

AVANÇOS TERAPÊUTICOS NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO: O PAPEL DO DARATUMUMABE E DA MRD NA PERSONALIZAÇÃO DA TERAPIA

THERAPEUTIC ADVANCES IN MULTIPLE MYELOMA TREATMENT: THE ROLE OF DARATUMUMAB AND MRD IN PERSONALIZED THERAPY

AVANCES TERAPÉUTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE: EL PAPEL DEL DARATUMUMAB Y LA MRD EN LA TERAPIA PERSONALIZADA

Adriano Pereira Moraes¹

Tallita Lougon Duarte²

Vanessa da Silva Moreira Teixeira³

Ramon Fraga de Souza Lima⁴

RESUMO: Esse artigo buscou descrever as principais terapêuticas existentes e os seus avanços no tratamento do mieloma múltiplo comparando eficácia e tolerabilidade, principalmente com o uso do daratumumabe e da doença residual mínima (MRD) na personalização da terapia. Sabemos que apesar dos avanços, com o uso do anticorpo anti-CD38 (daratumumabe), ainda há desafios, sobretudo nos pacientes com alto risco genético, exigindo novos estudos para ampliar as opções terapêuticas e melhorar a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes. Por outro lado, estudos sem o uso de daratumumabe como GRIFFIN e MASTER demonstraram que sua combinação com lenalidomida, bortezomibe, carfilzomibe e dexametasona resultou em altas taxas de resposta completa e negatividade da MRD, marcando uma evolução no manejo da doença, inclusive em pacientes inelegíveis ao transplante. A MRD é um promissor marcador que permite que sejam realizadas avaliações mais precisas da eficácia terapêutica. No entanto, pacientes com múltiplas alterações citogenéticas de alto risco (HRCA) ainda apresentam prognóstico desfavorável. Em casos de recidiva ou refratariedade, regimes como D-Vd, Isa-Pd e KPd têm se mostrado eficazes, mesmo em pacientes multirresistentes. A terapia quádrupla (Dara-KRd) também tem se mostrado eficaz como alternativa ao transplante autólogo. A revisão evidencia a importância da personalização do tratamento e do uso racional da MRD como guia terapêutico.

2600

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo. Daratumumabe. MRD.

¹Discente da Universidade de Vassouras.

²Discente da Universidade de Vassouras.

³Discente da Universidade de Vassouras.

⁴Orientador, Médico docente da Universidade de Vassouras.

ABSTRACT: This article aimed to describe the main existing therapies and their advancements in the treatment of multiple myeloma, comparing efficacy and tolerability, particularly focusing on the use of daratumumab and minimal residual disease (MRD) in personalized therapy. Despite progress with the use of the anti-CD38 antibody (daratumumab), challenges remain—especially among patients with high genetic risk—highlighting the need for further studies to expand therapeutic options and improve both survival and quality of life. On the other hand, studies such as GRIFFIN and MASTER, which included daratumumab, demonstrated that its combination with lenalidomide, bortezomib, carfilzomib, and dexamethasone led to high rates of complete response and MRD negativity, representing a significant advancement in disease management, even for transplant-ineligible patients. MRD is a promising marker that allows for more accurate evaluations of therapeutic efficacy. However, patients with multiple high-risk cytogenetic abnormalities (HRCAs) still face an unfavorable prognosis. In cases of relapse or refractory disease, regimens like D-Vd, Isa-Pd, and KPd have shown effectiveness, even in multi-resistant patients. Quadruple therapy (Dara-KRd) has also proven effective as an alternative to autologous transplant. The review highlights the importance of treatment personalization and the rational use of MRD as a therapeutic guide.

Keywords: Multiple Myeloma. Daratumumab. MRD.

