

SMJERNICE ZA LIJEČENJE BOLESNIKA S MULTIPLIM MIJELOMOM I SRODNIM BOLESTIMA PLAZMA STANICA

**Sandra Bašić-Kinda, Josip Batinić, Toni Valković, Dražen Pulanić, Delfa Radić-Krišto,
Jasminka Sinčić-Petričević, Mario Piršić, Goran Rinčić, Davor Galušić**

I. Preporuke za liječenje novodijagnosticiranih bolesnika koji su kandidati za liječenje transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica (< 70-75) godina, bez značajnih komorbiditeta)

Opći principi liječenja: provesti liječenje uvodnom terapijom i u slučaju zadovoljavajućeg odgovora prikupiti autologne krvotvorne matične stanice. Nakon prikupljanja, a do transplantacije preporuča se nastaviti liječenje uvodnom terapijom u cilju očuvanja odgovora na liječenje. Provesti jednu ili tzv. tandem transplantaciju. Nakon transplantacije provesti konsolidacijsku terapiju koja se sastoji od 2 ciklusa ~~77~~ kao u uvodnoj terapiji te potom nastaviti liječenje terapijom održavanja.

1. Uvodna terapija za novodijagnosticirane bolesnike koji su kandidati za liječenje transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica:

- a) Daratumumab, lenalidomid, bortezomib, deksametazon (Dara-VRD) (IA) *
- b) Daratumumab, talidomid, bortezomib, deksametazon (Dara-VTD) (IA) *
- c) Bortezomib, lenalidomid, deksametazon (VRD) (IIB)

U slučaju da prvi izbor nije opcija:

- a) bortezomib, talidomid, deksametazon (VTD) (IA) b) bortezomib, ciklofosamid, deksametazon (VCD) (IIB)

Ukoliko se postigne zadovoljavajući odgovor (barem parcijalna remisija ili bolje od toga) planirati prikupljanje autolognih krvotvornih matičnih stanica nakon 3, najviše 4 ciklusa. U slučaju da se koriste alternativni protokoli (VTD, VCD) prikupljanje se može učiniti nakon 4 – 6 ciklusa.

*kada navedeni lijekovi i kombinacije lijekova budu odobrene od strane HZZOa.

2. Transplantacija autolognih krvotvornih matičnih stanica uz visoke doze melfalana (melfalan 200mg/m²; u slučaju bubrežnog oštećenja 140mg/m²) (IA):

- a) jedna transplantacija: za sve koji su kandidati za ovu vrstu liječenja (IA)
- b) tandem transplantacija:
 - a. kod bolesnika koji kod dijagnoze imaju bolest visokog rizika (povišen LDH; citogenetske promjene visokog rizika: del17 (> 20%) i/ili tp53 mut, t(4;14), t(14;16), ili

t(14,20) plus ili 1q+ ili del 1p32, monoalelska del (1p32) + 1q ili bialelska del (1p32) ; ekstramedularna bolest)

- b. kod bolesnika koji nakon prve transplantacije nisu postigli kompletnu remisiju bolesti
- c. kod bolesnika u kojih je bilo potrebno više od jedne linije terapije za postizanje odgovora (berem parcijalne remisije)

3. Terapija konsolidacije: nakon transplantacije: preporuča se provesti 2 ciklusa iste terapije koja je korištena kao uvodna terapija (Dara-VRD, Dara-VTD, VTD; VCD).

4. Terapija održavanja

4.1. Za bolesnike koji su primili uvodnu terapiju daratumumab-VRD nastaviti održavanje kombinacijom daratumumaba i lenalidomidom kroz minimalno 24 mjeseca, a potom ovisno o stanju bolesti (postizanje kompletne remisije uz negativnu minimalnu rezidulanu bolest) daratumumab se može prekinuti, a lenalidomid nastaviti do progresije ili neprihvatljive toksičnosti. Daratumumab se može započeti ponovno ukoliko se izgubi MRD negativnost

4.2. Za bolesnike koji su kao uvodnu terapiju primali kombinaciju s lenalidomidom (VRD) bez daratumumaba preporuča se terapija održavanja:

