

Üçüncü Basamak Tedaviye Başlanan Relaps Refrakter Multipl Miyelom Hastalarında Tedavi Seçenekleri ve Hastaların Klinik Özelliklerinin Geriye Dönük Değerlendirmesi

Retrospective Analysis of Treatment Options in Patients Initiating Third-Line Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Clinical Characteristics of Patients

Esra CENGİZ^{1D}

Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Multipl miyelom, kür elde edilemeyen remisyon ve relapslarla seyreden kronik bir hastalıktır. Bu çalışmada, üçüncü basamak tedavi alan relaps/refrakter multipl miyelom (RRMM) hastalarının tedavi seçeneklerini ve hastaların klinik özelliklerini retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Haziran 2014-Haziran 2024 tarihleri arasında merkezimize başvuran RRMM tanısı ile tedavi edilen en az üç ve daha fazla basamak tedavi alan 54 hasta geriye dönük incelendi.

Bulgular: İlk basamak tedavide en sık %98.1 oranında bortezomib, siklofosfamid, deksametazon tedavisi kullanıldı. İkinci basamakta %42.6 oranında bortezomib, lenalidomid, deksametazon tedavisi, %37 oranında lenalidomid, deksametazon tedavisi verildi. Üçüncü basamakta en sık %38.9 oranında daratumumab, bortezomib, deksametazon tedavisi, ikinci olarak en sık %16.7 oranında karfilzomib, lenalidomid, deksametazon tedavisi kullanıldı. Hastaların ortalama sağkalım süresi 68.5 aydı.

Sonuç: Üçüncü basamakta en sık kullanılan tedaviler bortezomib, daratumumab ve lenalidomid temelli idi. Bu çalışma RRMM hastalarında üçüncü basamakta güncel klinik uygulamada kullanılan tedavilerle ilgili gerçek yaşam verilerini sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Multipl miyelom; relaps refrakter; üçüncü basamak tedavi

ABSTRACT

Objective: Multiple myeloma is a chronic and incurable disease. This study retrospectively analyzed the treatment regimens used in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients initiating third-line therapy, as well as their clinical characteristics.

Patients and Methods: A total of 54 RRMM patients who were admitted to our center between June 2014 and June 2024 and received at least three lines of therapy were retrospectively analyzed.

Results: The most common first-line regimen (98.1%) was bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone. Among second-line treatments, 42.6% of patients received bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone, while 37% received lenalidomide and dexamethasone. In the third-line setting, the most frequently used regimen was daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (38.9%), followed by carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (16.7%). The median overall survival was 68.5 months.

Makale atfı: Cengiz E. Üçüncü basamak tedaviye başlanan relaps refrakter multipl miyelom hastalarında tedavi seçenekleri ve hastaların klinik özelliklerinin geriye dönük değerlendirilmesi. LLM Dergi 2025;9(2):35-40.

Yazışma Adresi

Esra CENGİZ

Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

Geliş: 27.05.2025 - Kabul: 08.08.2025

E-posta: essracengiz@gmail.com

Conclusion: Third-line therapies were predominantly based on bortezomib, daratumumab, and lenalidomide combinations. This study provides real-world data on current clinical practices in the third-line treatment of patients with RRMM.

Key Words: Multiple myeloma; relaps refractory; third line treatment

GİRİŞ

Multipl miyelom, plazma hücrelerinden köken alan ve genellikle kür elde edilemeyen remisyon ve relapslarla karakterize malign bir hastalıktır (1). İlk sıra tedaviyle yanıt elde edilmesine rağmen sonrasında tekrar progresyon olması relaps hastalık olarak tanımlanmaktadır. Tedaviye yanıt vermeyen veya verilen son tedaviden sonra 60 gün içinde progresyon olması refrakter hastalık olarak tanımlanmaktadır (2). Relaps hastalıkta daha önceki tedavilere direnç geliştiği için her sıra tedavi arasındaki yanıt süreleri kısalmaktadır (3).

