

Recomendações do Grupo Português do Mieloma Múltiplo para Tratamento do Mieloma Múltiplo

Multiple Myeloma Treatment Guidelines by the Portuguese Group of Multiple Myeloma

Cristina JOÃO^{1,2}, Rui BERGANTIM^{3,4,5}, Joana SANTOS⁶, Celina AFONSO⁷, Paulo BERNARDO⁸, Henrique COELHO⁹, Carlos COSTA¹⁰, Graça ESTEVES¹¹, José Guilherme FREITAS¹², Rita GERIVAZ¹³, Ana JORGE⁷, Ana MACEDO^{14,15}, Ana MONTALVÃO^{16,17}, Manuel NEVES¹, Cláudia L. PEDROSA¹⁸, Susana PEREIRA¹⁹, Adriana ROQUE^{20,21}, Patrícia SEABRA¹⁸, Helena M. SILVA²², Maria P. SILVEIRA^{23,24}, Ana TOMÉ¹³, Fernanda TRIGO³, Ana Bela SARMENTO^{20,25,26}, Paulo LÚCIO¹, Catarina GERALDES^{20,25,26}, em representação do GRUPO PORTUGUÊS DO MIELOMA MÚLTIPLO
Acta Med Port 2023 Jul-Aug;36(7-8):517-526 ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.19037>

RESUMO

O tratamento do mieloma múltiplo 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, 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. As recomendações são fundamentadas 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 do mieloma múltiplo em Portugal.

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo/tratamento farmacológico; Portugal

ABSTRACT

The treatment of multiple myeloma has profoundly 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 the reduction of toxicities and increased survival and quality of life of patients with multiple myeloma. These treatment recommendations from the Portuguese Multiple Myeloma Group offer guidance for first-line treatment and progression/relapse situations. These recommendations are 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.

Keywords: Multiple Myeloma/drug therapy; Portugal

1. Serviço de Hemato-Oncologia. Fundação Champalimaud. Lisboa. Portugal.
2. NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.
3. Serviço de Hematologia. Centro Hospitalar São João. Porto. Portugal.
4. i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
5. Cancer Drug Resistance Group. IPATIMUP – Instituto da Patologia Molecular e Imunologia. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
6. Serviço de Hematologia. Centro Hospitalar Lisboa Central. Lisboa. Portugal.
7. Serviço de Hematologia Clínica. Centro Hospitalar Lisboa Ocidental. Lisboa. Portugal.
8. Serviço de Hematologia Clínica. Hospital da Luz Lisboa. Lisboa. Portugal.
9. Serviço de Hematologia Clínica. Centro Hospitalar Vila Nova Gaia. Gaia. Portugal.
10. Hematologia Clínica. Instituto CUF Oncologia. Lisboa. Portugal.
11. Serviço de Hematologia e Transplante de Medula. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.
12. Serviço de Onco-Hematologia. Instituto Português de Oncologia do Porto. Porto. Portugal.
13. Serviço de Hematologia. Hospital Garcia de Orta. Almada. Portugal.
14. Serviço de Hematologia. Centro Hospitalar Universitário do Algarve. Algarve. Portugal.
15. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade da Beira Interior. Covilhã. Portugal.
16. Unidade de Hematologia-Oncologia. Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo. Beja. Portugal.
17. Hospital de José Joaquim Fernandes. Beja. Portugal.
18. Serviço de Hematologia Clínica. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.
19. Serviço de Hematologia. Hospital Santo António dos Capuchos. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central. Lisboa. Portugal.
20. Serviço de Hematologia Clínica. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.
21. Instituto de Fisiologia. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.
22. Serviço de Hematologia. Centro Hospitalar Tondela-Viseu. Viseu. Portugal.
23. Hematologia Clínica. Clínica de Oncologia e Radioterapia. Centro Clínico SAMS. Lisboa. Portugal.
24. Serviço de Imuno-Hemoterapia. Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca. Amadora. Portugal.
25. Laboratório de Oncobiologia e Hematologia. Clínica Universitária de Hematologia e Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra. Grupo de Investigação em Ambiente, Genética e Oncobiologia. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.
26. Centro Académico Clínico de Coimbra. Coimbra. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Cristina João. cristina.joao@research.fchampalimaud.org

Recebido/Received: 02/09/2022 - **Aceite/Accepted:** 11/04/2023 - **Publicado/Published:** 03/07/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023



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.^{1,2} Vários grupos nacionais e internacionais de interesse em MM 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.³⁻⁶

O Grupo Português do Mieloma Múltiplo (GPMM) apresenta aqui as suas recomendações para o tratamento do MM nas suas diferentes fases da doença. Além da apresentação de propostas para as várias linhas terapêuticas, são efetuadas considerações acerca da justificação de tais escolhas e da importância da adequada sequenciação de tratamento, com vista a atingimento doença residual mensurável (DRM) negativa, o que está associado a uma SG superior.⁷ Para cada opção terapêutica são apresentados o nível e grau de evidência que suporta a recomendação do protocolo sugerido. Estas recomendações são apresentadas em texto completo no Apêndice 1 (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/19037/15153>).

