

## Apêndice 1 – Versão completa

### Recomendações do Grupo Português do Mieloma Múltiplo para tratamento do Mieloma Múltiplo

#### Autores:

João C. <sup>1</sup>, Bergantim R. <sup>2</sup>, Santos J. <sup>3</sup>, Afonso C. <sup>4</sup>, Bernardo P. <sup>5</sup>, Coelho H. <sup>6</sup>, Costa C. <sup>7</sup>, Esteves G. <sup>8</sup>, Freitas G. J. <sup>9</sup>, Gerivaz R. <sup>10</sup>, Jorge A. <sup>4</sup>, Macedo A. <sup>11</sup>, Montalvão A. <sup>12</sup>, Neves M. <sup>13</sup>, Pedrosa L. C. <sup>14</sup>, Pereira S. <sup>15</sup>, Roque A. <sup>16</sup>, Seabra P. <sup>14</sup>, Silva M. H. <sup>17</sup>, Silveira P. M. <sup>18</sup>, Tomé A. <sup>10</sup>, Trigo F. <sup>19</sup>, Sarmiento-Ribeiro B. A. <sup>20</sup>, Lúcio P. <sup>13</sup>, Geraldês C. <sup>21</sup>, pelo Grupo Português do Mieloma Múltiplo

#### Afiliações:

<sup>1</sup> Serviço de Hemato-Oncologia, Fundação Champalimaud, Lisboa, Portugal; Nova Medical School, Universidade Nova de Lisboa, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal; i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal; Cancer Drug Resistance Group, IPATIMUP - Institute of Molecular Pathology and Immunology of the University of Porto, Porto, Portugal; Clinical Hematology, FMUP - Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

<sup>3</sup> Unidade de Hematologia, Serviço de Oncologia, Centro Hospitalar de Setúbal, Setúbal Portugal

<sup>4</sup> Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

<sup>5</sup> Serviço de Hematologia Clínica, Hospital da Luz Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>6</sup> Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar Vila Nova Gaia, Gaia, Portugal

<sup>7</sup> Hematologia Clínica, Instituto CUF Oncologia, Lisboa, Portugal

<sup>8</sup> Serviço de Hematologia e Transplante de Medula, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN), Lisboa, Portugal

<sup>9</sup> Serviço Onco-Hematologia, Instituto Português de Oncologia do Porto

<sup>10</sup> Serviço de Hematologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

<sup>11</sup> Serviço Hematologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve; Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

<sup>12</sup> Unidade de Hematologia – Oncologia, Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo, Hospital de José Joaquim Fernandes, Beja, Portugal

<sup>13</sup> Serviço de Hemato-Oncologia, Fundação Champalimaud, Lisboa, Portugal

<sup>14</sup> Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

<sup>15</sup> Serviço de Hematologia, Hospital Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central.

<sup>16</sup> Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; Instituto de Fisiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

<sup>17</sup> Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal

<sup>18</sup> Hematologia Clínica, Clínica de Oncologia e Radioterapia, Centro Clínico SAMS, Lisboa, Portugal; Serviço de Imuno-Hemoterapia, Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal

<sup>19</sup> Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

<sup>20</sup> Laboratório de Oncobiologia e Hematologia, Clínica Universitária de Hematologia e Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (ICBR) – Grupo de Investigação em Ambiente, Genética e Oncobiologia - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; Centro de Inovação em Biomedicina e Biotecnologia (CIBB), Coimbra, Portugal e Centro

Académico Clínico de Coimbra (CACC), Coimbra, Portugal; Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>21</sup> Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Laboratório de Oncobiologia e Hematologia e Clínica Universitária de Hematologia, iCBR-CIMAGO, Faculdade de Medicina Universidade Coimbra; Centro Académico Clínico de Coimbra (CACC).

## SUMÁRIO

O tratamento do Mieloma Múltiplo (MM) tem sido amplamente alterado com introdução de várias terapêuticas inovadoras. A otimização da sequenciação terapêutica através do uso combinado dos vários fármacos desenvolvidos nos últimos anos e a atenção dada às características dos doentes têm permitido diminuir toxicidades e aumentar a sobrevivência dos doentes com MM, bem como aumentar a sua qualidade de vida. As presentes recomendações terapêuticas do Grupo Português do Mieloma Múltiplo oferecem orientações para o tratamento de primeira linha e progressão/recaída. A justificação das recomendações é apresentada evidenciando os dados que justificam cada escolha e referindo os respetivos níveis de evidência que suportam essas opções. Sempre que possível é apresentado o respetivo enquadramento regulamentar nacional. Estas recomendações constituem um avanço para o melhor tratamento de Mieloma Múltiplo em Portugal.

## ABSTRACT

The treatment of Multiple Myeloma (MM) has been extensively changed with the introduction of several innovative therapies. The optimization of therapeutic sequencing through the combined use of the various drugs developed in recent years and the attention given to the characteristics of patients have allowed to reduce toxicities and increase the survival of patients with MM, as well as increasing their quality of life. These treatment recommendations from the Portuguese Multiple Myeloma Group offer guidelines for first-line treatment and progression/relapse situations. The justification of the recommendations is given, highlighting the data that justify each choice and referring to the respective levels of evidence that support these options. Whenever possible, the respective national regulatory framework is presented. These recommendations constitute an advance towards the best treatment of Multiple Myeloma in Portugal.

## INTRODUÇÃO

Ao longo dos últimos anos, o tratamento do mieloma múltiplo (MM) sofreu grandes avanços com a disponibilidade de várias opções terapêuticas quer para a primeira linha quer para linhas subsequentes de tratamento. A sobrevivência livre de progressão (SLP) e a sobrevivência global (SG) dos doentes tem aumentado de forma considerável<sup>1,2</sup>. Vários grupos de interesse em MM, quer nacionais quer internacionais, têm publicado recomendações que podem variar na sua aplicação na prática clínica nos diferentes países, como consequência de diferentes políticas de reembolso de fármacos em cada país<sup>3-6</sup>.

O Grupo Português do Mieloma Múltiplo (GPMM) apresenta aqui as suas recomendações para o tratamento do MM nas suas diferentes fases da doença. Para além da apresentação de propostas para as várias linhas terapêuticas, são efetuadas considerações acerca da justificação para tais escolhas e da importância da adequada sequenciação de tratamento, com vista ao atingimento de doença residual mensurável (DRM) negativa, o que está associado a uma SG superior<sup>7</sup>. Para cada opção terapêutica são apresentados o nível e grau de evidência que suporta a recomendação do protocolo sugerido.

O tratamento do MM adequa-se, em primeira mão, a dois grandes grupos de doentes: aqueles que, pela sua idade ( $\leq 70$  anos), ausência de comorbilidades importantes e com robustez funcional são passíveis de suportar tratamentos intensivos como quimioterapia de alta dose seguida de transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH); e aqueles que, quer pela idade mais avançada ( $>70$  anos) quer pelas comorbilidades e outras fragilidades, não são candidatos a transplante<sup>8</sup>.

### **CONCEITO DE FRAGILIDADE DO DOENTE COM MM**

O MM é uma doença do idoso, com uma mediana de idade ao diagnóstico é de 70 anos e cerca de 30% dos doentes são diagnosticados com idade  $\geq 75$  anos<sup>9</sup>. O aparecimento de novas classes de fármacos teve um impacto positivo na sobrevivência global dos doentes com MM, no entanto, este impacto foi menos pronunciado na população não elegível para TAPH, em particular nos doentes com idade superior a 75 anos<sup>10</sup>. Esta diferença não é explicada por uma maior incidência de fatores de mau prognóstico relacionados com a doença, nomeadamente moleculares, mas pode ser secundária a uma diminuição, gradual e progressiva, das funções fisiológicas, o que resulta numa maior suscetibilidade para o aparecimento de comorbilidades, maior vulnerabilidade a eventos de stress metabólico (e, conseqüentemente, a toxicidade terapêutica) e maior dependência<sup>11</sup>. A população idosa é heterogénea e a aplicação de escalas de fragilidade possibilita identificar o subgrupo de doentes que não beneficia do efeito

terapêutico dos fármacos dada a incapacidade de suportar o seu perfil de toxicidade. Da mesma forma permite identificar os doentes que apesar de não elegíveis para TAPH ainda podem beneficiar de terapêuticas mais intensivas, evitando o sub-tratamento no doente idoso *fit*.

O *International Myeloma Working Group (IMWG)* propôs uma escala de fragilidade (IMGW FS)<sup>(12)</sup>, a aplicar a doentes com MM, cujos objetivos são o de prever a sobrevivência, o risco de eventos adversos e a tolerabilidade à terapêutica. Utiliza para além da idade, o Katz Activity of Daily Living (ADL), o Lawton Instrumental Activity of Daily Living (IADL) e o Charlson Comorbidity Index (CCI) de forma a avaliar funções físicas e cognitivas do doente. O IMGW FS, embora não validado por estudos de intervenção clínica, é atualmente a escala recomendada para avaliação de fragilidade nos doentes com diagnóstico de MM<sup>13</sup>. O objetivo final é personalizar o tratamento, oferecendo o melhor balanço entre eficácia e tolerabilidade e, assim, preservar a qualidade de vida dos doentes<sup>14</sup>.

#### **TRATAMENTO DE 1ª LINHA/INDUÇÃO NOS DOENTES ELEGÍVEIS PARA TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS**

Os protocolos de indução pré-TAPH são baseados na combinação de bortezomib (V) e dexametasona (D)<sup>15</sup>, ao qual se podem associar ciclofosfamida (VCD), talidomida (VTD) ou lenalidomida (VRD). Recentemente, foram publicados resultados dos estudos que comparam os tripletos VTD e VRD com a sua associação a daratumumab (Dara)<sup>16,17</sup>.

A única comparação direta entre VCD e VTD evidencia uma taxa de resposta superior a muito boa resposta parcial (MBRP) significativamente maior para os doentes tratados com VTD na indução (66.3% vs 56.2%,  $p=0.05$ )<sup>18</sup>. A vantagem de VTD sobre VCD é corroborada por uma meta-análise que demonstrou taxas de resposta completa (RC) ou quase completa após indução significativamente superiores para VTD (34% vs 6%,  $p=0.002$ )<sup>19</sup>. O grupo cooperativo italiano GIMEMA também publicou um estudo retrospectivo que incluiu a análises de 236 pares de amostras emparelhadas – 236 doentes tratados com VTD no ensaio clínico GIMEMA-MMY-3006 e 236 doentes tratados com VCD no ensaio clínico EMN-02 – onde, mais uma vez, a taxa de obtenção de resposta completa é significativamente superior nos doentes tratados com VTD (19% vs 6%,  $p < 0.001$ )<sup>20</sup>. Como seria expectável, o perfil de toxicidade entre estes protocolos também é diferente, com VCD a apresentar maior toxicidade hematológica e VTD mais neurotoxicidade<sup>20</sup>. Não existem comparações diretas entre os resultados obtidos com VTD e VRD. Os únicos resultados disponíveis resultam da comparação indireta dos ensaios do grupo

cooperativo espanhol GEM2005 e GEM2012, que utilizaram como protocolo de indução respetivamente VTD e VRD, os quais sugerem a obtenção de taxas superiores de  $\geq$ MBRP e de DRM negativa, e menor neurotoxicidade com VRD <sup>21</sup>.

O ensaio clínico CASSIOPEIA, que comparou DaraVTD a VTD, demonstrou vantagem significativa do braço com Dara-VTD, com uma redução do risco de progressão ou morte em 53%. Estes resultados levaram à aprovação de DaraVTD como protocolo de indução pré-transplante pela *European Medicines Agency* (EMA) e à sua comparticipação em Portugal <sup>17</sup>. De igual modo, o ensaio clínico de fase 2 GRIFFIN, que compara VRD com DaraVRD, mostrou vantagem para os doentes tratados com DaraVRD <sup>16</sup>. No entanto, este protocolo ainda não está aprovado pela EMA, sendo provável que esta aprovação esteja dependente da publicação dos resultados do estudo de fase 3 PERSEUS que também compara DaraVRD com VRD <sup>22</sup>.

Novas combinações, explorando a substituição de bortezomib pelo inibidor do proteassoma de 2ª geração carfilzomib (K) (ensaio clínico FORTE) <sup>23</sup>, ou a sua associação a anticorpos monoclonais anti-CD38 – DaraKRD (MASTER) <sup>24</sup> ou IsaKRD (GMMG-CONCEPT ou GMMG-HD7)<sup>25</sup>, poderão vir a constituir alternativas promissoras como protocolos de indução pré-transplante.

No entanto, se nos restringirmos às combinações aprovadas pela EMA e comparticipadas em Portugal, DaraVTD deve ser, atualmente, considerado preferencial (**Evidência IA**). Se esta terapêutica não puder ser realizada, os doentes poderão ser tratados com VTD (**Evidência IA**) ou VRD (**Evidência IA**). Com os dados atuais, a alternativa VCD (**Evidência IIB**) é a menos recomendada (Figura 1).

O número de ciclos ideal pré-TAPH não é consensual, devendo ter-se em conta a resposta alcançada e toxicidades associadas. No entanto, não se recomenda mais de 6 ciclos com triplete (VTD, VRD, VCD) nem mais de 4 ciclos com o quadrupeto DaraVTD.

