

多发性骨髓瘤靶向治疗新进展

孙琦, 高大*

内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2021年10月15日; 录用日期: 2021年11月11日; 发布日期: 2021年11月18日

摘要

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是血液系统常见的恶性肿瘤, 多见于老年人。MM的发病机制复杂, 目前尚未完全阐明。近年来, MM治疗药物的研究已成为热点, 新型蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、单克隆抗体和组蛋白去乙酰化酶抑制剂等靶向治疗药物相继问世。针对MM患者个体化、精准化的靶向治疗有利于改善治疗效果和预后。本文就MM靶向治疗药物的研究进展作一综述。

关键词

多发性骨髓瘤自体干细胞移植, 卡非佐米, CAR-T

New Progress in Multiple Myeloma Targeted Therapy

Qi Sun, Da Gao*

Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhhot Inner Mongolia

Received: Oct. 15th, 2021; accepted: Nov. 11th, 2021; published: Nov. 18th, 2021

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a common malignant tumor in the blood system, more common among the elderly. The pathogenesis of MM is pretty complex and has not been fully elucidated. In recent years, the research on drugs for MM has become a hot spot. And targeted drugs for MM, such as new type proteasome inhibitors, immunomodulators, monoclonal antibodies and histone deacetylase inhibitors have been successively come out. Individualized and accurate targeted therapy for MM is conducive to improving the efficacy and prognosis. This paper reviews the progress of targeted drugs for MM.

*通讯作者。

Keywords

Multiple Myeloma Auto-HSCT, Carfilzomib, CAR-T

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

多发性骨髓瘤是位居第二位的血液恶性肿瘤,属于 B 淋巴细胞的恶性增殖性疾病,目前仍不可治愈,染色体及细胞遗传学检测可提示预后,并提高药物选择的精准度,以硼替佐米为基础的诱导化疗可增加疾病缓解深度,可以克服部分细胞遗传学不良预后,硼替佐米、地塞米松联合第三种药物诱导方案后 ASCT 对于适合移植的 NDMM 患者是一线治疗方案。但绝大部分 MM 患者终究会产生耐药反应或者复发,近几年随着新药不断涌现,疗效的不断印证及提升,给 MM 患者带来了更多的选择,根据病人具体情况,制定个性化治疗方案,尽可能地将抗骨髓瘤效应最大化,相关毒性最小化,延缓疾病的复发和进展,延长患者的生存时间。

2. 新确诊多发性骨髓瘤的诱导治疗

一般而言,自体干细胞移植(auto-HSCT, ASCT)在 65 岁以下且无严重脏器功能障碍的患者中进行,但 ASCT 的年龄上限在国际上逐渐放宽,若患者可耐受,并发症少,可诱导治疗 4~6 个周期后行自体干细胞移植;年龄大,耐受性较差的患者,进行药物维持治疗。为避免损害干细胞动员,烷化剂不适用于移植的患者,有研究报道,来那度胺对造血干细胞移植收集有影响,会导致髓系和红系造血祖细胞减低 [1],年龄 > 60 岁的患者,动员前化疗疗程数不宜过多,会增加收集难度 [2]。目前,以 Bortezomib (硼替佐米)和地塞米松为基础联合第三种药物的治疗方案,在移植和非移植患者中常作为一线诱导方案,在治疗多发性骨髓瘤中显示出良好的疗效,虽神经病发病率高,但通常耐受性良好,与非硼替佐米的诱导相比,展现了良好的 PFS/OS [3]。VCD 和 PAD 反应方面相似,VCD 诱导治疗获得了令人满意的 5 年 PFS 结果,并且 5 年 OS 也具有显著优势,毒性更小,主要的不良事件为粒细胞缺乏症、感染、便秘、腹泻和周围神经病变 [4]。VRD 作为优选的诱导治疗方案,会产生很高的 VGPR、CR 和 MRD 阴性率,诱导后进行 ASCT 移植后 VRD 巩固维持治疗,不但具有良好的耐受性 [3],而且延长 MM 患者的无进展生存率 [4]。