RESUMEN: Este artículo tuvo como objetivo describir las principales terapias existentes y sus avances en el tratamiento del mieloma múltiple, comparando la eficacia y la tolerabilidad, con especial enfoque en el uso de daratumumab y la enfermedad mínima residual (EMR) en la terapia personalizada. A pesar de los avances logrados con el uso del anticuerpo anti-CD38 (daratumumab), aún persisten desafíos, especialmente en pacientes con alto riesgo genético, lo que resalta la necesidad de realizar más estudios para ampliar las opciones terapéuticas y mejorar tanto la supervivencia como la calidad de vida. Por otro lado, estudios como GRIFFIN y MASTER, que incluyeron daratumumab, demostraron que su combinación con lenalidomida, bortezomib, carfilzomib y dexametasona condujo a altas tasas de respuesta completa y negatividad de la EMR, representando un avance significativo en el manejo de la enfermedad, incluso en pacientes no elegibles para trasplante. La EMR es un marcador prometedor que permite evaluaciones más precisas de la eficacia terapéutica. Sin embargo, los pacientes con múltiples anomalías citogenéticas de alto riesgo (HRCA) siguen presentando un pronóstico desfavorable. En casos de recaída o enfermedad refractaria, esquemas como D-Vd, Isa-Pd y KPd han demostrado ser eficaces, incluso en pacientes multirresistentes. La terapia cuádruple (Dara-KRd) también ha demostrado ser una alternativa eficaz al trasplante autólogo. La revisión resalta la importancia de la personalización del tratamiento y del uso racional de la EMR como guía terapéutica.

2601

Palabras clave: Mieloma Múltiple. Daratumumab. DRM.

INTRODUÇÃO

Mieloma Múltiplo (MM) é um câncer desenvolvido nos plasmócitos que pode gerar complicações que variam desde insuficiência renal até imunossupressão. Quando a doença se torna resistente ou progride após tratamento, é classificada como mieloma múltiplo recidivado

ou refratário ao tratamento. Um dos principais desafios ocorre naqueles pacientes refratários a lenalidomida que é o agente de primeira linha utilizado de forma ampla, o que gera entraves em relação a limitada eficácia das opções disponíveis e à ausência de um padrão claro de tratamento (ALSDORF W, et al., 2024).

O tratamento do MM tem sofrido avanços significativos nos últimos anos, com a introdução de novos agentes terapêuticos, contribuindo para melhores desfechos clínicos. Todavia, apesar do número de linhas de tratamento estar em crescente aumento, a eficácia das terapêuticas tendem a diminuir, portanto, demonstrando a necessidade da utilização de estratégias eficazes, principalmente no manejo inicial da doença (MATEOS MV, et al., 2020).

San-Miguel J, et al. (2022) apontam que apesar dos avanços no tratamento do mieloma múltiplo recém diagnosticado ainda existe o entrave sobre a avaliação da eficácia das novas terapias disponíveis. Os desfechos tradicionais, como sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS), precisam de longos períodos de acompanhamento, por sua vez acaba atrasando a utilização de novas terapias. A doença residual mínima (MRD) é um promissor marcador, sendo sensível e capaz de indicar respostas ao tratamento e potencial substituto de PFS e OS nos estudos clínicos. Todavia, a padronização da sua utilização requer uma otimização de métodos, tempo de avaliação e dos limiares de sensibilidade.

2602

O daratumumabe é um anticorpo monoclonal direcionado ao antígeno CD38 que tem se destacado nos últimos anos como uma opção eficaz para o tratamento do mieloma múltiplo recém diagnosticado, especialmente quando o mesmo é combinado com os esquemas padrão em pacientes elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco. Estudos clínicos como o MASTER (D-KRd) e o GRIFFIN (D-RVd) demonstraram altas taxas de resposta completa e negatividade de doença residual mínima (MRD), principalmente em pacientes com nenhuma ou apenas uma anomalia citogenética de alto risco (HRCA). No entanto, pacientes com duas ou mais HRCA continuam apresentando pior prognóstico, evidenciando a necessidade de novas estratégias terapêuticas para esse grupo (CALLANDER NS, et al., 2024).