2000'li yılların başından bu yana multipl miyelom tedavisinde çok sayıda yeni ilaç keşfedildi. Mali ve düzenleyici kısıtlamaların olduğu ülkemizde yeni tanı multipl miyelom ve relaps refrakter multipl miyelom (RRMM) hastaları için bortezomib, karfilzomib, iksazomib, siklofosfamid, lenalidomid, talidomid, pomalidomid, daratumumab, selinexor, elranatamab dahil olmak üzere çeşitli tedavi rejimleri kullanılmaktadır. Türkiye'de kimerik anti-jen reseptörü T hücre tedavisi erişimi olmamakla birlikte elranatamab yakın zamanda RRMM hastaları için onaylandı (4).

Multipl miyelom tedavisinde üçlü tedavi rejimlerinin ve idame tedavi kullanımının artmasıyla birlikte hastalık progresyonu geliştiğinde hastalar üç ana ilaç sınıfına [immünomodülatör ilaç (IMiD), proteazom inhibitörü (PI), anti CD38 monoklonal antikoru] maruz kaldıkları için bu ilaçlara direnç görülebilmektedir (5). Relaps refrakter multipl miyelom hastalarının prognozu kötü ve tedavi seçenekleri kısıtlı olduğu için özellikle üçüncü basamak ve sonraki basamakta tercih edilen tedaviler önemlidir (6,7). Tedavi seçiminde daha önce kullanılan ilaçların etkinliği, ilaca bağlı yan etki öyküsü, hastanın komorbiditeleri, hastalık durumu önemli olmakla birlikte RRMM hastalarında standart bir tedavi önerilmemektedir (5). Devam eden araştırmalar, RRMM'de yeni tedavi seçeneklerinin önemini göstermektedir. Tedavi seçenekleri arttıkça tedavi kararı ve tedavi verilmiş sıraları daha karmaşık hale gelmektedir.

Günümüzde RRMM hastaları için tedavi açısından kapsamlı gerçek dünya verilerinin eksikliği bulunmaktadır.

Bu retrospektif çalışmada merkezimizde RRMM tanısıyla takip edilen hastaların klinik özelliklerini, üçüncü basamakta en sık kullanılan tedavileri, hastaların genel sağkalım sürelerini araştırmayı ve gerçek yaşam verisi sunabilmeyi amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya Haziran 2014-Haziran 2024 tarihleri arasında merkezimize başvuran RRMM tanısı ile tedavi edilen en az üç ve daha fazla basamak tedavi alan 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi.

Hastaların demografik verileri, komorbiditeleri, tanı anındaki genetik durumu, tanıda hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi, litik lezyon varlığı, tanı anındaki M protein tipi, otolog kök hücre nakil öyküsü, birinci- ikinci- üçüncü-dördüncü basamakta verilen tedaviler kaydedildi. Üç ana ilaç sınıfını (IMiD, PI, anti CD38 monoklonal antikoru) kullanan hastalar üçlü sınıf tedaviye maruz kalan hastalar olarak gruplandırıldı.

Hastaların prognoz skorlaması için albümin ve beta 2 mikroglobulin sonuçlarına bakılarak uluslararası skorlama sistemi (ISS); genetik sonuçları ve laktat dehidrogenaz değerleri eklenerek ise revize ISS (R-ISS) hesaplandı.

Genel sağkalım tanı tarihinden ölüm tarihine veya hastanın son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak değerlendirildi. Tedavi basamakları arasındaki süre; her tedavinin başlangıç tarihleri arasındaki zaman aralığı olarak belirlendi.

Çalışma için Harran Üniversitesi Etik Kuruldan onay alındı (Tarih: 09.09.2024, Karar no: HRÜ/24.13.19).