Carfilzomib (卡非佐米)作为第二代蛋白酶体抑制剂,无论 MM 患者是否符合自体干细胞移植的资格,在接受 8 个周期的 KRd-r (卡非佐米、地塞米松、来那度胺)方案化疗后,耐受性良好,并显示出快速、深度和持久的总有效率,具有可控制的低度毒性作用,无 3 级或更严重的周围神经病变,无论年龄或不利的细胞遗传学风险因素如何,均出现 MRD 阴性 CR 的深度反应和长的无进展持续时间,化疗后 MRD 阴性患者进展风险降低了 78% [5]。目前对于 KRd 与 VRD 诱导治疗的比较研究还很少。

Daratumumab (达雷木单抗)是一种人源化、抗 CD38 IgG-k 单克隆抗体,CD38 是攻击骨髓瘤细胞一个非常好的靶点,达雷木单抗可以直接与骨髓瘤细胞表面 CD38 结合,通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用,补体依赖的细胞毒作用,抗体依赖性细胞吞噬作用和直接的细胞凋亡,从而达到疾病的快速缓解 [6]。加入 Daratumumab 治疗比单用硼替佐米、美法仑和泼尼松(VMP),明显改善了新诊断不适合移植

多发性骨髓瘤患者的无进展生存期及总生存率[7]。

3. 多发性骨髓瘤患者的巩固维持治疗

自体移植患者, 在移植后或巩固治疗后转入维持治疗, 非移植患者, 初始治疗完成后, 即可转入维持治疗。美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南关于多发性骨髓瘤的维持治疗推荐了3种药物: 沙利度胺、来那度胺及硼替佐米, 尽可能提高患者的PFS及OS, 除此之外, 新药的问世给MM患者的维持治疗带来了新的曙光。

Thalidomide (沙利度胺)及Lenalidomide (来那度胺)可以延长患者的PFS, 但能否延长OS仍有争议, 来那度胺发生末梢神经炎发生率较沙利度胺低, 但是与更多的毒性和二次癌症有关[8]。有报道显示在造血干细胞移植后的第100天应用来那度胺, 使疾病进展的时间明显更长, 显著改善了骨髓瘤患者的总体生存率[9], 并且2017年来那度胺被FDA批准用于移植后的维持治疗, 改善NDMM患者的PFS [10]。虽然来那度胺开始进行维持治疗的最佳时间存在争议, 但是显著提高了新诊断骨髓瘤患者的生存率[9]。

Ixazomib (伊沙佐米): 是唯一一种口服的蛋白酶体抑制剂, 自体干细胞移植后口服伊沙佐米维持治疗(TOURMALINE-MM3), 与安慰剂组相比, 显著延长了患者的PFS, 进展或死亡风险降低了28%, 经过31个月的中位随访, 治疗耐受性良好, 严重不良事件、周围神经病变和血栓形成事件的增加很少, 第二原发恶性肿瘤也没有增加, 因此伊沙佐米是一种重要的替代治疗选择, 对于无法获得或不能耐受来那度胺的患者以及具有高风险细胞遗传学的患者可能具有特殊的效用[11]。伊沙佐米不但在自体干细胞移植后有疗效, 而且在一项临床试验中证明单一口服伊沙佐米维持给药, 在未接受ASCT的NDMM患者中仍然受益, 不但耐受性好, 对PFS有益, 除常见的毒性反应主要包括胃肠道毒性、皮疹和周围神经病变, 无意外毒性[12]。

4. 复发难治多发性骨髓瘤患者的治疗

多发性骨髓瘤的患者经过长期的治疗, 很多患者终究免不了复发, 对于复发难治MM, 虽然目前的治疗手段很大程度上改善了预后, 但是耐药性、疾病及相关治疗的并发症的增加使后续的治疗面临很大的挑战, 新一代蛋白酶体抑制剂、免疫抑制剂等靶向药物的出现, 使得复发难治MM患者的治疗向前迈进了一步。

