιώθηκε από έγκριτους αιματολόγους με εξειδίκευση σε συγκεκριμένα καλοήγη και κακοήγη νοσήματα του αίματος. Στην ΟΕ συμμετέχουν με αλφαβητική σειρά οι:

Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που είναι απαραίτητες για τη διάγνωση του κάθε νοσήματος, την παρακολούθησή του και την αξιολόγηση των παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής καθώς και των εξετάσεων που χρειάζονται στην υποτροπή συγκεκριμένων ασθενειών. Επίσης παρουσιάστηκαν με σαφήνεια οι θεραπευτικές επιλογές για κάθε φάση της νόσου και αναλύθηκαν οι δόσεις των φαρμάκων και τα θεραπευτικά σχήματα που έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην Ελλάδα. Σε δεύτερο χρόνο, τα πρωτόκολλα αυτά παρουσιάστηκαν σε όλα τα μέλη της Ο.Ε. τα οποία βοήθησαν με συγκεκριμένες προτάσεις στην τελική διαμόρφωσή τους. Το έργο της Ο.Ε. υποστηρίχτηκε ουσιαστικά από συναδέλφους (Ε. Θηραίος, Π. Μήτρου) και υπαλλήλους του Υπουργείου Υγείας. Θα ήθελα από τη θέση του Προέδρου της ΟΕ να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν στη δημιουργία των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων.

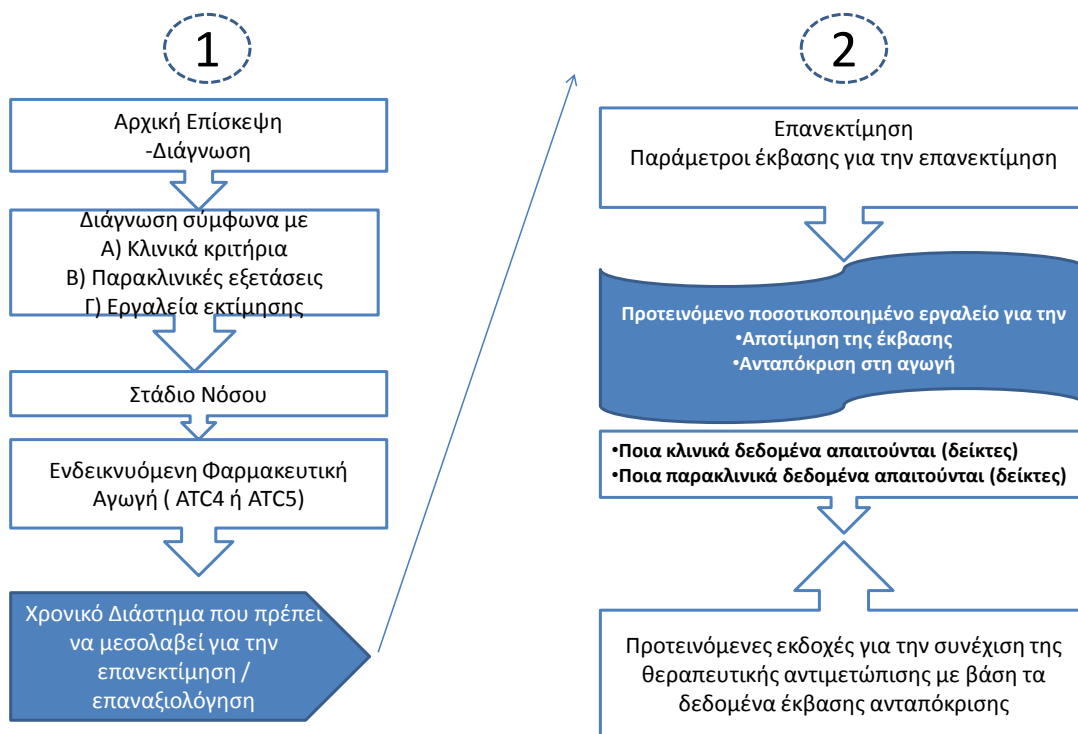
Στόχος μας είναι τα διαγνωστικά και θεραπευτικά αυτά πρωτόκολλα, που καλύπτουν όλο το φάσμα των αιματολογικών νόσων, να αποτελέσουν ένα πολύτιμο οδηγό για τους συναδέλφους αιματολόγους στην καθημερινή πρακτική τους αλλά και να βοηθήσουν την Πολιτεία στη διαμόρφωση του απαραίτητου πλαισίου για την ομαλή συνταγογράφηση των απαραίτητων εξετάσεων και φαρμακευτικών σκευασμάτων για τους αιματολογικούς ασθενείς.