O estudo GRIFFIN analisou a eficácia e a segurança da adição de daratumumabe (D) ao regime padrão, do tratamento do mieloma múltiplo recém-diagnosticado (NDMM), composto por lenalidomida, bortezomibe e dexametasona (RVd) seguido por transplante autólogo de células-tronco (ASCT) em pacientes elegíveis ao transplante. Em geral, o uso dos RVd demonstram aumentar a PFS e a OS da doença. Entretanto, novas drogas, como os (D),

são estudadas para melhorar ainda mais a resposta e os desfechos a longo prazo da doença (VOORHEES PM, et al., 2020).

Por outro lado, um estudo aborda o uso do regime D-Vd, que combina daratumumabe, bortezomibe e dexametasona, como uma opção promissora, especialmente em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário (MMRR) com apenas uma linha prévia de tratamento (MATEOS MV, et al., 2020).

A utilização de daratumumabe ao regime tradicional composto por lenalidomida-dexametasona (D-Rd) melhorou de maneira significativa a qualidade de vida dos pacientes, proporcionando alívio da dor e elevando o estado de saúde em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado inelegíveis para transplante. De forma totalmente independentemente da idade ou condição funcional inicial dos pacientes pode-se observar os benefícios clínicos de forma consistente (PERROT A, et al., 2020).

No entanto, apesar dos claros avanços com as novas combinações terapêuticas envolvendo inibidores do proteassoma (PI), lenalidomida, anticorpos anti-CD38 e dexametasona, ainda existem diversos pacientes refratários a essas terapêuticas já nas primeiras linhas de tratamento. Desta forma, necessitando de opções eficazes para o MMRR, uma alternativa viável pode ser o uso da terapia KPd que consiste em Carfilzomibe associada a Pomalidomida e dexametasona (PERROT A, et al., 2024).

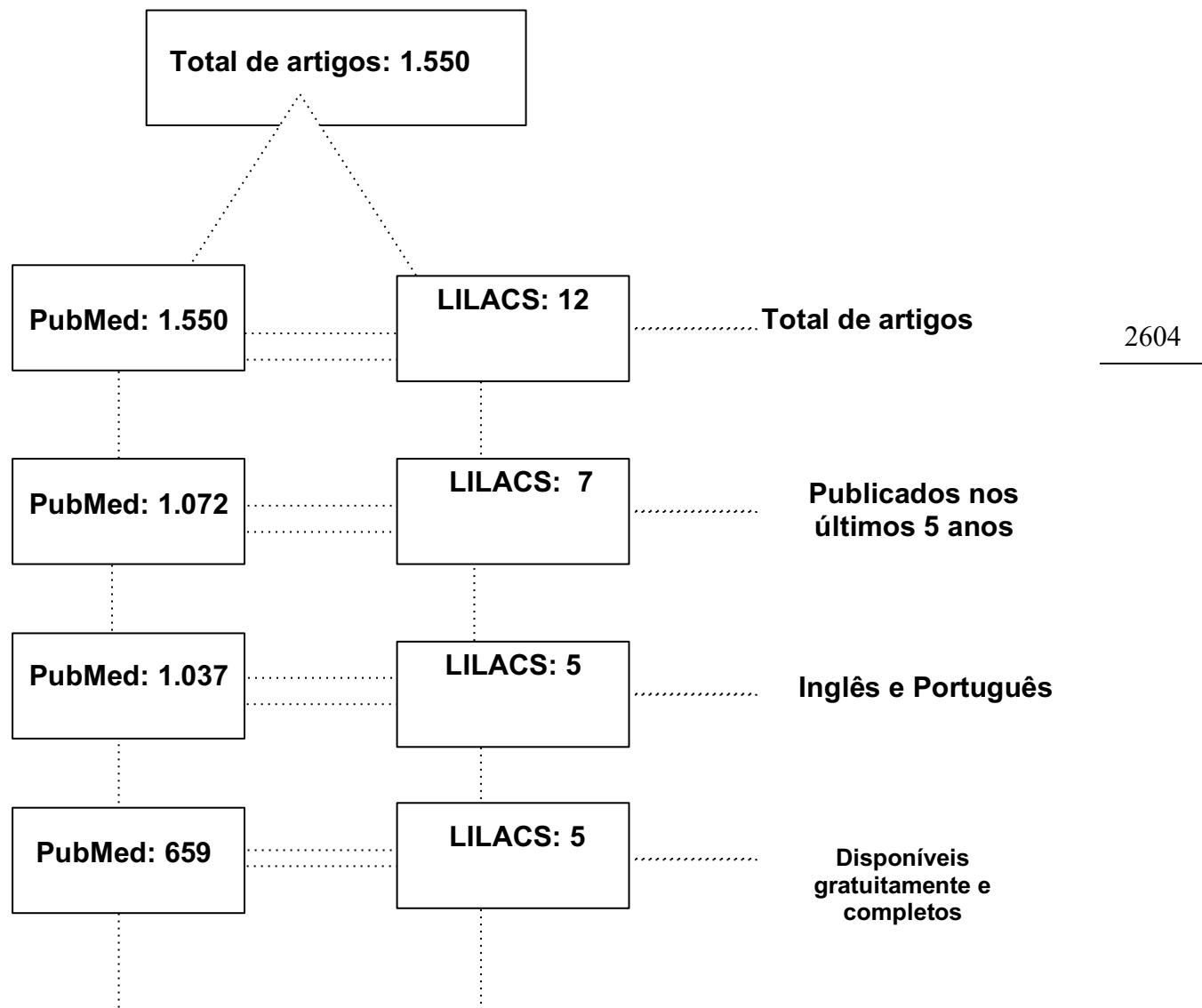
O objetivo desta revisão de literatura é reunir as informações pertinentes sobre as principais formas de tratamentos disponíveis no mercado atual, fazendo apontamentos sobre as eficácia e seguranças de cada uma, comparando o uso de daratumumabe com os tratamentos já disponíveis anteriormente.

