

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

МНОЖИННА МІЄЛОМА
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Крячок Ірина Анатоліївна	завідувач клініки хіміотерапії та онкогематології держаного некомерційного підприємства «Національного інституту раку», заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Алексик Олена Михайлівна	провідний науковий співробітник науково-клінічного відділення онкогематології держаного некомерційного підприємства «Національного інституту раку»;
Каднікова Тетяна Вікторівна	завідувач відділення онкогематології держаного некомерційного підприємства «Національного інституту раку»;
Карнабеда Оксана Андріївна	доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Кметюк Ярослав Володимирович	керівник Всеукраїнського центру радіохірургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (за згодою);
Кучкова Ольга Юріївна	завідувач гематологічного відділення комунального некомерційного підприємства «Обласний центр онкології» (за згодою);
Любарець Тетяна Федорівна	професор кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Матюшенко Інна Юріївна	член правління громадської спілки «Коаліція онкопацієнтів України» (за згодою);
Олійніченко Олена Геннадіївна	завідувач ПЕТ/КТ блоку Центру ядерної медицини комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою);
Перехрестенко Тетяна Петрівна	професор кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Рудакова Лариса Іванівна	керівник Центру спеціальних лабораторних досліджень комунального некомерційного підприємства «Черкаський

обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради» (за згодою);

Селезньов Олексій Олександрович провідний лікар-патологоанатом медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб» (за згодою);

Титоренко Ірина Борисівна завідувач науково-клінічного відділу онкогематології держаного некомерційного підприємства «Національного інституту раку»;

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна заступник директора департаменту-начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Дягіль Ірина Сергіївна завідувач відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин ДУ Науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України.

Масляк Звенислава Володимирівна завідувач відділення гематології Інституту патології крові та трансфузійної медицини НАМН України доктор медичних наук, старший науковий співробітник, лікар вищої категорії.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2030 рік

ЗМІСТ

Перелік скорочень	5
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ	7
ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ.....	8
ДІАГНОСТИКА ТА СТАДІУВАННЯ.....	8
ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ.....	15
ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РЕЦИДИВОМ / РЕФРАКТЕРНИМ ПЕРЕБІГОМ ММ	25
ЛІКУВАННЯ ПЛАЗМОКЛІТИННОГО ЛЕЙКОЗУ	36
ЛІКУВАННЯ СОЛІТАРНОЇ ПЛАЗМОЦИТОМИ.....	37
ПІДТРИМУВАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ.....	39
ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ.....	46
ПЕРСОНАЛІЗОВАНА МЕДИЦИНА	46
МЕТОДОЛОГІЯ.....	46
Список літератури	48

Перелік скорочень

алоТСК	- алогенна трансплантація стовбурових клітин
АТСК	- аутологічна трансплантація стовбурових клітин
ВБП	- виживаність без прогресування
ВДММ	- вперше діагностована множинна мієлома
ВДТ	- високодозова терапія
ВР	- відношення ризиків
ДДЧВ	- дуже добра часткова відповідь
ЗВ	- загальна виживаність
ІМП	- імуномодуючий препарат
ІП	- інгібітор протеасом
ІФ	- імунофіксація
КМ	- кістковий мозок
КТ	- комп'ютерна томографія
мАТ	- моноклональне антитіло
мВБП	- медіана виживаності без прогресування
мЗВ	- медіана загальної виживаності
МЗХ	- мінімальна залишкова хвороба
ММ	- множинна мієлома
МРТ	- магнітно-резонансна томографія
НДКТВТ	- низькодозова комп'ютерна томографія всього тіла
ПВ	- повна відповідь
ПЕТ	- позитронно-емісійна томографія
ПЕТ-КТ	- позитронно-емісійна томографія-комп'ютерна томографія
ПКЛ	- плазмоклітинний лейкоз
ППКЛ	- первинний плазмоклітинний лейкоз
ПТ	- променева терапія
РРММ	- рецидивуюча/рефрактерна множинна мієлома
сПВ	- строга повна відповідь
ТКЕ	- Т-клітинні епітопи
ТММ	- тліюча множинна мієлома
ASCO	- Американське товариство клінічної онкології
BCMA	- антиген дозрівання В-клітин
$\beta 2m$	- бета-2-мікроглобулін
CAR-T	- Т-клітини химерного антигенного рецептора
Dara	- даратумумаб
ЕНА	- Європейська гематологічна асоціація
Elo	- елотузумаб
EMA	- Європейське агентство з лікарських засобів
EMN	- Європейська мережа з дослідження мієломи
ESMO	- Європейське товариство медичної онкології
FDA	- Управління США з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів
FISH	- флюоресцентна гібридизація <i>in situ</i>
GEP	- визначення профілю генної експресії

HDM	- високодозовий мелфалан
IMWG	- Міжнародна робоча група з вивчення множинної мієломи
IRd	- іксазоміб/леналідомід/дексаметазон
Isa	- ізатуксимаб
Ixa	- іксазоміб
FLC	- вільні легкі ланцюги
K	- карфілзоміб
Kd	- карфілзоміб/дексаметазон
KRd	- карфілзоміб/леналідомід/дексаметазон
MPR	- мелфалан/преднізон/леналідомід
MRC	- Рада з медичних досліджень
NGF	- проточна цитометрія наступного покоління
NGS	- секвенування наступного покоління
PAd	- бортезоміб/доксорубіцин/дексаметазон
PCd	- помалідомід/циклофосфамід/дексаметазон
Pd	- помалідомід/дексаметазон
PomVd	- помалідомід/бортезоміб/дексаметазон
Rd	- леналідомід/дексаметазон
S	- селінексор
Sd	- селінексор/дексаметазон
sFLC	- легкі ланцюги у сироватці
VAD	- вінкристин/доксорубіцин/дексаметазон
VCD	- бортезоміб/циклофосфамід/дексаметазон
Vd	- бортезоміб/дексаметазон
Ven	- венетоклакс
VMP	- бортезоміб/мелфалан/преднізон
VRd	- бортезоміб/леналідомід/дексаметазон
VTD	- бортезоміб/талідомід/дексаметазон

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (КН) є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови «***Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up***», 2021, що була обрана мультидисциплінарною робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з множинною мієломою і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів надання допомоги. Дана КН була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням опитувальника AGREE II. КН, згідно з рекомендаціями розробників прототипу, була доповнена положеннями з рекомендацій ***NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version 2.2024 — November 1, 2023***.

Запропонована КН не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають медичну допомогу пацієнтам з множинною мієломою. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші та не відміняє індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

«Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up», 2021

ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Множинна мієлома (ММ) – це плазмодитарне новоутворення, на частку якого припадає 1-1,8% усіх онкологічних захворювань, і друге найпоширеніше гематологічне злоякісне новоутворення, приблизна частка якого в Європі становить 4,5-6,0/100 000/рік. Попри значне покращення виживаності пацієнтів за останні 20 років, лише 10-15% пацієнтів досягають очікуваного чи вищого показника виживаності порівняно з відповідною загальною популяцією.¹

Коментар робочої групи: В Україні захворюваність на ММ складає 2,4 випадки на 100 000 населення згідно з даними Національного канцер реєстру (http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm).

ДІАГНОСТИКА ТА СТАДІЮВАННЯ

У 2017 році ESMO опублікувало клінічні практичні настанови з діагностики, стадіювання та визначення критеріїв прогресуючого захворювання, рецидиву та резистентності до терапії, які не змінилися і зведені в додаткові таблиці S1-S3, доступні за посиланням <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>.²

Рекомендації щодо тестів, необхідних для діагностики, прогнозування і подальшого спостереження за пацієнтами з ММ, описані в таблиці 1.

Таблиця 1. Рекомендації під час огляду на момент встановлення діагнозу, під час оцінки відповіді, в період спостереження та при виникненні рецидиву ММ

	Інструмент	На момент встановлення діагнозу	Під час оцінки відповіді	В період спостереження	При виникненні рецидиву
Кров	Формула крові та мазок крові	Обов'язково	Обов'язково	Обов'язково	Обов'язково
	Електрофорез та ІФ сироваткових білків	Обов'язково	Обов'язково (ІФ для підтвердження ПВ)	Обов'язково (ІФ для пацієнтів з ПВ)	Обов'язково
	Вільні легкі ланцюги в сироватці крові	Обов'язково	Обов'язково для підтвердження сПВ	Обов'язково	Обов'язково
	Рівень імуноглобулінів в сироватці крові	Обов'язково	Обов'язково	Обов'язково	Обов'язково
	Показники функції нирок та печінки	Обов'язково	Обов'язково	Обов'язково	Обов'язково
	Кальцій	Обов'язково	Обов'язково	Обов'язково	Обов'язково
	ЛДГ	Обов'язково	Обов'язково	Обов'язково	Обов'язково
	Альбумін, $\beta 2m$	Обов'язково	Не вимагається	Необов'язково	Обов'язково

	Інструмент	На момент встановлення діагнозу	Під час оцінки відповіді	В період спостереження	При виникненні рецидиву
	Проточна цитометрія	Необов'язково	Не вимагається	Не вимагається	Необов'язково
Сеча	Визначення протеїнуриї та вільних ланцюгів	Обов'язково	Обов'язково	Обов'язково	Обов'язково
	Електрофорез сечі та ІФ	Обов'язково	Обов'язково (ІФ для підтвердження ПВ)	Обов'язково (ІФ для пацієнтів з ПВ)	Обов'язково
Кістковий мозок	Цитологічне та гістологічне дослідження КМ для підтвердження плазмоклітинної інфільтрації та моноклональності	Обов'язково	Обов'язково для підтвердження ПВ або при несекретуючій ММ	Не вимагається	Необов'язково (обов'язково при несекретуючому захворюванні)
	NGF або NGS для виявлення клональних плазматичних клітин	Обов'язково	Обов'язково для підтвердження негативного статусу МЗХ у пацієнтів, які досягли ПВ або сПВ	Кожні 12 місяців у пацієнтів з ПВ та/або пацієнтів з негативним статусом МЗХ ^a	Необов'язково
	Цитогенетика: каріотип та FISH для виявлення del17p, t(4;14), t(14;16), ampl 1q/gain 1q, t(11;14)	Обов'язково	Не вимагається	Не вимагається	Обов'язково при del17p, ampl 1q/gain 1q та t(11;14)
	Передові методи: GEP, NGS	Виключно для використання в умовах клінічного випробування	Виключно для використання в умовах клінічного випробування	Виключно для використання в умовах клінічного випробування	Виключно для використання в умовах клінічного випробування
Візуалізація	Низькодозова КТ всього тіла	Обов'язково	Не вимагається	За наявності симптомів (або КТ симптоматичної ділянки)	Обов'язково
	ПЕТ-КТ	Необов'язково (за наявності можна виконати замість НДКТВТ)	Обов'язково для підтвердження візуалізаційної МЗХ	Кожні 12 місяців у пацієнтів з негативним статусом МЗХ у	Необов'язково

Інструмент	На момент встановлення діагнозу	Під час оцінки відповіді	В період спостереження	При виникненні рецидиву
MPT усього тіла	Обов'язково у пацієнтів з негативним результатом НДКТВТ, якщо ПЕТ-КТ не було виконано	Не вимагається	кістковому мозку ^b За наявності симптомів	Необов'язково

АТСК – автологічна трансплантація стовбурових клітин, $\beta 2m$ – бета-2-мікроглобулін, КМ – кістковий мозок, ПВ – повна відповідь, КТ – комп'ютерна томографія, FISH – флюоресцентна гібридизація *in situ*, GEP – визначення профілю генної експресії, ІФ – імунофіксація, IMWG – Міжнародна робоча група з вивчення множинної мієломи, ММ – множинна мієлома, МЗХ – мінімальна залишкова хвороба, МРТ – магнітно-резонансна томографія, NGF – проточна цитометрія наступного покоління, NGS – секвенування наступного покоління, ПЕТ – позитронно-емісійна томографія, ВБП – виживаність без прогресування, сПВ – строга повна відповідь, НДКТВТ – низькодозова комп'ютерна томографія всього тіла.

^a Стійкий негативний статус МЗХ обґрунтовується у настановах IMWG,³ хоча в деяких країнах аналіз підлягає відшкодуванню не повністю. У недавньому дослідженні «в умовах реального життя» оцінку статусу МЗХ було виконано у 139 пацієнтів перед початком підтримувальної терапії леналідомідом після АТСК та/або після досягнення ПВ, тоді як додаткові оцінки згодом виконувалися щороку, доки не було підтверджено стійкий негативний статус МЗХ. Загалом 34,3% пацієнтів, які мали позитивний статус МЗХ після терапії індукції, досягли негативного статусу МЗХ під час підтримувальної терапії та, зрештою, – збільшення ВБП. Послідовні оцінки МЗХ виявили пацієнтів з прогресивним зниженням рівня МЗХ, які також мали кращі результати ВБП порівняно з пацієнтами, у яких не спостерігалось спадної моделі МЗХ.⁹⁰

^b Рекомендується на основі експертного консенсусу для підтвердження негативного статусу екстрамедулярної МЗХ у пацієнтів, які мають негативний статус МЗХ у кістковому мозку. За матеріалами та з дозволу Caers et al.⁸⁵

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне навести критерії встановлення діагнозу симптоматичної/асимптоматичної ММ, а також стадіювання та стратифікація за групами ризику відповідно до останніх рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version 2.2024 — November 1, 2023.

Критерії встановлення діагнозу симптоматичної ММ

Наявність плазматичних клітин в кістковому мозку $\geq 10\%$ та/або плазмоцитоми, підтвердженої гістологічно, а також за наявності хоча б одної з дисфункцій внутрішніх органів внаслідок мієломи критеріїв:

[C] – збільшення рівня кальцію в крові (кальцій сироватки $> 10,5$ мг/л кальцій $> 0,25$ ммоль/л або вище верхньої межі норми),

[R] – ниркова недостатність (рівень креатиніну в сироватці > 200 мг/л),

[A] – анемія (рівень гемоглобіну < 100 г/л або 20 г/л $<$ норми),

[B] – літичні ураження кісток або остеопороз або літичні ураження кісток скелету за результатами рентгенографії скелету або КТ або ПЕТ/КТ), клональні плазматичні клітини в кістковому мозку $\geq 60\%$,

коефіцієнт залучених та незалучених легких ланцюгів імуноглобулінів в сироватці крові (FLC) ≥ 100 та концентрація FLC ≥ 100 г/л),

або > 1 одного вогнищового ураження кісток ≥ 5 мм при МРТ дослідженні.

Критерії встановлення діагнозу асимтоматичної ММ

Сироватковий моноклональний протеїн ≥ 30 г/л або

Білок Бенс-Джонса ≥ 500 мг/24 години та/або

Клональні плазматичні клітини в кістковому мозку у кількості 10%-59% та

Відсутність пов'язаних з ММ амілоїдозом симптомів

Необхідно також оцінити наявність кісткових деструкцій за даними низькодозового КТ або ПЕТ/КТ або МРТ всього тіла без контрасту або у разі неможливості вищеперерахованого – за даними рентгенографії кісток скелету

Стадіювання ММ та стратифікація за групами ризику

Стадія	Міжнародна система стадіювання (ISS)	Переглянута міжнародна система стадіювання (R-ISS)	R2-ISS
I	Сироватковий бета-2 мікроглобулін $< 3,5$ мг/л Сироватковий альбумін $\geq 3,5$ г/л	Стадія I за ISS та стандартний цитогенетичний ризик (FISH) Рівень ЛДГ $\leq$ норми	Низький ризик: 0 балів • не відповідає стадії II або III за ISS • Рівень ЛДГ $\leq$ норми • Не визначається del(17p), t(4;14), 1q+
II	Не відповідає стадії I або III	Не відповідає стадії I або III	Низький проміжний ризик: 0,5-1 бал Стадії II за ISS або рівень ЛДГ <u>вище</u> норми або визначається del(17p), або t(4;14) або 1q+
III	Сироватковий бета2 мікроглобулін $> 5,5$ мг/л	Стадія III за ISS та або високий цитогенетичний ризик (FISH) або Рівень ЛДГ вище норми	Проміжний-високий ризик: 1,5-2,5 бали • будь-яка комбінація факторів ризику, які складають суму 1,5-2,5 бали
IV			Високий ризик: 3-5 балів • будь-яка комбінація факторів ризику, які складають суму 3-5 балів

Примітка. Кількість балів за R2-ISS:

1 бал – підвищення ЛДГ

1 бал – наявність del(17p)

1 бал – наявність t(4;14)

0.5 бала – наявність 1q+.