① Carfilzomib (卡非佐米): 作为第二代蛋白酶体抑制剂, 卡非佐米是一种环氧酮蛋白酶体抑制剂, 催化蛋白酶体亚单位中的N-末端苏氨酸残基相互作用的能力, 延长蛋白酶体抑制的持续时间, 长时间抑制的可能性为卡非佐米的I期研究提供了理论基础[13]。KRd (卡非佐米、来那度胺、地塞米松)治疗应该被认为是RRMM的首选治疗方案, 与Rd (来那度胺、地塞米松)相比, KRd治疗死亡风险降低了21%, 绝对中位OS明显获益。并且对于首次复发的患者, KRd是一种非常有效的治疗方法[14]。另一项三期试验研究: 每周接受1次卡非佐米和地塞米松治疗, 显著改善了复发和难治性多发性骨髓瘤患者无进展生存期、更高的总体反应, 与每周接受2次卡非佐米显示出更有利的益处-风险曲线, 给药方案更方便[15]。ASPIRE评估KRd与Rd的关系, 对于高风险及标准风险遗传学患者, KRd组相对于Rd组PFS得到了明显的改善, 总有效率明显提高, 患有高风险或标准风险细胞遗传学的患者在KRd比Rd治疗中获得完全缓解或更好缓解的人数约为5倍(分别为29.2%对5.8%和38.1%对6.5%) [16]。研究表明与硼替佐米相比, 卡非佐米更有效, 并且可以克服硼替佐米耐药性。一项3期研究中表明, 包括硼替佐米初治患者和高风险或标准风险细胞遗传学患者, 接受卡非佐米和地塞米松治疗比硼替佐米和地塞米松治疗具有更长的无进展生存期。然而, 蛋白酶体抑制剂似乎都不能显著克服高危细胞遗传学的不良预后效应[17]。

② Marizomib (马利佐米)是一种不可逆的蛋白酶体抑制剂, 与硼替佐米不同, 它不可逆地与 $\beta 5$ 、 $\beta 1$

和 $\beta 2$ 上的 3 个主要催化位点结合, 抑制 20S 蛋白酶体的 3 种蛋白水解活性, 是一种新型的、不可逆的蛋白酶体抑制剂, 它可以穿过血脑屏障, 所以在中枢神经系统骨髓瘤患者中显示出显著的生存益处, 主要用于治疗复发或者难治性多发性骨髓瘤[18] [19]。

③ Pomalidomide (泊马度胺): 对于硼替佐米和来那度胺治疗失败的多发性骨髓瘤患者, 泊马度胺加地塞米松是一种标准的治疗方法。对比起硼替佐米和地塞米松, 先前接受来那度胺治疗的复发难治性 MM 患者, 接受泊马度胺、硼替佐米及地塞米松治疗, 无进展生存率更显著提高[20], 平均生存期延长[21]。Elotuzumab (埃罗妥珠单抗)免疫刺激单克隆抗体 + 来那度胺 + 地塞米松在治疗复发难治性多发性骨髓瘤患者中显现出成效, Meletios A.等人的研究显示: 埃罗妥珠单抗 + 泊马度胺 + 地塞米松与埃罗妥珠单抗 + 来那度胺 + 地塞米松安全性相近, 但与单用泊马度胺 + 地塞米松相比, 停药后不良反应率低, 感染率及输液反应率低, 安全性好, 疾病进展及死亡风险降低[22]。

④ Daratumumab (达雷木单抗): 2015 年美国药品食品管理局批准达雷木单抗用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤, 2019 年 7 月达雷木单抗在中国获得审批, 主要用于治疗 RRMM, 国外有许多研究证实有显著疗效。CASTOR 研究显示达雷木单抗与 PD 方案联合使用, 比单独使用 PD 方案降低了 61% 的进展或死亡风险[23]。一项 1b 期研究评估了 RRMM 患者在接受 1~3 个疗程的治疗(包括硼替佐米和一种免疫调节药物)后的达雷木单抗加卡非佐米和地塞米松(D-Kd); 所有接受治疗的患者的 12 个月 PFS 率为 74%, 来那度胺难治性患者的 12 个月 PFS 率为 65%。D-Kd 耐受性良好, 中性粒细胞减少率低, 包括对来那度胺难治的患者, 都表现出深度反应和令人鼓舞的 PFS [16]。