O tratamento do MM adequa-se, em primeira mão, a dois grandes grupos de doentes: aqueles que, pela sua idade (≤ 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.⁸

TRATAMENTO DE PRIMEIRA 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),⁹ ao qual se podem associar ciclofosfamida (VCD), talidomida (VTD) ou lenalidomida (VRD). Recentemente, foram publicados os resultados dos estudos que comparam os tripletos VTD e VRD com a sua associação a daratumumab (Dara).^{10,11}

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 (66,3% vs 56,2%, $p = 0,05$).¹² A vantagem de VTD sobre VCD é corroborada por uma meta-análise.¹³

O ensaio clínico CASSIOPEIA, que comparou daratu-

mumab, bortezomib-talidomida-dexametasona (DaraVTD) a VTD, demonstrou vantagem significativa do braço com DaraVTD, com uma redução do risco de progressão ou morte em 53%.¹¹ De igual modo, o ensaio clínico de fase 2 GRIFFIN, que compara VRD com daratumumab, bortezomib-lenalidomida-dexametasona (DaraVRD), mostrou vantagem para os doentes tratados com DaraVRD.¹⁰

Novas combinações, explorando a substituição de bortezomib pelo inibidor do proteossoma de segunda geração carfilzomib (K) (ensaio clínico FORTE),¹⁴ ou a sua associação a anticorpos monoclonais anti-CD38 – DaraKRD (MASTER)¹⁵ ou IsaKRD (GMMG-CONCEPT),¹⁶ poderão vir a constituir alternativas promissoras como protocolos de indução pré-transplante.

No entanto, se nos restringirmos às combinações aprovadas pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e participadas em Portugal, o tratamento com DaraVTD deve ser, atualmente, considerado preferencial (Evidência IA proveniente de revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados). 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 proveniente de estudos de coorte e ensaios randomizados de menor qualidade) é a menos recomendada (Fig. 1).

O número de ciclos ideal pré-TAPH não é consensual. No entanto, não se recomenda mais de seis ciclos com tripletos (VTD, VRD, VCD) nem mais de quatro ciclos com o quadruplo 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).

São elegíveis para TAPH todos os doentes com MM recentemente diagnosticado com idade menor ou igual a 70 anos, com ECOG PS 0-2 e sem comorbilidades, nomeadamente cardíacas, pulmonares, hepáticas ou renais.^{8,17} A idade cronológica não deve ser usada como único fator de elegibilidade para transplante dada a sua subjetividade.^{18,19} O uso de *scores* procura eliminar esse viés e permite uma abordagem global do doente referenciado para TAPH.²⁰ A avaliação risco-benefício do TAPH deve ser discutida entre as equipas transplantadoras e referenciadoras.

Os doentes sem resposta parcial após indução apresentam SG inferior.²¹⁻²³ Deste modo, recomenda-se que a resposta deva ser aprofundada com outro esquema de segunda linha antes do TAPH.²²⁻²⁴