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне навести критерії встановлення діагнозу первинної плазмоклітинної лейкемії (ППЛ) відповідно до консенсус IMWG ((Blood Cancer Journal (2021) 11:192 ; <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00587-0>) :

Первинна плазмоклітинна лейкемія визначається наявністю 5% або більше циркулюючих плазматичних клітин у мазках периферичної крові у пацієнтів, які за іншими критеріями відповідають діагнозу ММ.

Ретельне дослідження периферичної крові за допомогою звичайної

мікроскопії слід проводити всім пацієнтам з ММ.

Необхідно аналізувати щонайменше 100–200 ядерних клітин на мазок.

Пацієнтів, які відповідають вищенаведеним критеріям не слід виключати з клінічних випробувань.

Критерії відповіді на терапію

Одним з найбільш значних досягнень є впровадження такого критерію відповіді, як мінімальна залишкова хвороба (МЗХ) як у кістковому мозку (КМ) [з використанням секвенування наступного покоління або проточної цитометрії наступного покоління (NGF)], так і за межами КМ [з використанням позитронно-емісійної томографії-комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ); візуалізація МЗХ].³ Негативний статус МЗХ у КМ пацієнтів, які досягли стандартної повної відповіді (ПВ), послідовно корелює з подовженням виживаності без прогресування (ВБП) і загальної виживаності (ЗВ) як у пацієнтів з нещодавно діагностованою ММ (НДММ), так і у пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ММ (РРММ).^{4,5}

Негативний статус МЗХ у КМ, який визначають як відсутність пухлинних плазматичних клітин у межах 1 000 000 клітин КМ ($<10^{-6}$), є найбільш ефективним показником прогнозування як ВБП, так і ЗВ порівняно з більш високими пороговими значеннями (тобто, 10^{-5}).⁴ ПЕТ-КТ дає можливість розпізнавати гіперметаболичні ділянки приблизно у 15-20% пацієнтів з негативним статусом МЗХ у КМ і вважається найкращим методом візуалізації МЗХ на сьогодні.⁶

Було встановлено, що досягнення МЗХ є сурогатним макрером який вказує на високий показник ВБП у пацієнтів, які отримують лікування першої лінії.⁷ Тому досягнення МЗХ можна використовувати як кінцеву точку для розробки нових лікарських засобів. Наразі досліджується використання статусу МЗХ для прийняття рішень про лікування, наприклад, чи можна припинити підтримувальну/безперервну терапію у пацієнтів з негативним статусом МЗХ або чи потрібно змінити схему лікування у пацієнтів з позитивним статусом МЗХ, особливо при ММ високого ризику. Очікується, що результати кількох тематичних досліджень фази III прояснять роль МЗХ у прийнятті рішень щодо лікування ММ.

Коментар робочої групи: робоча група вважає доцільним навести критерії відповіді на терапію, критерії IMWG для оцінки відповіді, включно з критеріями мінімальної залишкової хвороби (MRD), з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version 2.2024 — November 1, 2023.

Стандартними критеріями відповіді на терапію є строга повна відповідь (сПВ), повна відповідь (ПВ), дуже добра часткова відповідь (ддЧВ), часткова відповідь (ЧВ), мінімальна відповідь (МВ).

Категорія відповіді	Критерії відповіді
Строга повна відповідь	Повна відповідь, як визначено нижче, плюс нормальний коефіцієнт FLC та відсутність клональних клітин у біоптаті кісткового мозку, виявлена за допомогою імуногістохімічного

<i>Категорія відповіді</i>	<i>Критерії відповіді</i>
	дослідження (співвідношення $\kappa/\lambda \leq 4:1$ або $\geq 1:2$ для пацієнтів із κ -і λ -типом легких ланцюгів відповідно після підрахунку ≥ 100 плазматичних клітин)
<i>Повна відповідь</i>	Негативний результат імунофіксації в сироватці крові та сечі, зникнення будь-яких плазмоцитом м'яких тканин і $<5\%$ плазматичних клітин в аспіратах кісткового мозку
<i>Дуже добра часткова відповідь</i>	М-білок у сироватці та сечі, що виявляється під час імунофіксації, але не під час електрофорезу, або зниження рівня М-білка в сироватці на $\geq 90\%$ плюс рівень М-білка в сечі $<100\text{мг/добу}$
<i>Часткова відповідь</i>	Зниження М-білка в сироватці крові на $\geq 50\%$ плюс зниження рівня М-білка в добовій сечі на $\geq 90\%$ або до $<200\text{ мг/добу}$. Якщо М-білок сироватки й сечі не піддається вимірюванню, замість критеріїв М-білка слід зважати на $\geq 50\%$ -ве зниження різниці між рівнями залучених і незалучених FLC. Якщо М-білок сироватки та сечі не піддається вимірюванню, а вільні легкі ланцюги в сироватці також не піддаються вимірюванню, замість М-білка слід зважати на $\geq 50\%$ -ве зниження кількості плазматичних клітин за умови, що вихідний відсоток плазматичних клітин кісткового мозку був $\geq 30\%$. На додаток до цих критеріїв, якщо вони задовольнялися на вихідному рівні, також потрібне $\geq 50\%$ зменшення розміру (суми добутків максимальних перпендикулярних діаметрів (sum of the products of the maximal perpendicular diameters, SPD) виміряних уражень) плазмоцитоми м'яких тканин
<i>Мінімальна відповідь</i>	Зниження рівня М-білка в сироватці крові $\geq 25\%$, але $\leq 49\%$ і зниження рівня М-білка в добовій сечі на 50-89 %. На додаток до перерахованих вище критеріїв, якщо вони задовольнялися на вихідному рівні, також потрібне зменшення SPD плазмоцитоми м'яких тканин на 25-49%
<i>Стабілізація захворювання</i>	Не рекомендується використовувати як показник відповіді; стабільність захворювання найкраще описується через надання оцінки часу до прогресування. Не відповідає критеріям повної відповіді, дуже хорошої часткової відповіді, часткової відповіді, мінімальної відповіді чи прогресування захворювання
<i>Прогресування захворювання</i>	Будь-який один або декілька з наведених далі критеріїв. Збільшення на 25 % від найменшого підтвердженого значення відповіді за одним або декількома з наведених далі критеріїв: М-білок сироватки крові (абсолютне збільшення має бути $\geq 0,5\text{ г/дл}$); збільшення М-білка сироватки крові $\geq 1\text{ г/дл}$, якщо найнижче значення компоненту М-білка було $\geq 5\text{ г/дл}$; М-білок сечі (абсолютне збільшення має бути $\geq 200\text{ мг/добу}$); у пацієнтів без вимірюваних рівнів М-білка в сироватці та сечі слід оцінити різницю між рівнями залучених і незалучених FLC (абсолютне збільшення має бути $>10\text{ мг/дл}$); у пацієнтів із відсутністю вимірюваних рівнів М-білка в сироватці крові та сечі, а також вимірюваних рівнів залучених FLC, слід оцінити відсоток плазматичних клітин кісткового

Категорія відповіді	Критерії відповіді
	мозку незалежно від вихідного стану (абсолютне збільшення має бути $\geq 10\%$); поява нового ураження (уражень), $\geq 50\%$ збільшення SPD від рівня максимального зниження > 1 ураження або $\geq 50\%$ збільшення найбільшого діаметра попереднього ураження > 1 см за короткою віссю; збільшення кількості плазматичних клітин, які циркулюють у периферичній крові, $\geq 50\%$ (мінімум 200 клітин на мкл), якщо це єдиний кількісний показник захворювання
Клінічний рецидив	Клінічний рецидив вимагає наявності одного чи кількох із наведених далі критеріїв. Прямі показники прогресування захворювання та/або дисфункції органів-мішеней (підвищення рівня кальцію, ниркова недостатність, анемія, літичні ураження кісток (критерії CRAB)), пов'язані з основним проліферативним клональним плазмоклітинним захворюванням. Цей показник не використовується в разі розрахунку часу до прогресування захворювання або виживаності без прогресування захворювання, але зазначений як те, про що можна повідомляти за бажанням або для використання в клінічній практиці. Розвиток нових плазмоцитом м'яких тканин або уражень кісток (остеопоротичні переломи не є прогресуванням). Певне збільшення розмірів наявних плазмоцитом або кісткових уражень. Певне збільшення визначається як збільшення на 50% (≥ 1 см) у разі послідовного вимірювання SPDj вимірюваного вогнища враження. Гіперкальціємія (> 11 мг/дл). Зниження гемоглобіну на ≥ 2 г/дл, не пов'язане з терапією або іншими станами, не пов'язаними з мієломою. Підвищення сироваткового креатиніну на 2 мг/дл або більше від початку терапії та пов'язане з мієломою. Підвищена в'язкість, пов'язана із сироватковим парапротеїном
Рецидив після повної відповіді (використовується тільки в тому випадку, якщо кінцевою точкою є безрецидивна виживаність)	Будь-який один або декілька з наведених далі критеріїв. Повторна поява М-білка в сироватці або сечі, виявлена методом імунофіксації чи електрофорезу. Поява $\geq 5\%$ плазматичних клітин у кістковому мозку. Поява будь-якої іншої ознаки прогресування (тобто нової плазмоцитоми, літичного ураження кісток або гіперкальціємії)
Рецидив після відсутності MRD (використовується тільки в тому випадку, якщо кінцевою точкою є безрецидивна виживаність)	Будь-який один або декілька з наведених далі критеріїв. Втрата MRD-негативного стану (докази наявності клональних плазматичних клітин за результатами NGF або NGS, або позитивний результат візуалізаційного дослідження щодо рецидиву мієломи). Повторна поява М-білка в сироватці або сечі, виявлена методом імунофіксації чи електрофорезу. Поява $\geq 5\%$ клональних плазматичних клітин у кістковому мозку. Поява будь-якої іншої ознаки прогресування (тобто нової плазмоцитоми, літичного ураження кісток або гіперкальціємії)

Критерії IMWG для оцінки відповіді, включно з критеріями мінімальної залишкової хвороби (MRD)

Категорія відповіді	Критерії відповіді
<i>Критерії MRD згідно з IMWG (потрібна повна відповідь, як визначено нижче)</i>	
<i>Стійка відсутність MRD</i>	<i>Відсутність MRD у кістковому мозку (що визначено методом проточної цитометрії нового покоління (next-generation flow, NGF), секвенування нового покоління (NGS) або обома методами) і під час візуалізації, як визначено нижче, підтверджена з різницею мінімум 1 рік. Наведені далі обстеження можуть бути використані для подальшого уточнення тривалості негативного результату (наприклад, MRD-негативний результат протягом 5 років)</i>
<i>Відсутність MRD за результатами проточної цитометрії</i>	<i>Відсутність фенотипово аберантних клональних плазматичних клітин за результатами NGF в аспіратах кісткового мозку під час використання стандартної операційної процедури для визначення MRD в разі множинної мієломи (або валідованого еквівалентного методу) з мінімальною чутливістю 1 на 10^5 клітин із ядрами або вище</i>
<i>Відсутність MRD за результатами секвенування</i>	<i>Відсутність клональних плазматичних клітин за результатами NGS в аспіраті кісткового мозку, де наявність клону визначається як менше ніж два ідентичні зчитування, отримані в результаті секвенування аспірату кісткового мозку з використанням валідованого еквівалентного методу з мінімальною чутливістю 1 на 10^5 клітин із ядрами або вище</i>
<i>Візуалізаційне обстеження та відсутність MRD</i>	<i>Відсутність MRD за даними NGF або NGS плюс зникнення всіх ділянок підвищеного захоплення радіоактивної мітки, виявлених на вихідному рівні або на попередній ПЕТ/КТ із ФДГ, або зниження стандартизованого значення накопичення у медіастинальному депо крові до меншого рівня, ніж у нормальній навколишній тканині</i>

Доступність досліджень NGF або NGS – секвенування наступного покоління, ПЕТ – позитронно-емісійна томографія, визначення МЗХ в Україні обмежена.

ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ

Безсимптомна («тліюча») ММ

Пацієнти з тліючою ММ стандартного чи середнього ризику (ТММ; див. додаткову таблицю S4 за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>) не потребують негайної терапії. Лікування мієломи слід розпочинати відповідно до рекомендацій Міжнародної робочої групи з вивчення множинної мієломи (IMWG).⁸ Стосовно ТММ високого ризику, яку нещодавно було визначено за правилом «20-20-20» (додаткова таблиця S4, за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>),⁹ у двох рандомізованих дослідженнях фази III було встановлено, що леналідомід відіграє значну роль у подовженні ВБП. У першому дослідженні 119 пацієнтів з ТММ високого ризику (до запровадження нових критеріїв для визначення мієломи)⁸ були рандомізовані для отримання 9 циклів комбінації леналідомід плюс дексаметазон (Rd) з наступною підтримувальною терапією леналідомідом або для перебування під

спостереженням. Після періоду спостереження, медіана тривалості якого становила 75 місяців, у групі, де пацієнти отримували Rd було відзначено покращення як ВБП [медіана ВБП (мВБП) не досягнута проти 23 місяців для пацієнтів, які не отримували підтримувальну терапію; $P < 0,0001$], так і ЗВ порівняно зі спостереженням [відношення ризиків (ВР) 0,43; $P = 0,024$].^{10,11}

Однак це дослідження було проведено кілька років тому й охопило низку пацієнтів, які вважаються такими, що мають ММ відповідно до переглянутого визначення. У другому дослідженні¹² 182 пацієнти з ТММ середнього або високого ризику були рандомізовані для отримання монотерапії леналідомідом або для перебування під спостереженням. Після періоду спостереження, медіана тривалості якого становила 35 місяців, у групі леналідоміду ВБП була довшою (ВР 0,28; $P = 0,002$), що було зумовлено здебільшого наявністю групи пацієнтів з ТММ високого ризику.¹² Наразі у цьому дослідженні не повідомляється про перевагу з точки зору ЗВ у групі пацієнтів, які отримували леналідомід. У кількох дослідженнях фази II застосування даратумумабу (Dara) у вигляді монотерапії,¹³ ізатуксимабу (Isa) у вигляді монотерапії або інших схем на основі Rd [з використанням елотузимабу (EloRd) або іксазомібу] отримані обнадійливі результати.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами ізатуксимаб, елотузимаб в Україні не зареєстровано.

Як опція, пацієнта можна продовжувати спостерігати кожні три місяці або призначати леналідомід. Можна також розглянути пацієнта як кандидата для проведення АТСКПК і як кандидата для колекції стовбурових клітин для проведення трансплантації в майбутньому. (Джерело: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version 2.2024 - November 1, 2023).

Усі наведені вище дані свідчать про те, що пацієнтів з тліючою ММ високого ризику слід заохочувати брати участь у рандомізованих випробуваннях фази III, щоб виявити найкращий метод лікування, який забезпечує збільшення ЗВ. Наразі жодний метод не затверджений для лікування ТММ.

Пацієнти з вперше діагностованим захворюванням, які є кандидатами для високодозової терапії та аутологічної трансплантації стовбурових клітин периферичної крові.