### **TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS**

Apesar das mudanças na abordagem da primeira linha de tratamento do MM com a inclusão de esquemas terapêuticos mais eficazes e menos tóxicos, a quimioterapia de alta dose com melfalano seguida de TAPH mantém-se como tratamento *gold standard* nos doentes com MM elegíveis para transplante (**Evidência IA**).

O estudo de fase 3 IFM2009 mostrou benefício em termos de SLP para o grupo que recebeu TAPH após indução com protocolo VRD comparativamente com o que apenas foi tratado com

VRD (50 versus 36 meses, respetivamente, HR 0.65 [IC 95%: 0.53-0.80],  $p < 0.001$ )<sup>26</sup>. Verificou-se também que o TAPH permitiu aumentar a negatividade da DRM (sensibilidade apenas de  $10^{-4}$ , 79% versus 65%, respetivamente), com impacto na SLP, não sendo esta atingida após 8 anos de seguimento nos doentes com DRM negativa<sup>27</sup>. No estudo de fase 2 FORTE, o grupo de doentes tratado com carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRD) seguido de TAPH (KRD-TAPH) apresentou a mesma tendência para melhoria na SLP, sendo aos 4 anos de 69% versus 56% e 51%, nos grupos KRD x 12 ciclos (KRD12) e carfilzomib, ciclofosfamida, dexametasona (KCD) seguido de TAPH (KCD-TAPH), respetivamente<sup>28</sup>. Ainda neste estudo, apesar da taxa de DRM ser semelhante nos grupos KRD12 e KRD-TAPH (sensibilidade  $10^{-5}$ , 58% versus 54%), a intensificação com TAPH aumentou a probabilidade de persistência de DRM negativa aos 12 meses (*Odds Ratio* (OR) 1.83,  $p = 0.02$ )<sup>28</sup>. No entanto, nenhum dos estudos recentes mostrou impacto do TAPH na SG, refletindo provavelmente melhores e mais eficazes linhas de tratamento aquando de progressão/recaídas posteriores<sup>26</sup>. Nos estudos de fase 3 CASSIOPEIA e GRIFFIN, em que é adicionado daratumumab aos esquemas de indução VTD e VRD, respetivamente, o TAPH permanece como estratégia *standard* de intensificação<sup>16,29</sup>. Verifica-se aprofundamento de resposta com DRM negativa superior e maior SLP nos doentes tratados com esquema baseado em daratumumab intensificado com TAPH (DRM sensibilidade  $10^{-5}$ , 63.7% no caso do grupo tratado com DaraVTD versus 43.5% para o grupo tratado com VTD, com mSLP com 35,4 meses de seguimento, não atingida para DaraVTD versus 46,7 meses com VTD; DRM sensibilidade  $< 10^{-5}$ , 51% DaraVRD versus 20.4% VRD, com SLP aos 24 meses, de 95.8% Dara VRD versus 89.9% VRD)<sup>29,16</sup>. O recente estudo DETERMINATION consolida o papel do TAPH após indução com VRD e manutenção com lenalidomida com SLP mediana (SLPm) de 46.3 meses versus 67.5 meses, para os doentes tratados com VRD versus doentes com VRD seguido de TAPH respetivamente<sup>30</sup>. No entanto, tal como nos estudos anteriores não houve vantagem em termos de sobrevida global sendo esta aos 5 anos de 79.2% nos doentes tratados com VRD versus 80.7% nos doentes que receberam TAPH<sup>30</sup>.

São elegíveis para TAPH todos os doentes com MM recentemente diagnosticado com idade  $\leq 70$  anos, com ECOG PS 0-2 e sem comorbilidades, nomeadamente cardíacas, pulmonares, hepáticas ou renais<sup>8,31</sup>. A idade cronológica não deve ser usada com único fator de elegibilidade para transplante dada a sua subjetividade<sup>32,33</sup>. O uso de *scores* procura eliminar esse elemento de confundimento e permite uma abordagem global do doente referenciado para TAPH. O índice de comorbilidade de transplante hematopoiético (HCT-CI) incluiu as comorbilidades menos frequentemente consideradas (demências, infeções víricas, outras neoplasias) em doentes elegíveis para transplante assim como as comorbilidades clássicas (essencialmente cardíacas e

pulmonares), permitindo a gradação da sua gravidade<sup>34</sup>. Este índice com ponderações aplicado ao MM, apesar de não predizer a mortalidade não relacionada com a recaída, prediz a SG nos doentes com HCT-CI > 2 (risco relativo de morte 1.5 [IC 95%: 1.09–2.08], p=0.01). A avaliação risco-benefício do TAPH deve ser discutida entre as equipas transplantadoras e referenciadoras.

A profundidade de resposta após indução, apesar de não ser limitadora, deve ser considerada na avaliação pré-transplante. Os doentes que não tenham atingido resposta parcial após indução com protocolos que incluam novos agentes terapêuticos apresentam SG inferior dada a quimiorresistência evidenciada<sup>35,37</sup>. Deste modo, recomenda-se que a resposta deva ser aprofundada com outro esquema de segunda linha e posteriormente intensificar a terapêutica com o TAPH<sup>36,38</sup>.

A mobilização de progenitores hematopoiéticos é crucial no processo da transplantação autóloga destes doentes. Atendendo à necessidade de internamento e complicações infecciosas, entre outras, associadas a mobilizações de progenitores hematopoiéticos realizadas com doses elevadas de ciclofosfamida (>4g/m<sup>2</sup>), recomenda-se a mobilização baseada em *Granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) isoladamente, recorrendo ao plerixafor quando necessário. Apesar de não existir efeito terapêutico comprovado, os doentes com resposta inferior a resposta completa poderão ser mobilizados em ambulatório com baixa dose de ciclofosfamida (1.5g/m<sup>2</sup>) e G-CSF<sup>39</sup>. Para assegurar um enxerto eficaz e célere após infusão, a quantidade de progenitores hematopoiéticos a serem colhidos para cada infusão deve ser de 3x10<sup>6</sup> células CD34+/Kg<sup>8,40,41</sup>. Doentes com idade mais avançada, com trombocitopenia pré-mobilização, e exposição a imunomoduladores têm maior dificuldade em mobilizar eficazmente progenitores hematopoiéticos<sup>40</sup>. Recomenda-se que a mobilização ocorra no máximo após 4-6 ciclos de indução com esquemas que incluam talidomida e após 2-4 ciclos de indução com esquemas que incluam lenalidomida. Deve também haver um período de *washout* de imunomoduladores pré-mobilização, respetivamente 2-4 semanas para talidomida e 4-6 semanas para lenalidomida<sup>40-42</sup>.

O regime de condicionamento assenta em melfalano 200mg/m<sup>2</sup> como *standard* (8). Nos doentes com creatinina >2mg/dL ou clearance de creatinina <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, a dose deve ser reduzida para 140mg/m<sup>2</sup><sup>43</sup>. Doentes com lesão renal aguda e necessidade de diálise convencional ou peritoneal não devem ser privados da realização do TAPH, sendo a dose recomendada nestes doentes de 200mg/m<sup>2</sup><sup>44</sup>. De igual forma, não existe indicação formal para redução de dose nos doentes entre os 65-70 anos<sup>32,45</sup>.

## CONSOLIDAÇÃO APÓS TAPH

A terapêutica de consolidação refere-se a 2 a 3 ciclos de um regime igual ou mais eficiente que aquele utilizado na indução pré-TAPH, com o objetivo de aprofundar a resposta no sentido de aumentar a probabilidade de obtenção de DRM negativa. A consolidação deve ter sempre em consideração o número de ciclos realizados na indução e a toxicidade existente. O recurso a transplante em *tandem* é, desta forma e quando possível, uma consolidação da resposta obtida no primeiro transplante.

O estudo EMN02/HO95, com uma mediana de seguimento de 42 meses, mostrou que a consolidação com ciclos de VRD melhorava a SLPm quando comparada com o braço sem consolidação (58.9 versus 45.5 meses;  $p = 0.014$ )<sup>44</sup>. De notar que o esquema de indução neste estudo foi de apenas 4 ciclos de VCD (**Evidência IIB**).

A estratégia da realização de um segundo transplante até ao máximo de 6 meses após o primeiro, conhecido como *tandem*, continua a apresentar resultados contraditórios apesar de largamente explorada. O estudo EMN02/HO95, permitiu que determinados centros planeassem dois transplantes em *tandem* (administrados com um intervalo de 2-3 meses), tendo demonstrado benefício em termos de SLP e SG para o transplante duplo quando comparado com um único transplante. Doentes que receberam dois transplantes tiveram maior SLPm comparados com aqueles que apenas receberam um TAPH, com SLPm aos 3 anos de 53.5% para dois TAPH versus 44.9% para um TAPH ( $p = 0.036$ ). O benefício foi observado principalmente em doentes de elevado risco citogenético, nomeadamente com a  $t(4;14) \pm t(14;16) \pm del(17p)$ <sup>44</sup>. TAPH *tandem* ultrapassou o efeito adverso destas alterações citogenéticas com SLP aos 3 anos de 76% versus 69% para os doentes com risco *standard* ( $p=0.042$ ). De igual modo, a SG aos 3 anos foi de 89% versus 82% (HR=0.52, IC=0.31-0.86,  $p=0.011$ ) com benefício para os doentes de alto risco citogenético (SLPm de 46 meses versus 26.7 meses, HR=0.52; IC=0.28-0.98;  $p=0.042$ ) e estágio R-ISS de II-III (HR=0.48, IC=0.27-0.86,  $p=0.013$ ); com SG aos 5 anos de 61.3% versus 54.7%, (HR=0.70, CI=0.35-1.43,  $p=0.32$ )<sup>44</sup>.

Por outro lado, o estudo StaMINA falhou em mostrar vantagem do *tandem* nos doentes com MM à exceção dos doentes com citogenética de alto risco com SLP aos 6 anos de 43.6% para o *tandem* versus 26% para o TAPH único ( $p=0.03$ )<sup>46</sup>. Outro estudo com dados de três ensaios de fase 3 randomizados evidenciou que o TAPH em *tandem* apenas mostrou vantagem nos doentes

com estádio II-III, citogenética de alto risco e em doentes que falharam em atingir resposta completa <sup>47</sup>. De facto, os doentes com risco citogenético adverso submetidos a *tandem* apresentaram SLPm de 32 meses versus 20 meses nos submetidos a um único transplante (HR 0.71, IC 0.54-0.93, p=0.012) e sobrevivência global aos 10 anos de 43% versus 10% (HR 0.58, IC 0.42-0.80; p=0.001), respetivamente <sup>47</sup>. Da mesma forma, uma meta-análise que incluiu múltiplos ensaios randomizados, mostrou que o impacto do TAPH em *tandem* na SG é dependente do risco citogenético do doente <sup>48</sup>.

Assim, recomenda-se que o transplante em *tandem* seja oferecido a todos os doentes com características de alto risco, nomeadamente citogenética com t(4;14) ± t(14;16) ± del(17p) ± ganho(1q21), refratariedade primária à indução e em doentes que após o primeiro TAPH não atinjam uma resposta ótima, nomeadamente > MBRP (**Evidência IB**).

A necessidade de realização de consolidação e o regime selecionado depende da eficácia da indução, do número de ciclos efetuados e da profundidade de resposta conseguida após o TAPH. Deste modo, se não for possível atingir DRM negativa após o TAPH deve ser feita consolidação, num máximo de 2 a 4 ciclos, para tentar aprofundar a resposta.

### MANUTENÇÃO APÓS TAPH

O tratamento de manutenção após TAPH aprovado pela EMA e reembolsado em Portugal centra-se no tratamento com lenalidomida (**Evidência IA**), até progressão/recaída ou toxicidade inaceitável. Deve ser iniciada após recuperação hematopoiética e/ou confirmação de resposta ao TAPH, idealmente ao dia +100. A manutenção com outros fármacos - bortezomib, carfilzomib e daratumumab - não foi ainda aprovada pela EMA apesar da evidência existente em alguns ensaios clínicos <sup>49</sup>.

O tratamento de manutenção com lenalidomida após TAPH mostra benefícios significativos em termos de SLP e SG obtidos em dois grandes ensaios clínicos de fase 3, randomizados versus placebo <sup>50,51</sup>. Para além disso, uma meta-análise que incluiu mais de 1200 doentes, com mediana de seguimento de 79.5 meses, confirmou que a manutenção com lenalidomida após TAPH aumentava a SLPm em mais 2 anos e a SG em mais 2.5 anos versus placebo <sup>52</sup>. O estudo do Medical Research Council (MRC) Myeloma-XI mostrou vantagem na manutenção com lenalidomida versus placebo em termos de SG mesmo em doentes de alto e ultra-alto risco <sup>53</sup>. Os resultados de 6 anos de seguimento do estudo StaMINA com avaliação da duração da manutenção com lenalidomida (até progressão versus interrupção após 3 anos) mostram

vantagem significativa na SLPm para os doentes que mantiveram manutenção até à progressão, apesar da SG não ser estatisticamente diferente <sup>54</sup>.