Με τη συνεργασία όλων πιστεύω ότι αυτός ο στόχος είναι εφικτός.

Μελέτιος Α. Δημόπουλος,
Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας
Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής
Νοσοκομείο Αλεξάνδρα
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Πρύτανης ΕΚΠΑ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα

- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)
- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

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 διάμεσης 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 περισσότερων πλασματοκυττάρων στο Μυελόγραμμα ή στην οστεομυελική βιοψία ή παρουσία πλασματοκυττώματος και επιπλέον χρειάζεται ένα εκ των κατωτέρω:
2. Διαταραχή ενός (ή περισσότερων) οργάνου-στόχου από το νεοπλασματικό κλώνο των πλασματοκυττάρων, όπως διαπιστώνεται με τη βοήθεια των κριτηρίων CRAB (υπερασβεστιαμία*, νεφρική δυσλειτουργίαβ, αναιμίαγ, οστεολυτικές βλάβεςδ) ή/και παρουσία ενός ή περισσότερων από τους παρακάτω βιοδείκτες:
 - $\geq 60\%$ πλασματοκύτταρα στο μυελό των οστών
 - Κλάσμα (ή λόγος) ελεύθερων ελαφρών αλύσεων (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)

* υπερασβεστιαμία: 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, ή 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 β2-μικροσφαιρίνη ορού Ολικά λευκώματα ορού (αλβουμίνη/σφαιρίνη) Επίπεδα ολικής πρωτεΐνης στα ούρα 24ώρου Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού Μέτρηση ελευθέρων ελαφριών αλυσων (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) 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
--

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 πλασματοκυτώματος και πολλαπλού μυελώματος

Ηλεκτροκαρδιογράφημα και υπερηχοκαρδιογράφημα
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 β2 μικροσφαιρίνη ορού. Με τη βοήθεια αυτών των παραγόντων έχει καταρτιστεί ένα προγνωστικό σύστημα 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	

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).

Πρόσφατα, τα παρακάτω κριτήρια ανανεώθηκαν για άλλη μια φορά, 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 νέας 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 ΙΑΤΡΟΣ

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 ΙΑΤΡΟ ΛΟΓΩ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΕΚ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

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

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
 Οι παραπάνω εξετάσεις δύνανται να επαναλαμβάνονται ανά 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
Βορτεζομίμη±/θαλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη (VTD)	I
Βορτεζομίμη±/κυκλοφωσφαμίδη/δεξαμεθαζόνη (VCD)	II
Βορτεζομίμη±/δοξορουβικίνη/δεξαμεθαζόνη (PAD)	II
Βορτεζομίμη±/δεξαμεθαζόνη (VD)	III



Μεγαθεραπεία με Υψηλές Δόσεις Μελφαλάνης και Αυτόλογη Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων



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

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΑΝΩΤΕΡΩ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΕΦΟΔΟΥ

VTD (κύκλος 3 εβδομάδων) Βορτεζομίμη (mg/m ²), sc Θαλιδομίδη (mg), p.o. Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o.	Εβδομάδες 1-3
	1,3 (ημέρες 1, 4, 8, 11) 100-200 (ημέρες 1-21) 20-40 (ημέρες 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11)
VCD (κύκλος 3 εβδομάδων) Βορτεζομίμη (mg/m ²), sc Κυκλοφωσφαμίδη (mg/m ²), iv Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o. ή iv	Εβδομάδες 1-3
	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)
PAD (κύκλος 3 εβδομάδων) Βορτεζομίμη (mg/m ²), sc Δοξορουβικίνη (mg/m ²), iv Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o. ή iv	Εβδομάδες 1-3
	1,3 (ημέρες 1, 4, 8, 11) 9 (ημέρες 1-4) 40 (ημέρες 1-4, 9-12, 17-20) για τον πρώτο κύκλο και μέρες 1-4 για τους επόμενους
VD (κύκλος 3 εβδομάδων) Βορτεζομίμη (mg/m ²), sc Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o.	Εβδομάδες 1-3
	1,3 (ημέρες 1, 4, 8, 11) 20-40 (ημέρες 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11)