MÉTODOS

Este trabalho consiste em um estudo retrospectivo, qualitativo, transversal e comparativo, executado por meio de uma revisão integrativa de literatura. Foram analisadas as bases de dados National Library of Medicine (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca por artigos foi realizada por meio dos seguintes descritores: “Multiple Myeloma”, “Daratumumabe”, utilizando- se o operador Booleano “AND”. Para a realização da revisão, seguiram-se as seguintes etapas: definição do tema; escolha dos parâmetros de inclusão e elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; análise das publicações nas bases de dados; análise das informações encontradas;

exposição dos resultados. Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 5 anos (2020-2025); nos idiomas português e inglês; de acesso livre, gratuitos e cujos estudos eram dos tipos: Estudo clínico, ensaio clínico, estudo comparativo, estudo observacional, estudo clínico randomizado, revisão sistemática integrativa, revisão sistemática e revisão; Meia-idade: 45–64 anos. Foram excluídos artigos sem embasamento claro das informações teóricas utilizadas, que não abordavam a terapia quádrupla tratamento do Mieloma Múltiplo; que não se enquadram no período de publicação previamente estabelecido ou na idade pré-estabelecida.

FLUXOGRAMA



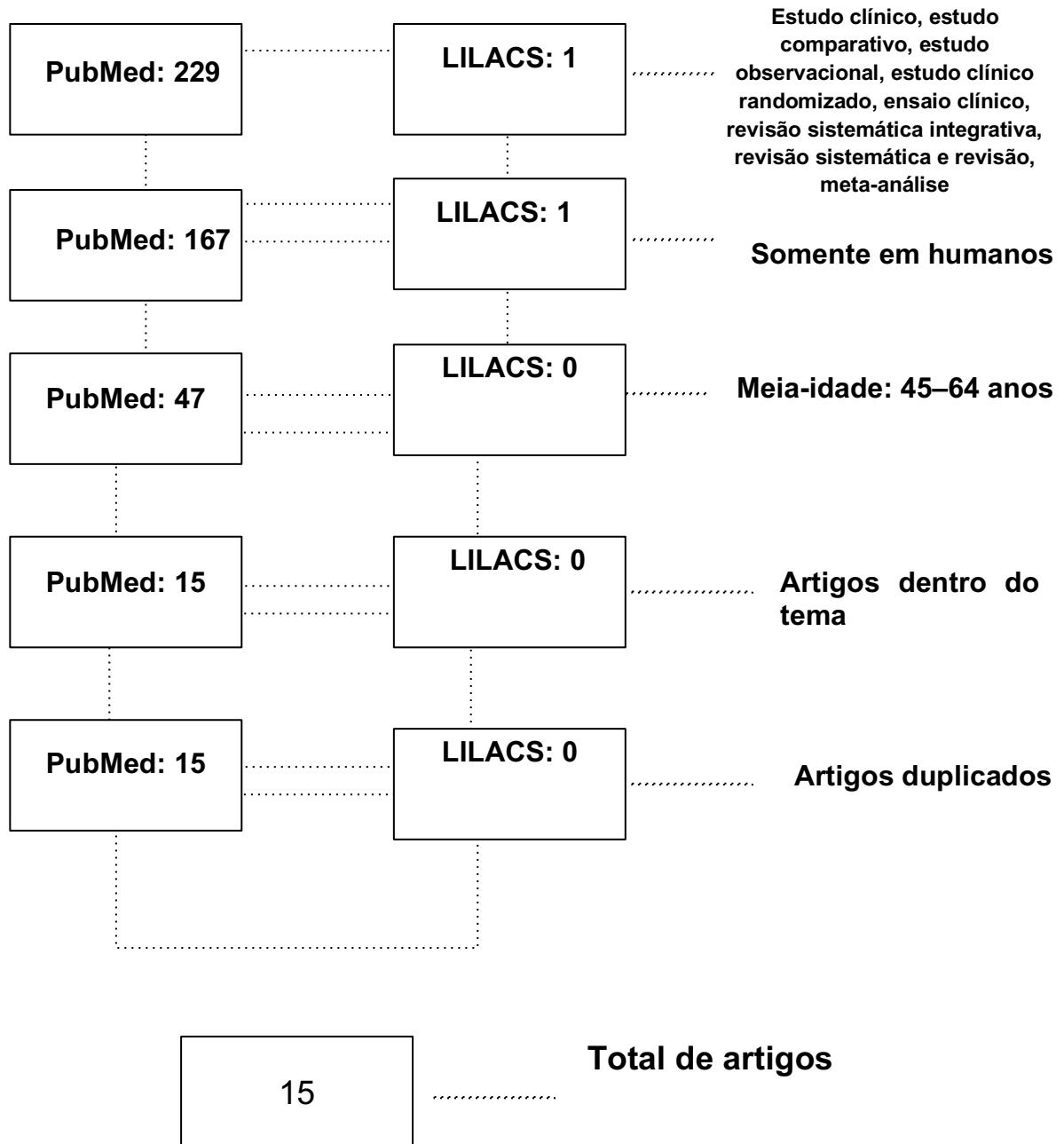


Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos utilizados

DISCUSSÃO

Voorhees PM, et al. (2020) publicaram um estudo randomizado, multicêntrico, de fase 2, composto por 207 pacientes que foram divididos de forma igual entre os grupos D-RVd e RVd. Todos os pacientes receberam quatro ciclos de indução, ASCT, dois ciclos de consolidação e manutenção por até 26 ciclos com lenalidomida, podendo ter ou não a presença de daratumumabe. A taxa de resposta completa rigorosa (sCR) foi maior com D-RVd (62,6%)

comparado a RVd (45,4%). A negatividade da doença residual mínima (MRD) também foi superior com D-RVd (51,0% vs 20,4%). A sobrevida livre de progressão em 24 meses foi de 95,8% com D-RVd e 89,8% com RVd. Apesar de terem sido apontados maiores efeitos hematológicos com D-RVd, os eventos infecciosos graves foram semelhantes. O transplante de células-tronco foi eficaz em ambos os tratamentos recomendados. Por fim, o estudo conclui que o uso de D-RVd melhora significativamente a profundidade da resposta sem comprometer a segurança, porém aponta a necessidade de novos estudos, como os de fase III, para agrupamento de maiores dados de subgrupos de maior risco.