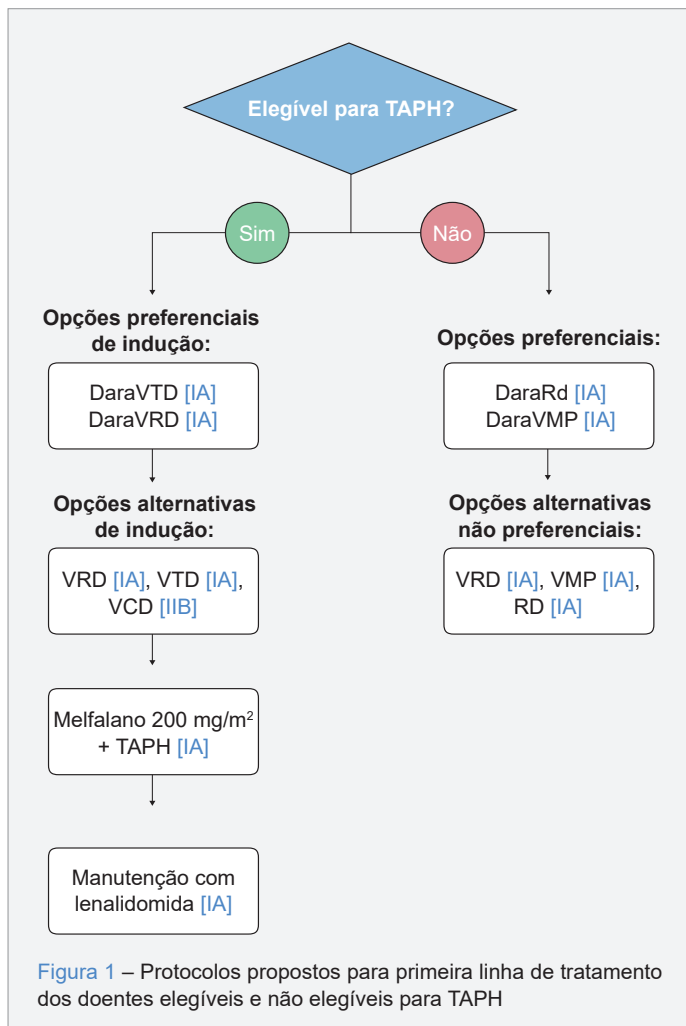


Figura 1 – Protocolos propostos para primeira linha de tratamento dos doentes elegíveis e não elegíveis para TAPH

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 doses elevadas de ciclofosfamida (> 4 g/m²), 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 (1,5 g/m²) e G-CSF.²⁵ Para assegurar um enxerto eficaz e célere após infusão, a quantidade de progenitores hematopoiéticos a serem colhidos para cada infusão deve ser de, no mínimo, 3 x 10⁶ células CD34+/kg.^{8,26,27} Recomenda-se que a mobilização ocorra no máximo após quatro a seis ciclos de indução com esquemas que incluam talidomida e após dois a quatro ciclos de indução com esquemas que incluam lenalidomida. Deve também haver um período de *washout* de imunomoduladores pré-mobilização, respetivamente duas a quatro semanas para talidomida e quatro

a seis semanas para lenalidomida.^{26,27}

O regime de condicionamento assenta em melfalano 200 mg/m² como *standard*. Nos doentes com creatinina > 2 mg/dL ou clearance de creatinina < 30 mL/min/1.73 m², a dose deve ser reduzida para 140 mg/m².²⁸ Doentes com lesão renal e necessidade de diálise não devem ser privados da realização do TAPH, sendo a dose recomendada nestes doentes de 200 mg/m².²⁸ Também não existe indicação formal para redução de dose nos doentes entre os 65 e os 70 anos.^{8,29}

CONSOLIDAÇÃO APÓS TAPH

A terapêutica de consolidação refere-se a dois a três 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 sobrevivência livre de progressão mediana (SLPm) quando comparada com o braço sem consolidação (58,9 vs 45,5 meses; *p* = 0,014).³⁰ De notar que o esquema de indução neste estudo foi de apenas quatro ciclos de VCD (Evidência IIB).

A estratégia da realização de um segundo transplante até ao máximo de seis meses após o primeiro, conhecido como *tandem*, continua a apresentar resultados contraditórios apesar de largamente explorada. O benefício foi observado principalmente em doentes de elevado risco citogenético (*p* = 0,042).³¹

Por outro lado, o estudo StaMINA não mostra vantagem do *tandem* nos doentes com MM à exceção dos doentes com citogenética de alto risco com SLP aos seis anos de 43,6% para o *tandem versus* 26% para o TAPH único (*p* = 0,03).³¹

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 maior a muito boa resposta parcial (MBRP) (Evidência IB resultado de ensaios clínicos controlados e randomizados).³⁰

MANUTENÇÃO APÓS TAPH

O tratamento de manutenção após TAPH aprovado pela EMA e participado em Portugal centra-se no tratamento com lenalidomida (Evidência IA), até progressão/recaída

ou toxicidade inaceitável.³² 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.³³

A 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.^{32,34} 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 dois anos e a SG em mais dois anos e meio *versus* placebo.³⁵

A manutenção com inibição do proteassoma (IP) como bortezomib (V), carfilzomib (K) e ixazomib (Ixa) tem sido estudada em ensaios clínicos de fases 2 e 3.³⁶⁻³⁸ Um ensaio recente de fase III comparou ixazomib (Ixa) oral com placebo após TAPH (Evidência IA) e mostrou vantagem na SLPm para manutenção com ixazomib *versus* placebo, mas sem vantagem de sobrevivência global.³⁹ 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).⁴⁰⁻⁴²