Для пацієнтів з вперше діагностованою ММ, віком до 70 років і без супутніх захворювань, рекомендованим методом лікування є терапія індукції з наступною високодозовою терапією (ВДТ) з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин (АТСК) і підтримувальною терапією леналідомідом. У двох нещодавніх дослідженнях фази III, у яких порівнювали проведення чи не проведення АТСК в першій лінії після терапії індукції з використанням трьох нових препаратів, спостерігалось покращення показника ВБП у групі пацієнтів, які отримували

АТСК в першу лінію терапії.¹⁴⁻¹⁶ Перше дослідження було проведено Французькою групою з дослідження мієломи й включало 700 пацієнтів, які були рандомізовані для отримання індукційної терапії, яке включало 3 цикли терапії за схемою бортезоміб, леналідомід та дексаметазон (VRd), а потім консолідуючої терапії 5-ма додатковими циклами за схемою VRd або високодозового мелфалану (HDM) з наступною АТСК з подальшим призначенням 2 додаткових циклів за схемою VRd. Пацієнти обох груп отримували леналідомід як підтримувальну терапію протягом 1 року після завершення основного етапу лікування. Після періоду спостереження, медіана тривалості якого становила 44 місяці в групі монотерапії VRd і 43 місяці в групі АТСК, мВБП була більш тривалою у групі АТСК (50 проти 36 місяців; $P < 0,001$). Цю перевагу було відзначено в усіх підгрупах пацієнтів, включно з пацієнтами з поширеною стадією за переглянутою Міжнародною системою стадіювання (R-ISS) і з в групі цитогенетичного високого ризику. Через 4 роки між групами, в яких проводилась або не проводилась АТСК не спостерігалось відмінностей у ЗВ.¹⁵

Друге дослідження (випробування EMN02/HO95) було проведене Європейською мережею з дослідження мієломи (EMN) і включало 1 503 пацієнтів, які отримували індукційну терапію, що складалася з 3-4 циклів за схемою VCD (бортезоміб, циклофосфамід та дексаметазон), з подальшою першою рандомізацією для отримання схеми VMP (бортезоміб, мелфалан та преднізон) або АТСК. Після інтенсивної терапії (АТСК) було проведено другу рандомізацію: пацієнти додатково отримували консолідууючу терапію (2 цикли за схемою VRd) або їм не проводили консолідацію, після чого всім хворим було призначено підтримувальну терапію леналідомідом до прогресування захворювання або виникнення токсичності. Після періоду спостереження, медіана тривалості якого становила 60,3 місяців після першої рандомізації, у групі АТСК було відзначено збільшення мВБП порівняно з групою схеми VMP (56,7 проти 41,9 місяців; $P = 0,0001$).¹⁶

Схема індукції. Стандартом терапії індукції є комбінація з трьох препаратів, що включає щонайменше бортезоміб і дексаметазон.^{2,17} Індукція за схемою бортезоміб, талідомід плюс дексаметазон (VTD) дозволила досягти кращої частоти відповіді порівняно зі схемою VCD, а також підвищення частоти периферичної нейропатії.¹⁸ Схеми VCD і бортезоміб, доксорубіцин та дексаметазон (PAd) були однаково ефективними з точки зору показника відповіді, але схема VCD асоціювалася з нижчою токсичністю.¹⁹ У дослідженнях в одній групі при лікуванні за схемою VRd спостерігались високі показники дуже доброї часткової відповіді (ДДЧВ), ПВ та негативного статусу МЗХ, а також подовження ВБП.^{4,15,20-22} Однак, пряме порівняння застосування схем VTD та VRd для індукції перед АТСК не виконувалося. Було виконано лише інтегрований аналіз трьох рандомізованих випробувань, представлених в абстрактній формі, який показав, що схема VRd забезпечує вищі показники ДДЧВ та негативного статусу МЗХ порівняно зі схемою VTD.²³

Запровадження в лікувальну практику моноклональних антитіл (мАТ), і особливо даратумумабу, у якості лікування першої лінії змінило картину

лікування ММ. У дослідженні фази III CASSIOPEIA порівнювали ефективність застосування 4 циклів індукції за схемою VTD ($n=542$) з 4 циклами схеми VTD плюс даратумумаб (DaraVTD) ($n=543$); потім пацієнтам проводили одну АТСК з наступною консолідуючою та підтримувальною терапією.²⁴ ВБП через 18 місяців вказувала на перевагу схеми DaraVTD над схемою VTD (93% проти 85%, $P<0,0001$).²⁵ Поєднання Dara зі схемою VRd (DaraVRd) забезпечило досягнення кращих результатів. У рандомізованому дослідженні фази II GRIFFIN 207 пацієнтів були рандомізовані для отримання індукції за схемою VRd ± Dara (4 цикли), АТСК, консолідації за схемою VRd ± Dara (2 цикли) та підтримувальної терапії за схемою леналідомід ± Dara (26 циклів). 24-місячна ВБП становила 95,8% для групи DaraVRd і 89,8% для групи VRd.²¹

Заміна бортезомібу на карфілзоміб (K), що є інгібітором протеасом (П) другого покоління, призвела до досягнення високого показника стійкого негативного статусу МЗХ при застосуванні схеми карфілзоміб, леналідомід та дексаметазон (KRd) порівняно зі схемою VRd, особливо у пацієнтів з поширеною стадією за R-ISS.²⁶ Прямого порівняння між схемами VRd та KRd у пацієнтів з НДММ, які є кандидатами для АТСК, не проводилось, однак у випробуванні ENDURANCE (див. розділ «Пацієнти похилого віку»), що включало <30% пацієнтів, які отримали АТСК, не було відзначено різниці у ВБП.

Виходячи з наведених вище даних, можна зробити висновок, що схема VRd наразі має найкраще співвідношення користь-ризик серед трикомпонентних комбінацій [II, B]. Комбінація чотирьох препаратів DaraVTD є більш ефективною, ніж VTD [I, A], але порівняння схем DaraVRd або VRd відсутні [ці схеми не були схвалені Європейським агентством з лікарських засобів (EMA)]. Затвердження схем DaraVTD з боку EMA робить її новим стандартом терапії індукції перед АТСК. Очікується, що в нових триваючих дослідженнях, у яких порівнюють схеми DaraVRd та VRd, DaraVCD та VTD або комбінації з новими мАТ, такими як IsaVRd, IsaKRd або EloVRd, буде виявлено найкращу схему індукції.

Схеми кондиціонування перед АТСК. Високодозовий мелфалан (HDM) у дозі 200 мг/м² залишається стандартною схемою кондиціонування перед АТСК для пацієнтів з вперше діагностованою ММ. При додаванні бусульфану до мелфалану не було відзначено збільшення ЗВ порівняно з HDM.^{27,28} Додавання бортезомібу до HDM не покращило ефективність схеми кондиціонування і зумовило вищу токсичність.²⁹

Коментар робочої групи: *Схеми системної терапії ММ з вперше встановленим діагнозом, які є кандидатами для проведення ВДХТ та АТСК/ПК додано з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version 2.2024 — November 1, 2023.*

ТЕРАПІЯ ІНДУКЦІЇ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ Є КАНДИДАТАМИ НА ТРАНСПЛАНТАЦІЮ

Пріоритетні схеми

- Бортезоміб/леналідомід/дексаметазон (категорія 1)

• Карфілзоміб/леналідомід/дексаметазон
Інші рекомендовані схеми
• Даратумумаб/леналідомід/бортезоміб/дексаметазон
Корисні за певних обставин
• Бортезоміб/циклофосфамід/дексаметазон
• Бортезоміб/доксорубіцин/дексаметазон
• Карфілзоміб/циклофосфамід/дексаметазон
• Даратумумаб/бортезоміб/талідомід/дексаметазон
• Даратумумаб/карфілзоміб/леналідомід/дексаметазон
• Даратумумаб/циклофосфамід/бортезоміб/дексаметазон
• Дексаметазон/талідомід/цисплатин/доксорубіцин/циклофосфамід/етопозид/бортезоміб (VTD-PACE)
• Іксазоміб/леналідомід/бортезоміб/дексаметазон

Консолідуюча терапія. У дослідженні EMN02/HO95 після періоду спостереження, медіана тривалості якого становила 42 місяці, консолідуюча терапія яка складалась з 2 циклів за схемою VRd забезпечила збільшення мВБП порівняно з групою пацієнтів, яким не проводилась консолідація (58,9 проти 45,5 місяців; $P=0,014$).¹⁶ Слід зазначити, що індукційне лікування в цьому дослідженні включало 4 цикли схеми VCD, а не VRd чи DaraVTD.

Використання другої запланованої АТСК для консолідації також оцінюють в клінічних випробуваннях. У дослідженні EMN02/HO95 у центрах із політикою проведення тандемної АТСК пацієнти отримували схему VMP, одну АТСК (АТСК-1) або дві заплановані АТСК (з інтервалом у 2–3 місяці; АТСК-2) для проспективного порівняння АТСК-1 з АТСК-2. Пацієнти, які отримали АТСК-2, мали більш тривалу ВБП порівняно з тими, хто отримав одну АТСК: ймовірність 3-річної ВБП становила 53,5% для групи АТСК-2 та 44,9% для групи АТСК-1 ($P=0,036$), що знижувало на 26% ризик прогресування або смерті в групі АТСК-2. Слід зазначити, що проведення тандемної АТСК суттєво покращило результати лікування для пацієнтів з групи цитогенетичного високого ризику (мВБП: 46 та 26,7 місяців для АТСК-2 та АТСК-1 відповідно; ВР 0,59; $P=0,062$).¹⁴ У цьому ж дослідженні ЗВ після першої рандомізації була значно більш тривалою у групі АТСК-2 порівняно з групою АТСК-1 (3-річний показник: 89% проти 82%; ВР 0,52; $P=0,011$); ця перевага також спостерігалася у пацієнтів зі стадією II + III за R-ISS (ВР 0,48; $P=0,013$) і для групи цитогенетичного високого ризику (ВР 0,52; $P=0,042$).¹⁴

В дослідження фази III StaMINA було рандомізовано 758 пацієнтів, які отримували індукційну терапію протягом 12 циклів, після чого отримали одну АТСК або тандемну АТСК або АТСК-1 з подальшим призначенням 4 циклів за схемою VRd; усі групи пацієнтів отримували підтримувальну терапію леналідомідом до прогресування захворювання.³⁰ Шестирічна ВБП у пацієнтів групи високого ризику становила 43,6% та 26% для тандемної АТСК і АТСК-1 відповідно ($P=0,03$).³¹

Нарешті, в дослідженні, в якому порівнювали тандемну АТСК та одну АТСК з подальшою алогенною ТСК (алоТСК), при медіані спостереження

10 років було продемонстровано, що як у пацієнтів групи стандартного ризику ($n=625$), так і у пацієнтів групи високого ризику ($n=85$) не було відзначено різниці у ВБП або ЗВ.³²

Підтримувальна терапія Підтримувальна терапія леналідомідом після АТСК забезпечує збільшення показників ВБП і ЗВ порівняно з плацебо, як повідомлялося у двох великих рандомізованих випробуваннях.^{33,34} Згідно з результатами мета-аналізу, який включав понад 1 200 пацієнтів, медіана тривалості спостереження за якими становила 79,5 місяців, підтримувальна терапія леналідомідом забезпечує збільшення ВБП >2 років (52,8 та 23,5 місяців) та збільшення ЗВ на 2,5 років порівняно з плацебо. У цьому дослідженні не було відзначено користі для пацієнтів із захворюванням на стадії ISS-III або з цитогенетикою високого ризику.³⁵ Проте у випробуванні myeloma-XI, проведеному Радою з медичних досліджень (MRC), у якому 1 137 пацієнтів отримували леналідомід як підтримувальну терапію, а 834 пацієнти перебували під спостереженням, у пацієнтів з високим ризиком 3-річна ЗВ становила 75% у групі леналідоміду та 64% у групі спостереження, а у пацієнтів з надвисоким ризиком – 63% та 43,5% відповідно.³⁶ До цих результатів слід ставитися з обережністю, оскільки дослідження не було спрямовано на виявлення відмінностей у двох субпопуляціях, і всі пацієнти, які увійшли до фази підтримувальної терапії, були чутливими до імуномодуючих препаратів (ІМП). Крім того, визначення пацієнтів групи високого ризику в мета-аналізі та в дослідженні MRC-XI відрізнялося; у мета-аналізі група цитогенетики високого ризику включала лише пацієнтів з $t(4;14)$ та $del\ 17p$, тоді як у дослідженні MRC-XI пацієнтів було розподілено на три групи цитогенетичного ризику: стандартний ризик (без несприятливих цитогенетичних аномалій), високий ризик (одна несприятлива цитогенетична аномалія) або надвисокий ризик (дві чи більше несприятливих цитогенетичних аномалій) [несприятливі цитогенетичні аномалії були визначені як мутація ($1q$), $t(4;14)$, $t(14;16)$, $t(14;20)$ або $del(17p)$].^{35,36} ЕМА схвалило леналідомід для підтримувальної терапії після АТСК для всіх пацієнтів з ММ до прогресування захворювання.

У рандомізованому дослідженні підтримувальна терапія бортезомібом асоціювалася зі збільшенням ВБП порівняно з підтримувальною терапією талідомідом, але індукційне лікування не було однаковим у двох групах лікування (схеми PAd та VAD (вінкристин, доксорубіцин і дексаметазон) відповідно).³⁷ У недавньому подвійному сліпому плацебо-контрольованому випробуванні фази III (TOURMALINE-MM3) порівнювали пероральний ІП іксазоміб з плацебо у 656 пацієнтів, які отримували індукційну терапію плюс НДМ + АТСК. При застосуванні іксазомібу спостерігалось зниження ризику прогресування захворювання або смерті на 28% (мВБП: 26,5 проти 21,3 місяців відповідно; $P=0,0023$). У групі високого ризику іксазоміб також асоціювався з подібною перевагою у ВБП порівняно з плацебо (ВР 0,62, 95% ДІ 0,38-1,02).³⁸ Бортезоміб та іксазоміб ще не схвалені ЕМА для підтримувальної терапії після АТСК.

Коментар робочої групи: Стратифікація ММ за групами ризику

прогресування захворювання та схеми підтримувальної терапії ММ з вперше встановленим діагнозом додано з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version 2.2024 - November 1, 2023.

Стратифікація ММ за групами ризику прогресування захворювання для пацієнтів з вперше діагностованою ММ та з рецидивом ММ

Фактори, які вказують на високий ризик прогресування захворювання	
Для вперше діагностованої ММ	Для рецидиву ММ
• Стадія за III R-ISS • Екстрамедулярні прояви захворювання • Цитогенетичні аномалії del (1p 32) t(4;14) t(14;16) t(14;20) del(17p)/monosomy/TP53 mutation 1p21gain/1q21 amplification Високий ризик за результатами генного профілювання	• Прогресія захворювання через два роки від ініціального лікування, яке включало ВДХТ та ТГСК та підтримувальну терапію • Рецидив через 18 місяців після лікування яке не включало ВДХТ та ТГСК • Поява 1p21gain/ 1q21 amplification або del(17p)/TP53 mutation

ПІДТРИМУВАЛЬНА ТЕРАПІЯ
Пріоритетні схеми • Леналідомід (категорія 1)
Інші рекомендовані схеми • Бортезоміб
Корисні за певних обставин • Бортезоміб/леналідомід • Карфілзоміб/леналідомід • Даратумумаб ± леналідомід • Іксазоміб (категорія 2B)

Пацієнти похилого віку або пацієнти з вперше діагностованою ММ, які не є кандидатами для ВДХТ та аутологічної трансплантації

До 2019 року в Європі схеми VMP і Rd були стандартами лікування пацієнтів з НДММ, яким не підходила АТСК.^{39,40} Недавні результати дослідження фази III, у якому порівнювали схему VRd зі схемою Rd у 525 пацієнтів з вперше діагностованою ММ (43% були молодше 65 років), свідчили про перевагу застосування схеми VRd за показником ВБП (мВБП: 41 проти 29 місяців; $P=0,003$) і ЗВ (медіана ЗВ (мЗВ) не досягнута проти 69 місяців; $P=0,0114$).⁴¹ На основі цих результатів у квітні 2019 року ЕМА схвалило схему VRd для використання у пацієнтів з вперше діагностованою ММ, які не є кандидатами для АТСК. Заміна бортезомібу на карфілзоміб у комбінації з Rd не дозволяє досягти кращих результатів. У випробуванні ENDURANCE, у якому порівнювали схеми KRd та VRd у пацієнтів з вперше діагностованою ММ без плану провести АТСК, не було відзначено переваги схеми KRd стосовно

показника ВБП у досліджуваній популяції ($n=1\,087$), яка включала невелику кількість пацієнтів з цитогенетичними аномаліями високого ризику⁴².