- a) 60lenalidomid u dozi od 10 -15 mg kontinuirano do progresije bolesti i/ili pojave nepodnošljive toksičnosti. (IA)

4.3 Za bolesnike koji su primali uvodnu terapiju bez lenalidomida (VTD, VCD) preporuča se terapija održavanja:

- a) bortezomibom u standardnoj dozi $1,3\text{mg}/\text{m}^2$ (ili reduciranoj ukoliko je to potrebno) svaka 2 – 3 tjedna kroz 2 godine ili i duže po procjeni ordinarijusa. (IIB)

ILI

- b) jednim ciklusom uvodne terapije (VCD; VTD) svaka 2 – 3 mjeseca kroz 2 godine ili i duže po procjeni ordinarijusa. (IIB)

1.1. Za bolesnike visokog rizika koji su u uvodnoj terapiji liječeni bortezomibom i lenalidomidom terapiji održavanja se uz lenalidomid preporuča pridodati i bortezomib.

II. Preporuke za liječenje novodijagnosticiranih bolesnika koji nisu kandidati za liječenje transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica (> 70-75) godina i/ili prisustvo značajnog komorbiditeta)

Opći principi liječenja ove skupine bolesnika je provesti uvodnu terapiju, te potom nastaviti terapiju održavanja ovisno o uvodnom protokolu.

1. Uvodna terapija za bolesnike koji nisu kandidati za liječenje transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica:

- a) Daratumumab, lenalidomid, deksametazon (DRd) (IA)
- b) Daratumumab, lenalidomid, bortezomib, deksametazon (IA)
- c) Daratumumab, bortezomib, melfalan, deksametazon (IA)

Ukoliko bolesnik nije kandidat za liječenje daratumumabom razmotriti slijedeće opcije

- d) bortezomib, lenalidomid, deksametazon (VRd ili VRd lite- lenalidomid kroz 14 dana) kroz 8 – 12 ciklusa (IA)
- e) lenalidomid i deksametazon (Rd) – provesti liječenje kroz najmanje 12 mjeseci, a u slučaju dobrog podnošenja i/ili izostanka nuspojava razmotriti i duže (do 24 mjeseca)(IA)
- f) bortezomib, melfalan, deksametazon (VMP) kroz 8 – 12 ciklusa (IA)
- g) bortezomib, ciklofosamid, deksametazon (VCd) kroz 8-12 ciklusa (IA)

2. Terapija održavanja

2.1. Za bolesnike liječene D-VRd održavanje se nastavlja daratumumabom i lenalidomidom, a za one liječene Dara-Rd terapija se nastavlja do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

2.2. Za bolesnike liječene Dara-VMP nastaviti održavanje daratumumabom do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

2.3. Za bolesnike koji su kao uvodnu terapiju primali kombinaciju s lenalidomidom (VRd/VRd lite ili Rd) preporuča se terapija održavanja:

- a) lenalidomid u dozi od 10 mg kontinuirano do progresije bolesti i/ili pojave nepodnošljive toksičnosti. (IA)

2.4. Za bolesnike koji su primali uvodnu terapiju bez lenalidomida (VMP, VCd) preporuča se terapija održavanja:

- a) bortezomibom u standardnoj dozi $1,3\text{mg}/\text{m}^2$ (ili reduciranoj ukoliko je to potrebno) svaka 2 – 3 tjedna kroz 2 godine ili duže po procjeni ordinarijusa. (IIB)

ILI

- b) jednim ciklusom uvodne terapije (VMP,VCd) svaka 2 – 3 mjeseca kroz 2 godine ili i duže po procjeni ordinarijusa.(IIB)

III. Liječenje bolesnika u relapsu/progresiji bolesti (neovisno o tome jesu li liječeni transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica)

Odluka o terapiji donosi se ovisno o tome kojim je bolesnik protokolom bio do sada liječen, na koje lijekove je refraktoran i koju terapiju bolesnik može podnijeti. Potrebno je također u obzir uzeti toksičnost prethodne terapije te ostale karakteristike i preferencije bolesnika te odlike same bolesti. Liječenje se osim u slučaju liječenja CAR-T staničnom terapijom, sprovodi do progresije bolesti.