Relativamente aos doentes com MM de alto risco citogenético existe Evidência IIB na vantagem de utilização conjunta de lenalidomida e bortezomib no tratamento de manutenção.⁴³

TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA DOS DOENTES NÃO ELEGÍVEIS PARA TAPH

Nesta população recomenda-se, por ordem preferencial, a realização dos seguintes protocolos terapêuticos

Dara-Rd (daratumumab, lenalidomida, dexametasona), Dara-VMP (daratumumab, bortezomib, melfalano) e VRd (bortezomib, lenalidomida e dexametasona), todos com Evidência IA (Fig. 1). Em Portugal, a utilização de daratumumab foi recentemente comparticipada em primeira linha para doentes não elegíveis para TAPH. A associação Dara-Rd foi aprovada em primeira 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.^{44,45}

TRATAMENTO DA PRIMEIRA RECAÍDA

O tratamento proposto após a primeira 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% a 61% dos doentes recebem uma segunda linha, e 14% a 38% recebem uma terceira linha terapêutica.⁴⁶⁻⁴⁹ É importante considerar o início do 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 segunda linha (Fig. 2).

Assim, recomendamos esquemas de segunda linha a serem considerados após cada um dos esquemas terapêuticos passíveis de terem sido realizados em primeira linha, quer previamente a 2022 quer após aprovação de primeira

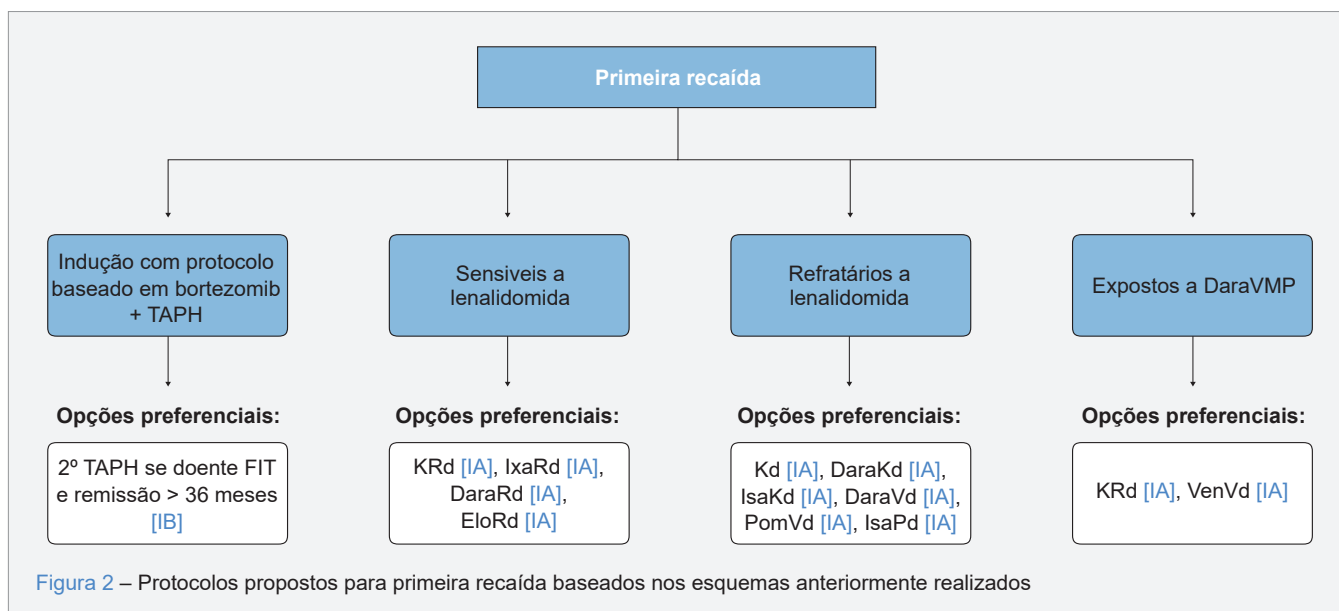


Figura 2 – Protocolos propostos para primeira recaída baseados nos esquemas anteriormente realizados

linha com daratumumab. Dada a heterogeneidade clonal e processos de resistência que se estabelecem durante os tratamentos, a otimização da segunda linha deve basear-se na escolha de grupos terapêuticos diferentes dos utilizados na linha anterior 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, Revised International Staging Score (R-ISS) III ou doentes com tempo de SLP após primeira 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 primeira 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.⁵⁰⁻⁵³