Додавання Dara до схем VMP і Rd забезпечило створення двох нових стандартів лікування. На основі результатів двох великих досліджень фази III у жовтні 2019 року ЕМА схвалило схеми DaraVMP та DaraRd. У дослідженні ALCYONE 706 пацієнтів з вперше діагностованою ММ, які не є кандидатами для АТСК, були рандомізовані для отримання 9 циклів схеми VMP окремо або разом з Dara (DaraVMP); потім Dara застосовували до прогресування захворювання.⁴³ Після періоду спостереження, медіана тривалості якого становила 40 місяців, мВБП становила 36,4 та 19,3 місяців у групах схем DaraVMP та VMP відповідно, тоді як 36-місячний показник ЗВ становив 78% та 68% в обох групах (ВР 0,60; $P=0,0003$).⁴⁴

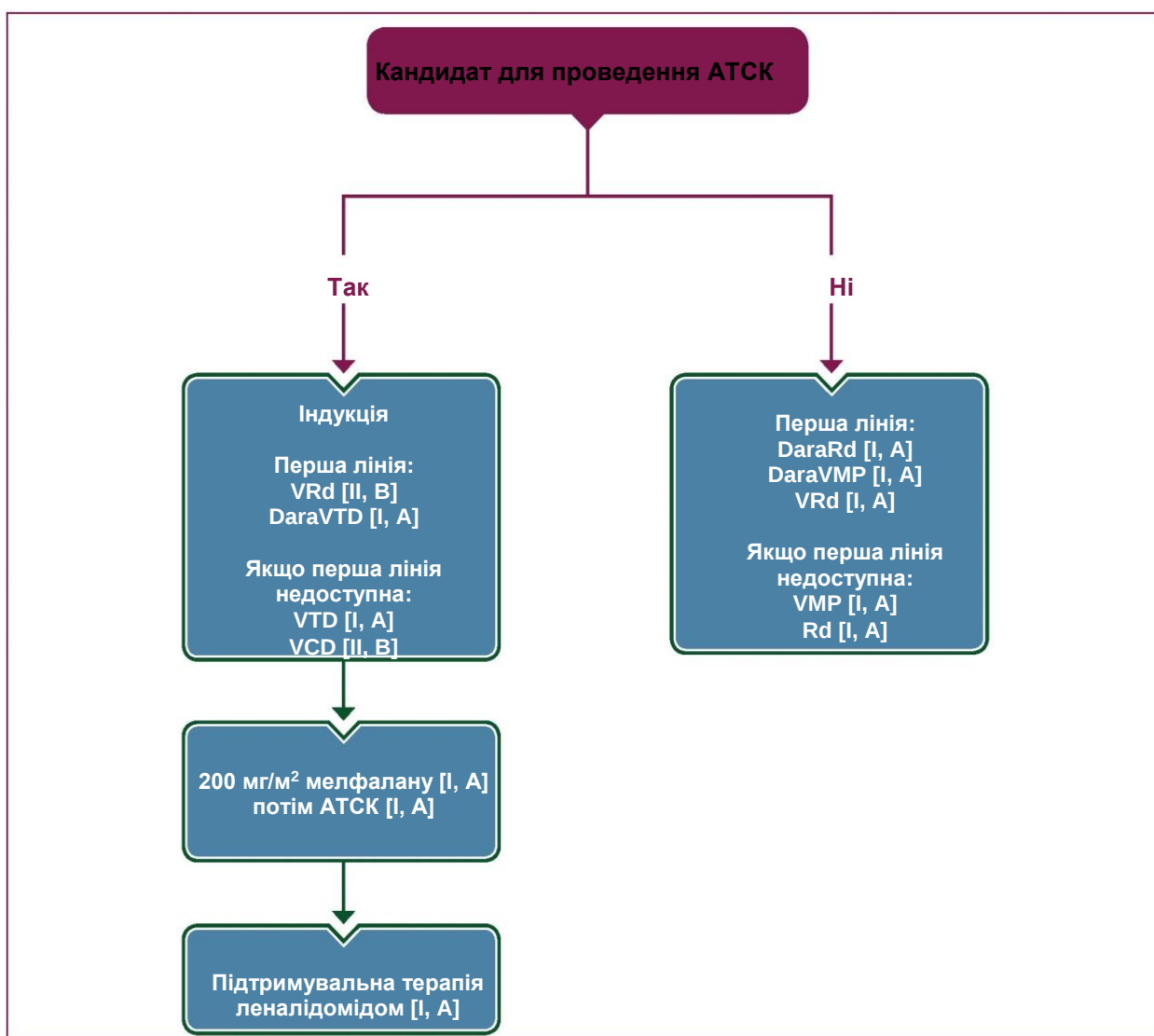


Рисунок 1. Рекомендації щодо терапії першої лінії при ММ.

АТСК – аутологічна трансплантація стовбурових клітин, DaraRd – даратумумаб / леналідомід / дексаметазон, DaraVMP – даратумумаб / бортезоміб / мелфалан / преднізон, DaraVTD – даратумумаб / бортезоміб / талідомід / дексаметазон, ММ – множинна міелома, Rd – леналідомід / дексаметазон, VCD – бортезоміб / циклофосфамід / дексаметазон, VMP – бортезоміб / мелфалан / преднізон, VRd – бортезоміб / леналідомід / дексаметазон, VTD – бортезоміб / талідомід / дексаметазон.

У дослідженні MAIA 737 пацієнтів з вперше діагностованою ММ, які не є кандидатами для АТСК, були рандомізовані для отримання схеми DaraRd або Rd до прогресування захворювання. Після періоду спостереження, медіана тривалості якого становила 28 місяців, розрахункова ВБП через 30 місяців становила 70,6% у групі схеми DaraRd та 55,6% у групі схеми Rd (BP 0,56; $P < 0,001$).⁴⁵

Інші затверджені схеми в цьому випадку включають бендамустин плюс преднізон⁴⁶ та мелфалан, преднізон і леналідомід (MPR),⁴⁷ але вони призначаються нерегулярно і не можуть розглядатися як стандарти лікування.

Важливо розуміти, що одна третина пацієнтів старше 75 років на момент встановлення діагнозу, і щонайменше 30% є слабкими (frail). Засновані на експертному консенсусі рекомендації щодо лікування таких пацієнтів містяться у розділі «Лікування слабких пацієнтів похилого віку» у додатковому матеріалі, доступному за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>.

Коментар робочої групи: *Схеми системної терапії ММ з вперше встановленим діагнозом, які не є кандидатами для проведення ВДХТ та АТСКПК додано з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version 2.2024 — November 1, 2023.*

ПЕРВИННА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ НЕ Є КАНДИДАТАМИ НА ТРАНСПЛАНТАЦІЮ

<i>Пріоритетні схеми</i> • Бортезоміб/леналідомід/дексаметазон (категорія 1) • Даратумумаб/леналідомід/дексаметазон (категорія 1)
<i>Інші рекомендовані схеми</i> • Даратумумаб/бортезоміб/мелфалан/преднізолон (категорія 1) • Карфілзоміб/леналідомід/дексаметазон • Даратумумаб/циклофосфамід/бортезоміб/дексаметазон
<i>Корисні за певних обставин</i> • Леналідомід / низькодозовий дексаметазон (категорія 1) • Бортезоміб/дексаметазон • Бортезоміб/циклофосфамід/дексаметазон • Бортезоміб/леналідомід/дексаметазон (VRD-lite) для пацієнтів зі старечою астеною • Карфілзоміб/циклофосфамід/дексаметазон • Циклофосфамід/леналідомід/дексаметазон

Хоча підтримувальна терапія не є стандартом для пацієнтів, яким не підходить АТСК (майже всі затверджені схеми використовуються безперервно до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності), підтримувальну терапію іксазомібом оцінювали в дослідженні фази III, що включало 706 пацієнтів, які отримували стандартну індукцію протягом 6-12 місяців перед рандомізацією для отримання іксазомібу чи плацебо. Підтримувальна терапія іксазомібом забезпечила збільшення ВБП порівняно з

плацебо (17,4 проти 9,4 місяців, ВР 0,65, $P=0,00003$).⁴⁸ На рис. 1 зображено варіанти лікування першої лінії для пацієнтів з НДММ.

Рекомендації

- Пацієнти з асимтоматичною тліючою ММ стандартного чи середнього ризику не потребують негайної терапії, пацієнтам високого ризику проводиться обстеження кожні три місяці та/або призначають леналідомід. Можна також розглянути пацієнта як кандидата для проведення АТСКПК і як кандидата для колекції стовбрових клітин для проведення трансплантації в майбутньому.

- Для лікування тліючої ММ стратегія динамічного спостереження залишається рекомендованим підходом [II, B]. Пацієнтів групи високого ризику заохочують брати участь у рандомізованих дослідженнях фази III, які ґрунтуються на перевазі експериментального методу лікування з точки зору ЗВ.

- Для пацієнтів у віці до 70 років без супутніх захворювань рекомендованим методом лікування є індукційна терапія з подальшою високодозовою терапією і АТСК [I, A].

- Що стосується індукційної терапії перед АТСК, схема VRd наразі має найкраще співвідношення користь-ризик серед трикомпонентних комбінацій на основі бортезомібу [II, B], однак пряме порівняння схеми VRd зі схемами VTD та DaraVTD не проводилось, а схема VRd не схвалена ЕМА. Комбінація чотирьох препаратів – схема DaraVTD має вищу ефективність, ніж VTD [I, A], і є новим стандартом лікування. За її відсутності можна призначити схему VTD [I, A] або VCD [II, B]. Схеми DaraVRd та IsaVRd знаходяться на стадії клінічних досліджень і у найближчому майбутньому можуть стати новим стандартом лікування. Рекомендованим підходом є терапія індукції, яка складається з 4-6 циклів.

- НДМ (200 мг/м²) залишається стандартною схемою кондиціонування перед АТСК [I, A].

- Сьогодні консолідуючу терапію після АТСК не визнано стандартом лікування; призначення 2 циклів консолідації за схемою VRd слід розглянути для пацієнтів, які отримують індукцію за схемою VCD [II, B], тоді як тандемна АТСК рекомендується пацієнтам із захворюванням цитогенетичного високого ризику [II, B] або всім пацієнтам, які отримували індукцію за схемою VCD [II, B]. На відміну від тандемної АТСК алоТСК після АТСК не асоціюється зі збільшенням ЗВ навіть якщо пацієнт відноситься до групи високого ризику.

- Підтримувальна терапія леналідомідом вважається стандартом лікування для всіх пацієнтів з ММ після АТСК [I, A]; призначення бортезомібу в якості підтримувальної терапії можна розглянути для пацієнтів з захворюванням високого ризику [II, B]. Підтримувальна терапія іксазомібом забезпечує збільшення ВБП порівняно з плацебо [I, A], але такий варіант лікування не затверджений ЕМА чи Управлінням США з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів (FDA).

- Для пацієнтів, які не є кандидатами для АТСК, рекомендовано такі стандарти терапії як схеми VRd, DaraVMP і DaraRd [I, A]. За відсутності можливості лікування за схемами DaraRd і DaraVMP схема VRd є оптимальним

варіантом для відповідних пацієнтів, а схеми Rd і VMP можна розглянути для пацієнтів, які не можуть отримувати попередні схеми [I, A].

Коментар робочої групи: Згідно рекомендацій NCCN перелік схем розширено, в рекомендовані схеми входять також схеми, які, зокрема, включають карфілзоміб, наведені в таблицях:

ТЕРАПІЯ ІНДУКЦІЇ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ Є КАНДИДАТАМИ НА ТРАНСПЛАНТАЦІЮ;

ПЕРВИННА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ НЕ Є КАНДИДАТАМИ НА ТРАНСПЛАНТАЦІЮ.

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РЕЦИДИВОМ / РЕФРАКТЕРНИМ ПЕРЕБІГОМ ММ

Пацієнти, які отримали одну попередню лінію терапії

Повторна АТСК може бути варіантом лікування для пацієнтів, які отримали першу лінію індукційної терапії з використанням трикомпонентної комбінації на основі бортезомібу з подальшою АТСК. На даний момент опубліковано два проспективних дослідження щодо проведення повторної АТСК. У першому оцінювали повторну індукцію на основі бортезомібу та рандомізацію та повторно АТСК або циклофосфамід, що є субоптимальним варіантом для пацієнтів з рецидивом. Повторна АТСК забезпечила значне подовження мВБП (19 проти 11 місяців; $P < 0,001$) та ЗВ (67 проти 52 місяців; $P = 0,0169$).⁴⁹ Друге дослідження включало пацієнтів з 1-3 рецидивами, які були рандомізовані до групи трансплантації ($n=139$). Пацієнти даної групи отримували 3 цикли повторної індукції за схемою Rd, АТСК і підтримувальної терапії леналідомідом (10 мг/добу). Пацієнтам контрольної групи ($n=138$) призначали схему Rd тривало. Попри те, що між двома групами не було відзначено різниці в ВБП та ЗВ, майже 30% пацієнтів у групі трансплантації не було проведено призначену АТСК, здебільшого через раннє прогресування захворювання.

Багатовимірні етапні аналізи виявили кращі показники ВБП та ЗВ ($P = 0,0087$ та $P = 0,0057$ відповідно) у пацієнтів, які отримали АТСК.⁵⁰ Американська та Європейська асоціації з трансплантації кісткового мозку повідомили, що ВДТ і АТСК слід вважати придатним варіантом лікування будь-якого пацієнта, у якого стався рецидив після початкової терапії, що включає АТСК, з тривалістю ремісії >18 місяців.⁵¹ Однак, цю рекомендацію було надано до широкого використання леналідоміду як підтримувальної терапії після АТСК. Хоча немає жодних доказів щодо значення АТСК у якості salvage терапії у пацієнтів, які отримували підтримувальну терапію леналідомідом, група експертів припускає, що АТСК у якості другої лінії терапії є логічним підходом для пацієнтів, у яких розвинувся рецидив після терапії першої лінії, що включала АТСК з подальшою підтримувальною терапією леналідомідом, і у яких тривалість першої ремісії становила ≥ 36 місяців. Використання повторної індукції є предметом обговорень, оскільки проспективні дослідження з цього питання відсутні. Ретроспективні дослідження свідчать про те, що використання повторної індукції не забезпечує збільшення виживаності при проведенні повторної АТСК.⁵²

У пацієнтів, для яких не розглядається повторна АТСК, терапія другої лінії має включати схеми на основі леналідоміду та дексаметазону, тобто KRd, DaraRd, іксазоміб/леналідомід/дексаметазон (IRd) або EloRd для пацієнтів, які отримали попередню терапію на основі бортезомібу без леналідоміду або даратумумабу (тобто, схеми VCD, VTD, VMP). В основних дослідженнях фази III було виявлено вищу ефективність усіх цих комбінацій порівняно зі схемою Rd за показником ВБП.⁵³⁻⁵⁶ Схема DaraRd забезпечує найдовшу ВБП у пацієнтів з РРММ, які отримали від 1 до 3 попередніх ліній терапії й відносяться до групи стандартного ризику за цитогенетичними даними, що підтверджується показником ВР та абсолютними показниками мВБП. Також було відзначено вищу ефективність схем KRd та EloRd порівняно зі схемою Rd стосовно показника ЗВ: мЗВ становила 48,3 проти 40,4 місяців у групі KRd порівняно з групою Rd (ВР 0,79; $P=0,0045$),⁵⁷ та 48,3 проти 39,6 місяців у групі EloRd порівняно з групою Rd⁵⁸ відповідно. Схема DaraRd імовірно також забезпечить більш тривалу ЗВ порівняно зі схемою Rd, але повні дані поки не отримано, а схема IRd не має переваги порівняно зі схемою Rd стосовно показника ЗВ. Для пацієнтів з рецидивом захворювання з цитогенетичними порушеннями – з групи високого ризику (хоча для визначення позитивного статусу del7p використовуються різні порогові значення), усі вищезгадані трикомпонентні комбінації показали кращі результати порівняно зі схемою Rd, однак наразі комбінація ІІІ з Rd, тобто KRd або IRd, разом з DaraRd забезпечує вищу ефективність.

Пацієнти похилого віку, які попередньо отримували схему Rd без Dara,⁵⁹ або пацієнти, які отримували підтримувальну терапію леналідомідом після АТСК і у яких сталося прогресування (пацієнти, рефрактерні до леналідоміду), згідно з попередніми настановами, могли отримувати схему К плюс дексаметазон (Kd) або схему Dara та бортезоміб плюс дексаметазон (DaraVd) (у пацієнтів які отримували схему Kd або DaraVd, спостерігалася значне збільшення показника ВБП порівняно зі схемою Vd).^{60,61} У трьох дослідженнях фази III було встановлено, що комбінація помалідоміду з бортезомібом і дексаметазоном (PomVd) та комбінація Dara або Isa з К і дексаметазону (DaraKd або IsaKd) є новими варіантами лікування у цій ситуації.⁶⁰⁻⁶² У першому дослідженні схему PomVd ($n=278$) порівнювали зі схемою Vd ($n=270$) у пацієнтів з РРММ, які отримали 1-3 попередніх ліній терапії, що включала леналідомід. При цьому, у понад 70% пацієнтів спостерігалася резистентність до леналідоміду.