1. bolesnici koji nisu refraktorni na lenalidomid

1.1. preporuča se terapija bazirana na lenalidomidu:

- a) daratumumab, lenalidomid, deksametazon (DRd) (IA)
- b) karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (KRd) (IA)
- c) iksazomib, lenalidomid, deksametazon (IRd) (IA)

2. bolesnici koji su refraktorni na lenalidomid

2.1. preporuča se CAR-T stanična terapija

- a) Ciltacabtagene autoleucel (IA)*

2.2. za one bolesnike koji nisu kandidati za CAR-T staničnu terapiju ukoliko nisu refraktorni na anti CD38 protutijelo (daratumumab, isatuksimab) preporuča se terapija bazirana na anti CD38 protutijelima

- a) daratumumab, karfilzomib, deksametazon (DKd) (IA)*
- b) isatauksimab, karfilzomib, deksametazon (IsaKd) (IA)*
- c) daratumumab, pomalidomid, deksametazon (DPd) (IA)*
- d) isatuksiab, pomalidomid, deksametazon (Isa-Pd) (IA)*

2.3. za one bolesnike koji nisu kandidati za CAR-T staničnu terapiju ukoliko su refraktorni i na anti CD38 protutijelo (daratumumab, isatuksimab) preporuča se;

2.3.1. terapija bazirana na kombinaciji imunomodulara i inhibitora proteasoma

- a) pomalidomid, karfilzomib, deksametazon (KPd)*
- b) pomalidomid, bortezomib, deksametazon (PVd)
- c) pomalidomid, iksazomib, deksametazon (IPd)*

2.3.2. terapija bazirana na kombinaciji inhibitora proteasoma i citostatika

- a) karfilzomib, ciklofosfamid, deksametazon (KCd)
- b) karfilzomib, deksametazon (Kd)
- c) iksazomib, ciklofosfamid, deksametazon (ICd)
- d) bortezomib, ciklofosfamid, deksametazon (VCd)
- e) bortezomib, melfalan, prednison (VMP)

2.3.3 terapija bazirana na kombinaciji pomalidomida i citostatika

- a) pomalidomid, ciklofosfamid, deksametazon (PCd)

Alternativne opcije

2.4. terapija bazirana na pomalidomidu

- a) pomalidomid, bortezomib, deksametazon (PVd) (IA)
- b) pomalidomid, ciklofosamid, deksametazon (PCd)

2.5. terapija bazirana na karfilzomibu

- a) karfilzomib, pomalidomid, deksametazon (KPd)
- b) karfilzomib, deksametazon (Kd)
- c) karfilzomib, ciklofosamid, deksametazon (KCd)

2.6. terapija bazirana na iksazomibu

- a) Iksazomib, pomalidomid, deksametazon (Ixa-Pd)
- b) Iksazomib, ciklofosamid, deksametazon (Ixa-Cd)

2.7. terapija bazirana na bortezomibu

- a) bortezomib, daratumumab, deksametazon (DVd) (IA)
- b) daratumumab, bortezomib, melfalan, prednison (Dara-VMP)

3. **Bolesnici koji su refraktorni i na lenalidomid i na daratumumab koji nisu kandidati za liječene CAR-T staničnom terapijom**

3.1. terapija bazirana na kombinaciji imunomodulara i inhibitora proteasoma

- a) pomalidomid, karfilzomib, deksametazon (KPd)*
- b) pomalidomid, bortezomib, deksametazon (PVd)
- c) pomalidomid, iksazomib, deksametazon (IPd)*

3.2. terapija bazirana na kombinaciji inhibitora proteasoma i citostatika

- a) karfilzomib, ciklofosamid, deksametazon (KCd)
- b) karfilzomib, deksametazon (Kd)
- c) iksazomib, ciklofosamid, deksametazon (ICd)
- d) bortezomib, ciklofosamid, deksametazon (VCd)
- e) bortezomib, melfalan, prednison (VMP)

3.3. terapija bazirana na kombinaciji pomalidomida i citostatika

- a) pomalidomid, ciklofosamid, deksametazon (PCd)

4. **Bolesnici koji su refraktorni na daratumumab, a osjetljivi na lenalidomid**

4.1. terapija bazirana na kombinaciji inhibitora proteasoma i lenalidomida

- a) karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (KRd)
- b) bortezomib, lenalidomid, deksametazon (VRd)
- c) iksazomib, lenalidomid, deksametazon (IRd)

U bolesnika koji su liječeni transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica, a u kojih je provedena samo jedna transplantacija i od nje prošlo >36 mjeseci, razmotriti liječenje drugom transplantacijom (ukoliko je bolesnik postigao barem parcijalnu remisiju te je sposoban podnijeti takvu vrstu liječenja).