Doentes previamente tratados com triplete incluindo bortezomib e quimioterapia de alta-dose seguida de TAPH, sem comorbilidades significativas e com remissão duradoura (≥ 36 meses), poderão ser candidatos a re-indução com esquemas com bortezomib seguido de um segundo TAPH. (Evidência IB).⁵⁰⁻⁵²

Nos doentes em que um segundo TAPH não seja opção e não haja refratariedade à lenalidomida, é consensual que o tratamento de segunda linha se baseie num triplete que inclua Rd, estando aprovados em Portugal os regimes KRd, IxaRd, DaraRd e elotuzumabRd (EloRd). Não existem comparações diretas entre estes regimes, mas todos demonstraram superioridade de SLPm em relação a Rd (Evidência IA).⁵³⁻⁵⁶

Nos doentes em que a primeira 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 terceira geração (pomalidomida). As combinações aprovadas em Portugal em primeira recaída de doença com eficácia demonstrada em doentes previamente expostos/refratários a lenalidomida são as seguintes: carfilzomib, dexametasona (Kd), daratumumab, carfilzomib, dexametasona (DaraKd), isatuximab, carfilzomib e dexametasona (IsaKd), daratumumab, bortezomib, dexametasona (DaraVd) e pomalidomida, bortezomib, dexametasona (PVd) (Evidência IA).⁵⁷

TRATAMENTO DA SEGUNDA RECAÍDA E POSTERIORES

Considerando as recentes mudanças na primeira linha

e primeira 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. Doentes refratários a dois inibidores de proteassomas, dois imunomoduladores e anticorpos monoclonais anti-CD38 apresentam mau prognóstico com sobrevivência global mediana com sobrevivência global mediana (SGm) de 5,6 meses.⁵⁷ A inclusão de um doente com MMrr em ensaio clínico deve ser sempre promovida.

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 (Fig. 3) ainda não comparticipada em Portugal.

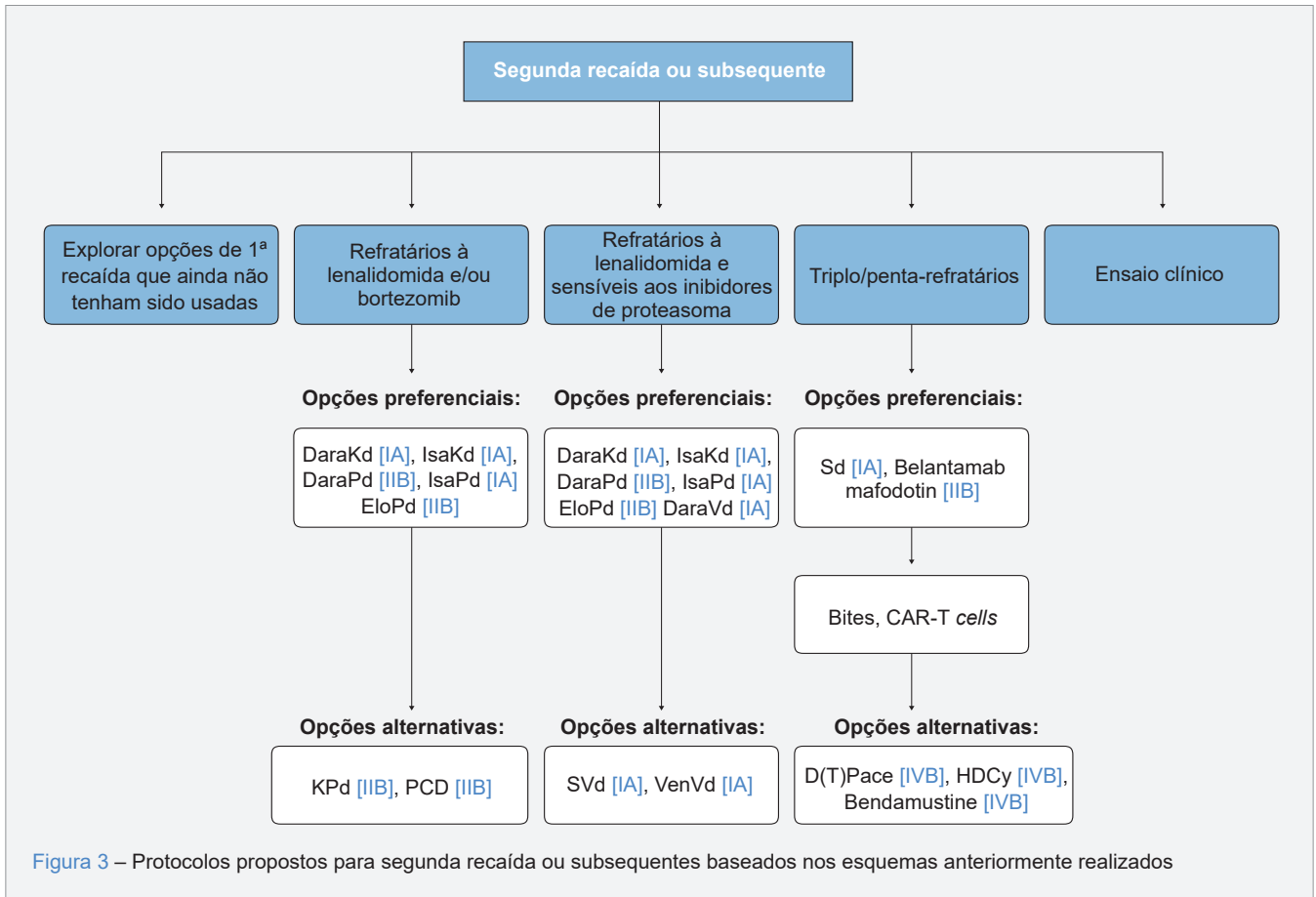
As outras opções baseadas em anticorpos monoclonais anti-CD38 a serem consideradas nestes doentes assentam na pomalidomida como backbone. O estudo APOLLO mostra benefício para DaraPd sobre Pd com SLPm de 12,4 meses *versus* 6,0 meses [HR 0,63 (IC 95% 0,47 - 0,85), log-rank $p < 0,0018$ (Evidência IIB)].⁵⁸ Do mesmo modo, o estudo de fase 3 ICARIA mostra vantagem para isatuximab-pomalidomida-dexametasona (IsaPd) *versus* Pd também em doentes previamente tratados com duas ou mais linhas de terapêutica, incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma (Evidência IA).^{59,60}