Після періоду спостереження, медіана тривалості якого становила 16 місяців, застосування схеми PomVd призвело до збільшення мВБП у досліджуваній популяції (11,2 проти 7,1 місяців; ВР 0,61; $P<0,0001$), у пацієнтів, рефрактерних до леналідоміду (9,5 проти 5,6 місяців; $P=0,0008$), та у пацієнтів, рефрактерних до леналідоміду, які отримали лише одну попередню лінію лікування (17,8 проти 9,5 місяців; $P=0,03$).⁶² Схему PomVd було затверджено ЕМА у травні 2019 року.

У іншому дослідженні (CANDOR) схему DaraKd порівнювали зі схемою Kd у пацієнтів з РРММ, які отримали 1 попередню лінію терапії. У цьому дослідженні мВБП не було досягнуто в групі схеми DaraKd, при цьому у групі

схеми Kd цей показник становив 15,8 місяців (ВР 0,63; $P=0,0014$). Застосування схеми DaraKd зумовило більш виражене подовження ВБП як серед пацієнтів, які отримували леналідомід (ВР 0,52), так і пацієнтів, рефрактерних до леналідоміду (ВР 0,45).⁶³

Нарешті, у третьому дослідженні, про яке було повідомлено на зустрічі Європейської гематологічної асоціації (ЕНА) у 2020 році, лише 302 пацієнти з РРММ, які отримали 1-3 попередніх лінії терапії, були рандомізовані для отримання схеми IsaKd ($n=179$) або Kd ($n=123$). Після періоду спостереження, медіана тривалості якого становила 20,7 місяців, в групі схеми IsaKd мВБП не було досягнуто, тоді як в групі схеми Kd вона становила 19,1 місяців (ВР 0,53; $P=0,0007$).⁶⁴

Отже, схеми PomVd, DaraKd і IsaKd є рекомендованими методами лікування для пацієнтів, які раніше отримували леналідомід або були рефрактерними до нього, тоді як схеми DaraKd або IsaKd також можна призначати пацієнтам, рефрактерним до бортезомібу.

Схвалення схем на основі Dara (DaraVTD, DaraVMP і DaraRd) та VRd як терапії першої лінії для пацієнтів з мієломою ускладнює призначення другої та подальших ліній терапії. Хоча певні докази свідчать про ефективність повторного застосування Dara у деяких пацієнтів,^{65,66} дані щодо повторного призначення Dara для лікування другої лінії відсутні.

Венетоклакс – це селективний інгібітор Bcl-2, який сприяє апоптозу клітин ММ. У дослідженні фази III BELLINI порівнювали комбінацію венетоклаксу з Vd (VenVd) зі схемою Vd серед пацієнтів з РРММ, які отримали 1-3 попередніх ліній терапії та зберігали чутливість до ІІ. Застосування схеми VenVd зумовило значне збільшення ВБП серед пацієнтів з t(11;14) (ВР 0,10; $P=0,003$) і тих, хто мав вищу експресію *BCL2* (ВР 0,26; $P<0,001$), але в цій популяції не було відзначено різниці у ЗВ. І навпаки, було відзначено вищу ефективність схеми Vd порівняно зі схемою VenVd з точки зору ЗВ серед пацієнтів без t(11;14) і низьким рівнем експресії *BCL2* (ВР 3,13; $P=0,019$).⁶⁷ Тому схема VenVd є придатним варіантом лише для пацієнтів з t(11;14) або високим рівнем експресії *BCL2*, які не дали відповідь на леналідомід і зберігають чутливість до ІІ. Наразі очікується схвалення схеми VenVd з боку ЕМА.

Селінексор – це пероральний селективний інгібітор ХРО1-опосередкованого ядерного експорту, що призводить до реактивації білків-супресорів пухлини. Селінексор у комбінації з Vd (SVd) порівнювали зі схемою Vd у дослідженні фази III за участю 402 пацієнтів з РРММ, які отримали 1-3 попередніх ліній терапії. Застосування схеми SVd значно подовжило мВБП порівняно зі схемою Vd (13,9 проти 9,4 місяців, ВР 0,70, $P=0,0066$), що свідчить про те, що схема SVd може бути ще одним варіантом для пацієнтів, які спочатку отримали схеми на основі леналідоміду.⁶⁸ Наразі очікується схвалення схеми SVd з боку ЕМА.

На рис. 2 описано можливі варіанти терапії другої лінії з урахуванням попередньої лінії та резистентності до конкретних препаратів.

Для пацієнтів, які раніше отримували даратумумаб, або пацієнтів, рефрактерних до нього, рекомендації ґрунтуються на думці групи експертів,

оскільки наразі немає доказів ефективності схвалених схем другої лінії для цих пацієнтів.

Пацієнти, які раніше отримали дві чи більше ліній терапії

Лікування пацієнтів з РРММ, які раніше отримали дві чи більше ліній терапії, стає складним завданням.⁶⁹ У нещодавньому дослідженні у пацієнтів, рефрактерних до двох ІП, двох ІМП та мкАТ до CD38, мЗВ становила лише 5,6 місяців.⁷⁰ Для пацієнтів, які отримували бортезоміб та леналідомід або були рефрактерні до них і які раніше не отримували мкАТ, схеми DaraKd або IsaKd є придатними варіантами. Згідно з результатами двох досліджень комбінації Elo або Isa з помалідомідом і дексаметазоном (схеми EloPd і IsaPd відповідно) є придатними варіантами для пацієнтів, які не відповіли на ≥ 2 попередніх ліній терапії, що включали леналідомід та ІП. Першим було дослідження фази II, у якому пацієнти були рандомізовані для отримання схеми EloPd ($n=60$) або схеми Pd ($n=57$). Після періоду спостереження, тривалість якого становила 9 місяців, мВБП становила 10,3 місяців у групі схеми EloPd та 4,7 місяців у групі схеми Pd (ВР 0,54; $P=0,008$).⁷¹ Друге являло собою дослідження фази III, у якому пацієнти були рандомізовані для отримання схеми IsaPd ($n=154$) або Pd ($n=153$). Після періоду спостереження, медіана тривалості якого становила 11,6 місяців, мВБП становила 11,5 місяців у групі схеми IsaPd та 6,5 місяців у групі схеми Pd (ВР 0,596; $P=0,001$).⁷² Нещодавно схеми EloPd та IsaPd були затверджені ЕМА за цим показанням.

Комбінація Dara з помалідомідом і дексаметазоном (DaraPd) була схвалена FDA для пацієнтів, які не дали відповідь на ≥ 2 ліній попередньої терапії, що включала леналідомід та ІП. Це ґрунтувалося на результатах нерандомізованого дослідження фази II, у якому схему DaraPd призначили 103 пацієнтам з РРММ. Після періоду спостереження, медіана тривалості якого становила 13 місяців, мВБП становила 8,8 місяця, а мЗВ – 17,5 місяців.⁷³ Схема DaraPd ще не затверджена ЕМА, оскільки очікуються результати дослідження фази III APOLLO (схема DaraPd у порівнянні зі схемою Pd).

Пацієнтам з $t(11;14)$, рефрактерним до леналідоміду і чутливим до ІП, можна призначити схему VenVd, якщо ця схема затверджена, як обговорювалося раніше.

Для пацієнтів, рефрактерних до трикомпонентних комбінацій, придатним варіантом може бути терапія селінексором-дексаметазоном (Sd) або белантамабу мафодотином. У дослідженні фази II за участю 122 пацієнтів з РРММ (медіана кількості попередніх ліній терапії – 7) пероральний селінексор застосовували з дексаметазоном двічі на тиждень. Зареєстровані показники мВБП та мЗВ становили 3,7 місяців та 8,6 місяців. Втома, нудота і зниження апетиту були поширеними побічними явищами, які зазвичай мали 1-й або 2-й ступінь тяжкості; явища 3-го ступеня спостерігалися у 25% пацієнтів, а про явища 4-го ступеня не повідомлялося.⁷⁴

Белантамабу мафодотин – це кон'югат антитіло-лікарський засіб, мішенню якого є антиген дозрівання В-клітин (BCMA). У дослідженні фази II 196 пацієнтів з ММ, рефрактерних до трикомпонентних комбінацій, отримували дві різні дози белантамабу мафодотину (2,5 та 3,4 мг/кг). мВБП становила 2,9 і 4,9 місяців для двох доз відповідно. Найчастіші побічні реакції 3-4-го ступеня

включали кератопатію (27% і 21% пацієнтів для двох доз відповідно), тромбоцитопенію та анемію.⁷⁵ Мелфлуфен також може бути ефективним для пацієнтів, рефрактерних до Dara і помалідоміду, але результати випробування фази III поки не опубліковані.⁷⁶

На рис. 3 наведено рекомендації для пацієнтів з РРММ, які отримують третю чи наступну лінію терапії.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби за міжнародною непатентованою назвою белантамабу мафодотин, селінексор, мелфлуфен в Україні не зареєстровані.

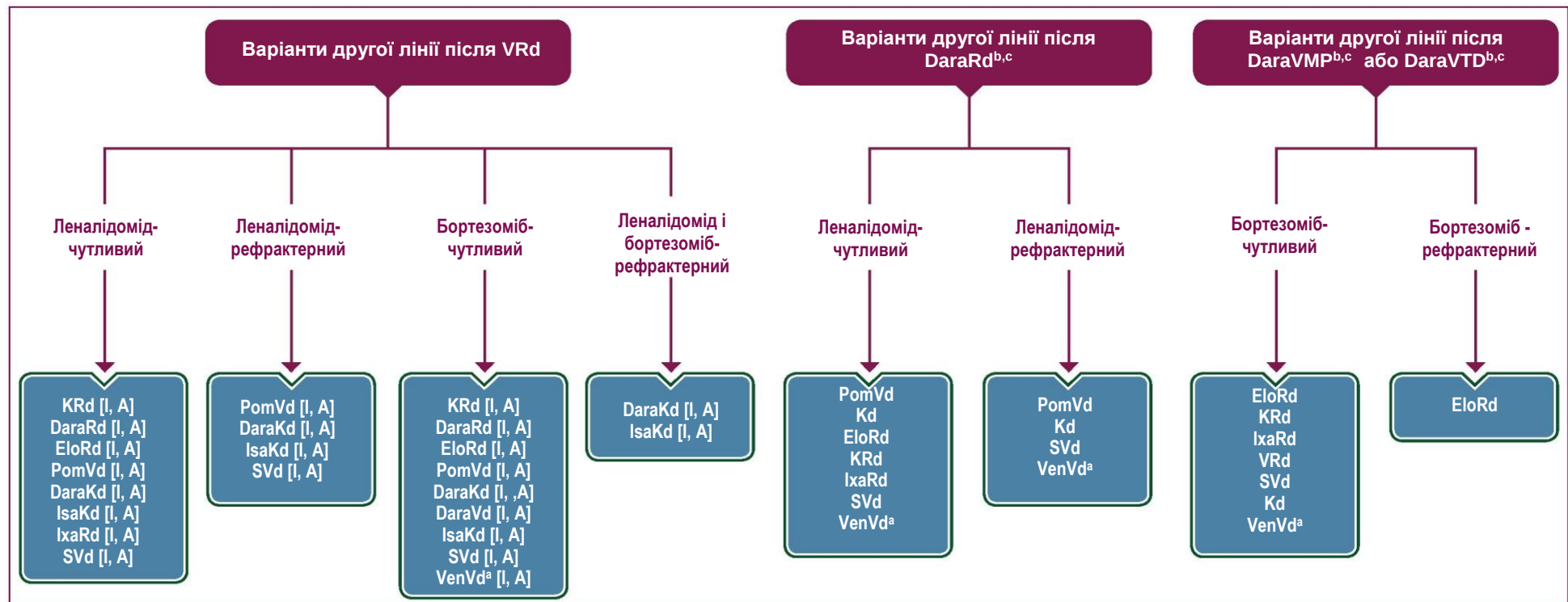


Рисунок 2. Варіанти другої лінії для пацієнтів з ММ, які отримували терапію першої лінії на основі схем VRd та Dara.

Три різні блок-схеми, показані на цьому малюнку, зображують три різні сценарії – залежно від призначеного лікування першої лінії (зліва направо):

- варіанти другої лінії після лікування першої лінії за схемою VRd
- варіанти другої лінії після лікування першої лінії за схемою DaraRd та
- варіанти другої лінії після лікування першої лінії за схемою DaraVMP або DaraVTD.

Dara – даратумумаб, Elo – елотузамаб, Isa – ізатуксимаб, Ixa – іксазоміб, K – карфілзоміб, Kd – карфілзоміб / дексаметазон, MM – множинна мієлома, PomVd – помалідомід / бортезоміб / дексаметазон, Rd – леналідомід/дексаметазон, S – селінексор, Vd – бортезоміб / дексаметазон, VMP – бортезоміб / мелфалан / преднізолон, VRd – бортезоміб / леналідомід / дексаметазон, Ven – венетоклакс, VTD – бортезоміб / талідомід / дексаметазон.

^a Пацієнти з t(11;14).

^b Пацієнти, у яких сталося прогресування під час щомісячного застосування Dara, вважаються рефрактерними до Dara.

^c Усі рекомендації для пацієнтів, які отримують терапію першої лінії на основі Dara, ґрунтуються на експертному консенсусі, оскільки немає жодних досліджень, в яких оцінювали б схеми терапії другої лінії і які б включали пацієнтів, рефрактерних до Dara, або тих, хто отримував Dara.

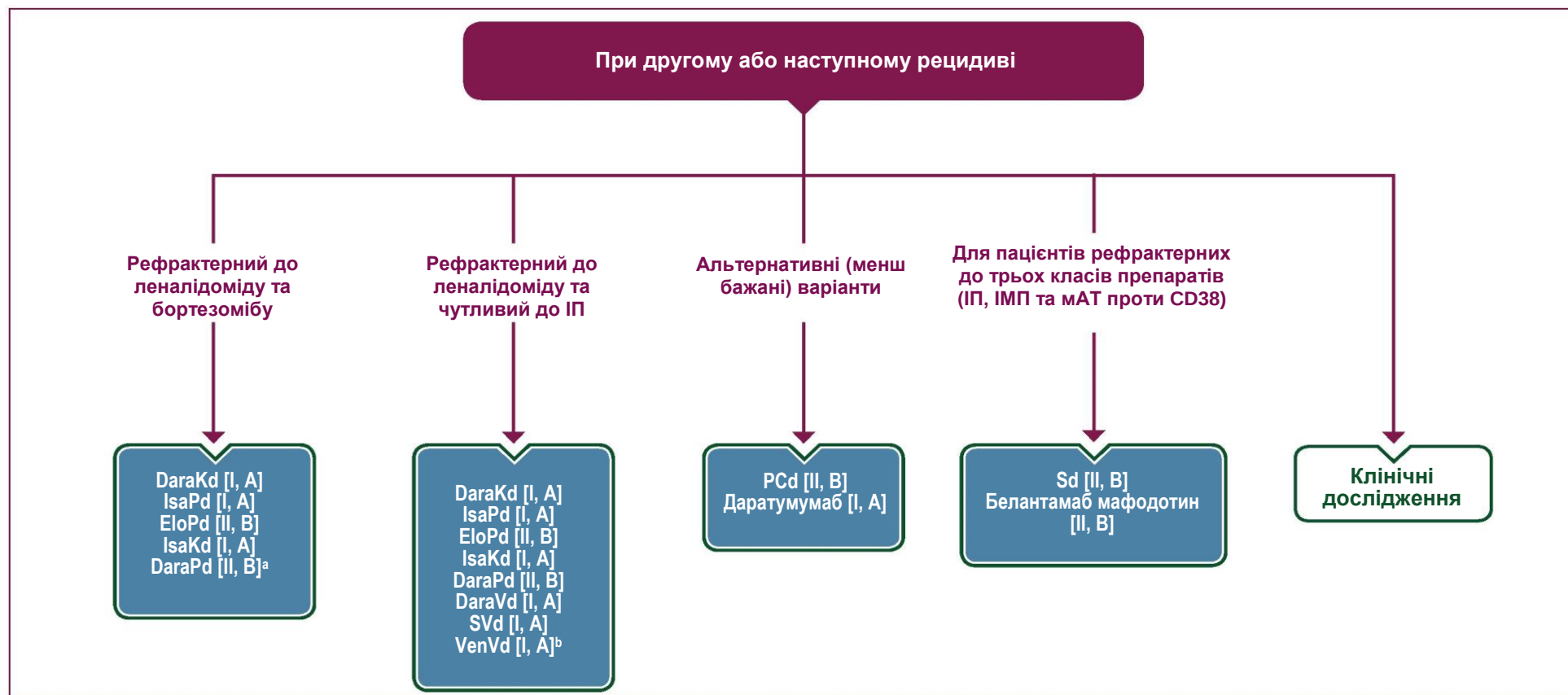


Рисунок. 3. Рекомендації для пацієнтів з ММ, які отримують третю чи подальшу лінію терапії.