A manutenção com inibição do proteassoma (IP) como bortezomib, carfilzomib e ixazomib tem sido estudada em ensaios clínicos de fases 2 e 3 <sup>55-57</sup>. Um ensaio recente de fase III comparou ixazomib (Ixa) oral com placebo após TAPH (**Evidência IA**) e mostrou 28% de redução no risco de progressão ou morte para manutenção com Ixa versus placebo (SLPm: 26.5 versus 21.3 meses, respetivamente;  $p = 0.0023$ ); com resultados vantajosos também na população de alto risco (HR 0.62, IC 95% 0.38-1.02) <sup>57</sup>, mas sem vantagem de sobrevivência global <sup>58</sup>. A manutenção com bortezomib mostrou vantagem de SLP comparada com talidomida num ensaio clínico onde a terapêutica de indução dos dois ramos do ensaio foi também diferente (**Evidência IB**) <sup>59-61</sup>.

Outro estudo, explorou a adição de ixazomib ao esquema lenalidomida e dexametasona, sem acréscimo de benefício na SLPm. Após follow-up de 56 meses, verificou-se ausência de diferenças na SLP, sendo aos 5 anos de 62% versus 63% com ixazomib, lenalidomida e dexametasona versus lenalidomida e dexametasona, respetivamente ( $p=0.785$ ). Esta adição do ixazomib também mostrou ser mais tóxica e com elevado número de reduções de dose e descontinuação de tratamento <sup>62</sup>.

No estudo Cassiopeia, a manutenção por 2 anos com daratumumab versus placebo revelou vantagem em termos de SLPm. No entanto, este valor não é estatisticamente independente dos resultados obtidos com as terapêuticas de indução e consolidação <sup>29</sup>.

Relativamente aos doentes com MM de alto risco citogenético existe **Evidência IIB** na vantagem de utilização de lenalidomida e bortezomib conjuntamente na manutenção <sup>63</sup>. Um estudo unicêntrico reportou a experiência de manutenção com VRd em 45 doentes <sup>64</sup> com alto risco citogenético, com lenalidomida na dose de 10mg/d (D1-21), bortezomib semanal e baixa dose de dexametasona por 3 anos, seguidos por lenalidomida em monoterapia. A SLPm foi de 32 meses e nenhum doente descontinuou a manutenção por toxicidade. Um estudo mais recente do mesmo grupo <sup>65</sup>, que avaliou resultados em 1000 doentes de alto risco que receberam VRd de indução e manutenção dupla com lenalidomida e bortezomib, demonstrou uma SLPm de 40.3 meses e SGm de 78.2 meses <sup>65</sup>.

O estudo FORTE avaliou o impacto da adição do carfilzomib à lenalidomida após TAPH, verificando-se superioridade da manutenção dupla comparativamente ao uso isolado de lenalidomida em termos de SLP. Esta superioridade foi verificada quer em doentes com risco citogenético standard (SPL aos 3 anos de 90% versus 73% para carfilzomib e lenalidomida versus lenalidomida, respetivamente,  $p=0.05$ ), quer em doentes com alto risco adverso, com pelo menos uma alteração citogenética de alto risco, (SPL aos 3 anos de 69% versus 59% para carfilzomib e lenalidomida versus lenalidomida, respetivamente,  $p=0.04$ ) ou em doentes classificados como double-hit, com pelo menos mais do que duas alterações citogenéticas de mau prognóstico, (SPL aos 3 anos de 67% versus 42% para carfilzomib e lenalidomida versus lenalidomida, respetivamente,  $p=0.53$ ). Na avaliação por subgrupos, apenas os doentes com amp(1q) parecem não beneficiar da manutenção dupla (SPL aos 3 anos de 46% versus 45% para carfilzomib e lenalidomida versus lenalidomida, respetivamente  $p=0.72$ )<sup>66</sup>. De facto estes resultados sugerem benefício da manutenção dupla com carfilzomib e lenalidomida nos doentes com alto risco citogenético, não estando ainda aprovada a sua utilização.

#### **TRATAMENTO DE 1ª LINHA DOS DOENTES NÃO ELEGÍVEIS PARA TAPH**

Nesta população recomenda-se, por ordem preferencial, a realização dos seguintes protocolos terapêuticos DaraRd, DaraVMP e VRd, todos com **Evidência IA** (Figura 1). Preconiza-se terapêutica contínua nesta população, pelo que os doentes tratados com DaraVMP e VRd deverão posteriormente continuar terapêutica com daratumumab em monoterapia ou Rd até progressão, respetivamente. Da mesma forma, os doentes tratados com DaraRd mantêm esta associação de forma continuada. Em Portugal, a utilização de daratumumab foi recentemente comparticipada em 1ª linha para doentes não elegíveis para TAPH. A associação DaraRd foi aprovada em 1ª linha em todos os doentes não elegíveis para TAPH, enquanto a associação Dara VMP apenas para a subpopulação de doentes sem alterações citogenéticas de alto risco. O esquema VRd encontra-se aprovado pela EMA, mas não comparticipado em Portugal.

Nestes doentes, a adição de anticorpos monoclonais anti-CD38 aos esquemas de tratamento *standard* de Rd e VMP, traduziu-se numa maior eficácia relativamente aos mesmos, quer em termos de SLP e SG.

No estudo MAIA, 737 doentes com MM não elegíveis para TAPH foram aleatorizados para receber tratamento com DaraRd ou Rd até progressão. Com um seguimento de 56.2 meses, a SLPm foi de 62,5 meses com DaraRd versus 34.4 meses com Rd (HR 0.53 [IC 95% 0.43-0.66;  $p <$

0.0001)<sup>67</sup>; tendência também registada nos grupos de doentes com citogenética de alto risco (HR 0.55 [IC 95% 0.32-0.94])<sup>64</sup> e doentes frágeis (HR, 0.62; IC 95% 0.45-0.85;  $p = 0.003$ )<sup>68</sup>. Aos 60 meses a SG estimada foi de 66.3% e 53.1% ((HR 0.68 [IC 95% 0.53-0.86],  $p=0.0013$ ) nos grupos DaraRd e Rd, respetivamente<sup>67</sup>.

No estudo ALCYONE, 706 doentes com MM não elegíveis para TAPH foram aleatorizados para receber 9 ciclos VPM sem ou com Daratumumab (DaraVMP); sendo o daratumumab administrado até progressão. Com um seguimento mediano de 40.1 meses, a SLPm foi de 36.4 meses no grupo de doentes tratados com DaraVMP vs 19.3 meses no grupo que recebeu VMP<sup>69</sup>, não se tendo, contudo, registado um benefício nos doentes com citogenética de alto risco (HR 0.78 [IC 95% 0.43-1.43]). A sobrevivência estimada aos 40 meses foi de 78% e 68% (HR 0.60;  $p=0.0003$ ) nos grupos DaraVMP e Rd, respetivamente<sup>69</sup>.

No estudo SWOG-SO777, 525 doentes com MM recentemente diagnosticado sem intenção imediata para TAPH, foram aleatorizados para tratamento com VRd (8 ciclos de VRd, seguido de Rd até progressão) ou Rd até progressão. Apenas 43% dos doentes incluídos tinham mais de 64 anos, representando uma população mais jovem relativamente aos doentes nos ensaios MAIA e ALCYONE<sup>67,69,70</sup>. Foi observada uma SLPm de 41 meses e de 29 meses ( $p=0.003$ ) nos doentes tratados com VRd e Rd, respetivamente<sup>70</sup>. O subgrupo de doentes com idade superior a 64 anos também apresentou benefício na SLP com o regime triplete, embora esta seja inferior à da população mais jovem<sup>70,71</sup>. Com um seguimento mediano de 84 meses, a SG mediana nos doentes tratados com VRd ainda não foi atingida, enquanto nos doentes tratados com Rd a sobrevivência mediana foi de 69 meses (HR 0.709 [IC 95% (0.543-0.926)]  $p=0.0114$ )<sup>71</sup>.

Se as opções terapêuticas anteriormente mencionadas não puderem ser realizadas, os doentes poderão ser tratados com VMP ou Rd (**Evidência IA**), embora, se alerte para o menor benefício em termos de eficácia<sup>67,69,72,73</sup>.

### TRATAMENTO DA 1ª RECAÍDA

O tratamento proposto após a 1ª recaída deve possibilitar o resgate do maior número de doentes e deve ser escolhido criteriosamente entre as opções disponíveis, de modo a aumentar a SLP e a SG dos doentes, mantendo e até promovendo a melhoria da qualidade de vida. Dados de vida real publicados sugerem que apenas 32-61% dos doentes recebem uma 2ª linha, e 14-38% recebem uma 3ª linha terapêutica<sup>9,74-76</sup>. É importante considerar iniciar o tratamento em

situações de recaída bioquímica, em casos de MM de alto risco, ou com cinética de recaída acelerada e/ou agressiva.

Em Portugal, vários são os regimes aprovados e reembolsados para utilização em 2ª linha como DaraRd, KRd, IxaRd, EloRd, DaraVd, DaraKd, Kd, Pd ou IsaPd (Figura 2).

Assim, recomendamos esquemas de 2ª linha a serem considerados após cada um dos esquemas terapêuticos passíveis de terem sido realizados em 1ª linha, quer previamente a 2022 quer após aprovação de 1ª linhas com daratumumab. Dada a heterogeneidade clonal e processos de resistência que se estabelecem durante os tratamentos, a otimização da 2ª linha deve basear-se na escolha de grupos terapêuticos diferentes dos utilizados na linha anterior<sup>5</sup> e deve considerar a fragilidade do doente, as suas comorbilidades e eventuais toxicidades que tenha existido, e eventualmente mantido, a fármacos utilizados. Para além destas considerações, os doentes de alto e muito alto risco, ou seja, doentes com uma ou mais alterações citogenéticas de mau prognóstico, doença extramedular, R-ISS III ou doentes com tempo de SLP após 1ª linha otimizada inferior a 12 meses, devem ser propostos para esquemas mais eficientes como tripletos com daratumumab (D) ou carfilzomib (K) ou pomalidomida (P), se tiverem a robustez física necessária. O tratamento da 1ª recaída deve ser o mais otimizado possível, dada a maior probabilidade de se conseguir ainda aumentar a sobrevivência dos doentes, quando comparamos com resultados obtidos com tratamentos de recaídas posteriores.

Doentes previamente tratados com triplete incluindo bortezomib e quimioterapia de alta-dose seguida de TAPH, sem comorbilidades significativas e com remissão duradoura ( $\geq 36$  meses), poderão ser candidatos a re-indução com esquemas com bortezomib seguido de um segundo TAPH, com melhoria significativa na SLPm e SGm quando comparados com tratamentos sem transplante (**Evidência IB**)<sup>77-80</sup>. Contudo, não existem estudos que incluam doentes previamente submetidos a terapêutica de manutenção com lenalidomida submetidos posteriormente a um segundo TAPH. Assim, considera-se que os doentes submetidos a manutenção com lenalidomida com uma remissão igualmente duradoura ( $\geq 36$  meses) podem ser também candidatos a um segundo TAPH (**Evidência IVB**)<sup>6</sup>.

Nos doentes em que um segundo TAPH não seja opção e não haja refratariedade à lenalidomida, ou seja, não exista progressão sob lenalidomida ou até 60 dias após o fim deste tratamento<sup>83</sup>, independentemente da dose, é consensual que o tratamento de 2ª linha se baseie num triplete que inclua Rd, estando aprovados em Portugal os regimes KRd, IxaRd, DaraRd e EloRd. Não

existem comparações diretas entre estes regimes, mas todos demonstraram superioridade de SLPm em relação a Rd (**Evidência IA**)<sup>81-84</sup>. Considerando a SLPm, o protocolo com melhores resultados é o DaraRd com SLPm de 61,9 vs. 34,4 meses no grupo controlo tratado com Rd (HR 0,44; IC 95% 0,35–0,55;  $p < 0,0001$ ) e SGM de 65,5 meses para DaraRd vs não atingida no braço Rd<sup>85</sup>. Importante destacar que na última atualização do estudo POLLUX aos 44.3 meses de seguimento mediano, a SLPm para doentes apenas com uma linha de tratamento prévia não foi atingida<sup>83</sup>. Seguem-se os regimes KRd com SLPm de 26,3 versus 17,6 meses no grupo tratado com Rd (HR 0,69; IC 95% 0,57-0,83,  $p < 0,00013$ )<sup>81</sup>; IxaRD com SLPm de 20,6 meses vs 14,7 meses (HR 0,74; IC 95% 0,59-0,94,  $p = 0,01$ ) e o regime EloRd com SLPm de 19,4 vs 14,9 meses (HR 0,70; IC 95% 0,57-0,85,  $p < 0,001$ )<sup>86</sup>. De notar que os esquemas com carfilzomib apresentam vantagem de SG<sup>81,87</sup>. Os regimes KRd e EloRD também mostraram benefício em termos de SGM comparativamente a Rd com 48,3 meses vs 40,4 meses (HR 0,79; IC 95% 0,67-0,95;  $p = 0,0045$ ) e 43,7 meses vs 39,6 meses (HR 0,77; IC 95% 0,61-0,97,  $p = 0,0257$ ) respetivamente<sup>84,86</sup>. Nos doentes com citogenética de alto risco as combinações que apresentaram maior vantagem de sobrevivência são as que adicionam um IP de segunda geração (KRd ou IxaRd) ou daratumumab (DaraRd).