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).

A quimioterapia convencional pode ser uma opção para doentes com mieloma múltiplo recaído e refratário (MMrr), principalmente como terapia de resgate e ponte para outras abordagens terapêuticas (Evidência IV).⁶¹ 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.^{62,63}

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 multirefratária, 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 anticancerígenos, peptídeos conjugados com fármacos, como o melflufeno (*melfalan flufenamide*) e os moduladores da cereblon E3 ligase (CELMoDs).

MODULADORES DA LIGASE E3 DO CEREBLON (CELMoDs)

Os moduladores da cereblon E3 ligase representam a evolução dos agentes imunomoduladores, com maior afinidade para a cereblon e, por isso, têm o potencial de exercer um maior efeito imunestimulante e anti-tumoral. A iberdomida é um novo CELMoD, com estudos de fase 3 a decorrer internacionalmente e com resultados em fase 2 muito promissores.⁶⁵ A mezigdomida foi avaliada num ensaio de fase 1 em associação com dexametasona em 76 doentes triplo-refratários, demonstrando uma taxa de resposta de 48%.⁶⁴⁻⁶⁶

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. O idecabtagene vicleucel (Ide-cel) já tem aprovação pela EMA e pela Food and Drug Administration (FDA), e o ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel) já tem aprovação pela EMA.^{67,68} 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) de graus três a cinco inferior a 10% e taxas de toxicidade neurológica de graus três a cinco 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, em que um anti-BCMA/anti-CD3 (teclistamab) está já aprovado pela EMA.⁷⁰

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.⁷¹

Além do belantamab mafodotin, foram recentemente apresentados dados promissores com modakafusp alfa, uma imunocitoquina que conjuga um anticorpo monoclonal anti-CD38 com duas moléculas de IFNa2b.⁷²

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 à robustez funcional e a comorbilidades presentes, 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 do mieloma múltiplo em Portugal.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

CJ, RB, CG: Conceção, desenho, escrita e revisão do artigo.

JS, CA, PB, HC, CC, GE, JGF, RG, AJ, AMa, AMo, MN, CLP, SP, AP, PS, HS, MPS, AT, FT, ABS, PL: Escrita e revisão do artigo.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

CONFLITOS DE INTERESSE

CJ recebeu honorários de consultadoria de BMS, Janssen, Amgen e Takeda; recebeu pagamentos ou honorários para palestras, apresentações, escrita de manuscritos ou eventos educacionais de BMS, Janssen, Amgen, GSK, Pfizer e Takeda; recebeu apoio de Janssen, Takeda e BMS para comparecer em reuniões/viagens; participou em conselhos de monitorização de segurança de dados ou conse-

lhos consultivos para as entidades BMS, Janssen, Amgen, Pfizer e Takeda.