İstatistiksel analizler için IBM SPSS sürüm 29.0.1 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Amerika Birleşik Devletleri) paket programı kullanıldı. Tablolarda sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

BULGULAR

Haziran 2014-Haziran 2024 tarihleri arasında merkezimizde 262 hastaya multipl miyelom tanısı konulmuştu. Bu hastaların %20.6 (n= 54)'sı RRMM olduğu için üç ve daha fazla basamak tedavi almıştı. Çalışmamıza da RRMM tanılı üç ve daha fazla basamak tedavi alan 54 hasta dahil edildi. Hastaların %44.4 (n= 24)'ü kadın, %55.6 (n= 30)'sı erkekti. Hastaların yaş ortalaması 65.4 ± 10.6 yıl, ortalama yaş 65 olarak belirlendi. Uluslararası skorlama sistemi evrelemesine göre hastaların %9.3'ü evre 1, %31.5'i evre 2, %59.3'ü evre 3'te yer almaktadır. Revize ISS evrelerine göre ise %10'u evre 1, %82'si evre 2, %8'i evre 3'te yer almıştır ve dört hastanın R-ISS evresine ulaşamamıştır. Hastaların %1.9 t(4;14)'unda, %5.6 t(14;16)'sında, %3.7'sinde trizomi 8 tespit edilmiştir. Hastaların %18.5'inde hiperkalsemi,

%57.4'ünde anemi, %88.9'unda ise litik lezyonlar, %24.1'inde ekstremiteler hastalık mevcuttu. Hastaların %57.4 (n= 31)'ü otolog kök hücre nakli olmuştu.

Tablo 1, araştırmaya dahil edilen 54 hastanın sosyodemografik ve klinik özelliklerini özetlemektedir.

Ortalama takip süresi 54.5 ± 31.5 ay olarak hesaplandı, takip süresi 10.8 ile 124.2 ay arasında değişmekteydi. Ortanca takip süresi 47.4 aydı.

Çalışmamızda birinci basamakta hastaların %98.1 (n= 53)'i bortezomib, siklofosfamid, deksametazon (VCD) tedavisi alırken sadece bir hasta bortezomib, deksametazon (Vd) tedavisi almıştı. Birinci basamakta tüm hastalara bortezomib verildi. İkinci basamak tedavide hastaların %42.6 (n= 23)'sı bortezomib, lenalidomid, deksametazon (VRd) tedavisi alırken, %37 (n= 20)'si lenalidomid, deksametazon (Rd) tedavisi almıştı. İkinci basamakta lenalidomid kullanılma oranı %88.9 idi. Üçüncü basamak tedavi

Tablo 1. Sosyodemografik ve klinik özelliklere ait veriler

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş		
<65 yaş	25	46.3
65-74 yaş	19	35.2
>74 yaş	10	18.5
Cinsiyet		
Kadın	24	44.4
Erkek	30	55.6
ISS evresi		
1	5	9.3
2	17	31.5
3	32	59.3
R-ISS evresi		
1	5	10
2	41	82
3	4	8
M protein tipi		
Kappa	9	16.7
Lambda	5	9.3
IgG Kappa	27	50
IgG Lambda	7	13
IgA Kappa	4	7.4
IgA Lambda	1	1.9
IgD Lambda	1	1.9
CRAB bulguları		
Hiperkalsemi (C)	10	18.5
Renal yetmezlik (R)	10	18.5
Anemi (A)	31	57.4
Litik lezyon (B)	48	88.9
Komorbiditeler		
Olmayan	20	37
Kardiyovasküler hastalık	19	35.1
Renal hastalık	4	7.4
Kronik pulmoner hastalık	7	13
Endokrin sistem hastalıkları	10	18.5
Nörolojik ve psikiyatrik hastalık	2	3.7

ISS: Uluslararası skorlama sistemi, R-ISS: Revize ISS.

alan hastalarda, daratumumab, bortezomib, deksametazon (DVd) tedavisi %38.9 (n= 21) oranında en sık seçenek olmuştur. Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (KRd) tedavisi %16.7 (n= 9) ve pomalidomid, deksametazon (Pd) ise %9.3 (n= 5) oranında kullanıldı. Üçüncü basamakta bortezomib %46.3, daratumumab %46.3, lenalidomid %38.9, karfilzomib %16.7, pomalidomid %13 oranında kullanıldı. Dördüncü basamak tedavi alan hastaların

%26.6'sı DVd tedavisi alırken, %20'si Pd tedavisi almıştı. Tablo 2, araştırmaya dahil edilen 54 hastanın her basamakta aldığı tedavilere ait verileri özetlemektedir.