⑤ Isatuximab (伊沙妥昔单抗): 是一种与人细胞表面抗原 CD38 上的特定表位结合的单克隆抗体, 该抗原在骨髓瘤细胞上广泛而均匀地表达, 具有抗肿瘤活性, 包括抗体依赖性细胞介导的细胞毒性、补体依赖性细胞毒性、抗体依赖性细胞吞噬作用和不交联直接诱导凋亡, 并且可以直接抑制 CD38 胞外酶活性。Isatuximab-pomalidomide-地塞米松组比 pomalidomide-地塞米松组在治疗复发难治多发性骨髓瘤中, 获得了明显的部分缓解(isatuximab-pomalidomide-地塞米松组为 60%, 而 pomalidomide-地塞米松组为 35%; $p < 0.0001$)和非常好的部分反应或更好的部分反应(isatuximab-pomalidomide-地塞米松组为 32%, 而 pomalidomide-地塞米松组为 9%; $p < 0.0001$), 有更多患者达到完全缓解或严格完全缓解, 并且反应发生更快, 更持久[24]。

⑥ Panobinostat (帕比司他): 是一种组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂, HDAC 活性的抑制导致组蛋白的乙酰化增加, 导致染色体松弛的表观遗传学改变, 导致转录激活, 诱导一些转化细胞的细胞周期停滞或细胞凋亡, 而不影响健康细胞。MUK-SIX trial 显示: 帕比司他 20 mg 联合硼替佐米、沙利度胺和地塞米松治疗复发性多发性骨髓瘤是一种有效且耐受性良好的方案[25]。Panobinostat 加硼替佐米和地塞米松(PAN-BTZ-Dex)导致在 3 期 PANORAMA 1 试验中复发或复发且难治性多发性骨髓瘤患者的无进展生存期(PFS)显著高于安慰剂加硼替佐米和地塞米松(Pbo-BTZ-Dex) [26]。

⑦ 嵌合抗原受体 T (CAR-T)疗法: 即一种细胞免疫疗法, 原理是将患者或无关供者内取得的 T 细胞用基因工程的方法让能识别肿瘤特异性抗原的受体表达在其表面, 经扩增后, 回输到患者体内, 通过激发人体自身的免疫系统来攻击肿瘤细胞。CAR-T 疗法作为一种新兴的治疗手段, 近年来成为研究的热点, 并取得了令人鼓舞的疗效。其中, B 细胞成熟抗原(BCMA)是一种浆细胞表达的细胞表面抗体, 是在骨髓瘤细胞正常浆细胞和 B 细胞亚群中表达的肿瘤坏死因子超家族受体成员, 维持浆细胞寿命的稳态, 是抗骨髓瘤治疗的合理目标。在 12 名患有难治性骨髓瘤患者中进行首次 BCMA CAR-T 细胞试验产生了显著反应[27]。CAR-T 疗法使很大比例的患者获得了总体疗效, 也有越来越多的 CAR-T 细胞试验显示出有希望的疗效, 但仍存在挑战使这种选择不适用于一些复发或难治性多发性骨髓瘤患者。

⑧ **Belantamab mafodotin**: 是一种靶向 B 细胞成熟抗原(BCMA)的抗体药物偶联物(ADC), 通过结合 MM 细胞表面的 BCMA, 在溶酶体中降解并在 MM 细胞内释放出非渗透性的 MMAF 发挥作用, MMAF 能通过阻断微管聚合抑制细胞分裂, 使肿瘤细胞停止于 G/M 期并诱导细胞凋亡。此外, belantamab mafodotin 还能诱导 NK 细胞介导的 ADCC (抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用), 同时诱导巨噬细胞介导 ADCP (抗体依赖性细胞介导的吞噬作用)。适用于更大和更多样的复发或难治性多发性骨髓瘤人群。并且心脏毒性、周围神经病变、胃肠和中性粒细胞减少等不良事件发生少, 在复发或难治性多发性骨髓瘤患者中显示出抗骨髓瘤活性[28], 特别是那些对蛋白酶体抑制剂和免疫调节药物难治、对抗 CD38 单克隆抗体难治或不耐受或两者兼有的高度预处理疾病患者[29]。