RB recebeu honorários de consultadoria de Janssen, BMS e Amgen; recebeu pagamentos por prova pericial de Takeda; recebeu pagamentos ou honorários para palestras, apresentações, escrita de manuscritos ou eventos educacionais de Takeda, Janssen e Amgen; participou em conselhos de monitorização de segurança de dados ou conselhos consultivos para as entidades Janssen, BMS e Amgen.

JS recebeu honorários de consultadoria de Johnson & Johnson; recebeu pagamentos ou honorários para palestras, apresentações, escrita de manuscritos ou eventos educacionais de Novartis; recebeu apoio de Amgen e Novartis para comparecer em reuniões/viagens; participou em conselhos de monitorização de segurança de dados ou conselhos consultivos para a entidade Abbvie.

CA participou em conselhos de monitorização de segurança de dados ou conselhos consultivos para as entidades Janssen, Gilead e Takeda.

PB recebeu honorários de consultadoria de Janssen Cilag e Roche; recebeu apoio de Janssen Cilag e Takeda para comparecer em reuniões/viagens; participou em conselhos de monitorização de segurança de dados ou conselhos consultivos para as entidades Janssen e Roche.

HC recebeu apoio de Janssen para o pagamento da inscrição e hotel para a reunião anual da Sociedade Portuguesa de Hematologia.

GE recebeu pagamentos ou honorários para palestras, apresentações, escrita de manuscritos ou eventos educacionais de Takeda, Janssen e Amgen; recebeu apoio de Janssen para comparecer em reuniões/viagens; participou em conselhos de monitorização de segurança de dados ou conselhos consultivos para as entidades Janssen, Sanofi e GSK.

JGF recebeu apoio de Takeda para comparecer na *International Myeloma Society Annual Meeting 2022*.

AJ recebeu pagamentos ou honorários para palestras, apresentações, escrita de manuscritos ou eventos educacionais de Janssen, Amgen, Roche e Celgene; recebeu apoio de Celgene e Roche para comparecer em reuniões/viagens.

AMa recebeu apoio de Janssen para comparecer no congresso anual da European Hematology Association (EHA) 2021.

MN recebeu honorários de consultadoria de Janssen Cilag, Celgene, Amgen, Takeda e GSK; recebeu pagamentos ou honorários para palestras, apresentações, escrita de manuscritos ou eventos educacionais de Janssen Cilag; recebeu apoio de Janssen Cilag, Takeda, Amgen e Celgene para comparecer em reuniões/viagens.

SP recebeu pagamentos ou honorários para palestras,

apresentações, escrita de manuscritos ou eventos educacionais de Takeda; recebeu apoio de Takeda, Amgen Janssen e Sanofi para comparecer em reuniões/viagens; participou em conselhos de monitorização de segurança de dados ou conselhos consultivos para a entidade Janssen.

AR recebeu honorários de consultadoria de Prothena, Takeda, Roche; recebeu pagamentos ou honorários para palestras, apresentações, escrita de manuscritos ou eventos educacionais de Janssen, Roche, Takeda, Sanofi e Abbvie; recebeu apoio de Janssen, Pfizer e Amgen para comparecer em reuniões/viagens.

HMS recebeu pagamentos ou honorários para palestras, apresentações, escrita de manuscritos ou eventos educacionais de Amgen; recebeu pagamentos por prova pericial de Takeda; recebeu apoio de Abbvie, Amgen, Janssen e Gilead para comparecer em reuniões/viagens; participou em conselhos de monitorização de segurança de dados ou conselhos consultivos para as entidades Pfizer, Amgen e Janssen.

MPS recebeu apoio de Janssen, Amgen e Takeda para comparecer em reuniões/viagens.

PL recebeu honorários de consultadoria de Janssen,

Takeda, Amgen, Novartis e BMS; recebeu pagamentos ou honorários para palestras, apresentações, escrita de manuscritos ou eventos educacionais de Amgen e Janssen; participou em conselhos de monitorização de segurança de dados ou conselhos consultivos para as entidades Amgen, Abbvie e Janssen.

CG recebeu pagamentos ou honorários para palestras, apresentações, escrita de manuscritos ou eventos educacionais de Takeda, Celgene, BMS, Janssen, Amgen, Sanofi e Gilead; recebeu apoio de Takeda, Celgene, BMS, Janssen e Amgen para comparecer em reuniões/viagens; participou em conselhos consultivos para as entidades Takeda, Celgene, BMS, Janssen, Amgen, Sanofi, Gilead e Pfizer.