Hastaların yarısına idame tedavisi verilmişti ve lenalidomid %38.9 (n= 21) oranında en sık kullanılan idame tedaviydi. Tanı ile otolog kök hücre nakli arasındaki ortalama takip süresi 8.4 aydı. Hastaların ortalama sağkalım süresi 68.5 aydı. Takipte otolog kök hücre nakli olan 31 hastanın

Tablo 2. Verilen tedavilere ait veriler (n= 54)

	Sayı (n)	Yüzde (%)
İlk basamak tedavi		
VCD	53	98.1
Vd	1	1.9
İkinci basamak tedavi		
VRd	23	42.6
Rd	20	37
KRd	2	3.7
DVd	2	3.7
Pd	2	3.7
IRd	2	3.7
Kd	1	1.9
DRd	1	1.9
PCd	1	1.9
Üçüncü basamak tedavi		
DVd	21	38.9
KRd	9	16.7
Pd	5	9.3
IRd	5	9.3
DRd	4	7.4
Id	3	5.6
VRd	2	3.7
PCd	2	3.7
Rd	1	1.9
Kd	1	1.9
VTd	1	1.9
Dördüncü basamak tedavi		
DVd	4	26.6
Pd	3	20
KRd	2	13.3
IRd	2	13.3
Kd	1	6.7
CTd	1	6.7
Dd	1	6.7
Vd	1	6.7

VRd: Bortezomib-lenalidomid-deksametazon, Kd: Karfilzomib-deksametazon, VTd: Bortezomib-talidomid-deksametazon, PCd: Pomalidomid-siklofosfamid-deksametazon, KRd: Karfilzomib- lenalidomid-deksametazon, DVd: Daratumumab-bortezomib-deksametazon, Rd: Lenalidomid-deksametazon, Id: Iksazomib-deksametazon, DRd: Daratumumab-lenalidomid-deksametazon, Pd: Pomalidomid-deksametazon, IRd: Iksazomib-lenalidomid-deksametazon, VCD: Bortezomib- siklofosfamid-deksametazon, Vd: Bortezomib-deksametazon, CTd: Siklofosfamid-talidomid- deksametazon, Dd: Daratumumab-deksametazon.

%35.4 (n= 11)'ü; nakil olmayan 23 hastanın %78.2 (n= 18)'si öldü. Otolog kök hücre nakli olan hastalarda ortalama genel sağkalım 81 ay, nakil olmayanlarda ise 61.7 aydı. Otuz dört hasta üçlü sınıf tedaviye maruz kalmıştı. Üçlü sınıf tedaviye maruz kalan hastaların ortalama sağkalım süresi 17.2 aydı. Birinci basamak tedaviden ikinci basamak tedaviye kadar geçen ortalama süre 11.2 ay, ikinci basamak tedaviden üçüncü basamak tedaviye kadar geçen ortalama süre 11.6 ay, üçüncü basamak tedaviden dördüncü basamak tedaviye kadar geçen ortalama süre 11.8 aydı. Tanıdan üçüncü basamak tedaviye kadar geçen ortalama süre ise 28.7 aydı. Üçüncü basamak tedavi başlama tarihinden son kontrol tarihine kadar geçen ortalama süre 13.4 aydı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Üçüncü basamak tedavi alan RRMM hastalarını içeren bu retrospektif çalışmada hastaların klinik özellikleri, tedavi seçenekleri, otolog kök hücre nakil oranları, ortalama genel sağkalım süreleri, tedavi basamakları arasındaki ortalama süreler değerlendirildi.