5. FISH 检测中高危遗传学 MM 的治疗

国际医学联合会小组表明, 高危细胞遗传学具有独立的预后影响, 这些具有高风险基因的患者在诱导或巩固治疗后表现出较短的无进展生存期(PFS), 更容易早期和快速复发[30]。根据患者的遗传学风险制定有效的方案是我们追求的目标。Del (17p)作为不良预后的因素, HOVON-65 试验报告了他们在 del (17p)患者中的发现, 在含有硼替佐米的组中显著优于对照组(5 年 OS, 65%对 18%), del (17p)的存在对 OS 没有有害影响[31], 并且含硼替佐米的方案联合单一或串联 ASCT 是伴 t (4;14) MM 患者的首选治疗方案, 硼替佐米皮下给药相关毒性最小[32], 根据目前的治疗现状, 我们通常建议标准风险患者 RVD 巩固后进行来那度胺维持治疗双倍高剂量疗法加自体干细胞移植加硼替佐米可提高细胞遗传学不良预后, 高危患者维持应用来那度胺/硼替佐米[33]。

6. 小结

硼替佐米加地塞米松联合第三种药物在 MM 诱导治疗中仍承担着举足轻重的作用, 卡非佐米及达雷木单抗联合硼替佐米或来那度胺治疗方案初显成效, 许多研究还在进行中, 经过不断的联合、比较, 才能揭示最佳的诱导方案。2017 年来那度胺被 FDA 批准用于移植后的维持治疗, 提高了患者的 PFS, 是否提高了 OS 仍存在争议。对于 RRMM 患者, 伊沙佐米无论在非移植或移植患者中都提高了 PFS。马利佐米适用于中枢神经系统 MM 患者, 显示出生存益处; KRd 不仅可以提高 PFS 及 OS, 也可以克服硼替佐米耐药性, 提高高危细胞遗传学患者的生存期; 泊马度胺可用于硼替佐米和来那度胺治疗失败的 MM 患者, 埃罗妥珠单抗联合泊马度胺, 安全性好, 降低疾病进展及死亡风险; D-Kd 对于来那度胺难治的患者, 也表现出深度反应和令人鼓舞的 PFS; 近些年, CAR-T 治疗在 MM 治疗中也带来了新的曙光及前景。现如今治疗手段虽延长了 MM 患者无进展生存期及总生存期, 但是针对多数危险因素, 仍不能改善其预后, 因此, 尽可能延长患者的生存质量及生存期, 是我们一直不断追求的目标。

参考文献

- [1] Dosani, T., Covut, F., Pinto, R., Kim, B.-G., Ali, N., Beck, R., *et al.* (2019) Impact of Lenalidomide on Collected Hematopoietic Myeloid and Erythroid Progenitors: Peripheral Stem Cell Collection May Not Be Affected. *Leukemia & Lymphoma*, **60**, 2199-2206. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1573367>
- [2] 郭秋霞, 王吉刚, 刘彦琴, 刘景华, 张美玉, 李敏燕, 等. 来那度胺对多发性骨髓瘤患者自体移植造血干细胞采集影响[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(1): 37-39, 43.
- [3] Sonneveld, P., Goldschmidt, H., Rosiñol, L., Bladé, J., Lahuerta, J.J., Tacchetti, M.C., *et al.* (2013) 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*, **31**, 3279-3287. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.4626>
- [4] Huang, B., Tan, Y., Zhao, W.-H., Zeng, Q.-C., Li, B.-S. and Chen, R.-L. (2014) How to Determine Bortezomib-Based Regimen for Elderly Patients with Multiple Myeloma: PAD versus CBd, an Observational Study. *Journal of Cancer*

Research and Clinical Oncology, **140**, 303-309. <https://doi.org/10.1007/s00432-013-1570-6>