Nos doentes em que a 1ª linha de indução incluiu Rd e naqueles que progrediram sob lenalidomida na dose de 10 mg/d como tratamento de manutenção após TAPH, o tratamento da primeira recaída deverá, se possível, substituir a lenalidomida por um IP (carfilzomib ou bortezomib) ou por um imunomodulador de 3ª geração (pomalidomida). As combinações aprovadas em Portugal em 1ª recaída de doença com eficácia demonstrada em doentes previamente expostos/refratários a lenalidomida são as seguintes: Kd, DaraKd, IsaKd, DaraVd e PVd (**Evidência IA**).

O regime Kd foi comparado com Vd (bortezomib, dexametasona), em doentes em recaída após uma a três linhas terapêuticas, com vantagem na SGM de 47,6 meses vs 40 meses (HR 0,79; IC 95% 0,68-0,96;  $p = 0,016$ )<sup>87</sup>, sendo a sobrevivência mediana para Kd também superior nos doentes refratários a lenalidomida, embora sem atingir significância estatística.

DaraKd foi comparado a Kd em doentes com doença recaída/refratária com pelo menos uma linha prévia de tratamento, tendo sido demonstrado benefício na SLPm quer nos doentes previamente expostos a lenalidomida (HR 0,52; IC 95% 0,342–0,818), quer em doentes refratários (HR 0,474; 95% CI 0,288–0,781)<sup>88</sup>. A combinação IsaKd foi também comparada com

Kd com SLPm de 37,7 meses comparado com 19,2 meses no grupo controlo (HR 0.58 (95.4% CI 0.42–0.79)), em doentes com exposição prévia, ou não, a lenalidomida <sup>89</sup>.

DaraVd foi comparado com Vd em doentes submetidos a pelo menos uma linha prévia com SLPm superior de 16,7 meses vs 7,1 meses (HR 0,31; IC 95% 0,25-0,40; P < 0,0001)<sup>90</sup>. Também nos doentes refratários a lenalidomida a SLPm foi maior nos doentes tratados com DaraVD, embora sem significado estatístico. O subgrupo de doentes tratados com DaraVd apenas com uma linha de tratamento prévio obteve uma SLPm de 27,0 vs 7,9 meses nos doentes tratados com Vd; HR, 0,22; IC 95%, 0,15-0,32; p < 0,0001)<sup>90</sup>.

PVd foi também comparado com Vd, em doentes tratados com pelo menos uma linha prévia e com mais de 70% dos doentes refratários a lenalidomida, com SLPm de 22,4 meses vs 16,95 meses (HR 0,76, IC 95% 0,59–0,99; p=0,04)<sup>91</sup>. A SLPm dos doentes refratários à lenalidomida em 1ª recaída tratados com PVd foi de 17,8 meses versus 9,5 meses no subgrupo de doentes tratados com Vd <sup>92</sup>.

Para os doentes tratados com daratumumab na primeira linha não existem, até à data, estudos sobre a melhor terapêutica subsequente. Contudo uma abordagem lógica será, nos doentes tratados com DaraVMP, uma opção contendo lenalidomida, como por exemplo KRd para doentes com bom estado geral com mais de 65 anos. Em doentes mais frágeis ou com mais de 75 anos, dexametasona em combinação com ixazomib ou elotuzumab são opções **(Evidência IVB)** <sup>91</sup>.

A associação venetoclax, bortezomib e dexametasona (VenVd) demonstrou vantagem de SLPm no subgrupo com t(11;14) (HR 0,1; IC 95% 0,02-0,46, p=0,003) e maior expressão de BCL2 (HR 0,26; IC 95% 0,13-0,51, p<0,001) com benefício significativo na SLPm para doentes tratados com VenVd versus Vd, respetivamente 22,3 meses versus 11,5 meses (HR 0,7, IC 0,53-0,93, p<0,0075) **(Evidência IA)** <sup>5,93</sup>. O *endpoint* primário foi atingido com um aumento significativo na SLPm observado com venetoclax versus placebo em combinação com bortezomib e dexametasona. No entanto, um aumento da mortalidade foi observado no grupo de doentes tratados com venetoclax devido a aumento de infeções e novos ensaios estão em curso para que se defina a posição do venetoclax no tratamento do MM.

Considerando os resultados do estudo fase III BOSTON que demonstraram uma vantagem na SLPm nos doentes tratados com selinexor, bortezomib e dexametasona (SVd), 13,9 meses versus 9,5 meses nos tratados com Vd (HR 0,70 [IC 95% 0,53-0,93],  $p < 0,0075$ )<sup>94</sup>, SVd também surge como opção terapêutica (**Evidência IA**)<sup>6</sup>.

### TRATAMENTO DA 2ª RECAÍDA E POSTERIORES

Considerando as recentes mudanças na 1ª linha e 1ª recaída, a abordagem do MM em recaída e/ou refractário (MMrr) após duas ou mais linhas de tratamento, é um dos maiores desafios no tratamento destes doentes. A inclusão da lenalidomida e daratumumab em esquemas de 1ª linha, assim como do carfilzomib e pomalidomida em 2ª linha cria dificuldades acrescidas na decisão dos tratamentos subsequentes, criando situações de refratariedade precoce, o que representa um desafio. Doentes refratários a dois inibidores de proteassomas, dois imunomoduladores e anticorpos monoclonais anti-CD38 apresentam mau prognóstico com SGm de 5,6 meses<sup>95</sup>. Apesar do possível esgotamento de classes terapêuticas nas linhas prévias, novas abordagens surgem com eficácia e resultados promissores. A inclusão de um doente com MMrr em ensaio clínico deve ser sempre promovida.

Tendo em conta as alterações dinâmicas na abordagem do MMrr ao longo dos últimos anos, as opções usadas para uma primeira recaída, se ainda não exploradas, podem ser consideradas para o tratamento da segunda linha ou subsequente. Atendendo aos vários fármacos, e combinações dos mesmos, o retratamento com novas associações de fármacos já utilizados antes pode também ser considerado nos casos em que tenha existido boa resposta – em profundidade e tempo de duração de tratamento – sem toxicidade associada.

Para os doentes expostos ou refratários ao bortezomib e à lenalidomida sem exposição prévia a anticorpos monoclonais anti-CD38, recomendam-se preferencialmente, esquemas baseados em anticorpos monoclonais como os protocolos de fase 3 DaraKd, IsaKd, DaraPd e IsaPd (**Evidência IA**). O protocolo de fase 2 com EloPd (**Evidência IIB**) deve também ser considerada uma opção de tratamento (Figura 3) ainda não reembolsada em Portugal.

Os ensaios de fase 3 CANDOR e IKEMA, usando como *backbone* carfilzomib e um anticorpo monoclonal anti-CD38, respetivamente daratumumab (DaraKd) e isatuximab (IsaKd), incluíram doentes com MM que receberam duas ou mais linhas terapêuticas anteriores, sendo um terço deles refratários à lenalidomida e ao bortezomib<sup>88,96</sup>. Verificou-se, em ambas análises,

vantagem de SLP para o tripleto usado com SLPm de 28,6 meses para o DaraKd vs 15,2 meses para o Kd (HR 0,59 [IC 95% 0,45-0,78], log-rank  $p < 0,0001$ ); e SLPm para o IsaKd de 35,7 meses vs 19,15 meses para o Kd (HR 0,53 [IC 95% 0,32-0,89], log-rank  $p < 0,0007$ ) (**Evidência IA**)<sup>88,96</sup>. Relativamente à SLP, as várias análises de subgrupos mostraram benefício do tratamento com os tripletos, nomeadamente em doentes > 65 anos, tratados com mais do que 1 linha prévia e com citogenética de alto risco (presença de t(4;14), del(17p) e t(14;16)) e/ou ganho(1q21))<sup>88,97-99</sup>.

As outras opções baseadas em anticorpos monoclonais anti-CD38 a serem consideradas nestes doentes assentam na pomalidomida como *backbone*. O estudo APOLLO, de fase 3, foi desenhado para doentes com MMrr com uma ou mais linhas terapêuticas anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma<sup>100</sup>. Neste estudo, 79% dos doentes eram refratários à lenalidomida, 47% refratários ao inibidor de proteassoma e 42% refratários à lenalidomida e ao inibidor de proteassoma. Os resultados mostraram benefício para DaraPd sobre Pd com SLPm de 12,4 meses vs 6,0 meses (HR 0,63 [IC 95% 0,47-0,85], log-rank  $p < 0,0018$ ) (**Evidência IIB**)<sup>100</sup>. Do mesmo modo, o estudo de fase 3 ICARIA comparou IsaPd com Pd também em doentes previamente tratados com duas ou mais linhas de terapêutica, incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma<sup>101,102</sup>. Neste estudo, 92% da população era refratária à lenalidomida e 73% duplamente refratária. A SLPm foi de 11,5 meses no grupo tratado com IsaPd e 6,5 meses nos doentes tratados com Pd (HR 0,59 [IC 95% 0,44-0,81],  $p < 0,0010$ ) (**Evidência IA**)<sup>102</sup>. A análise por subgrupos mostrou persistência do benefício em termos de SLP de acordo com a função renal, risco citogenético e *status* de refratariedade à lenalidomida<sup>101,103,104</sup>. Outra combinação baseada em anticorpos monoclonais compara o anticorpo anti-SLAMF7, elotuzumab, combinado com pomalidomida e dexametasona *versus* o duplete pomalidomida e dexametasona no estudo de fase 2 ELOQUENT-3, incluindo uma população altamente refratária à lenalidomida (90%), a inibidores de proteassoma (78%) ou a ambos (68%)<sup>105</sup>. A SLP foi de 10,3 meses para EloPd vs 4,7 meses para Pd (HR 0,54 [IC 95% 0,34-0,86], log-rank  $p < 0,0080$ ) (**Evidência IIB**)<sup>105</sup>.

As opções terapêuticas sem anticorpos monoclonais, como o tripleto carfilzomib, pomalidomida e dexametasona (Kd) podem ser consideradas em doentes previamente expostos a anticorpo monoclonal e com MM refratário ao bortezomib e lenalidomida (**Evidência IIB**), conforme explorado no estudo de fase II EMN11/HOVON114 com uma SLPm de 18 meses<sup>106,107</sup>. Outras opções com pomalidomida incluem a associação com ciclofosfamida e dexametasona (**Evidência IIB**), tendo alguns ensaios de fase 2 mostrado uma SLPm de 7-9 meses com este tripleto em

comparação com 4-6 meses em doentes tratados com pomalidomida dexametasona <sup>108-110</sup>. Ainda pode ser considerada a opção carfilzomib, ciclofosfamida e dexametasona (KCd) **(Evidência IIB)** proposto por vários estudos <sup>111-113</sup>.

Nos doentes não refratários a bortezomib, pode ser considerada a associação deste inibidor de proteassoma com o selinexor (SVd) **(Evidência IA)**, e particularmente, no grupo de doentes MMrr com t(11;14) ainda sensíveis a inibidores do proteassoma e refratários à lenalidomida, recomenda-se o uso de VenVd **(Evidência IA)**.

Para os doentes tripla ou penta-refratários, as opções terapêuticas passam pelo uso de agentes com novos mecanismos de ação, sendo o selinexor, um inibidor seletivo de exportação nuclear, e o belantamab mafodotina, um anticorpo monoclonal conjugado com monometilauristatina F anti-B cell Maturation Antigen (BMCA), opções a considerar em monoterapia **(Evidência IIB)**.

O estudo STORM de fase 2b, que avaliou a associação de selinexor e dexametasona, incluiu uma população de doentes com MMrr altamente refratária tratada previamente com bortezomib, carfilzomib, lenalidomida, pomalidomida, daratumumab, glicocorticoides e alquilantes, com doença refratária a pelo menos um imunomodulador, um inibidor de proteassoma, e daratumumab, <sup>114</sup>. Além disto, 53% dos doentes apresentavam alterações citogenéticas de alto risco. Foi alcançada uma SLPm de 3,7 meses e uma SGM de 8,6 meses, sendo que a toxicidade associada ao selinexor, nomeadamente fadiga e gastrointestinal (grau 3 em 25% dos doentes), constitui um alerta a esta opção <sup>114,115</sup>.

No estudo de fase 2 DREAMM-2, que incluiu 196 doentes com MMrr triplo-refratários em progressão após três ou mais linhas de terapêutica, o uso do belantamab mafodotina na dose de 3,4mg/kg foi associado a resposta global de 30%, SLPm de 4,9 meses e SG a 1 ano de 87% <sup>114</sup>. A queratopatia grau 3-4, em cerca de 46% dos doentes, levou à redução de dose em 50% dos doentes e constituiu a sua principal limitação. O uso de colírio à base de esteroides pode mitigar estes efeitos <sup>116</sup> e estudos com doses menores estão em curso. Estes resultados possibilitaram a aprovação pela EMA do belantamab mafodotina em monoterapia em doentes em progressão após quatro linhas terapêuticas, em que a doença seja refratária a um inibidor do proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38. A associação de belantamab mafodotina com pomalidomida e dexametasona foi avaliada em 34 doentes, no ensaio de fase 1 DREAMM-3, demonstrando uma taxa de resposta global de 88% <sup>117</sup>.