*kada navedeni lijekovi i kombinacije lijekova budu odobrene od strane HZZOa.

IV. Liječenje bolesnika refraktornih na sve tri klase lijekova (inhibitore proteasoma, Oimunomodulatore i antiCD38 monoklonska protutijela)

Ovi bolesnici su kandidati za liječenje CAR-T staničnom terapijom ili bispecifičnim protutijelima (elranatamab, teclistamab, talquetamab, linvoselatmab-) kao i terapijom baziranom na selinexoru, belanatamab mafodotiu ili venetikalaksu ukoliko imaju translokaciju (11,14)

1.1. CAR-T stanična terapija

a) Ciltacabtagene autoleucel (IA)*

1.2. bispecifična protutijela

- a) elranatamab (bispecifično protutijelo usmjereno na BCMA)*
- b) teklistamab (bispecifično protutijelo usmjereno na BCMA)*
- c) linvoseltamab (bispecifično protutijelo usmjereno na BCMA)*
- d) talquetamab (bispecifično protutijelo usmjereno na GPRC5D)*

*kada navedeni lijekovi i kombinacije lijekova budu odobrene od strane HZZOa.

POSEBNA NAPOMENA

Važno je napomenuti da su bispecifična protutijela koja su usmjerena na različite antigene učinkovita ukoliko se primjenjuju jedna nakon drugih (npr. primjena talquetamaba nakon anti-BCMA usmjerenih bispecifičnih protutijela pokazala se učinkovitom, kao i obrnuto).

*kada navedeni lijekovi i kombinacije lijekova budu odobrene od strane HZZOa.

POSEBNA NAPOMENA

Važno je napomenuti da su bispecifična protutijela učinkovita nakon CAR-T stanične terapije i obrnuto, čak i ako su usmjerena na iste antigene (npr. BCMA).

1.3. konjugirano protutijelo sa citostatikom

a) belantamab mafodotin kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima*

1.4. ciljani lijekovi

a) Selinexor s bortezomibom i /ili deksametazonom *

b) venetoklaks s bortezomibom i /ili deksametazonom u bolesnika s translokacijom (11,14)*

*kada navedeni lijekovi i kombinacije lijekova budu odobrene od strane HZZOa.