5.2 ΣΧΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΓΙΑ ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ ΕΦΟΔΟΥ (ΕΩΣ 6 ΚΥΚΛΟΙ)	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ
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)

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

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

ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Συνιστάται χορήγηση αντι-ϊικής προφύλαξης σε όλους τους ασθενείς

Συνιστάται χορήγηση λεβοφλοξασίνης τουλάχιστον για τους 3 πρώτους μήνες της αγωγής

Χορήγηση ζολδρονικού 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

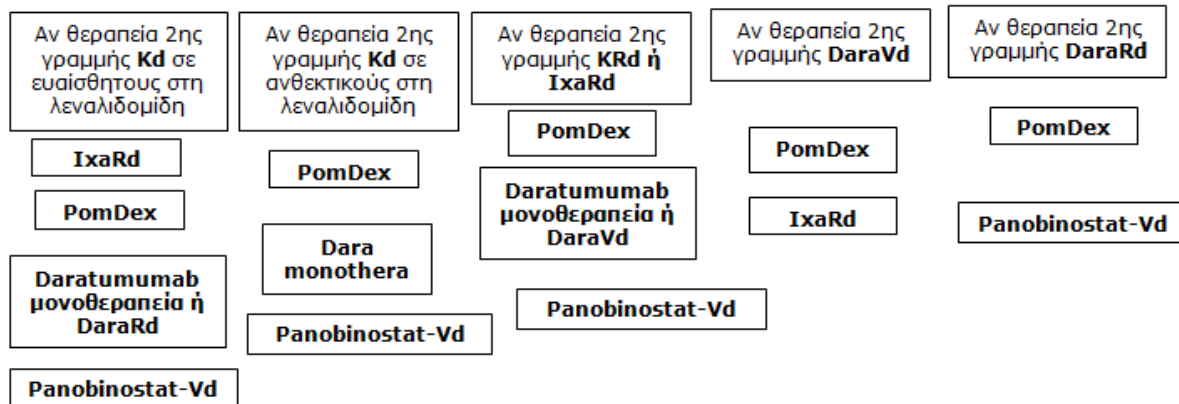
6.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1^{ης} ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ 2^{ης} ΓΡΑΜΜΗΣ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΙ ΣΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΟΡΤΕΖΟΜΙΜΠΗ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΙ ΣΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΛΕΝΑΛΙΔΟΜΙΔΗ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΙ ΣΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΛΕΝΑΛΙΔΟΜΙΔΗ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΙ ΣΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΟΡΤΕΖΟΜΙΜΠΗ
1 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: Kd (κατηγορία I , καταγεγραμμένο πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης)	1 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: Kd (κατηγορία I , καταγεγραμμένο πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης)	1 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: Kd (κατηγορία I , καταγεγραμμένο πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης)	
1 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: KRd (κατηγορία I , καταγεγραμμένο πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης)	1 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: KRd (κατηγορία I , καταγεγραμμένο πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης)		1 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: DaraRd (κατηγορία I -πλεονέκτημα PFS)
2 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: DaraRd (κατηγορία II , καταγεγραμμένο πλεονέκτημα επιβίωσης μέχρι πρόοδο νόσου)	2 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: DaraRd (κατηγορία II , καταγεγραμμένο πλεονέκτημα επιβίωσης μέχρι πρόοδο νόσου)	2 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: DVd (κατηγορία II , καταγεγραμμένο πλεονέκτημα επιβίωσης μέχρι πρόοδο νόσου)	2 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: Rd
2 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: IxaRd (κατηγορία II , καταγεγραμμένο πλεονέκτημα επιβίωσης μέχρι πρόοδο νόσου)	2 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: IxaRd (κατηγορία II , καταγεγραμμένο πλεονέκτημα επιβίωσης μέχρι πρόοδο νόσου)	3 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: Vd (κατηγορία III , υποδεέστερο των Kd και DaraVd)	3 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: σχήματα βασισμένα στη θαλιδομίδα (TD, CTD)
2 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: DaraVd (κατηγορία II , καταγεγραμμένο πλεονέκτημα επιβίωσης μέχρι πρόοδο νόσου)	2 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: DaraVd (κατηγορία II , καταγεγραμμένο πλεονέκτημα επιβίωσης μέχρι πρόοδο νόσου)		
3 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: Vd-επαναχορήγηση (κατηγορία III , υποδεέστερο των Kd και DaraVd)	3 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: Vd (κατηγορία III , υποδεέστερο των Kd και DaraVd)		
3 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: Vel-Dox (κατηγορία III)	3 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: Vel-Dox (κατηγορία III)		
3 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: Rd (κατηγορία III , υποδεέστερο των KRd και DaraRd)	3 ^η ΕΠΙΛΟΓΗ: Rd-επαναχορήγηση (κατηγορία III , υποδεέστερο των KRd και DaraRd)		