A quimioterapia convencional pode ser uma opção para doentes com MMrr, principalmente como terapia de resgate e ponte para outras abordagens terapêuticas (**Evidência IV**). Apesar de respostas profundas poderem ser alcançadas, são geralmente curtas em esquemas com elevada toxicidade. D(T)-PACE (dexametasona com ou sem talidomida, cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida, etoposídeo) é um regime de poliquimioterapia comumente utilizado nestes doentes com mais de 50% de resposta global e SLP curta (aproximadamente 5,5 meses em dados de vida real), elevada toxicidade e necessidade de internamento<sup>118</sup>. Outras opções terapêuticas de resgate temporárias como a monoterapia com alta dose de ciclofosfamida ou bendamustina podem ser exploradas em doentes com MMrr altamente tratados e expostos a múltiplos agentes<sup>119,120</sup>.

### NOVAS TERAPÊUTICAS EM MIELOMA

Apesar dos significativos ganhos clínicos obtidos nos últimos anos, o tratamento do MM continua a ter áreas de óbvia necessidade clínica como a doença multi-refratária, a doença extramedular ou o mau prognóstico citogenético/molecular. De entre as terapêuticas que se espera poderem chegar à prática clínica nos próximos anos encontram-se as CAR-Ts (terapias celulares com recetor de antígeno quimérico), os anticorpos bi-específicos, os anticorpos monoclonais conjugados com fármacos anti-cancerígenos, peptídeos conjugados com fármacos, como o melflufen (*melphalan flufenamide*) e os moduladores da cereblon E3 ligase (CEL). Os novos mecanismos de ação possibilitarão novas associações e mais opções de tratamento para diferentes perfis de doentes nas diversas fases da sua doença, sobretudo para os triplo-refratários (que progridem sob ou até 60 dias após tratamento com doses terapêuticas de inibidores do proteassoma, imunomoduladores e anticorpos monoclonais anti-CD38)<sup>121</sup>. Há muitas questões em aberto, mas a expectativa é de poder oferecer aos doentes maiores possibilidades de atingirem respostas mais profundas e remissões mais duradouras e com a melhor qualidade de vida possível.

### TERAPIAS CELULARES

Muitas das terapias celulares em investigação em fase clínica têm como alvo o antígeno BCMA, uma glicoproteína transmembranar solúvel que faz parte da superfamília do recetor do Factor de Necrose Tumoral (TNFRSF17) e que está sobre expressa em células B maduras e plasmócitos<sup>122</sup>. O idecabtagene vicleucel (Ide-cel) já tem aprovação pela EMA e pela FDA, e o ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel) já tem aprovação pela EMA. As aprovações são baseadas nos dados dos ensaios KarMMA (fase 2 com idecabtagene vicleucel) e CARTITUDE-1 (fase 1/2 com o ciltacabtagene autoleucel)<sup>123-125</sup>. Em todos os ensaios foram incluídos doentes com doença em

recaída e multi-tratados (5-6 linhas de tratamento prévias), a maioria dos quais refratários a múltiplos novos agentes. As taxas de resposta global são elevadas (73%, 91% e 100%, respetivamente) e a resposta completa verifica-se em pelo menos um terço dos doentes. Espera-se que a maturação dos dados do ensaio possa evidenciar subgrupos de doentes com respostas mais duradouras. Os dados de segurança mostram que as toxicidades mais frequentes são hematológicas (incidência de citopenias até 100%) e infecciosas. Quanto a eventos adversos específicos para CAR-T, os dados são muito favoráveis, com taxas de síndrome de libertação de citoquinas (CRS) em graus 3-5 inferior a 10% e taxas de toxicidade neurológica graus 3-5 em menos de 5% dos doentes.

### ANTICORPOS BI-ESPECÍFICOS

À semelhança das CAR-T, os anticorpos bi-específicos (BITES) usam o potencial anti-plasmocitário dos linfócitos autólogos, mas apresentam a potencial vantagem de permitir uma disponibilidade imediata (*off-the-shelf*). Existem pelo menos seis destas moléculas em estudo clínico, a maioria em fase 1, todos em doentes triplo-refratários. No estudo MonumentAL-1, que incluiu 30% de doentes em recaída após terapia anti-BCMA, o talquetamab (JNJ-64407564) mostrou uma taxa de resposta global de 70% e um perfil de segurança favorável. Os eventos adversos, incluindo CRS, são na sua maioria de grau 1-2 e remitem após a primeira administração, com a particularidade, à semelhança de outros anticorpos bi-específicos, de apresentar toxicidade cutânea significativa<sup>126</sup>. No estudo fase 1b TRIMM-2, o talquetamab (anticorpo bi-específico anti-GPRC5D/anti-CD3) em combinação com daratumumab mostrou uma taxa de resposta de 80%<sup>127</sup>. No ensaio fase 1/2 MajesTEC-1, o teclistamab (anti-BCMA/anti-CD3) mostrou uma taxa de resposta de 62% em 165 doentes, dos quais 70% penta-refratários, com 24% de DRM negativa e 58,5% de PFS aos 6 meses<sup>128</sup>, tendo já sido aprovado pela EMA. O ensaio de fase 2 MagnetisMM-3 com elranatamab reportou, na ASCO 2022, os resultados da análise interina mostrando um perfil de toxicidade aceitável<sup>129</sup>. O estudo anterior de fase 1 MagnetisMM-1 mostrou resultados promissores com taxas de resposta de 70% em populações triplas-refratárias<sup>130</sup>.

Outros anticorpos bi-específicos anti-BCMA/anti-CD3 estão em estudo, como o alnuctamab (CC-93269), o qual avaliado em 19 doentes com MMrr num ensaio de fase 1 em curso, demonstrando uma taxa de resposta global de 83% e resposta completa ou melhor em 33%<sup>131</sup>. De igual modo, o AMG 701 mostrou uma taxa de resposta global até 83% em doentes com MMrr com pelo menos 3 linhas prévias<sup>132</sup>. Uma das estratégias em estudo envolve a conjugação de anticorpos bi-específicos com moléculas imunomoduladoras, cujos primeiros resultados apontam para um efeito sinérgico<sup>133</sup>.

### CONJUGADOS ANTICORPO-FÁRMACO

A conjugação de anticorpos monoclonais anti-BCMA ou anti-CD38 com fármacos citotóxicos tem por objetivo associar a seletividade do anticorpo monoclonal, e a sua capacidade de despoletar uma resposta imune, com o efeito apoptótico do citotóxico sob a célula maligna.

Para além do belantamab mafodotin, o primeiro desta classe de conjugados anticorpo-fármaco, foram recentemente apresentados dados do estudo fase 1 com modakafusp alfa, uma imunocitoquina que conjuga um anticorpo monoclonal anti-CD38 com duas moléculas de IFN $\alpha$ 2b, que exerce o seu efeito pela ação do IFN alfa nas células do MM e nas células imunes. Numa população de doentes com MMrr com uma mediana de 6 linhas prévias observou-se uma taxa de resposta global de 42% na dose de 1,5 mg/kg e uma SLPm de 5,7 meses. As toxicidades mais frequentes foram hematológicas (até 50%)<sup>134</sup>.

### MODULADORES DA LIGASE E3 DO CEREBLON (CELMoDs)

Os moduladores da cereblon E3 ligase representam a evolução dos agentes imunomoduladores. Apresentam maior afinidade para a cereblon que a pomalidomida ou a lenalidomida e, por isso, têm o potencial de exercer um maior efeito imunoestimulante e anti-tumoral<sup>121</sup>. A Iberdomida é um novo CELMoD, com estudos de fase 3 a decorrer internacionalmente e com resultados em fase 2 muito promissores<sup>135</sup>. A mezigdomida foi ainda apenas avaliada num ensaio de fase 1 em associação com dexametasona em 76 doentes triplo-refratários, demonstrando uma taxa de resposta de 48% na coorte tratada com 1 mg/dia, sem qualquer doente atingir resposta completa<sup>136</sup>. Os efeitos adversos grau 3-4 mais frequentes foram as citopenias e as infeções (30%). A associação de mezigdomida com bortezomib e dexametasona foi avaliada num ensaio fase 1/2 com 19 doentes tratados com duas a quatro linhas prévias, incluindo 21% triplo-refratários. A taxa de resposta global foi de 73,7%, incluindo 20% de respostas completas ou completas estritas e, após um seguimento mediano de 8 meses, a mediana de duração de resposta foi de 10,4 meses<sup>137</sup>.

### NOTAS FINAIS

O tratamento do Mieloma Múltiplo está em constante mudança. A otimização da sequenciação terapêutica através do uso combinado dos vários fármacos desenvolvidos nos últimos anos e a atenção dada às características dos doentes no que diz respeito a robustez funcional e comorbilidades de modo têm permitido minimizar toxicidade, aumentar a sobrevivência livre de progressão, a sobrevivência global, e a qualidade de vida dos doentes com Mieloma Múltiplo.

Estas recomendações do Grupo Português do Mieloma Múltiplo oferecem orientações chave no tratamento de primeira linha e progressão/recaída, enfatizando-se a necessidade de tratar os doentes com a melhor terapêutica possível em cada fase da doença fornecendo dados que o justifiquem e níveis de evidência que suportem essas opções, enquadrando-as sempre que possível a nível regulamentar. Constituem, assim, um avanço para o melhor tratamento de Mieloma Múltiplo em Portugal.

## REFERÊNCIAS

1. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: Changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122–8.
2. Binder M, Nandakumar B, Rajkumar SV, Kapoor P, Buadi FK, Dingli D, et al. Mortality trends in multiple myeloma after the introduction of novel therapies in the United States. *Leukemia* [Internet]. 2022;36(3):801–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01453-5>
3. Callander NS, Baljevic M, Adekola K, Anderson LD, Campagnaro E, Castillo JJ, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022 Jan 1;20(1):8–19.
4. Sive J, Cuthill K, Hunter H, Kazmi M, Pratt G, Smith D, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. *Br J Haematol* [Internet]. 2021 Apr 1;193(2):245–68. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.17410>
5. Moreau P, Kumar SK, Miguel JS, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 May 15];22(3):e105–18. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30756-7/fulltext#.YoE\\_QCai5SM.mendeley](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30756-7/fulltext#.YoE_QCai5SM.mendeley)
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M v., Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2021 Mar 1;32(3):309–22.
7. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020;4(23).
8. Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood*. 2014;124(6).
9. Rui Bergantim, Cristina João, Catarina Geraldês, Manuel Neves, Fernanda Trigo, Mariana Neves, et al. Multiple Myeloma in Portugal: Incidence, Prevalence, Mortality and Treatment Pattern [Internet]. 2020 Jun [cited 2022 Aug 21]. Available from: [https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/297938/rui.bergantim.multiple.myeloma.in.portugal.incidence.prevalence.mortality.and.html?f=listing=0\\*browseby=8\\*sortby=1\\*search=MULTIPLE+MYELOMA+IN+PORTUGAL:+INCIDENCE,+PREVALENCE,+MORTALITY+AND+TREATMENT+PATTERN](https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/297938/rui.bergantim.multiple.myeloma.in.portugal.incidence.prevalence.mortality.and.html?f=listing=0*browseby=8*sortby=1*search=MULTIPLE+MYELOMA+IN+PORTUGAL:+INCIDENCE,+PREVALENCE,+MORTALITY+AND+TREATMENT+PATTERN)
10. Kint N, Delforge M. Concise review - Treatment of multiple myeloma in the very elderly: How do novel agents fit in? Vol. 7, *Journal of Geriatric Oncology*. 2016.
11. Pawlyn C, Cairns D, Kaiser M, Striha A, Jones J, Shah V, et al. The relative importance of factors predicting outcome for myeloma patients at different ages: results from 3894 patients in the Myeloma XI trial. *Leukemia* [Internet]. 2020;34(2):604–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0595-5>
12. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: An International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13).

13. Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, Zober A, Möller M, Reinhardt H, et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: Validation of the international Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica*. 2016;101(9).
14. João C, Geraldes C, Neves M, Mariz M, Trigo F. Management of older and frail patients with multiple myeloma in the Portuguese routine clinical practice: Deliberations and recommendations from an expert panel of hematologists. In: *Journal of Geriatric Oncology*. 2020.
15. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo M, et al. Bortezomib-Based Versus Nonbortezomib-Based Induction Treatment Before Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Phase III Randomized, Controlled Trials. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2013 Jul 29;31(26):3279–87. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.4626>
16. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: The GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136(8).
17. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, 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. *The Lancet*. 2019;394(10192).
18. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel 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(21).
19. Leiba M, Kedmi M, Duek A, Freidman T, Weiss M, Leiba R, et al. Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCD) versus Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Br J Haematol* [Internet]. 2014 Sep 1;166(5):702–10. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.12946>
20. Cavo M, Pantani L, Pezzi A, Cavallo F, Petrucci MT, di Raimondo F, et al. Superior Efficacy of VTD over VCD As Induction Therapy for Autotransplantation-Eligible, Newly Diagnosed, Myeloma Patients. *Blood* [Internet]. 2014;124(21):197. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497119691366>
21. Rosinol L, Hebraud B, Oriol A, Colin AL, Tamayo RR, Hulin C, et al. Integrated Analysis of Bortezomib-Lenalidomide-Dexamethasone vs Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone in Transplant-Eligible Newly Diagnosed Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Oct;19(10):e1–2.
22. Sonneveld P, Broijl A, Gay F, Boccadoro M, Einsele H, Blade J, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) ± daratumumab (DARA) in patients (pts) with transplant-eligible (TE) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): A multicenter, randomized, phase III study (PERSEUS). *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 May 20 [cited 2022 May 15];37(15\_suppl):TPS8055–TPS8055. Available from: [http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.TPS8055](http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS8055)
23. Gay F, Cerrato C, Petrucci MT, Zambello R, Gamberi B, Ballanti S, 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. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 May 20;37(15\_suppl):8002. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.8002](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8002)

24. Costa LJ, Chhabra S, Godby KN, Medvedova E, Cornell RF, Hall AC, et al. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (Dara-KRd) Induction, Autologous Transplantation and Post-Transplant, Response-Adapted, Measurable Residual Disease (MRD)-Based Dara-Krd Consolidation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). *Blood* [Internet]. 2019 Nov 13 [cited 2022 May 15];134(Supplement\_1):860–860. Available from: [https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement\\_1/860/427102/Daratumumab-Carfilzomib-Lenalidomide-and](https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/860/427102/Daratumumab-Carfilzomib-Lenalidomide-and)
25. Leyppoldt LB, Besemer B, Asemissen AM, Hänel M, Blau IW, Görner M, et al. Isatuximab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (Isa-KRd) in front-line treatment of high-risk multiple myeloma: interim analysis of the GMMG-CONCEPT trial. *Leukemia* [Internet]. 2022;36(3):885–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01431-x>
26. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(14).
27. Perrot A, Lauwers-Cances V, Cazaubiel T, Facon T, Caillot D, Clement-Filliatre L, et al. Early Versus Late Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up Analysis of the IFM 2009 Trial. *Blood*. 2020;136(Supplement 1).
28. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, Bertamini L, Belotti A, Galli M, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(12).
29. Moreau P, Hulin C, Perrot A, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Jan 28];22(10):1378–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34529931/>
30. Moreau P, Hulin C, Perrot A, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Jan 28];22(10):1378–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34529931/>
31. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, Hassoun H, Lonial S, Raje NS, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204925> [Internet]. 2022 Jun 5 [cited 2022 Jun 25]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2204925>
32. Gonsalves WI, Buadi FK, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Chanan Khan AA, Dingli D, et al. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement. Vol. 54, *Bone Marrow Transplantation*. 2019.
33. Marini C, Maia T, Bergantim R, Pires J, Aguiar E, Guimarães JE, et al. Real-life data on safety and efficacy of autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2019;98(2).

34. Dhakal B, Nelson A, Guru Murthy GS, Fraser R, Eastwood D, Hamadani M, et al. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Multiple Myeloma: Effect of Age. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(3).
35. Saad A, Mahindra A, Zhang MJ, Zhong X, Costa LJ, Dispenzieri A, et al. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(3).
36. Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, et al. Impact of pre-transplant bone marrow plasma cell percentage on post-transplant response and survival in newly diagnosed multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(2).
37. Vij R, Kumar S, Zhang MJ, Zhong X, Huang J, Dispenzieri A, et al. Impact of pretransplant therapy and depth of disease response before autologous transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2014/11/01. 2015 Feb;21(2):335–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25445028>
38. Rosiñol L, García-Sanz R, Lahuerta JJ, Hernández-García M, Granell M, de la Rubia J, et al. Benefit from autologous stem cell transplantation in primary refractory myeloma? Different outcomes in progressive versus stable disease. *Haematologica*. 2012;97(4).
39. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Response Adapted Induction Treatment Improves Outcomes for Myeloma Patients; Results of the Phase III Myeloma XI Study. *Blood*. 2016;128(22).
40. Uy GL, Costa LJ, Hari PN, Zhang MJ, Huang JX, Anderson KC, et al. Contribution of chemotherapy mobilization to disease control in multiple myeloma treated with autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(12).
41. Mohty M, Hübel K, Kröger N, Aljurf M, Apperley J, Basak GW, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: A position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Vol. 49, *Bone Marrow Transplantation*. 2014.
42. Giralt S, Costa L, Schriber J, DiPersio J, Maziarz R, McCarty J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: Consensus guidelines and recommendations. Vol. 20, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014.
43. Francesca Gay. How do I mobilize autologous stem cells after antibodies and IMiDs induction therapy. 2020.
44. Bodge MN, Reddy S, Thompson MS, Savani BN. Preparative Regimen Dosing for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Chronic Kidney Disease: Analysis of the Literature and Recommendations. Vol. 20, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014.
45. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, 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 Jun 1;7(6):e456–68.
46. Muchtar E, Dingli D, Kumar S, Buadi FK, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Autologous stem cell transplant for multiple myeloma patients 70 years or older. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(11).
47. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple

- Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019/01/17. 2019 Mar 1;37(7):589–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653422>
48. Cavo M, Goldschmidt H, Rosinol L, Pantani L, Zweegman S, Salwender HJ, et al. Double Vs Single Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up (10-Years) Analysis of Randomized Phase 3 Studies. *Blood* [Internet]. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):124. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-112899>
  49. Chakraborty R, Siddiqi R, Willson G, Gupta S, Asghar N, Husnain M, et al. Impact of autologous transplantation on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma who have high-risk cytogenetics: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer* [Internet]. 2022 Apr 4;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.34211>
  50. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2012 May 9;366(19):1782–91. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114138>
  51. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2012 May 9;366(19):1770–81. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114083>
  52. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017/07/25. 2017 Oct 10;35(29):3279–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28742454>
  53. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett 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* [Internet]. 2018/12/14. 2019 Jan;20(1):57–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559051>
  54. Hari P, Pasquini MC, Stadtmauer EA, Fraser R, Fei M, Devine SM, 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). *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2020 May 20;38(15\_suppl):8506. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.8506](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8506)
  55. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, van der Holt B, Blau IW, Zweegman S, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia* [Internet]. 2018;32(2):383–90. Available from: <https://doi.org/10.1038/leu.2017.211>
  56. Gregersen H, Peceliunas V, Remes K, Schjesvold F, Abildgaard N, Nahi H, et al. Carfilzomib and dexamethasone maintenance following salvage ASCT in multiple myeloma: A randomised phase 2 trial by the Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* [Internet]. 2022 Jan 1;108(1):34–44. Available from: <https://doi.org/10.1111/ejh.13709>
  57. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, Beksac M, Hajek R, Weisel KC, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2019 Jan 19 [cited 2022 May 14];393(10168):253–64. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)33003-4/fulltext#.Yn-meLPx2yM.mendeley](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)33003-4/fulltext#.Yn-meLPx2yM.mendeley)

58. Dimopoulos MA, Rajkumar SV, Lonial S, Chng WJ, Iida S, Mateos MV, et al. Interim Analyses of Overall Survival (OS) from the TOURMALINE MM3 & MM4 Studies of Ixazomib Maintenance Following Primary Therapy in Multiple Myeloma (MM). *Blood*. 2021 Nov 23;138(Supplement 1):1656.
59. Zhang S, Kulkarni AA, Xu B, Chu H, Kourelis T, Go RS, et al. Bortezomib-based consolidation or maintenance therapy for multiple myeloma: a meta-analysis. *Blood Cancer J [Internet]*. 2020;10:33. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0298-1>
60. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, el Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Aug 20;30(24):2946–55.
61. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, de la Guía AL, Blanchard M, de la Rubia J, et al. Bortezomib and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: a PETHEMA/GEM trial. *Leukemia [Internet]*. 2017;31(9):1922–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/leu.2017.35>
62. Rosinol L, Oriol A, Ríos Tamayo R, Blanchard MJ, Jarque I, Bargay J, et al. Ixazomib Plus Lenalidomide/Dexamethasone (IRd) Versus Lenalidomide /Dexamethasone (Rd) Maintenance after Autologous Stem Cell Transplant in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Spanish GEM2014MAIN Trial. *Blood*. 2021 Nov 23;138(Supplement 1):466.
63. Holstein SA, Suman VJ, Hillengass J, McCarthy PL. Future directions in maintenance therapy in multiple myeloma. *J Clin Med*. 2021 Jun 1;10(11).
64. Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, Langston A, Heffner LT, Gleason C, et al. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. *Leukemia [Internet]*. 2014;28(3):690–3. Available from: <https://doi.org/10.1038/leu.2013.335>
65. Joseph NS, Kaufman JL, Madhav ;, Dhodapkar V, Hofmeister CC, Almaula DK, et al. Long-Term Follow-Up Results of Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy and Risk-Adapted Maintenance Approach in Newly Diagnosed Multiple Myeloma [Internet]. Vol. 38, *J Clin Oncol*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2019.41.15.3333>
66. Mina R, Musto P, Rota-Scalabrini D, Paris L, Gamberi B, Palmas A, et al. Carfilzomib induction, consolidation, and maintenance with or without autologous stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: pre-planned cytogenetic subgroup analysis of the randomised, phase 2 FORTE trial. *Lancet Oncol [Internet]*. 2023 Jan 1 [cited 2023 Jan 28];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36528035/>
67. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol [Internet]*. 2021;22(11):1582–96. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204521004666>
68. Facon T, Cook G, Usmani SZ, Hulin C, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia [Internet]*. 2022/01/02. 2022 Apr;36(4):1066–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34974527>
69. Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The*

- Lancet [Internet]. 2020 Jan 11 [cited 2022 May 14];395(10218):132–41. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32956-3/fulltext#.Yn-y30SPtdw.mendeley](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32956-3/fulltext#.Yn-y30SPtdw.mendeley)
70. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, 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, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2017 Feb 4 [cited 2022 May 14];389(10068):519–27. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31594-X/fulltext#.Yn\\_WZ760bKo.mendeley](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31594-X/fulltext#.Yn_WZ760bKo.mendeley)
  71. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J*. 2020 May 1;10(5).
  72. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014 Sep 3;371(10):906–17. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402551>
  73. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2008 Aug 28;359(9):906–17. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801479>
  74. Antunes L, Rocha-Gonçalves F, Chacim S, Lefèvre C, Pereira M, Pereira S, et al. Real-world treatment patterns, resource use and cost burden of multiple myeloma in Portugal. *Eur J Cancer Care (Engl)* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 May 15];28(4):e13026. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ecc.13026>
  75. MacEwan JP, Batt K, Yin W, Peneva D, Sison S, Vine S, et al. Economic burden of multiple myeloma among patients in successive lines of therapy in the United States. <https://doi.org/10.1080/1042819420171361035> [Internet]. 2017 Aug 14 [cited 2022 May 15];59(4):941–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10428194.2017.1361035>
  76. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-Mcquire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/doc-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/doc-)
  77. Michaelis LC, Saad A, Zhong X, Le-Rademacher J, Freytes CO, Marks DI, et al. Salvage Second Hematopoietic Cell Transplantation in Myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013 May;19(5):760–6.
  78. Lemieux C, Muffly LS, Iberri DJ, Craig JK, Johnston LJ, Lowsky R, et al. Outcomes after Delayed and Second Autologous Stem Cell Transplant in Patients with Relapsed Multiple Myeloma.
  79. Dhakal B, D'souza A, Kleman A, Chhabra S, Mohan M, Hari P. Salvage Second Transplantation in Relapsed Multiple Myeloma HHS Public Access. *Leukemia*. 2021;35(4):1214–7.
  80. Jimenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A, Franke N, Masih-Khan E, Trudel S, et al. Second Autologous Stem Cell Transplantation as Salvage Therapy for Multiple Myeloma: Impact on Progression-Free and Overall Survival. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2022 May 15];18(5):773–9. Available from: <http://www.astctjournal.org/article/S1083879111004691/fulltext>

81. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jan 8;372(2):142–52.
82. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2016 Apr 28;374(17):1621–34.
83. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020 Jul 1;34(7):1875–84.
84. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Palumbo A, San-Miguel J, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol*. 2017 Sep 1;178(6):896–905.
85. Shaji K Kumar, Philippe Moreau, Nizar Jacques Bahlis, Thierry Facon, Torben Plesner, Robert Z. Orlowski, et al. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 Maia Study. 64th ASH Annual Meeting and Exposition. 2022.
86. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Mar 10;36(8):728–34.
87. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): A randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016 Jan 1;17(1):27–38.
88. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 May 14];23(1):65–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34871550>
89. Moreau P, Dimopoulos MAC, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. VP5-2022: Updated progression-free survival (PFS) and depth of response in IKEMA, a randomized phase III trial of isatuximab, carfilzomib and dexamethasone (Isa-Kd) vs Kd in relapsed multiple myeloma (MM). *Annals of Oncology* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Jan 28];33(6):664–5. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753422006986/fulltext>
90. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Aug 1;20(8):509–18.
91. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jun 1;20(6):781–94.
92. Dimopoulos M, Weisel K, Moreau P, Anderson Jr LD, White D, San-Miguel J, et al. ARTICLE Multiple myeloma gammopathies Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide