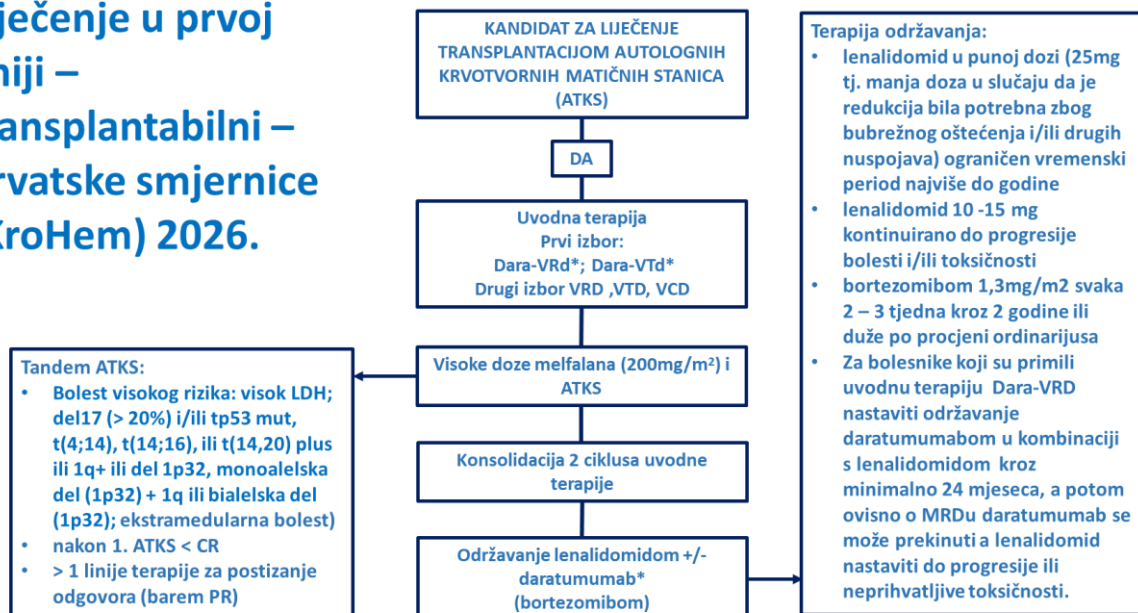
ALTERNATIVNE OPCIJE

Ukoliko ovi bolesnici nisu liječeni nekim od uobičajenih lijekova kao što su karfilzomib, iksazomib, pomalidomid, ciklofosamid ili melfalan, mogu biti liječeni nekom od kombinacija ovih lijekova.

Treba napomenuti da za sve ove bolesnike ostaje i opcija liječenja kemoterapijom (npr. PACE, VAD, MP i sl)

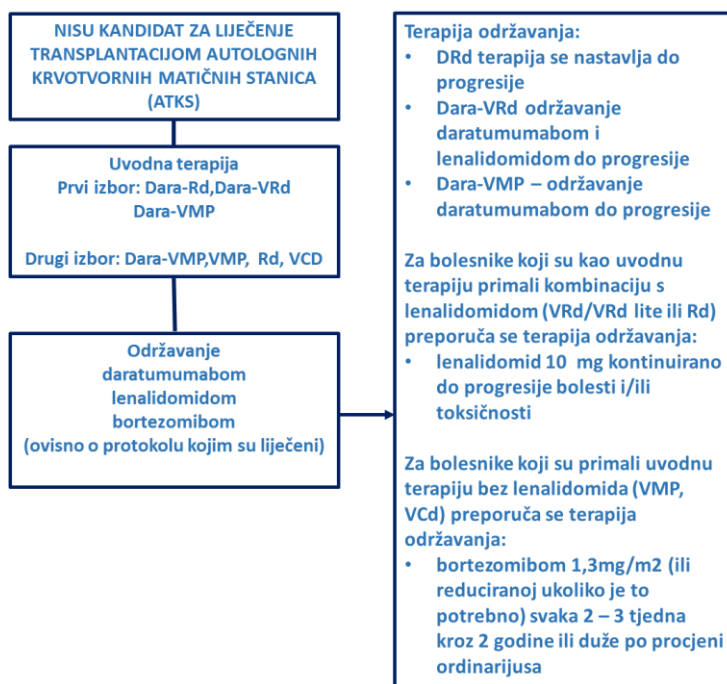
Slike

Liječenje u prvoj liniji – transplantabilni – hrvatske smjernice (KroHem) 2026.