- [5] Kazandjian, D., Korde, N., Mailankody, S., Hill, E., Figg, W.D., Roschewski, M., *et al.* (2018) Remission and Progression-Free Survival in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone: Five-Year Follow-up of a Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **4**, 1781-1783. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5457>
- [6] Laubach, J.P. and P.G. (2015) Richardson, CD38-Targeted Immunochemotherapy in Refractory Multiple Myeloma: A New Horizon. *Clinical Cancer Research*, **21**, 2660-2662. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3190>
- [7] Mateos, M., Cavo, M., Blade, J., Dimopoulos, M.A., Suzuki, K., Jakubowiak, A., *et al.* (2020) Overall Survival with Daratumumab, Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (ALCYONE): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **395**, 132-141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32956-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32956-3)
- [8] Attal, M., Harousseau, J.-L., Leyvraz, S., Doyen, C., Hulin, C., Benboubker, L., *et al.* (2006) Maintenance Therapy with Thalidomide Improves Survival in Patients with Multiple Myeloma. *Blood*, **108**, 3289-3294. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-022962>
- [9] McCarthy, P.L., Owzar, K., Hofmeister, C.C., Hurd, D.D., Hassoun, H., Richardson, P.G., *et al.* (2012) Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, **366**, 1770-1781. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114083>
- [10] Pulte, E.D., Dmytrijuk, A., Nie, L., Goldberg, K.B., McKee, A.E., Farrell, A.T., *et al.* (2018) FDA Approval Summary: Lenalidomide as Maintenance Therapy after Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *The Oncologist*, **23**, 734-739. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0440>
- [11] Dimopoulos, M.A., Gay, F., Schjesvold, F., Beksac, M., Hajek, R., Weisel, K.C., *et al.* (2019) Oral Ixazomib Maintenance Following Autologous Stem Cell Transplantation (TOURMALINE-MM3): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *Lancet*, **393**, 253-264. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33003-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33003-4)
- [12] Dimopoulos, M.A., Špička, I., Quach, H., Oriol, A., Hájek, R., Garg, M., *et al.* (2020) Ixazomib as Postinduction Maintenance for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation: The Phase III TOURMALINE-MM4 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 4030-4041. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02060>
- [13] Alsina, M., *et al.* (2012) A Phase I Single-Agent Study of Twice-Weekly Consecutive-Day Dosing of the Proteasome Inhibitor Carfilzomib in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Lymphoma. *Clinical Cancer Research*, **18**, 4830-4840. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3007>
- [14] Siegel, D.S., Dimopoulos, M.A., Ludwig, H., Facon, T., Goldschmidt, H., Jakubowiak, A., *et al.* (2018) Improvement in Overall Survival with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 728-734. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.5032>
- [15] Moreau, P., Mateos, M.-V., Berenson, J.R., Weisel, K., Lazzaro, A., Song, K., *et al.* (2018) Once Weekly versus Twice Weekly Carfilzomib Dosing in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (A.R.R.O.W.): Interim Analysis Results of a Randomised, Phase 3 Study. *Lancet Oncology*, **19**, 953-964. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30354-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30354-1)
- [16] Chari, A., Martinez-Lopez, J., Mateos, M.-V., Bladé, J., Benboubker, L., Oriol, A., *et al.* (2019) Daratumumab Plus Carfilzomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood*, **134**, 421-431. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000722>
- [17] Dimopoulos, M.A., Moreau, P., Palumbo, A., Joshua, D., Pour, L., Hájek, R., *et al.* (2016) 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 Oncology*, **17**, 27-38. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00464-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00464-7)
- [18] Bazou, D., Le, G., Boyle, A., Blum, A. and O'Gorman, P. (2020) Marizomib: A Novel Therapeutic Approach for the Treatment of Central Nervous System Myeloma. *eJHaem*, **1**, 315-317. <https://doi.org/10.1002/jha2.72>
- [19] Richardson, P.G., Zimmerman, T.M., Hofmeister, C.C., Talpaz, M., Chanan-Khan, A.A., *et al.* (2016) Phase 1 Study of Marizomib in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: NPI-0052-101 Part 1. *Blood*, **127**, 2693-2700. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-12-686378>
- [20] Richardson, P.G., Oriol, A., Beksac, M., Liberati, A.M., Galli, M., Schjesvold, F., *et al.* (2019) Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide (OPTIMISM): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet Oncology*, **20**, 781-794. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4)
- [21] Garderet, L., Kuhnowski, F., Berge, B., Roussel, M., Escoffre-Barbe, M., Lafon, I., *et al.* (2018) Pomalidomide, Cyclophosphamide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *Blood*, **132**, 2555-2563. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-863829>