Merkezimizde ilk basamakta tüm hastalar bortezomib almıştı. İlk basamakta lenalidomid alan hasta yoktu. Çalışmanın incelendiği dönemde lenalidomid ilk basamakta sadece endikasyon dışı onam ile kullanılabilirdi. Kasım 2024'te sağlık uygulamalar tebliğinde yapılan değişikliklerle lenalidomidin daha önce en az bir basamak tedavi almış hastalarda ve nakil uygun olmayan yeni tanı multipl miyelom hastalarında kullanılabilmesi sağlandı (8). Çalışmamızda ikinci basamakta en sık VRd tedavisi %42.6 oranında, ikinci sık Rd tedavisi %37 oranında kullanılmıştı. Lenalidomid kullanıma oranı %88.9'du. İlk basamakta bortezomib kullanılmasına rağmen ikinci basamakta da tekrar lenalidomid ile kombine kullanılmıştı. Üçüncü basamakta merkezimizde en sık tercih edilen tedavi %38.9 oranında DVD, ikinci sık tercih edilen tedavi %16.7 oranında KRd idi. Çalışmanın incelendiği dönemde daratumumab ve karfilzomib üçüncü basamakta onaylı olduğu için bu tedaviler daha sık tercih edilmişti. Üçüncü basamakta daratumumab ve lenalidomid birlikte %7.4 oranında kullanılmıştı, çalışmanın incelendiği dönemde daratumumab pomalidomid ile kombine kullanımı onaylı olmadığı için ikinci basamakta lenalidomid kullanım oranı yüksek olmasına rağmen üçüncü basamakta tekrar kullanılmıştı. Kasım 2024'te sağlık uygulamalar tebliğinde yapılan değişikliklerle daratumumab daha önce PI ve IMiD içeren en az bir basamak tedavi almış nüks hastalarında lenalidomid ve deksametazon veya bortezomib ve deksametazon ile kombine kullanılabilmesi ve daratumumabın sadece subkutan formu pomalidomid ile kombine daha önce PI ve lenalidomid içeren ve lenalidomide direnç gösteren veya daha önce lenalidomid ve bir PI içeren en az iki basamak tedavi almış hastalarda deksametazon ile kombine kullanılabilmesi sağlandı fakat daratumumab; iksazomib ve

karfilzomib ile kombine kullanımı hiçbir basamakta henüz ödenmemektedir (8). Sağlık uygulamalar tebliğinde yapılan değişikliklerle artık karfilzomib de daha önce bortezomib ve IMiD içeren en az bir basamak tedavi alan ve nüks gelişen hastalarda lenalidomid ve/veya deksametazon ile kombine kullanılmaktadır (8). Üçüncü basamakta en sık bortezomib ve daratumumab %46.3 oranında, ikinci sık lenalidomid %38.9 oranında, takibinde sırasıyla karfilzomib %16.7, iksazomib %14.8, pomalidomid %13 oranında kullanıldı.

Avrupa'da yapılan bir çalışmada Almanya, İtalya, İngiltere, Fransa ve İspanya'da üçüncü basamakta tercih edilen tedaviler incelenmiş. Tüm ülkelerde ilk sıra ve/veya ikinci sırada en sık PI ve IMiD bazlı rejimler tercih edilmiş. PI içinde en sık bortezomib, IMiD içinde en sık İngiltere hariç lenalidomid tercih edilmiş. İngiltere de ise en sık talidomid kullanılmış. Üçüncü basamak öncesi daratumumab kullanım oranları Almanya'da %10.9, İtalya'da %4.5, Fransa'da %2.8, İspanya'da %9.1 düşük olarak saptanmış ama İngiltere'de bu oran yüksek %30.9 olarak belirlenmiş (9). Bizim çalışmamızda da üçüncü basamak öncesi daratumumab kullanımı sadece %5.6 idi. Üçüncü basamak tedavide tüm ülkelerde en sık IMiD tercih edilmiş. Bizim çalışmamızda da IMiD kullanım oranı %51.9 idi. Üçüncü basamakta pomalidomid tercihi Fransa'da %49.6 ve İspanya'da %30.1 iken merkezimizde pomalidomid tercihi %13 oranında düşüktü. Üçüncü basamakta Almanya'da en sık Rd, İtalya'da Rd, İngiltere'de IRd, Fransa'da Pd, İspanya'da DVD tercih edilmişti. Bu ülkelerden Almanya ve İtalya'da üçüncü basamak tedavi alan hastaların yaklaşık yarısı 75 yaş ve üstüydü (9). Bu nedenle üçüncü basamakta en sık Rd tercih edilmiş olabilir. Bizim çalışmamızda hastaların sadece %18.5'i 75 yaş ve üstü iken hastaların çoğu %46.3'ü 65 yaş ve altıydı.