Mateos MV, et al. (2020) em seu estudo de fase III CASTOR demonstrou que a utilização de D-Vd demonstrou benefícios clínicos significativos, como aumento da sobrevida livre de progressão (PFS), maiores taxas de resposta global (ORR) e maior negatividade de doença residual mínima (MRD), tendo efeitos acompanhados por até 40 meses. Independentemente da realização de tratamentos anteriores com lenalidomida ou bortezomibe foram observados efeitos benéficos, inclusive naqueles refratários ao tratamento com lenalidomida. Outrossim, a utilização de daratumumabe em regime de monoterapia após a progressão da doença, demonstrou ser mais eficaz do que a realização de terapias subsequentes. Além disso, os autores reforçam que a utilização de D-Kd (Daratumumabe + Karfilzomibe + dexametasona) e D-Pd (Daratumumabe + Pomalidomida + dexametasona) vem demonstrando a eficácia da utilização de regimes com Daratumumabe. Portanto, esses resultados demonstram que o uso de D-Vd melhora os desfechos a longo prazo de MMRR, além de ser uma opção segura, eficiente e bem tolerada com uso precoce do tratamento.

2606

Para os pacientes que apresentam a doença residual mínima (MRD), estudos como o MAIA e ALCYONE demonstraram que a utilização de daratumumabe em conjunto com a terapêutica ofertada, podem melhorar desfechos clínicos, inclusive naqueles pacientes considerados inelegíveis para o transplante de medula óssea autólogo. Uma vez que, MRD sustentados por mais de 6 ou 12 meses apresentaram correlação com um maior PSF, portanto, aumentando o seu valor prognóstico. Esses resultados reforçam o uso da negatividade de MRD como um parâmetro confiável e consistente para o controle da doença e eficácia terapêutica (SAN-MIGUEL J, et al., 2022).

O estudo GRIFFIN apresentou uma análise pós-hoc que demonstrou que a adição do daratumumabe ao regime RVd obteve melhores taxas de negatividade da doença residual mínima e sugeriu tendência à maior sobrevida livre de progressão em pacientes com mieloma

múltiplo recém-diagnosticado, inclusive com anomalias citogenéticas de alto risco. Apesar disso, pacientes que apresentaram risco elevado de HRCA ≥ 2 não se beneficiaram (CHARI A, et al., 2024).

Através do estudo MASTER foi possível comparar a eficácia da utilização de uma terapia quádrupla, chamada de Dara-KRd (Daratumumabe + Carfilxomibe + Lenalidomida + dexametasona) em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado através da utilização da MRD. Após a realização do processo de indução, transplante autólogo e consolidação, os pacientes que apresentaram duas avaliações consecutivas MRD negativas puderam cessar o seu tratamento. Com 42,2 meses de seguimento, 81% alcançaram MRD $< 10^{-5}$ e 71% entraram em observação, sendo chamado de momento MRD-SURE que significa uma fase na qual o paciente não recebe mais o tratamento ativo, porém ele continua sendo monitorado de perto, sofrendo uma espécie de vigilância ativa. Aqueles pacientes portadores de anomalia cromossômica de alto risco (HRCA) com grau 0 ou 1 apresentaram excelentes desfechos, já os com ≥ 2 HRCA um pior prognóstico. A estratégia utilizada no estudo demonstrou ser viável, segura e promissora, especialmente para pacientes sem risco ultra-alto, indicando que possa ser um caminho para a utilização de terapias personalizadas e interrupção do tratamento (COSTA LJ, et al., 2023).