- [22] Dimopoulos, M.A., Dytfeld, D., Grosicki, S., Moreau, P., Takezako, N., Hori, M., Leleu, X., LeBlanc, R., Suzuki, K., Raab, M.S., Richardson, P.G., Popa McKiver, M., Jou, Y.M., Shelat, S.G., Robbins, M., Rafferty, B. and San-Miguel, J. (2018) Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, **379**, 1811-1822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805762>
- [23] Dimopoulos, M., Quach, H., Mateos, M.-V., Landgren, O., Leleu, X., Siegel, D., *et al.* (2020) Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab versus Carfilzomib and Dexamethasone for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (CANDOR): Results from a Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Study. *The Lancet*, **396**, 186-197. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30734-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30734-0)
- [24] Attal, M., Richardson, P.G., Vincent Rajkumar, S., San-Miguel, J., Beksac, M., Spicka, I., *et al.* (2019) 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*, **394**, 2096-2107. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32556-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5)
- [25] Popat, R., Brown, S.R., Flanagan, L., Hall, A., Gregory, W., Kishore, B., *et al.* (2016) Bortezomib, Thalidomide, Dexamethasone, and Panobinostat for Patients with Relapsed Multiple Myeloma (MUK-Six): A Multicentre, Open-Label, Phase 1/2 Trial. *Lancet Haematology*, **3**, e572-e580. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30165-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30165-X)
- [26] Rosinol, L., Oriol, A., Rios, R., Sureda, A., Blanchard, M.J., Hernández, M.T., *et al.* (2019) Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone as Induction Therapy Prior to Autologous Transplant in Multiple Myeloma. *Blood*, **134**, 1337-1345. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000241>
- [27] Sadelain, M., Riviere, I. and Riddell, S. (2017) Therapeutic T Cell Engineering. *Nature*, **545**, 423-431. <https://doi.org/10.1038/nature22395>
- [28] Trudel, S., Lendvai, N., Popat, R., Voorhees, P.M., Reeves, B., Libby, E.N., *et al.* (2018) Targeting B-cell Maturation Antigen with GSK2857916 Antibody-Drug Conjugate in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (BMA117159): A Dose Escalation and Expansion Phase 1 Trial. *The Lancet Oncology*, **19**, 1641-1653. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30576-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30576-X)
- [29] Lonial, S., Lee, H.C., Badros, A., Trudel, S., Nooka, A.K., Chari, A., *et al.* (2020) Belantamab Mafodotin for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-2): A Two-Arm, Randomised, Open-Label, Phase 2 Study. *Lancet Oncology*, **21**, 207-221. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30788-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30788-0)
- [30] Chng, W.J., Dispenzieri, A., Chim, C.-S., Fonseca, R., Goldschmidt, H., Lentzsch, S., *et al.* (2014) IMWG Consensus on Risk Stratification in Multiple Myeloma. *Leukemia*, **28**, 269-277. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.247>
- [31] Sonneveld, P., Schmidt-Wolf, I.G., van der Holt, B., El Jarari, L., Bertsch, U., Salwender, H., *et al.* (2012) 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*, **30**, 2946-2955. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.6820>
- [32] Bianchi, G., Richardson, P.G. and Anderson, K.C. (2014) Best Treatment Strategies in High-Risk Multiple Myeloma: Navigating a Gray Area. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 2125-2132. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.7900>
- [33] Nooka, A.K., Kaufman, J.L., Muppidi, S., Langston, A., Heffner, L.T., Gleason, C., *et al.* (2014) Consolidation and Maintenance Therapy with Lenalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (RVD) in High-Risk Myeloma Patients. *Leukemia*, **28**, 690-693. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.335>