Os restantes autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

REFERÊNCIAS

- 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;28:1122-8.
- 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*. 2022;36:801-8.
- Callander NS, Baljevic M, Adekola K, Anderson LD, Campagnaro E, Castillo JJ, et al. NCCN Guidelines® Insights: multiple myeloma, version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20:8-19.
- 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*. 2021;193:245-68.
- 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*. 2021;22:e105-18.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Hemasphere*. 2021;5:e528.
- 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;4:5988-99.
- Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood*. 2014;124:882-90.
- 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. *J Clin Oncol*. 2013;31:3279-87.
- 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;136:936-45.
- 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. *Lancet*. 2019;394:29-38.
- Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chateleix 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;127:2569-74.
- 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*. 2014;166:702-10.
- 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. *J Clin Oncol*. 2019;37:8002.
- 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*. 2019;134:S860.
- Leypoldt 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*. 2022;36:885-8.
- 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. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54:353-67.
- 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;98:369-79.
- 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;17:165-72.

20. 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:402-8.e1.
21. 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;58:308-15.
22. 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.* 2015;21:335-41.
23. 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;97:616-21.
24. 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;128:244.
25. 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;50:1513-8.
26. Mohty M, Hübel K, Kröger N, Aljurj 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. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:865-72.
27. 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. *Bio Blood Marrow Transplant.* 2014;20:295-308.
28. 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. *Bio Blood Marrow Transplant.* 2014;20:908-19.
29. 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;51:1449-55.
30. 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;7:e456-68.
31. 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.* 2019;37:589-97.
32. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New Eng J Med.* 2012;366:1770-81.
33. 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.* 2021;22:1378-90.
34. 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 Eng J Med.* 2012;366:1782-91.
35. 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.* 2017;35:3279-89.
36. 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.* 2018;32:383-90.
37. Gregersen H, Pecelinas 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.* 2022;108:34-44.
38. 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. *Lancet.* 2019;393:253-64.
39. 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;138:S1656.
40. 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.* 2020;10:33.
41. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, 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. *J Clin Oncol.* 2012;30:2946-55.
42. 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.* 2017;31:1922-7.
43. Holstein SA, Suman VJ, Hillelsgass J, McCarthy PL. Future directions in maintenance therapy in multiple myeloma. *J Clin Med.* 2021;10:2261.
44. 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.* 2021;22:1582-96.
45. 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. *Lancet.* 2020;395:132-41.
46. 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.* 2019;28:e13026.
47. 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. *Leuk Lymphoma.* 2017;59:941-9.
48. Bergantim R, João C, Galdes C, Neves M, Trigo F, Neves M, et al. Multiple myeloma in Portugal: incidence, prevalence, mortality and treatment pattern. *European Hematology Association; 2020.* [consultado 2022 ago 21]. Disponível em: 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.
49. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-Mcquire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol.* 2016;175:252-64.
50. Michaelis LC, Saad A, Zhong X, Le-Rademacher J, Freytes CO, Marks DI, et al. Salvage second hematopoietic cell transplantation in myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:760-6.
51. Lemieux C, Muffy LS, Ibarri DJ, Craig JK, Johnston LJ, Lowsky R, et al. Outcomes after delayed and second autologous stem cell transplant in patients with relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2664-71.
52. 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;35:1214-7.
53. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New Eng J Medicine.* 2015;372:142-52.
54. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *New Eng J Med.* 2016;374:1621-34.
55. 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;34:1875-84.
56. 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;178:896-905.
 57. 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*. 2022;36:877-80.
 58. 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*. 2021;22:801-12.
 59. 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*. 2022;23:416-27.
 60. 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*. 2019;394:2096-107.
 61. 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*. 2018;93:179-86.
 62. 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*. 2020;99:1041-8.
 63. 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. *Am J Hematol*. 2011;86:699-701.
 64. 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;21:S150.
 65. Charli Nski G, Vesole DH, Jurczyszyn A, Ailawadhi S. Rapid progress in the use of immunomodulatory drugs and cereblon E3 ligase modulators in the treatment of multiple myeloma. *Cancers*. 2021;13:4666.
 66. 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). *J Clin Oncol*. 2020;38:S8500.
 67. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384:705-16.
 68. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021;398:314-24.
 69. Cho SF, Yeh TJ, Anderson KC, Tai YT. Bispecific antibodies in multiple myeloma treatment: a journey in progress. *Front Oncol*. 2022;12:1032775.
 70. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NW, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387:495-505.
 71. 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;20:1941-55.
 72. 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;138:S898.