- (OPTIMISMM): outcomes by prior treatment at first relapse. *Leukemia* [Internet]. 2021;35:1722–31. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01021-3>
93. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, de la Rubia J, Popat R, Gasparetto C, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 May 14];21(12):1630–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33129376>
  94. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2020 Nov 14 [cited 2022 May 14];396(10262):1563–73. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32292-3/fulltext#.YoAC3fGsOU.mendeley](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32292-3/fulltext#.YoAC3fGsOU.mendeley)
  95. Bal S, Malek E, Kansagra A, Usmani SZ, Vij R, Godby KN, et al. Treatment outcomes of triple class refractory multiple myeloma: a benchmark for new therapies. *Leukemia* [Internet]. 2022;36(3):877–80. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01471-3>
  96. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2021;397(10292):2361–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673621005924>
  97. Quach H, Nooka A, Samoylova O, Venner CP, Kim K, Facon T, et al. Carfilzomib, dexamethasone and daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma: results of the phase III study CANDOR by prior lines of therapy. *Br J Haematol* [Internet]. 2021 Aug 1;194(4):784–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.17541>
  98. Spicka I, Moreau P, Martin TG, Facon T, Martinez G, Oriol A, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics: IKEMA subgroup analysis. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2021 May 20;39(15\_suppl):8042. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.8042](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8042)
  99. Capra M, Martin T, Moreau P, Baker R, Pour L, Min CK, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with renal impairment: IKEMA subgroup analysis. *Haematologica*. 2021 Oct 14;
  100. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 May 14];22(6):801–12. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00128-5/fulltext#.YoAhxGxQfyM.mendeley](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00128-5/fulltext#.YoAhxGxQfyM.mendeley)
  101. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, 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, open-label, phase 3 study. *Lancet* [Internet]. 2019 Dec 7 [cited 2022 May 14];394(10214):2096–107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31735560>
  102. Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, Leleu X, 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): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 May 14];23(3):416–27. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(22\)00019-5/fulltext#.YoAb1V96tZE.mendeley](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(22)00019-5/fulltext#.YoAb1V96tZE.mendeley)
103. Schjesvold F, Brinthen S, G. Richardson P, Perrot A, Leleu X, Moreau P, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in frail patients with relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM subgroup analysis. *Am J Hematol* [Internet]. 2021 Nov 1;96(11):E423–7. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.26319>
  104. Harrison S, Richardson P, Alegre A, Simpson D, Wang M, Spencer A, et al. Efficacy of isatuximab/pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM high-risk cytogenetics subgroup analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Oct 1;19:e33.
  105. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Nov 7;379(19):1811–22. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805762>
  106. Sonneveld P, Zweegman S, Cavo M, Nasserinejad K, Broyl A, Troia R, et al. Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone (KPd) in Patients with First Progression of Multiple Myeloma Refractory to Bortezomib and Lenalidomide. Final Report of the EMN011/HOVON114 Trial. *Blood* [Internet]. 2021;138:1664. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121036314>
  107. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, Cohen AD, Bensinger WI, Gasparetto C, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood* [Internet]. 2015 Nov 12;126(20):2284–90. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-643320>
  108. Baz RC, Martin TG, Lin HY, Zhao X, Shain KH, Cho HJ, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* [Internet]. 2016;127(21):2561–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120301336>
  109. Park H, Byun JM, Yoon SS, Koh Y, Yoon SW, Shin DY, et al. Cyclophosphamide addition to pomalidomide/dexamethasone is not necessarily associated with universal benefits in RRMM. *PLoS One*. 2022 Jan 1;17(1 January).
  110. Garderet L, Kuhnowski F, Berge B, Roussel M, Escoffre-Barbe M, Lafon I, et al. Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2018;132(24):2555–63. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120429325>
  111. Pennipede D, Mohyuddin GR, Hawkins R, Ganguly S, Shune L, Ahmed N, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (KCd) for the treatment of triple-class relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Eur J Haematol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jan 29];107(6):602–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34378251/>
  112. Brown S, Hinsley S, Ballesteros M, Bourne S, McGarry P, Sherratt D, et al. The MUK five protocol: a phase II randomised, controlled, parallel group, multi-centre trial of carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone (CCD) vs. cyclophosphamide, bortezomib (Velcade) and dexamethasone (CVD) for first relapse and primary refractory multiple myeloma. *BMC Hematol* [Internet]. 2016 May 17 [cited 2023 Jan 29];16(1):1–10. Available from: <https://bmchematol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12878-016-0053-9>

113. Bringhen S, Petrucci MT, Larocca A, Conticello C, Rossi D, Magarotto V, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. *Blood* [Internet]. 2014 Jul 3 [cited 2023 Jan 29];124(1):63–9. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/124/1/63/33119/Carfilzomib-cyclophosphamide-and-dexamethasone-in>
114. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, et al. Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Aug 21;381(8):727–38. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903455>
115. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 May 14];21(2):207–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31859245>
116. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer* [Internet]. 2021 Nov 15;127(22):4198–212. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.33809>
117. Weisel K, Hopkins TG, Fecteau D, Bao W, Quigley C, Jewell RC, et al. Dreamm-3: A Phase 3, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) Monotherapy Compared with Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood* [Internet]. 2019 Nov 13;134(Supplement\_1):1900. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-129893>
118. Lakshman A, Singh PP, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Efficacy of VDT PACE-like regimens in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Am J Hematol* [Internet]. 2018 Feb 1;93(2):179–86. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.24954>
119. Goldsmith SR, Fiala MA, Wang B, Schroeder MA, Wildes TM, Ghobadi A, et al. DCEP and bendamustine/prednisone as salvage therapy for quad- and penta-refractory multiple myeloma. *Ann Hematol* [Internet]. 2020;99(5):1041–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-03970-2>
120. Rivell GL, Brunson CY, Milligan L, Stuart RK, Costa LJ. Effectiveness and safety of high-dose cyclophosphamide as salvage therapy for high-risk multiple myeloma and plasma cell leukemia refractory to new biological agents. Vol. 86, *American Journal of Hematology*. 2011. p. 699–701.
121. Charli Nski G, Vesole DH, Jurczynski A, Ailawadhi S. cancers Rapid Progress in the Use of Immunomodulatory Drugs and Cereblon E3 Ligase Modulators in the Treatment of Multiple Myeloma. 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers13184666>
122. de Oca RM, Alavi AS, Vitali N, Bhattacharya S, Blackwell C, Patel K, et al. Belantamab Mafodotin (GSK2857916) Drives Immunogenic Cell Death and Immune-mediated Antitumor Responses in Vivo. *Mol Cancer Ther*. 2021 Oct 1;20(10):1941–55.
123. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Singh I, Zudaire E, Yeh TM, et al. Update of CARTITUDE-1: A phase Ib/II study of JNJ-4528, a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CAR-T-cell therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2020 May 20;38(15\_suppl):8505. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.8505](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8505)

124. Mailankody S, Jakubowiak AJ, Htut M, Costa LJ, Lee K, Ganguly S, et al. Orvacabtagene autoleucel (orva-cel), a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CAR T cell therapy for patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): update of the phase 1/2 EVOLVE study (NCT03430011). *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2020 May 20;38(15\_suppl):8504. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.8504](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8504)
125. Munshi NC, Anderson Larry D. J, Shah N, Jagannath S, Berdeja JG, Lonial S, et al. Idecabtagene vicleucel (ide-cel; bb2121), a BCMA-targeted CAR T-cell therapy, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): Initial KarMMa results. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2020 May 20;38(15\_suppl):8503. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.8503](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8503)
126. Krishnan AY, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodriguez-Otero P, et al. Updated Phase 1 Results from MonumentAL-1: First-in-Human Study of Talquetamab, a G Protein-Coupled Receptor Family C Group 5 Member D x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2021 Nov 23;138(Supplement 1):158.
127. Chari A, Hari P, Bahlis NJ, Mateos MV, van de Donk NWCJ, Dholaria B, et al. Phase 1b Results for Subcutaneous Talquetamab Plus Daratumumab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2021 Nov 23;138(Supplement 1):161.
128. Moreau P, Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel J, et al. Updated Results from MajesTEC-1: Phase 1/2 Study of Teclistamab, a B-Cell Maturation Antigen x CD3 Bispecific Antibody, in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2021 Nov 23;138(Supplement 1):896.
129. Lesokhin AM, Arnulf B, Niesvizky R, Mohty M, Bahlis NJ, Tomasson MH, et al. Initial safety results for MagnetisMM-3: A phase 2 trial of elranatamab, a B-cell maturation antigen (BCMA)-CD3 bispecific antibody, in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) multiple myeloma (MM). *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2022 Jun 1;40(16\_suppl):8006. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.8006](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8006)
130. Solh M, Bahlis N, Raje N, Costello C, Dholaria B, Levy M, et al. EFFICACY AND SAFETY OF ELRANATAMAB (PF-06863135), A B-CELL MATURATION ANTIGEN (BCMA)-CD3 BISPECIFIC ANTIBODY, IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Jun 25];43:S195–6. Available from: <http://www.htct.com.br/en-efficacy-and-safety-of-elranatamab-articulo-S2531137921004788>
131. Costa LJ, Wong SW, Bermúdez A, de la Rubia J, Mateos MV, Ocio EM, et al. First Clinical Study of the B-Cell Maturation Antigen (BCMA) 2+1 T Cell Engager (TCE) CC-93269 in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Interim Results of a Phase 1 Multicenter Trial. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement\_1):143.
132. Harrison SJ, Minnema MC, Lee HC, Spencer A, Kapoor P, Madduri D, et al. A Phase 1 First in Human (FIH) Study of AMG 701, an Anti-B-Cell Maturation Antigen (BCMA) Half-Life Extended (HLE) BiTE® (bispecific T-cell engager) Molecule, in Relapsed/Refractory (RR) Multiple Myeloma (MM). *Blood*. 2020;136(Supplement 1).
133. Cho S-F, Lin L, Xing L, et al. The immunomodulatory drugs lenalidomide and pomalidomide enhance the potency of AMG 701 in multiple myeloma preclinical models. *Blood Adv*. 2020;4(17):4195-4207. *Blood Adv* [Internet]. 2020 Nov 23;4(22):5772. Available from: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003740>

134. Vogl DT, Kaufman JL, Holstein SA, Atrash S, Nadeem O, Janakiram M, et al. Modakafusp Alfa (TAK-573), an Immunocytokine, Shows Clinical Activity in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma; Updated Results from a First-in-Human Phase 1 Study. *Blood*. 2021 Nov 23;138(Supplement 1):898.
135. Lonial S, Berdeja JG, Dimopoulos MA, Jagannath S, Knop S, Quach H, et al. P-203: EXCALIBER: a phase 3 study comparing iberdomide, daratumumab, and dexamethasone (IberDd) with daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DvD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021 Oct 1;21:S150.
136. Richardson PG, Vangsted AJ, Ramasamy K, Trudel S, Martínez J, Mateos MV, et al. First-in-human phase I study of the novel CELMoD agent CC-92480 combined with dexamethasone (DEX) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2020 May 20;38(15\_suppl):8500. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.8500](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8500)
137. Richardson PG, Ocio E, Raje NS, Gregory T, White D, Oriol A, et al. CC-92480, a Potent, Novel Cereblon E3 Ligase Modulator (CELMoD) Agent, in Combination with Dexamethasone (DEX) and Bortezomib (BORT) in Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Preliminary Results from the Phase 1/2 Study CC-92480-MM-002. *Blood*. 2021 Nov 23;138(Supplement 1):2731.

## LEGENDAS DAS FIGURAS

### FIGURAS

**Figura 1,** Legenda: Protocolos propostos para 1ª linha de tratamento dos doentes elegíveis e não elegíveis para TAPH.

**Figura 2,** Legenda:

Protocolos propostos para 1ª recaída baseados nos esquemas anteriormente realizados.

**Figura 3**, Legenda: Protocolos propostos para 2ª recaída ou subsequentes baseados nos esquemas anteriormente realizados.