MAMMOTH çalışmasında anti CD38 monoklonal antikor tedavisine RRMM hastalarında ortalama genel sağkalım süresi 8.6 ay olarak saptanmış (5). KarMM-RW çalışmasında ise üçlü sınıf tedaviye maruz kalan RRMM hastalarında ortalama genel sağkalım süresi 14.7 ay olarak saptanmış (10). Çalışmamızda üçlü sınıf tedaviye maruz kalan hastaların ortalama genel sağkalım süresi bu çalışmalara göre daha uzundu. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması nedeniyle sağkalım süresi daha uzun saptanmış olabilir.

Ülkemizde RRMM hastaları için uygun tedaviyi seçmek halen klinisyenler için önemli bir zorluk oluşturmaktadır. Sağlık uygulama tebliğinde yapılan değişikliklerle yeni ilaçlara ulaşmak ileriki yıllarda daha da kolaylaşacaktır. Son bir yılda yapılan değişiklikler ve kılavuzların yeni önerileriyle tedavi seçimleri de gelecek yıllarda değişecektir. Çalışmamız Türkiye'de tek merkez deneyimini yansıtan bir çalışmadır. Tedavi yanıt oranlarının olmaması, ölüm nedenlerinin incelenmemesi, tedaviye bağlı yan etkilerin değerlendirilmemesi ve hasta sayısının az olması çalışmamızın

kısıtlayıcı faktörleridir. Çalışmamızda hasta sayısı az olduğu için bu sonuçları doğrulamak için daha fazla hasta sayısına sahip, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Harran Üniversitesi Etik Kuruldan onay alındı (Tarih: 09.09.2024, Karar no: HRÜ/24.13.19).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: EC; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: EC; Verilerin toplanması: EC; Makalenin yazımı: EC; Onaylama: EC.

KAYNAKLAR

1. Ramsenthaler C, Kane P, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, et al. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *European J of Haematology* 2016;97:416-29. <https://doi.org/10.1111/ejh.12790>
2. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet* 2016;17:e328-46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30206-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6)
3. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings* 2004;79(7):867-74. <https://doi.org/10.4065/79.7.867>
4. Sosyal Güvenlik Kurumu. Erişim adresi: <http://www.sgk.gov.tr/> (Erişim tarihi: 25.03.2025).
5. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 2019;33:2266-75. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0435-7>
6. Dhanasiri S, Hollier-Hann G, Stothard C, Dhanda DS, Davies FE, Paula Rodriguez-Otero P. Treatment patterns and outcomes in triple-class exposed patients with relapsed and refractory multiple myeloma: Findings from the multinational ITEMISE study. *Clinical therapeutics* 2021;43:1983-96. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.09.013>
7. Merz M, Broek IV, Pérez M, Kolb B, Symeonidis A, Nikolousis E, et al. Evolving treatment trends in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) in Europe from 2016 to 2018: Analysis of a multi-national survey. *Blood* 2019;134:3115. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-122706>
8. Sosyal Güvenlik Kurumu. Erişim adresi: <http://www.sgk.gov.tr/> (Erişim tarihi: 2 Kasım 2024).
9. Lehne M, Kortüm KM, Ramasamy K, Zamboni E, d'Estrubé T, Zhuleku E, et al. Real-world treatment patterns in patients initiating third-line therapy for relapsed or refractory multiple myeloma in Germany, Italy, the United Kingdom, France, and Spain. *European J of Haematology* 2024;112:701-13. <https://doi.org/10.1111/ejh.14161>
10. Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H, Reece D, Nooka A, Senin A, et al. KarMMA-RW: A study of real-world treatment patterns in heavily pretreated patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) and comparison of outcomes to KarMMA. *Blood Cancer J* 2020;38:8525. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8525