2607

Por outro lado, o estudo de fase II FORTE realizou um estudo comparativo com diferentes esquemas de indução, consolidação e manutenção com a utilização de carfilzomibe em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados e elegíveis ao transplante. Foram comparados 3 regimes diferentes de tratamentos, sendo eles: 1) KRd (Carfilzomibe + Lenalidomida + dexametasona) seguido de transplante autólogo e consolidação com KRd + ASCT (Transplante Autólogo de Células-Tronco Hematopoiéticas); 2) Utilização de 12 ciclos de Krd sem transplante; 3) KCd (Carfilzomibe + Ciclofosfamida + dexametasona) seguido de ASCT e consolidação. O regime KRd+ASCT resultou em melhores respostas e, com manutenção combinada com carfilzomibe e lenalidomida, aumentou a sobrevida livre de progressão em 3 anos. Os efeitos adversos foram manejáveis. A combinação mostrou-se eficaz e segura para melhorar o controle da doença em pacientes jovens elegíveis ao transplante (GAY F, et al., 2021).

Richardson PG, et al. (2024) através do estudo ICARIA-MM avaliou isatuximabe combinado com pomalidomida e dexametasona (Isa-Pd) em pacientes com MMRR, onde foi demonstrado um benefício clínico significativo, obtendo melhora da sobrevida livre de

progressão (11,5 vs. 6,5 meses) e tendência a melhora na sobrevida global (24,6 vs. 17,7 meses) em comparação com o uso apenas de pomalidomida e dexametasona. O ganho final em meses da sobrevida global foi de 6,9 meses. Outrossim, apesar da adição posterior de daratumumabe em um grupo de controle, o uso de Isa-Pd manteve a sua eficácia, demonstrando, portanto, a eficácia e a tolerabilidade da terapia para MMRR.

SELECT foi um estudo que buscou avaliar o uso da terapêutica KPd (Carfilzomibe + Pomalidomida + dexametasona) nos pacientes com MMRR. A taxa de resposta global do estudo foi de apenas 58%, não atingindo o valor esperado, porém, apesar disto a combinação demonstrou respostas duráveis e perfil de segurança manejável. Dessa maneira, o uso de KPd foi demonstrado ser eficaz, especialmente em pacientes com doença multirresistente, podendo ser um importante método utilizado como opção terapêutica em contextos de recaída precoce, onde se existe uma limitação de alternativas viáveis (PERROT A, et al., 2024).

Derman BA, et al. (2024) em seu estudo de II fase, os autores buscaram investigar a eficácia de um regime prolongado com daratumumabe, carfilzomibe, lenalidomida e dexametasona (Dara-KRd) em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que não realizaram o transplante autólogo de células-tronco. Na população do estudo composta por uma alta quantidade de anomalias citogenéticas de risco, 75% obtiveram uma resposta completa rigorosa e/ou negatividade para MRD após oito ciclos. A sobrevida livre de progressão em três anos foi de 85%, embora pacientes com ≥2 anomalias de alto risco tenham apresentado desfechos inferiores. O estudo corrobora ao dizer que o uso da terapia quádrupla pode ser uma alternativa eficaz à ASCT, principalmente nos pacientes que apresentam risco padrão ou intermediário. Fato este comprovado no estudo de Bhutani M, et al. (2025) que apresenta as altas taxas de resposta completa e negatividade para MRD com uso da terapia com quatro drogas (Dara-KRd). Principalmente em pacientes que não realizaram transplante.

2608

O uso de Ixazomib foi estudado em trabalho multicêntrico e retrospectivo que buscou investigar os regimes baseados no uso dessa droga como terapia de primeira linha em pacientes com mieloma múltiplo recém diagnosticado. As combinações orais, como IRd (Ixazomib + Lenalidomida + dexametasona), mostraram alta taxa de resposta (ORR 95%) e perfil de toxicidade favorável, com baixa incidência de eventos adversos graves e neuropatia periférica. Os resultados foram consistentes com estudos clínicos prévios, mesmo em pacientes mais idosos e com piores condições clínicas (LI J, et al., 2020).