## FIGURAS

**Figura 1**

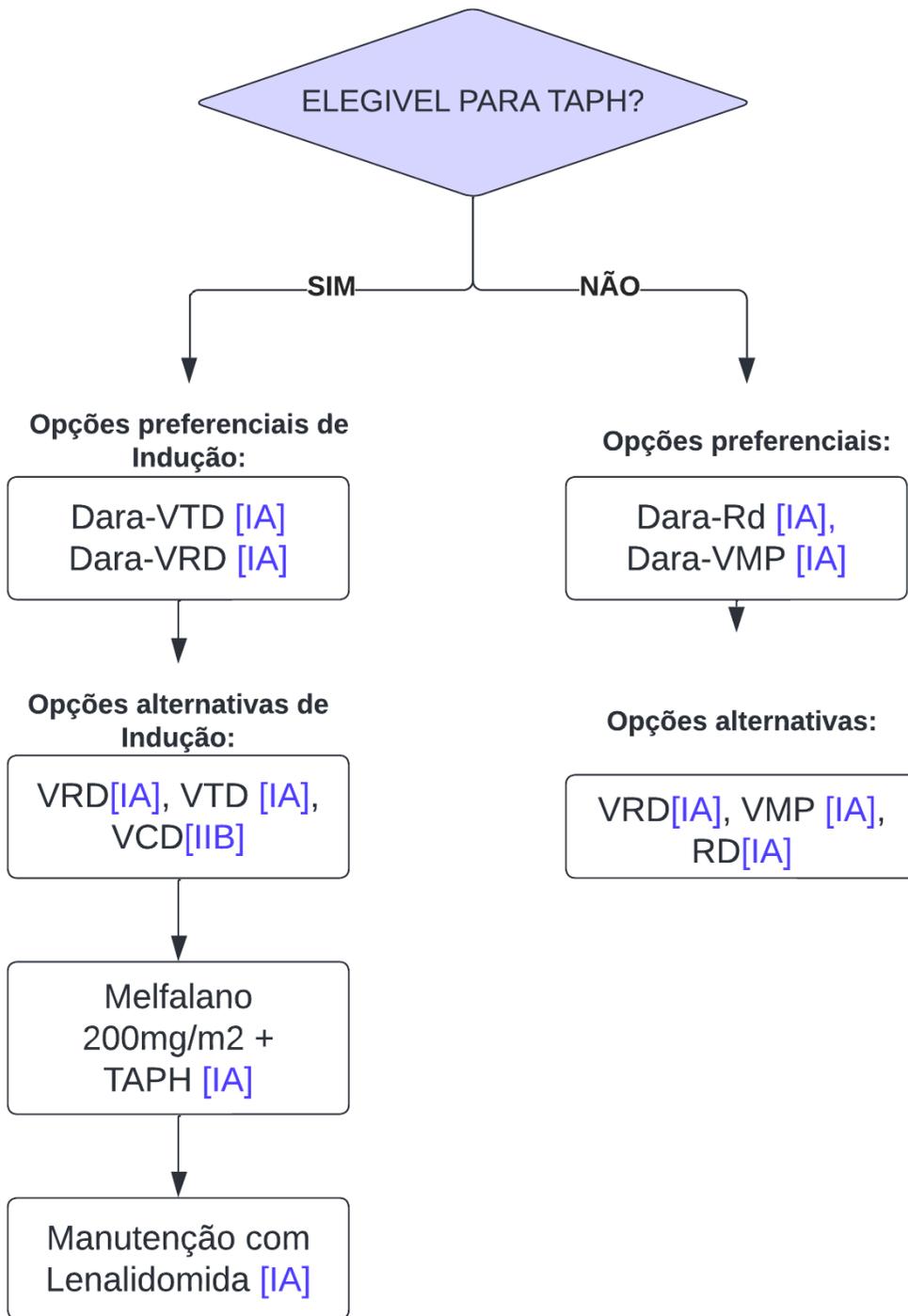


Figura 2



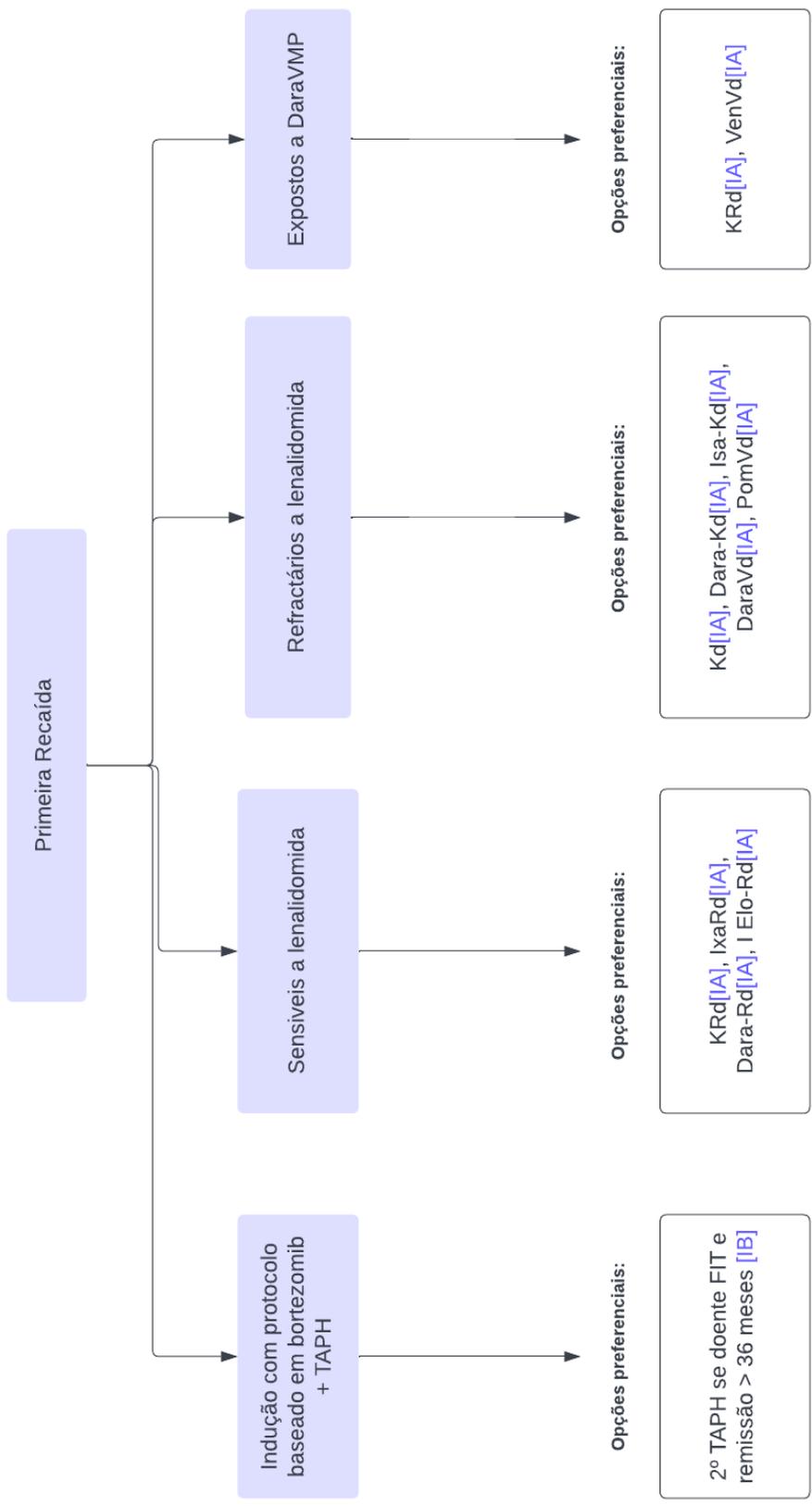
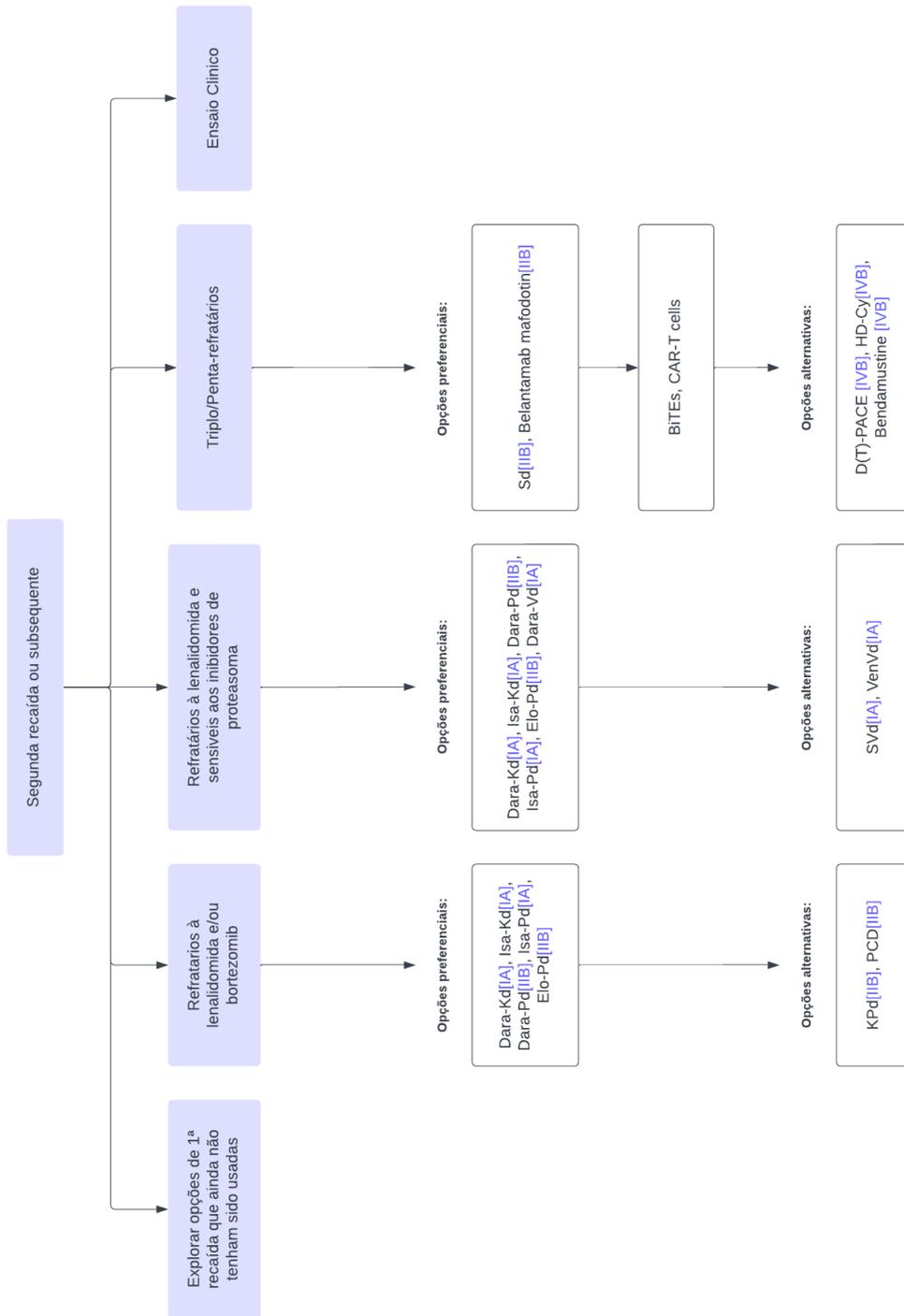


Figura 3



<i>ADL</i>	<i>Activity of Daily Living</i>
BITES	<i>Bi-specific T-cell engagers</i>
BMCA	<i>B-cell maturation antigen</i>
C	Ciclofosfamida
CAR-T	T-cell Chimeric antigen receptor
CCI	<i>Charlson Comorbidity Index</i>
CEL	Cereblon E3 ligase
CRS	<i>Cytokine release syndrome</i>
D	Dexametasona
D(T)-PACE	Dexametasona com ou sem talidomida, cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida, etoposídeo
<i>Dara</i>	Daratumumab
DaraKd	Daratumumab, carfilzomib, dexametasona
<i>Dara-KRD</i>	Daratumumab, carfilzomib, lenalidomida, dexametasona
DaraPd	Daratumumab, pomalidomide e dexametasona
Dara-Rd	Daratumumab, lenalidomida, dexametasona
DaraVd	Daratumumab, bortezomib, dexametasona
Dara-VMP	Daratumumab, bortezomib, melfalan, prednisolone
DRM	Doença Residual Mensurável
<i>D-VRD</i>	Daratumumab, bortezomib, lenalidomida, dexametasona
<i>D-VTD</i>	Daratumumab, bortezomib, talidomida, dexametasona
<i>ECOG PS</i>	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EloPd	Elotuzumab, pomalidomide e dexametasona
EloRd	Elotuzumab, lenalidomide, dexametasona
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
<i>FS</i>	<i>Frailty Score</i>
<i>G-CSF</i>	<i>Granulocyte colony stimulating factor</i>
GPM	Grupo Português do Mieloma Múltiplo
HCT-CI	<i>Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
<i>IADL</i>	<i>Instrumental Activity of Daily Living</i>
IC	Intervalo de Confiança
<i>IMWG</i>	<i>International Myeloma Working Group</i>
IP	Inibidor do Proteossoma
IsaKd	Isatuximab, carfilzomib e dexametasona
<i>IsaKRD</i>	Isatuximab, carfilzomib, lenalidomida, dexametasona
IsaPd	Isatuximab, pomalidomida, dexametasona
Ixa	Ixazomib
IxaRd	Ixazomib, lenalidomida, dexametasona
K	Carfilzomib
<i>KCD</i>	Carfilzomib, ciclofosfamida, dexametasona
Kd	Carfilzomib, dexametasona
KPd	Carfilzomib, pomalidomide, dexametasona
KRD	Carfilzomib, lenalidomide, dexametasona
MBRP	Muito boa resposta parcial
MM	Mieloma Múltiplo
MMrr	Mieloma Múltiplo recaído/refractário
MRC	<i>Medical Research Council</i>

OR	<i>Odds ratio</i>
Pd	Pomalidomida, dexametasona
PVd	Pomalidomida, bortezomib, dexametasona
R	Lenalidomida
RC	Resposta Completa
Rd	Lenalidomida, dexametasona
R-ISS	<i>Revised International Staging System</i>
SG	Sobrevivência global
SGm	Sobrevivência global mediana
SLP	Sobrevivência Livre de Progressão
SLPm	Sobrevivência Livre de Progressão mediana
SVd	Selinexor, bortezomib, dexametasona
T	Talidomida
TAPH	Transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos
V	Bortezomib
VCD	Bortezomib, Ciclofosfamida, Dexametasona
Vd	Bortezomib, dexametasona
VenVd	Venetoclax, bortezomib, dexametasona
VenVd	Venetoclax, bortezomib, dexametasona
VRd	Bortezomib, lenalidomida, dexametasona
VTD	Bortezomib, Talidomida, dexametasona