Dara – даратумумаб, Elo – елотузимаб, ІМП – імуномодулюючий препарат, Isa – ізатуксимаб, Kd – карфілзомиб / дексаметазон, МАТ – моноклональне антитіло, ММ – множинна міелома, PCd – помалідомід / циклофосфамід / дексаметазон, Pd – помалідомід / дексаметазон, ІП – інгібітор протеасом, S – селінексор, Sd – селінексор / дексаметазон, Vd – бортезоміб / дексаметазон, Ven – венетоклакс.

^a Для схеми DaraPd опубліковані лише дані фази ІВ. Публікація даних фази ІІІ очікується у 2021 році.

^b Для пацієнтів з t(11;14) або вищим рівнем експресії BCL2.

Коментар робочої групи: Рисунок 3. Рекомендації для пацієнтів з ММ, які отримують третю чи подальшу лінію терапії, містить застарілу інформацію. Робочою групою додано інформацію з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines® version 4.2024). Слід зазначити, що на момент розробки даної клінічної настанови лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами Carfilzomib, Isatuximab, Isatuxima, Selinexor, Elotuzumab, CAR T-cell therapy в Україні не зареєстровані.

Рецидив/рефрактерна хвороба після 1–3 попередніх терапій. Бажані режими. Порядок схем не вказує на порівняльну ефективність.

Бортезоміб-Рефрактерна ММ:

Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone	(категорія I)
Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone	(категорія I)
Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone	(категорія I)
Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone	(категорія I)
Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone	

Після однієї попередньої терапії, включаючи леналідомід та PI:

Даратумумаб/помалідомід/дексаметазон (категорія I)

Після двох попередніх терапій, включаючи леналідомід та PI:

Ізатуксимаб-IRFC/помалідомід/дексаметазон (категорія I)

Леналідомід-Рефрактерна ММ:

Daratumumab/bortezomib/dexamethasone	(категорія I)
Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone	(категорія I)
Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone	(категорія I)
Pomalidomide/bortezomib/dexamethasone	(категорія I)
Selinexor/bortezomib/dexamethasone	(категорія I)
Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone	
Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone	

Після однієї попередньої терапії, включаючи леналідомід та PI:

Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (категорія I)

Після двох попередніх ліній терапії, включаючи леналідомід та PI:

Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (категорія I)

Після двох попередніх терапій, включаючи IMiD та PI, і з прогресування протягом 60 днів після завершення останньої терапії:

Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone.

Коментар робочої групи: першим продуктом CAR T став Ide-cel, схвалений у 2021 році, який призводив до об'єктивної відповіді у 85%, включно 45% з ПВ, при цьому всі мали негативний статус МЗХ⁷⁷. Наступним продуктом Т-клітинної терапії, спрямованої на генетично модифікований аутологічний

рецептор химерного антигену, схваленим до застосування у лютому 2022 року, став Cilta-cel, застосування якого призводить до відповіді у 97% пацієнтів з РРММ <https://www.oncologynewscentral.com/article/fda-expands-car-t-cilta-cel-indication-in-myeloma>.

CAR T-cell therapy

Після однієї попередньої терапії, включаючи IMiD та PI, і рефрактерний до леналідоміду:

Ciltacabtagene autoleucel (категорія 1).

Після двох попередніх терапій, включаючи IMiD, анти-CD38 моноклональне антитіло та PI:

Idecabtagene vicleucel (категорія 1).

Коментар робочої групи: Схеми системної терапії раніше лікованої множинної мієломи додано з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version 2.2024 - November 1, 2023.

ТЕРАПІЯ РАНІШЕ ЛІКОВАНОЇ МНОЖИННОЇ МІЄЛОМИ

Рецидив/рефрактерна хвороба після 1–3 попередніх терапій

Пріоритетні схеми лікування	
Порядок схем не вказує на порівняльну ефективність	
Рефрактерний до бортезомібу	Рефрактерний до леналідоміду
• Даратумумаб/леналідомід/дексаметазон (категорія 1) • Даратумумаб/карфілзоміб/дексаметазон (категорія 1) • Карфілзоміб/леналідомід/дексаметазон (категорія 1) • Ізатуксимаб/карфілзоміб/дексаметазон (категорія 1) • Карфілзоміб/помалідомід/дексаметазон Після одного попереднього курсу терапії, включно з леналідомідом та ІІІ Даратумумаб/помалідомід/дексаметазон (категорія 1) Після двох попередніх курсів терапії, включно з леналідомідом та ІІІ Ізатуксимаб/помалідомід/дексаметазон (категорія 1)	• Даратумумаб/карфілзоміб/дексаметазон (категорія 1) • Даратумумаб/бортезоміб/дексаметазон (категорія 1) • Ізатуксимаб/карфілзоміб/дексаметазон (категорія 1) • Помалідомід/бортезоміб/дексаметазон (категорія 1) • Селінексор/бортезоміб/дексаметазон (категорія 1) • Елотузумаб/помалідомід/дексаметазон • Карфілзоміб/помалідомід/дексаметазон Після одного попереднього курсу терапії, включно з леналідомідом та ІІІ Даратумумаб/помалідомід/дексаметазон (категорія 1) Після двох попередніх курсів терапії, включно з леналідомідом та ІІІ Ізатуксимаб/помалідомід/дексаметазон (категорія 1) Після двох попередніх курсів терапії, включно з ІМ та ІІІ, і в разі прогресування захворювання під час останнього курсу терапії або протягом 60 днів після його завершення Іксазоміб/помалідомід/дексаметазон
Інші рекомендовані схеми лікування	
• Карфілзоміб (двічі на тиждень) / дексаметазон (категорія 1) • Елотузумаб/леналідомід/дексаметазон (категорія 1) • Іксазоміб/леналідомід/дексаметазон	Після двох попередніх курсів терапії, включно з ІМ та ІІІ, і в разі прогресування захворювання під час останнього курсу терапії або протягом 60 днів після його завершення Помалідомід/циклофосфамід/дексаметазон

(категорія 1) • Бортесоміб/циклофосфамід/дексаметазон • Бортесоміб/леналідомід/дексаметазон • Карфілзоміб/циклофосфамід/дексаметазон • Даратумумаб/циклофосфамід/бортесоміб/дексаметазон • Елотузумаб/бортесоміб/дексаметазон • Іксазоміб/циклофосфамід/дексаметазон • Леналідомід/циклофосфамід/дексаметазон	
Корисні за певних обставин	
• Бортесоміб/дексаметазон (категорія 1) • Бортесоміб/ліпосомальний доксорубіцин/дексаметазон (категорія 1) • Леналідомід/дексаметазон (категорія 1) • Карфілзоміб/циклофосфамід/талідомід/дексаметазон • Карфілзоміб (один раз на тиждень) / дексаметазон • Селінексор/даратумумаб/дексаметазон • Селінексор/карфілзоміб/дексаметазон • Венетоклакс/дексаметазон ± даратумумаб чи ІП тільки для пацієнтів із t(11;14)	Після двох попередніх курсів терапії, включно з ІМ та ІП, і в разі прогресування захворювання під час останнього курсу терапії або протягом 60 днів після його завершення Помалідомід/дексаметазон (категорія 1) Іксазомід/помалідомід/дексаметазон (категорія 1) Селінексор/помалідомід/дексаметазон Для лікування агресивної ММ Дексаметазон/циклофосфамід/етопозид/цисплатин (DCEP) Дексаметазон/талідомід/цисплатин/доксорубіцин/циклофосфамід/етопозид (DT-PACE) ± бортесоміб (VTD-PACE) Після принаймні трьох попередніх курсів лікування, включно з ІП та ІМ, або за подвійної рефрактерності до ІП та ІМ Даратумумаб
ТЕРАПІЯ РАНІШЕ ЛІКОВАНОЇ МНОЖИННОЇ МІЄЛОМИ Рецидив/рефрактерна хвороба після 3 попередніх терапій	
Пріоритетні схеми лікування	
Після принаймні чотирьох попередніх курсів терапії, включно з моноклональним антитілом до CD38, ІП та ІМ • CAR T-cell - терапія - Ідекабтагену віклеїцел - Цилтакабтагену автолейцел • Біспецифічні антитіла - Елранатамаб-bctm - Талкветамаб-tgvs - Теклістамаб-cquv	
Інші рекомендовані схеми лікування	
• Бендамустин • Бендамустин/бортесоміб/дексаметазон • Бендамустин/карфілзоміб/дексаметазон • Бендамустин/леналідомід/дексаметазон • Високодозовий або фракціонований циклофосфамід Після принаймні чотирьох попередніх курсів лікування та якщо захворювання рефрактерне принаймні до двох ІП, принаймні до двох імуномодуляторних засобів і до моноклональних антитіл до CD38 Селінексор/дексаметазон	
Корисні за певних обставин	
Після принаймні чотирьох попередніх курсів терапії, включно з моноклональним антитілом до CD38, ІП та ІМ ♦ Белантамаб мафодотин-blmf (якщо доступний у межах програми надання незареєстрованих ліків зі співчуття)	

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови CAR T-

cell – терапія та біспецифічні антитіла в Україні не зареєстровані.

Стратегії імунотерапії, націлені на ВСМА або інші антигени на поверхні клітин мієломи, включаючи біспецифічні Т-клітинні залучачі (BiTE) і Т-клітини рецептора химерного антигену (CAR-T), знаходяться на стадії клінічних досліджень у пацієнтів з RRMM. Результати першого опублікованого дослідження з продуктом клітин CAR-T у пацієнтів з мієломою показали, що інфузія bb2121 33 послідовним пацієнтам із мультирефрактерною хворобою призвела до об'єктивної відповіді у 85%, включаючи 15 пацієнтів (45%) з CR; всі були MRD-негативними. mPFS становив 11,8 місяців. Розширення клітин CAR-T було пов'язане з кращими відповідями, і клітини CAR-T зберігалися до 1 року після інфузії. Загалом 25 пацієнтів (76%) мали синдром вивільнення цитокінів, тоді як неврологічні токсичні ефекти мали місце у 14 пацієнтів (42%).⁷⁷ На зустрічах Американського товариства клінічної онкології (ASCO) та EHA 2020 було повідомлено про кілька досліджень із застосуванням інших продуктів CAR-T-клітин або Т-клітинних активаторів (TCE), які мали подібні результати, що свідчить про те, що ці методи імунотерапії можуть збільшити виживаність пацієнтів з мієломою (див. [Додатковий матеріал](#), доступний за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>, розділ про нові методи імунотерапії мієломи).

Рекомендації

Пацієнти, які отримують терапію другої лінії

- АТСК у якості терапії другої лінії є варіантом для пацієнтів, які отримували початкову терапію, що включала АТСК з наступною підтримувальною терапією леналідомідом, і у яких тривалість початкової ремісії становила ≥ 36 місяців (експертний консенсус).

- Пацієнти, які раніше отримували терапію на основі бортезомібу без леналідоміду або Dara, мають отримувати схему на основі Rd, тобто KRd, DaraRd, IRd або EloRd [I, A]. Схема DaraRd забезпечує більш значне подовження ВБП у цих пацієнтів, у той час як лише схеми KRd та EloRd забезпечили збільшення ЗВ порівняно зі схемою Rd.

- Пацієнти, рефрактерні до леналідоміду у першій лінії терапії, можуть отримувати схеми PomVD, DaraKd, IsaKd або DaraVd [I, A]. З огляду на найкращі результати з точки зору ВБП схему PomVd було затверджено для терапії другої лінії у пацієнтів, рефрактерних до леналідоміду. Застосування схеми DaraKd забезпечує найкращу ВБП у пацієнтів, рефрактерних до леналідоміду, але наразі очікується схвалення з боку ЕМА. Крім того, поки не схвалені схеми IsaKd і SVd, які також підходять для застосування у цій ситуації [I, A].

- Схема VenVd є придатним варіантом для пацієнтів з t(11;14), які не дали відповідь на леналідомід і зберігають чутливість до ІІ [I, A] (у відповідних випадках).

Пацієнти, які отримують третю чи подальшу лінію терапії

- Пацієнтам, які отримували бортезоміб та леналідомід або були рефрактерні до них, рекомендуються схеми DaraKd [I, A], IsaPd [I, A], IsaKd [I, A] та EloPd [II, B].

- Пацієнтам з t(11;14), рефрактерним до леналідоміду і чутливим до ІІ, можна призначити схему VenVd [I, A] (у відповідних випадках).

- Для пацієнтів, рефрактерних до трикомпонентних комбінацій, рекомендується схема Sd або монотерапія белантамабу мафодотином [II, B] (у відповідних випадках). Наразі очікуються результати досліджень фази ІІ мелфалану, ТКЕ та CAR-T у пацієнтів, рефрактерних до трикомпонентних комбінацій.

Коментар робочої групи: В рекомендаціях NCCN перелік схем розширено і надано в даній КН в таблиці ТЕРАПІЯ РАНІШЕ ЛІКОВАНОЇ МНОЖИННОЇ МІЄЛОМИ щодо рецидиву/рефрактерної хвороби після 1-3 попередніх терапій та рецидиву/рефрактерної хвороби після 3 попередніх терапій.

ЛІКУВАННЯ ПЛАЗМОКЛІТИННОГО ЛЕЙКОЗУ

Первинний плазмоклітинний лейкоз (ППКЛ) є рідкісним і агресивним варіантом ММ, який визначають за наявністю 20% та/або абсолютною кількістю $>2 \times 10^9/\text{л}$ клональних плазматичних клітин у периферичній крові без наявності ММ в анамнезі.⁷⁸ Порогове значення циркулюючих плазматичних клітин для визначення ПКЛ може бути знижено до 5% у найближчому майбутньому, оскільки виживаність цих пацієнтів подібна до такої у пацієнтів з 20% циркулюючих плазматичних клітин.⁷⁴ ППКЛ слід відрізнити від вторинного ПКЛ, який зазвичай являє собою лейкозну еволюцію наявної термінальної стадії РРММ, і від екстрамедулярної мієломи. Процедури діагностичного обстеження і стадіювання при ППКЛ подібні до тих, що застосовуються при ММ. Однак вони мають включати аналіз периферичної крові для вимірювання кількості циркулюючих плазматичних клітин і ПЕТ-КТ для виявлення можливих екстрамедулярних уражень.⁷⁹

Результати пацієнтів з ПКЛ залишаються незадовільними, а мЗВ становить приблизно 1 рік.^{78,79} Через відсутність випробувань фази ІІІ за цим показанням наразі немає точних рекомендацій щодо лікування ППКЛ. На цей час опубліковано лише два проспективних дослідження фази ІІ за участю пацієнтів з ППКЛ^{80,81} У більшості випадків лікування слід призначити негайно і, можливо, дотримуватися багатофазного підходу до застосування бортезомібу та/або леналідоміду в поєднанні з хіміотерапевтичними засобами з короткими інтервалами без лікування. В ідеалі лікування має включати індукцію, подвійну АТСК, консолідууючу та підтримувальну терапію [II, B]. Схема KRd може бути іншим варіантом для цих пацієнтів,⁸² але слід отримати додаткові дані, перш ніж сформулювати рекомендацію для пацієнтів з ПКЛ.

В окремих випадках можна розглянути можливість алоТСК [III, C]. У недавньому дослідженні 71 пацієнт (середній вік 56 років) з ППКЛ переніс алоТСК з такими 4-річними результатами: смертність без рецидивів 12%, ВБП 19% і ЗВ 31%.⁸³ Отже, за наявності відповідного донора для пацієнтів у віці до

50 років можна розглянути мієлоаблятивну алоТСК. В іншому випадку можна розглянути тандемну трансплантацію з АТСК з подальшою алоТСК з кондиціонуванням зниженої інтенсивності за наявності спорідненого чи неспорідненого донора [IV, С].