Hungria V, et al. (2020) dissertam sobre o mundo de possibilidades na terapêutica do mieloma múltiplo recém diagnosticado que ocorreu com a adição ao tratamento de daratumumabe aos esquemas que já eram padronizados, como VMP (Bortezomibe + Melphalan + prednisona) e Rd (Lenalidomida + dexametasona) que melhorou de maneira significativa a OS, PSF E ORR, pelos resultados demonstrados nos estudos MAIA e ALCYONE. Porém, na América Latina ocorre um entrave em relação ao acesso desses agentes inovadores, uma vez que sofre ação de barreiras econômicas e regulatórias. Tendo, dessa forma, feito o uso dos tratamentos padrões e convencionais à base de bortezomibe ou talidomida. Para realização da comparação entre a adição de daratumumabe as terapias convencionais foi feito um estudo utilizando técnica de pareamento por escore de propensão (PSM) para comparar o D-VMP, ajustando diferenças de características basais. Como resultado, foi percebido uma melhora dos desfechos no uso da terapia D-VMP, mesmo com as limitações encontradas de qualidade de dados e desigualdades regionais, esses achados corroboram o uso de esquemas a base de daratumumabe na América Latina.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evolução da terapia para o mieloma múltiplo tem sido significativa nos últimos anos, surgindo esquemas terapêuticos mais eficazes e buscando-se individualizar caso a caso. O uso de daratumumabe como primeira linha, principalmente em combinações quádruplas com imunomoduladores, inibidores do proteassoma e corticosteroides, obteve uma melhora na resposta, aumento das taxas de negatividade de MRD e PSF, tanto para aqueles pacientes elegíveis ou inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco. Ademais, apesar desses avanços, desafios ainda existem no subgrupo de pacientes com alto risco cetogênico, uma vez que eles apresentam desfechos menores, mesmo com o uso de terapias modernas. Por isso, a busca por regimes mais eficazes, especialmente para esses pacientes de alto risco, continua como prioridade no meio científico. A utilização de novas terapias, o uso racional da MRD como um guia terapêutico e o investimento em medicina humanizada e personalizada caso a caso são extremamente importantes para o futuro do manejo do mieloma múltiplo. Além de haver ainda a necessidade de melhoria de acesso a terapias inovadoras na América Latina a fim de se reduzir disparidades e melhorar o resultado dos pacientes da região.

REFERÊNCIAS

1. ALSDORF W, et al. Efficacy of CARVYKTI in CARTITUDE-4 versus other conventional treatment regimens for lenalidomide-refractory multiple myeloma using inverse probability of treatment weighting. *J Comp Eff Res*, 2024.
2. BHUTANI M, et al. MRD-driven phase 2 study of daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*, 2025.
3. CALLANDER NS, et al. Daratumumab-based quadruplet therapy for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma with high cytogenetic risk. *Blood Cancer J*, 2024.
4. CHARI A, et al. Daratumumab in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of clinically relevant subgroups in GRIFFIN. *Blood Cancer J*, 2024.
5. COSTA LJ, et al. Minimal residual disease response-adapted therapy in newly diagnosed multiple myeloma (MASTER): final report of the multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2023, 10(11):e890-e901.
6. DERMAN BA, et al. Final analysis of a phase II trial of daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma without transplant. *Blood Cancer J*, 2024.
7. GAY F, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2021, 22(12):1705-1720. 2610
8. HUNGRIA V, et al. Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone Versus Standard of Care in Latin America for Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Propensity Score Matching Analysis. *Adv Ther*, 2020.
9. LI J, et al. Ixazomib-based frontline therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma in real-life practice showed comparable efficacy and safety profile with those reported in clinical trial: a multi-center study. *Ann Hematol*, 2020.
10. MATEOS MV, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020.
11. PERROT A, et al. An open-label phase 2 study treating patients with first or second relapse of multiple myeloma with carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone (KPd): SELECT study. *Leuk Lymphoma*, 2024.

12. PERROT A, et al. Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings From the Phase III MAIA Trial. *J Clin Oncol*, 2020.
13. RICHARDSON PG, et al. Isatuximab-pomalidomide-dexamethasone versus pomalidomide-dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: final overall survival analysis. *Haematologica*, 2024, 109(7):2239–2249.
14. SAN-MIGUEL J, et al. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. *Blood*, 2022, 139(4):492–501.
15. VOORHEES PM, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*, 2020, 136(8):936–945.