1^η ΕΠΙΛΟΓΗ: Μεγαθεραπεία και 2^η Αυτόλογη Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων αν το διάστημα χωρίς πρόοδο νόσου μετά την 1^η Αυτόλογη Μεταμόσχευση ήταν άνω των 18 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 (VD, VCD) ή Rd ή σχήματα που βασίζονταν σε θαλιδομίδη 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

Kd (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				
Καρφυλζομίμπη (mg/m ²), iv	20	20		20	20		20	20		20	20	
Δεξαμεθαζόνη (mg)												
Kd (μέχρι πρόοδο νόσου)	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				
Καρφυλζομίμπη (mg/m ²), iv	20	20		20	20		20	20		20	20	
Δεξαμεθαζόνη (mg)												

DaraVD	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)		
Δαρατουμουμάβη (mg/kg), iv			
Δεξαμεθαζόνη (mg), iv ή p.o.			
Βορτεζομίμπη (mg/m ²), sc			

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*		
Καρφυλζομίμπη (mg/m ²)	40*			40*			40*					
Δεξαμεθαζόνη (mg)	25**	25**	25**/ημέρα	25**	25**	25**/ημέρα	25**	25**	25**/ημέρα			
Λεναλιδομίδη (mg)												
KRd	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*		
Καρφυλζομίμπη (mg/m ²)	40*			40*			40*					
Δεξαμεθαζόνη (mg)	25**	25**	25**/ημέρα	25**	25**	25**/ημέρα	25**	25**	25**/ημέρα			
Λεναλιδομίδη (mg)												
KRd	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*		
Καρφυλζομίμπη (mg/m ²)	40*			40*			40*					
Δεξαμεθαζόνη (mg)	25**	25**	25**/ημέρα	25**	25**	25**/ημέρα	25**	25**	25**/ημέρα			
Λεναλιδομίδη (mg)												

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

** η δόση ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία

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

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. ESMO Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology 2017; 1-11
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. SmPC Velcade (bortezomib)
44. SmPC Revlimid (lenalidomide)
45. SmPC Kyprolis (carfilzomib)
46. SmPC DARZALEX (daratumumab)
47. SmPC Imnovid (pomalidomide)
48. SmPC Farydak (panobinostat)

49. SmPC Empliciti (elotuzumab)
50. SmPC Ninlaro (ixazomib)
51. SmPC Melphalan
52. SmPC Caelyx (pegylated liposomal doxorubicin)
53. Rajkumar S and Harousseau JL, Next-generation multiple myeloma treatment: a pharmacoeconomic perspective, *Blood* 2016; 128(24): 2757-64
54. Nooka AK, Kastiris E, Dimopoulos MA, Lonial S, Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma, *Blood* 2015; 125(20): 3085-99
55. 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
56. 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
57. 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
58. Fonseca R *et al.*, Chronic lymphocytic leukemia: Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014, *Leukemia* 2017; 31: 1915–21
59. Ministry of Health, Greece. <http://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn>
60. Governmental Gazette. FEK 74; 19.05.2017