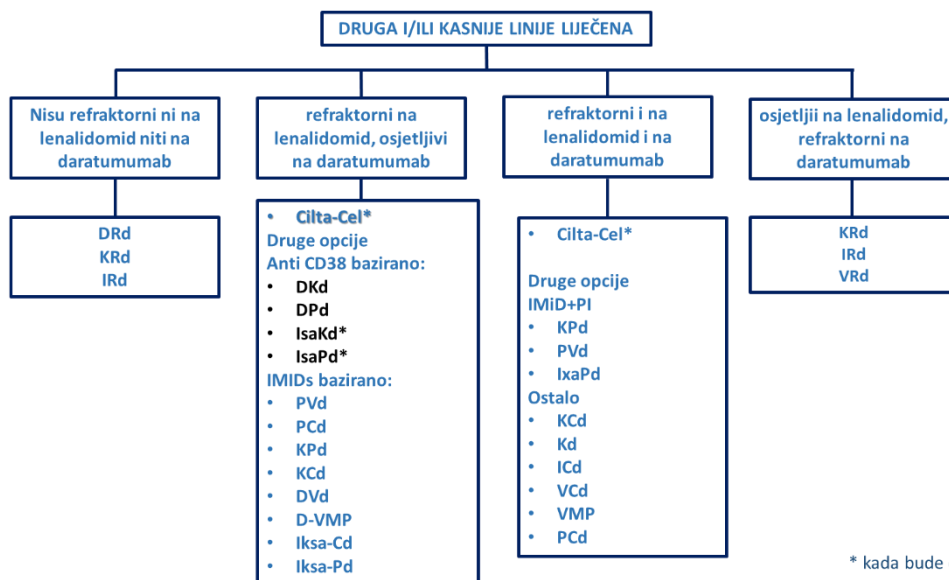


* kada bude dostupno

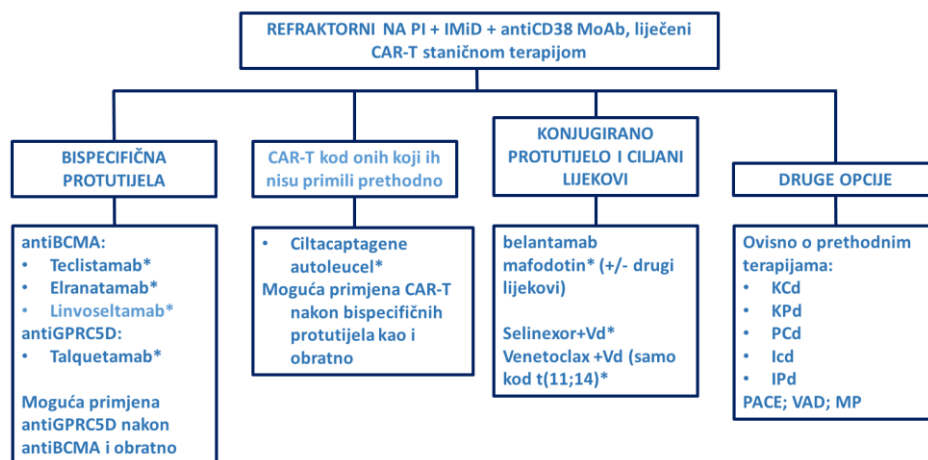
Liječenje u prvoj liniji – netransplantabilni – hrvatske smjernice (KroHem) 2026.



Liječenje relapsa/progresije bolesti – hrvatske smjernice (KroHem) 2026.



Liječenje bolesnika refraktornih na 3 klase lijekova (inhibitor proteasoma, imunomodulator i monoklonsko antiCD38 protutijelo – hrvatske smjernice (KroHem) 2026.



* kada bude dostupno

Literatura:

1. Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma - an IMWG Research Project. *Blood Cancer J.* 2018;8:123.
2. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17: e328-e346.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-548.
4. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood.* 2015;125:3069-3075.
5. Landgren CO, Chari A, Cohen YC, et al. Daratumumab monotherapy for patients with intermediate-risk or high-risk smoldering multiple myeloma: a randomized, open-label, multicenter, phase 2 study (CENTAURUS). *Leukemia.* 2020;34:1840-1852.
6. Cavo M, Gay F, Patriarca F, et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood.* 2017;130(suppl 1):401.
7. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376:1311-1320.
8. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone

consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020;7:e456-e468.

9. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, 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;31:3279-3287.
10. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016;127:2569-2574.
11. Mai EK, Bertsch U, Durig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2015;29:1721-1729.
12. Rosinol L, Oriol A, Rios R, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*. 2019;134:1337-1345.
13. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach JP, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136:936- 945.
14. Joseph NS, Kaufman JL, Dhodapkar MV, et al. Long-term follow-up results of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone induction therapy and risk-adapted maintenance approach in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2020;38:1928-1937.
15. Rosinol L, Hebraud B, Oriol A, et al. Integrated analysis of bortezomib-lenalidomide-dexamethasone vs bortezomib-thalidomide-dexamethasone in transplant-eligible newly diagnosed myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(suppl):E1-E2.
16. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:29-38.
17. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Phase 3 randomized study of daratumumab + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTd) vs VTd in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: CASSIOPEIA Part 1 results. *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl 15):8003.
18. Gay F, Cerrato C, Petrucci M, et al. Efficacy of carfilzomib lenalidomide dexamethasone (KRd) with or without transplantation in newly diagnosed myeloma according to risk status: results from the FORTE trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl 15):8002.
19. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. *J Clin Oncol*. 2019;37:589-597.
20. Hari P, Pasquini M, Stadtmauer E, et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl 15):8506.
21. Giralt S, Costa LJ, Maloney D, et al. Tandem autologous-autologous versus autologous-allogeneic hematopoietic stem cell transplant for patients with multiple myeloma: long-term follow-up results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 0102 Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:798-804.
22. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1782-1791.
23. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366: 1770-1781.

24. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35:3279-3289.
25. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:57-73.
26. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*. 2018;32:383-390.
27. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:253-264.
39. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359:906-917.
28. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371:906-917.
29. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:519-527.
30. Kumar S, Jacobus S, Cohen A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): results of ENDURANCE (E1A11) phase III trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl18). abstr LBA3.
31. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378:518-528.
44. Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:132-141.
32. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380:2104-2115.
33. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1759-1769.
34. Dimopoulos M, Spicka I, Quach H, et al. Ixazomib as postinduction maintenance for patients with newly diagnosed multiple myeloma not undergoing autologous stem cell transplantation: The phase III TOURMALINE-MM4 trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4030-4041.
35. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2016;3:e340-351.
36. Goldschmidt H, Baertsch MA, Schlenzka J, et al. Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs. lenalidomide/ dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial ReLApSE. *Leukemia*. 2020. In press.
37. Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group consensus conference on salvage hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:2039-2051.

38. Miller KC, Gertz MA, Buadi FK, et al. The impact of re-induction prior to salvage autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54:2039-2050.
39. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372:142-152.
40. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375: 1319-1331.
41. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374:1621- 1634.
42. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2018;36:728-734.
43. Harousseau JL, Dimopoulos MA, Wang M, et al. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2010;95:1738-1744.
44. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1327-1337.
45. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:754-766.
46. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, 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;20:781-794.
47. Usmani S, Quach H, Mateos M-V, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Primary analysis results from the randomized, open-label, phase 3 study Candor (NCT03158688). *Blood*. 2019;134. LBA-6.
48. Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone vs carfilzomib and dexamethasone in relapsed/ refractory multiple myeloma (IKEMA): interim analysis of a phase 3, randomized, open-label study. Presented at: The European Hematology Association 25th Annual Congress; June 11-21, 2020: Virtual Congress. Abstract LBA2603.
49. Gavriatopoulou M, Kastritis E, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. The addition of IMiDs for patients with daratumumab-refractory multiple myeloma can overcome refractoriness to both agents. *Blood*. 2018;131:464-467.
50. Nooka AK, Joseph NS, Kaufman JL, et al. Clinical efficacy of daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory myeloma: utility of re-treatment with daratumumab among refractory patients. *Cancer*. 2019;125:2991-3000.
51. Dimopoulos MA, Richardson PG, Moreau P, Anderson KC. Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12:42-54.
52. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019;33:2266-2275.
53. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:2096-210
54. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;130:974-981.
55. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2023, 388(11):1002-1014.

56. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study, *Lancet* 2021 Jul 24;398(10297):314-324
57. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2023, 389(4):335-347.
58. Einsele H, San-Miguel J, Dhakal B, et al. Cilta-cel in lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): an updated analysis including overall survival from an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2026; 27: 254–68
59. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022, 387(6):495-505.
60. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med*. 2023, 2259-2267
61. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022 Dec 15;387(24):2232-2244
62. Lee HC,¹ Zonder J, Dhodapkar MV, et al. Linvoseltamab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the LINKER-MM1 Study: Longer Follow-Up and Subgroup Analyses. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2026 Feb;26(2):e201-e212.e8
63. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020 21(2):207-221
64. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020, 396(10262):1563-1573
65. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, de la Rubia J, 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*. 2020, 21(12):1630-1642.