Пацієнтам, яким не підходить трансплантація, бажано призначити безперервне лікування [III, С]. При рецидивуючій/рефрактерній ППКЛ слід розглянути можливість переходу на препарати, які не використовувалися під час діагностики, віддаючи перевагу комбінаціям леналідоміду або помалідоміду плюс дексаметазон з К або мАТ (Dara або Elo) (експертний консенсус).

Зведені рекомендації містяться у **Додатковій таблиці S6 Резюме рекомендацій для особливих ситуацій, пов'язаних із ММ та лікуванням ускладнень ММ** за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>.

ЛІКУВАННЯ СОЛІТАРНОЇ ПЛАЗМОЦИТОМИ

Солітарна плазмоцитома – це рідкісна форма плазмочитарного новоутворення у вигляді єдиної маси моноклональних плазматичних клітин з екстрамедулярним або внутрішньокістковим розташуванням.^{84,85} Стандартна морфологія або імуногістохімія зазвичай не виявляють клональні ПК в аспіраті КМ, при цьому відсутні інші ознаки ММ (гіперкальціємія, анемія або захворювання нирок, пов'язане з ММ).⁸ У деяких пацієнтів у аспіраті КМ можна виявити низьку інфільтрацію моноклональних плазматичних клітин, що вказує на високий ризик раннього прогресування до явної мієломної хвороби.^{84,85} Крім того, у дослідженні, де використовували високочутливу проточну цитометрію, у половини пацієнтів спостерігалася прихована інфільтрація КМ, і в половині цих випадків через 2 роки сталося прогресування.⁸⁶ Отже, для цих пацієнтів пропонується виявлення клональних плазматичних клітин за допомогою чутливих методів у КМ [II, В] і можливість призначення системного лікування мієломи [III, В]. Перед початком лікування слід виконати МРТ всього тіла і ПЕТ-КТ, щоб виключити наявність множинних плазмоцитом, при цьому замість променевої терапії (ПТ) рекомендується системне лікування [I, А].^{6,87} Місцева високодозова ПТ є кращим методом вибору [II, А], але через 10 років спостереження приблизно у двох третин пацієнтів розвивається ММ.⁸⁸ Завдяки сучасним методам стадіювання, наприклад NGF і ПЕТ-КТ, очікується, що частота солітарної плазмоцитоми зменшиться, а відсоток одужання зросте. Зведені рекомендації містяться у **Додатковій таблиці S6 Резюме рекомендацій для особливих ситуацій, пов'язаних із ММ та лікуванням ускладнень ММ** за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>.

Коментар робочої групи: принципи променевої терапії при солітарній плазмоцитомі та ММ додано з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version 2.2024 - November 1, 2023.

Принципи променевої терапії при солітарній плазмоцитомі та ММ
Солітарна плазмоцитома
 Загальні принципи:

- Лікування солітарної плазмоцитомою найефективніше проводити за допомогою променевої терапії (ПТ).

- Лікування солітарної плазмоцитомою повинно виконуватися з використанням сучасних принципів, включаючи визначення об'єму пухлини, клінічного цільового об'єму (КЦО), і запланованого цільового об'єму за допомогою зображень (МРТ, КТ з контрастом та/або FDG-PET/CT), а також суміжних органів, які перебувають під ризиком ураження. Розширення КЦО повинно включати принаймні 0,5 см запасу для мікроскопічного розміру і до 2-3 см для ураження довгих кісток. Краї запланованого цільового об'єму повинні бути мінімізовані за допомогою сучасного візуального наведення. Лікування прилеглих до хребта органів при його ураженні не потрібно, якщо немає підозри про клінічне ураження.

- ПТ слід використовувати з використанням передових технологій (тобто інтенсивно-модульована ПТ [ІМПТ], об'ємно-модульована дугова терапія [ОМДТ], протони), коли ці методи можуть допомогти обмежити дози радіації для суміжних органів, які перебувають під ризиком. Слід використовувати принципи радіотерапії об'єму ураження (ISRT), щоб уникнути великих полів радіаційного ураження та неналежного включення невражених ділянок, що може збільшити ризик токсичності.

Інформація про лікування/дозування:

Солітарна плазмоцитома

ПТ (40-50 Гр фракціями по 1,8-2,0 Гр (загалом 20-25 фракцій)) на уражену ділянку.

Лікування 35-40 Гр є прийнятною альтернативою для солітарних плазмоцитом розміром <5 см через високі показники контролю на місцевому рівні, які були зафіксовані для менших пухлин.

Множинна мієлома

Загальні принципи:

- Променева терапія (ПТ) передусім використовується для паліативного лікування пацієнтів з множинною мієломою (ММ).

- Необхідно уважно планувати визначення поля опромінення та техніки опромінення для мінімізації токсичності для спинного мозку, головного мозку, кісткового мозку та суміжних органів, оскільки пацієнтів можуть опромінювати декілька разів протягом їх хвороби.

- Необхідно уважно планувати поле опромінення при компресії спинного мозку в грудній області на рівні серця, щоб уникнути переходу дози опромінення в структури серця, що може призвести до кардіотоксичності.

Час і послідовність терапії:

- Системна терапія не повинна затримуватися для ПТ і часто може бути проведена одночасно.

- Дані вказують, що системну терапію (бортезоміб чи даратумумаб) та паліативну ПТ можна використовувати одночасно без підвищення токсичності, але пацієнтів слід уважно моніторити на токсичність.

- Якщо показано термінове хірургічне втручання, ПТ повинна бути проведена післяопераційно для поліпшення контролю болю та запобігання

місцевого рецидиву. Пацієнти в умовах обмежених ресурсів з доступом до системної терапії можуть відмовитись від післяопераційної ПТ.

- Якщо хірургічне втручання не показано для загрозливого перелому, структурної нестабільності або термінової декомпресії, його слід уникати, щоб уникнути можливих ускладнень і затримок у системній терапії. ПТ може призводити до функціональної реостеофікації у великому відсотку пацієнтів.

Дозування паліативної ПТ для ММ:

- Низькодозова ПТ (8 Гр × 1 фракція або 10-30 Гр фракціями по 2,0-3,0 Гр (загалом 5-10 фракцій)) може застосовуватися як паліативне лікування неконтрольованого болю, загрози патологічного перелому або загрози компресії спинного мозку. Середньофракційні курси від 20-25 Гр за 8-10 фракцій загалом є більш переважними над вищими дозами (30 Гр), за відсутності ускладнюючих обставин (наприклад, важкої симптоматичної компресії спинного мозку) для обмеження непотрібної токсичності і зменшення ризику майбутнього лікування суміжних або перетинаючих органів, що перебувають під ризиком (наприклад, спинного мозку).

- Повинні використовуватися обмежені залучені ділянки, щоб обмежити вплив опромінення на збір гемопоетичних стовбурових клітин або на потенційне майбутнє лікування.

ПІДТРИМУВАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ

Рекомендації щодо лікування ускладнень мієломи, наприклад захворювань кісток, анемії, недостатності КМ, інфекцій, порушення функції нирок, а також стратегій вакцинації, описано в додатковому матеріалі, доступному за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>, у розділі «Підтримувальне лікування».

Коментар робочої групи: робоча група вважає доцільним навести зазначену нижче інформацію з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version 2.2024 - November 1, 2023 щодо лікування можливих ускладнень.

Супутня терапія при ураженні кісток, гіперкальциємії, підвищеній вязкості крові, венозних тромбозах, інфекціях, порушенні функції нирок

Ураження кісток

- Усім пацієнтам, які отримують первинну терапію мієломи, слід призначати таргетну терапію кісткової тканини (бісфосфонати (категорія I) або деносумаб).

- Настійно рекомендується провести стоматологічне обстеження перед початком лікування.

- Необхідно також проводити оцінку рівня вітаміну D.

- Під час використання бісфосфонатів необхідно стежити за показниками функції нирок.

- Також слід відстежувати можливий розвиток остеонекрозу щелепи.

- Продовжувати лікування препаратами, які впливають на кісткову тканину (бісфосфонатами або деносумабом), протягом 2 років. Частота

застосування (один раз на місяць або один раз на 3 місяці) залежатиме від індивідуальних критеріїв пацієнта та відповіді на терапію. Продовження лікування після 2 років має ґрунтуватися на клінічному судженні.

- Пацієнтам, які отримують деносумаб з приводу ураження кісток, які згодом припиняють терапію, слід призначати підтримувальну дозу деносумабу кожні 6 місяців або одноразову дозу бісфосфонату для зменшення ризику розвитку рецидивного остеопорозу.

- ПТ призначається згідно принципів ПТ (Див. Розділ «Принципи променевої терапії»).

- У разі загрози переломів довгих кісток або тих, які вже відбулися, або кісткової компресії спинного мозку або нестабільності хребетного стовпа слід звертатися за консультацією ортопеда.

- У разі симптомних компресійних переломів хребта слід розглянути можливість проведення вертебропластики або кіфопластики.

Гіперкальціємія

- Рекомендується поповнення втрати рідини, бісфосфонати (переважно золедренова кислота), деносумаб, стероїди та/або кальцитонін.

Підвищена в'язкість

- Плазмаферез слід використовувати як ад'юнктивну терапію в разі підвищеної в'язкості з наявністю симптомів.

Венозна тромбоемболія (ВТЕ)

В даному розділі представлені шкали ризику розвитку ВТЕ, її профілактики та лікування ВТЕ.

Шкала IMPEDE для оцінки ризику розвитку венозної тромбоемболії

Індивідуальні фактори ризику	Бали	Фактори ризику пов'язані з ММ	Бали
Позитивні фактори			
Центральний венозний катетер/тунельний центральний венозний катетер	+2	Імуномодулюючі препарати	+4
Перелом кісток тазу, стегна	+4	Еритропоез-стимулюючі агенти	+1
Ожиріння (ІМТ ≥ 25)	+1	Дексаметазон < 160 мг/місяць	+2
Попередній епізод ВТЕ	+5	Дексаметазон > 160 мг/місяць	+4
		Доксорубіцин або поліхіміотерапія	+3
Негативні фактори			
Етнічність/Раса=Азія/Жителі Тихоокеанського регіону	-3		
Існуюча тромбопрофілактика:	-3		

Індивідуальні фактори ризику	Бали	Фактори ризику пов'язані з ММ	Бали
<i>профілактичні низькомолекулярні гепарини або ацетилсаліцилова кислота</i>			
<i>Існуюча тромбопрофілактика: низькомолекулярні гепарини у терапевтичних дозах або варфарин</i>	-4		

Шкала SAVED для оцінки ризику тромбоемболії у пацієнтів з ММ

Варіабельні	Бали
<i>Оперативні втручання за останні 90 днів</i>	+2
<i>Азіатська раса</i>	-3
<i>ВТЕ в анамнезі</i>	+3
<i>Вік ≥ 80 років</i>	+1
<i>Дексаметазон (режими)</i>	+1
• <i>Стандартна доза (120-160 мг/цикл)</i>	+2
• <i>Висока доза (> 160 мг/цикл)</i>	

Опції профілактики ВТЕ: Амбулаторні пацієнти з ММ

Рекомендації щодо профілактики ВТЕ	
≤ 3 бали за шкалою IMPEDE або < 2 бали за шкалою SAVED	≥ 4 бали за шкалою IMPEDE або ≥ 2 балів за шкалою SAVED
<i>Ацетилсаліцилова кислота 81- 325 мг 1 раз на добу</i>	<i>Низькомолекулярні гепарини (еквівалентно з еноксипарином 40 мг на добу) АБО Ривароксабан 10 мг на добу АБО Апіксабан 2,5 мг 2 рази на добу АБО Фондапаринукс 2,5 мг на добу АБО Варфарин (цільове МНО 2.0-3.0)</i>

ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З МНОЖИННОЮ МІЄЛОМОЮ

Дані методи лікування пов'язані з підвищеним ризиком інфекцій у пацієнтів із ММ:

- Аутологічна трансплантація кісткового мозку (АТКМ)
- Терapia біспецифічним антитілом (BsAb)
- Терapia CAR T-клітинами
- Цитотоксична хіміотерапія

Додатково:

- При вперше встановленому діагнозі ММ збільшується ризик бактеріальних інфекцій.

- Протеазомні інгібітори та моноклональні антитіла збільшують ризик вірусних інфекцій.

- Великі дози стероїдів збільшують ризик грибкових інфекцій.

Профілактика та терапія бактеріальних, грибкових та вірусних інфекцій, а також рекомендації щодо вакцинації представлені в таблиці.

Поширені бактеріальні інфекції	
Терапія і профілактика	Показання та тривалість лікування
Левовфлоксацин 500 мг перорально щоденно. Альтернативи: Цефдінір 300 мг перорально двічі на день або Аугментин 875 мг перорально двічі на день.	• Недавно встановлений діагноз ММ: Розгляньте призначення левовфлоксацину на період 12 тижнів після встановлення діагнозу. • CAR T-cell терапія: Розпочинайте при ANC менше 500 або за розсудом лікаря та продовжуйте до відновлення нейтрофілів. • Терapia біспецифічним антитілом (BsAb): Розгляньте початок терапії та проводьте протягом першого циклу.
Внутрішньовенні імуноглобуліни: Рекомендована доза - 400 мг/кг один раз кожні 4 тижні.	• Замісна терапія ВВІГ показана при рівні IgG менше 400 мг/дл та рецидивуючих життєзагрозливих інфекціях. Примітка: Замісна терапія ВВІГ під час терапії CAR T-клітинами та BsAb не керується наявністю інфекцій. - Тривалість: • Пацієнти з високим ризиком інфекцій: 3 дня +30 до кінця терапії або при досягненні рівня сироваткового IgG більше 400 мг/дл. • CAR T-клітинна терапія: 3 дня +30 до 1 року. Після 1 року продовжуйте досягнення рівня сироваткового IgG більше 400 мг/дл. • BsAb: Розпочинайте з другого циклу терапії і продовжуйте до кінця терапії або при рівні сироваткового IgG більше 400 мг/дл (залежно від того, що триватиме довше).
Вакцинація від пневмококової інфекції	Центр за контролем та профілактикою захворювань (CDC) рекомендує одне введення

Поширені бактеріальні інфекції	
Терапія і профілактика	Показання та тривалість лікування
	вакцини PCV20 або одне введення вакцини PCV15, за яким слідує одна доза PPSV23 щонайменше через 1 рік. Для пацієнтів, які отримали терапію CAR T-клітинами та/або аутологічну трансплантацію кісткового мозку (HCT), ревакцинація розпочинається через 3-6 місяців після лікування. Для терапії біспецифічним антитілом (BsAb): Оновіть статус вакцинації перед початком лікуванням BsAb.
Вірус простого герпесу або вірус Varicella-zoster: Ацикловір 400–800 мг перорально двічі на день або валацикловір 500 мг перорально один або двічі на день. Продовжуйте відповідно до клінічних показань.	Під час лікування за схемами з інгібіторами протеасом або моноклональними антитілами та протягом принаймні 3 місяців після завершення терапії або відповідно до практики установи: - CAR T-клітинна терапія: Мінімум один рік; нестроково (бажано), незалежно від статусу вакцинації. - Терапія біспецифічним антитілом (BsAb): Незалежно від статусу вакцинації, нестроково. - Аутологічна трансплантація кісткового мозку (HCT): Впродовж 1 року після HCT або відповідно до клінічних показань.
Вірус гепатиту В та ВІЛ: Проведіть скринінг та лікуйте відповідно до рекомендацій Національної клінічної ради з питань профілактики та лікування інфекцій, пов'язаних з онкозахворюванням (NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections).	CAR T-клітинна терапія або терапія біспецифічним антитілом (BsAb): Пацієнти з позитивним HBsAg або негативним HBsAg, але з позитивним HBcAb-IgG. Дивіться рекомендації Національної клінічної ради з питань профілактики та лікування інфекцій, пов'язаних з онкозахворюванням (NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections) щодо тривалості лікування.
Пневмоцистна пневмонія: Терапія триметоприм-сульфаметоксазолом (TMP-SMX) або пентамідіном або аторвакуоном.	• CAR T-клітинна терапія або терапія біспецифічним антитілом (BsAb): Розпочніть терапію і продовжуйте до кінця лікування або до тих пір, поки рівень CD4 $\geq 200/\text{мм}^3$ (залежно від того, що триватиме довше). • Для іншої терапії мієломи (не CAR T-клітин/ BsAb): Коли еквівалентна доза дексаметазону ≥ 40 мг/день протягом 4 днів на тиждень або за клінічними показаннями відповідно до практики установи.

Поширені бактеріальні інфекції	
Терапія і профілактика	Показання та тривалість лікування
SARS-CoV-2 (вірус, що викликає COVID-19): Вакцинація від COVID-19.	Для аутологічної трансплантації кісткового мозку (HCT) та/або CAR T-клітинної терапії: Ревакцинація через 3–6 місяців після терапії. Згідно з рекомендаціями Центру контролю та профілактики захворювань (CDC) для пацієнтів, які перебувають під імуносупресією.
Вірус грипу: Вакцинація	Згідно з рекомендаціями Центру контролю та профілактики захворювань (CDC) для пацієнтів, які перебувають під імуносупресією.
RSV (респіраторно-синцитіальний вірус): Двокомпонентна вакцина.	Одна доза двокомпонентної вакцини для пацієнтів з ММ у віці ≥ 60 років. Дивіться рекомендації Центру контролю та профілактики захворювань (CDC) для всіх інших груп пацієнтів.
Аденовірус, цитомегаловірус (CMV), вірус Епіштейна-Барра (EBV), вірус Джона Каннінгема (JC), папілломавірус: Профілактика не потрібна.	Регулярне відстеження вірусного навантаження не рекомендується. Моніторинг вірусного навантаження (за допомогою ПЛР) проводиться лише у пацієнтів з підозрою на захворювання, пов'язане з цитомегаловірусом (наприклад, коліт, пневмонія, гепатит), або у випадку невизначеної лихоманки і/або цитопенії, або у пацієнтів із високим ризиком інфекцій.
Грибкові інфекції: Флуконазол 400 мг перорально щоденно.	Починайте, коли кількість абсолютних нейтрофілів (ANC) менше 500 або на розсуд лікаря та продовжуйте до відновлення нейтрофілів.
Грибкові інфекції (цвіль): Азоли.	У пацієнтів із високим ризиком інфекцій: Розгляньте продовження профілактики за допомогою антимікотичних азолів.

Коментар робочої групи: Аугментин – це торгова назва комбінованого лікарського засобу, який містить у своєму складі амоксицилін та клавуланову кислоту.

На момент розробки даної клінічної настанови вакцини від пневмококової інфекції PCV20, PCV15, PPSV23, рекомендовані Центром за контролем та профілактикою захворювань (CDC), та лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами пентамідін, аторваукон в Україні не зареєстровано.

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ УРАЖЕНЬ НИРОК ПРИ ММ

Діагностика включає визначення:

- Сироваткового креатиніну, електролітів та сечової кислоти
- Проведення аналізу сечі, електролітів та осаду
- Збір сечі протягом 24 годин для визначення рівня та типу білка методом

електрофорезу та імунофіксації

- Визначення сироваткових вільних легких ланцюгів імуноглобулінів
- Розглянути можливість проведення УЗД нирок та біопсії нирки.

Варіанти лікування:

- Пульсова терапія дексаметазоном
- Схеми, що містять бортезоміб та/або даратумумаб
- Можна перейти на іншу схему, якщо функція нирок покращиться або стабілізується
- Використовуйте інші лікувальні засоби з обережністю
- Дивіться Критерії відповіді для ММ
- Дивіться Терапію мієломи

Підтримувальна терапія:

- Забезпечити гідрацію для виведення тубулярних легких ланцюгів; мета: 100–150 мл/год сечі.
- Моніторинг водного балансу.
- Лікування гіперкальцемії, гіперурікемії та інших метаболічних порушень.
- Припинити прийом нефротоксичних препаратів.
- Діаліз за необхідності.

Для корекції рефрактерних порушень електролітів, уремії та перевантаження рідини:

- Механічне видалення сироваткових вільних легких ланцюгів високопропускними фільтрами для діалізу або плазмаферезом може мати обмежену роль. Системна терапія не повинна бути відкладена у випадку виконання цієї процедури.

- Корекція доз всіх медикаментів згідно показників функції нирок.

Рекомендації щодо дозування леналідоміду у пацієнтів із ММ, які мають порушення ниркової функції.

Категорія	Функція нирок (кліренс креатиніну)	Доза леналідоміду
Помірна ниркова недостатність	$CLCr \geq 30$ мл/хв до < 60 мл/хв	10 мг кожні 24 год
Важка ниркова недостатність	$CLCr < 30$ мл/хв (без необхідності діалізу)	15 мг кожні 48 год
Термінальна стадія ниркової недостатності	$CLCr < 30$ мл/хв (з необхідністю діалізу)	5 мг 1 раз на добу; у дні діалізу доза повинна бути введена після проведення діалізу.

Дозування препаратів, що впливають на кісткову тканину, у пацієнтів із ММ і порушенням функції нирок.

Ступінь порушення функції нирок	Памідронат (фокальний сегментарний гломерулосклероз)	Золедронова кислота (токсичність клітин трубочок нирок)	Деносумаб
Немає	90 мг в/в впродовж більше ніж 2 годин	4 мг в/в впродовж більше ніж 5 хвилин	120 мг підшкірно

	<i>кожні 3–4 тижні</i>	<i>кожні 3–4 тижні.</i>	<i>кожні 4 тижні.</i>
<i>Легке/помірне порушення функції нирок</i>	<i>Використовуйте стандартну дозу</i>	<i>Зменшити дозу</i>	<i>120 мг підшкірно кожні 4 тижні.</i>
<i>Важке порушення функції нирок</i>	<i>60–90 мг в/в впродовж 4–6 годин</i>	<i>Не рекомендовано</i>	<i>120 мг підшкірно кожні 4 тижні.</i>

ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ

Таблиця 1 містить усі тести, які необхідно проводити під час спостереження за пацієнтами з мієломою. Загальний аналіз крові, електрофорез сироватки крові й сечі та визначення вільних легких ланцюгів у сироватці (sFLC), аналіз на креатинін і кальцій слід проводити щомісяця або принаймні кожні 3 місяці. sFLC слід використовувати для кількісного виявлення легких ланцюгів імуноглобулінів. У випадках рецидиву у пацієнтів, у яких на момент встановлення діагнозу не було позитивних результатів на del17p або add1q, слід виконати аналіз FISH на del17p і add1q, щоб виявити рецидив високого ризику. При кісткових болях слід виконати низькодозову КТ всього тіла, МРТ або ПЕТ-КТ, щоб виявити нові ураження кісток.⁸⁵

Довгий час ММ вважалася невиліковним захворюванням. Останні випробування, що включають нові препарати й АТСК, повідомляють про статистичну частину пацієнтів, які одужують понад 15%^{1,22}

Додавання чотирикомпонентних комбінацій, що включають мкАТ, як складової лікування першої лінії, та нових стратегій імунотерапії додатково збільшує цей показник очевидного одужання.

ПЕРСОНАЛІЗОВАНА МЕДИЦИНА

У пацієнтів з РРММ слід виконати аналіз на наявність t(11;14), щоб прийняти рішення щодо призначення схем на основі венетоклаксу, якщо вони доступні в Європі. В іншому випадку жоден прогностичний фактор або система стадіювання, такі як R-ISS або визначення профілю генної експресії, не мають рутинно використовуватися для визначення ризик-адаптованої стратегії. При ММ необхідні додаткові дослідження для визначення молекулярних маркерів, які можуть сприяти прогресу в галузі персоналізованої медицини.

МЕТОДОЛОГІЯ

Ці клінічні практичні настанови були розроблені відповідно до стандартних операційних процедур ESMO для розробки клінічних практичних настанов www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology. Міждисциплінарна група клінічних експертів з питань ММ, членів ESMO, ЕНА та EMN, відібрала відповідну літературу. Рівні доказовості та класи рекомендацій призначали відповідно до адаптованої системи класифікації, розробленої Американським товариством інфекціоністів – Службою охорони здоров'я США (додаткова таблиця S7 за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>).⁸⁹ Заяви, що

не містили оцінок, експерти вважали обґрунтованими стандартною клінічною практикою.

Список літератури

1. Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma - an IMWG Research Project. *Blood Cancer J.* 2018;8:123.
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv52-iv61.
3. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17:e328-e346.
4. Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood.* 2018;132:2456-2464.
5. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3:28-35.
6. Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of (18)F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2017;18:e206-e217.
7. Avet-Loiseau H, Ludwig H, Landgren O, et al. Minimal residual disease status as a surrogate endpoint for progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma studies: a meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20:e30-e37.
8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-548.
9. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood.* 2015;125:3069-3075.
10. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2013;369:438-447.
11. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1127-1136.
12. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2020;38:1126-1137.
13. Landgren CO, Chari A, Cohen YC, et al. Daratumumab monotherapy for patients with intermediate-risk or high-risk smoldering multiple myeloma: a randomized, open-label, multicenter, phase 2 study (CENTAURUS). *Leukemia.* 2020;34:1840-1852.
14. Cavo M, Gay F, Patriarca F, et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood.* 2017;130(suppl 1):401.
15. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376:1311-1320.
16. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2020;7:e456-e468.
17. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stemcell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol.* 2013;31:3279-3287.
18. 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;127:2569-2574.

19. 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;29:1721-1729.
20. Rosinol L, Oriol A, Rios R, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*. 2019;134:1337-1345.
21. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach JP, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136:936- 945.
22. Joseph NS, Kaufman JL, Dhodapkar MV, et al. Long-term follow-up results of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone induction therapy and risk-adapted maintenance approach in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2020;38:1928-1937.
23. Rosinol L, Hebraud B, Oriol A, et al. Integrated analysis of bortezomiblenalidomide-dexamethasone vs bortezomib-thalidomide-dexamethasone in transplant-eligible newly diagnosed myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(suppl):E1-E2.
24. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:29-38.
25. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Phase 3 randomized study of daratumumab þ bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTd) vs VTd in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: CASSIOPEIA Part 1 results. *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl 15):8003.
26. Gay F, Cerrato C, Petrucci M, et al. Efficacy of carfilzomib lenalidomide dexamethasone (KRd) with or without transplantation in newly diagnosed myeloma according to risk status: results from the FORTE trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl 15):8002.
27. Blanes M, Lahuerta JJ, Gonzalez JD, et al. Intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a matched comparison to a melphalan-only approach. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:69-74.
28. Blanes M, Lorenzo JJ, Ribas P, et al. Intravenous busulfan plus melphalan versus melphalan alone as conditioning regimen for patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2019;98:2013-2015.
29. Roussel M, Hebraud B, Lauwers-Cances V, et al. Bortezomib and highdose melphalan vs. high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in de novo multiple myeloma patients: a phase 3 study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM 2014-02). *Blood*. 2017;130(suppl 1):398.
30. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. *J Clin Oncol*. 2019;37:589-597.
31. Hari P, Pasquini M, Stadtmauer E, et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl 15):8506.
32. Giralt S, Costa LJ, Maloney D, et al. Tandem autologous-autologous versus autologous-allogeneic hematopoietic stem cell transplant for patients with multiple myeloma: long-term follow-up results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 0102 Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:798-804.
33. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1782-1791.
34. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stemcell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366: 1770-1781.
35. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35: 3279-3289.

36. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:57-73.
37. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia.* 2018;32:383-390.
38. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:253-264.
39. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359:906-917.
40. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371:906-917.
41. Durie BGM, 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 randomised, openlabel, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:519-527.
42. Kumar S, Jacobus S, Cohen A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): results of ENDURANCE (E1A11) phase III trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl18). abstr LBA3.
43. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2018;378:518-528.
44. Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:132-141.
45. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380:2104- 2115.
46. Ponisch W, Mitrou PS, Merkle K, et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone—a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006;132:205-212.
47. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1759-1769.
48. Dimopoulos M, Spicka I, Quach H, et al. Ixazomib as postinduction maintenance for patients with newly diagnosed multiple myeloma not undergoing autologous stem cell transplantation: The phase III TOURMALINE-MM4 trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(34):4030-4041.
49. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2016;3:e340-351.
50. Goldschmidt H, Baertsch MA, Schlenzka J, et al. Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs. lenalidomide/ dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial ReLapsE. *Leukemia.* 2020. In press.
51. Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group consensus conference on salvage hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:2039-2051.

52. Miller KC, Gertz MA, Buadi FK, et al. The impact of re-induction prior to salvage autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54:2039-2050.
53. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372:142-152.
54. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375: 1319-1331.
55. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374:1621- 1634.
56. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373:621-631.
57. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2018;36:728-734.
58. Dimopoulos M, Weisel K, Lonial S, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/ dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: Final overall survival results from the phase 3 ELOQUENT-2 trial. 17th International Myeloma Workshop, Boston, September 12-15, 2019. Abstract OAB-021.
59. Harousseau JL, Dimopoulos MA, Wang M, et al. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2010;95:1738-1744.
60. 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, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1327-1337.
61. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375:754-766.
62. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:781-794.
63. Usmani S, Quach H, Mateos M-V, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Primary analysis results from the randomized, open-label, phase 3 study Candor (NCT03158688). *Blood.* 2019;134. LBA-6.
64. Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone vs carfilzomib and dexamethasone in relapsed/ refractory multiple myeloma (IKEMA): interim analysis of a phase 3, randomized, open-label study. Presented at: The European Hematology Association 25th Annual Congress; June 11-21, 2020: Virtual Congress. Abstract LBA2603.
65. Gavriatopoulou M, Kastritis E, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. The addition of IMiDs for patients with daratumumab-refractory multiple myeloma can overcome refractoriness to both agents. *Blood.* 2018;131:464-467.
66. Nooka AK, Joseph NS, Kaufman JL, et al. Clinical efficacy of daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory myeloma: utility of re-treatment with daratumumab among refractory patients. *Cancer.* 2019;125:2991-3000.
67. Harrison S, Cavo M, De La Rubia J, et al. T(11;14) and high BCL2 expression are predictive biomarkers of response to venetoclax in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Biomarker analyses from the phase 3 Bellini study. *Blood.* 2019;134:142.
68. Dimopoulos M, Delimpasi S, Simonova M, et al. Weekly selinexor, bortezomib, and dexamethasone (SVd) versus twice weekly bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients with multiple myeloma (MM) after one to three prior therapies: initial results of the phase III BOSTON study. *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl 15). abstr 8501.

69. Dimopoulos MA, Richardson PG, Moreau P, Anderson KC. Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12:42-54.
70. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019;33:2266-2275.
71. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2018;379:1811-1822.
72. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, openlabel, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:2096-2107.
73. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;130:974-981.
74. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2019;381:727-738.
75. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:207- 221.
76. Richardson PG, Brinchen S, Voorhees P, et al. Melflufen plus dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma (O-12-M1): a multicentre, international, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Haematol*. 2020;7:e395-e407.
77. Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380: 1726-1737.
78. Fernandez de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2013;27:780-791.
79. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, et al. European Myeloma Network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia*. 2018;32:1883-1898.
80. Musto P, Simeon V, Martorelli MC, et al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia. *Leukemia*. 2014;28:222-225.
81. Royer B, Minvielle S, Diouf M, et al. Bortezomib, doxorubicin, cyclophosphamide, dexamethasone induction followed by stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: a prospective phase II study of the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol*. 2016;34:2125-2132.
82. Van De Donk NWCJ, van der Holt B, Schjesvold FH, et al. Treatment of primary plasma cell leukemia with carfilzomib and lenalidomide-based therapy: results of the first interim analysis of the phase 2 EMN12/HOVON129 study. *Blood*. 2019;134(suppl_1): 693.
83. Dhakal B, Patel S, Girnius S, et al. Hematopoietic cell transplantation utilization and outcomes for primary plasma cell leukemia in the current era. *Leukemia*. 2020;34:3338-3347.
84. Dimopoulos MA, Hamilos G. Solitary bone plasmacytoma and extramedullary plasmacytoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2002;3:255- 259.
85. Caers J, Garderet L, Kortum KM, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica*. 2018;103:1772- 1784.
86. Paiva B, Chandia M, Vidriales MB, et al. Multiparameter flow cytometry for staging of solitary bone plasmacytoma: new criteria for risk of progression to myeloma. *Blood*. 2014;124:1300-1303.
87. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol*. 2015;33:657-664.

88. Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, et al. Radiation therapy for solitary plasmacytoma and multiple myeloma: guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101:794-808.
89. Dykewicz CA, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2001;33:139-144 (Adapted from: Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 1994;18:421).
90. Alonso R, Cedena MT, Wong S, et al. Prolonged lenalidomide maintenance therapy improves the depth of response in multiple myeloma. *Blood Adv.* 2020;4:2163-2171.