



## **Informe de Posición de la SEHH**

### **Daratumumab, bortezomib, lenalidomida y dexametasona en inducción y consolidación, seguido de daratumumab y lenalidomida de mantenimiento en pacientes que reciben trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos**

#### **INTRODUCCIÓN**

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas, asociada a una proteína monoclonal detectable en sangre y/u orina y a daño orgánico<sup>1</sup>. El MM representa aproximadamente el 1% de todos los tipos de cáncer y alrededor del 10% de los cánceres hematológicos, siendo la 2ª neoplasia hematológica más frecuente. En el año 2023, en España se diagnosticaron aproximadamente 3.500 nuevos casos, siendo la incidencia estimada de 5-6 casos/100.000 habitantes/año<sup>2</sup>. Asimismo, la prevalencia del MM está aumentando, debido en gran medida a la introducción de nuevos fármacos más eficaces y mejor tolerados. En España alrededor de 25.000 personas padecen esta enfermedad. Es una entidad más frecuente en raza negra, en varones y en edad avanzada, siendo la mediana de edad al diagnóstico los 70 – 72 años. No obstante, es importante destacar que un 30% de los pacientes tendrán 65 años o menos al diagnóstico<sup>2,3</sup>.

El MM continúa considerándose una enfermedad incurable, y su historia natural consiste en episodios de remisiones y recaídas, en los que los pacientes reciben diferentes líneas de tratamiento, hasta que finalmente fallecen por progresión de la enfermedad o complicaciones relacionadas con los tratamientos<sup>1</sup>. Asimismo, es conocido que en las sucesivas líneas de tratamiento los pacientes obtienen peores respuestas y de menor duración<sup>4,5</sup>. Sin embargo, el mayor conocimiento de la biología de la enfermedad junto con el desarrollo de fármacos más eficaces y menos tóxicos han mejorado sustancialmente la supervivencia de los pacientes con MM<sup>6,7</sup>. Además, estas combinaciones de nuevos fármacos han permitido controlar la enfermedad de una forma

impensable hace 20 años, lo que ha requerido el desarrollo de nuevas técnicas de alta sensibilidad que nos permitan monitorizar la enfermedad. En ese sentido, el estudio de la enfermedad residual medible (ERM) por citometría de flujo de nueva generación (del inglés *Next Generation Flow* - NGF) o por secuenciación masiva de nueva generación (del inglés *Next Generation Sequencing* - NGS) se han posicionado como uno de los factores pronóstico más importantes para predecir supervivencia en los pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico y en recaída<sup>8</sup>. Recientemente, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aceptado la tasa de ERM negativa en pacientes en respuesta completa (RC) como subrogado de la supervivencia libre de progresión (SLP) para la aprobación acelerada condicional de fármacos<sup>9</sup>.

En el momento del diagnóstico, la edad, junto con las comorbilidades, son los principales determinantes para seleccionar la estrategia de tratamiento. En general, los pacientes con MM de hasta 65-70 años sin comorbilidades relevantes cardíacas, respiratorias o hepáticas podrán ser candidatos para recibir altas dosis de quimioterapia (generalmente, melfalán 200 mg/m<sup>2</sup>) seguido de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)<sup>10</sup>. En cambio, con una edad superior a 70 años, los pacientes no suelen ser considerados candidatos a trasplante, pero pacientes seleccionados con un buen estado funcional y sin criterios de fragilidad podrían beneficiarse de este procedimiento<sup>11</sup>. A pesar de que el TAPH es un procedimiento que se introdujo en la década de 1980, continúa siendo el estándar de tratamiento de los pacientes jóvenes, ya que diferentes estudios han demostrado su beneficio en supervivencia, especialmente en términos de SLP<sup>12-16</sup>.

Por tanto, el tratamiento recomendado para los pacientes jóvenes con MM de nuevo diagnóstico será recibir una inducción de 4-6 ciclos seguido de altas dosis de quimioterapia y TAPH y posterior mantenimiento. Además, pacientes seleccionados generalmente con respuestas subóptimas tras el TAPH pueden recibir 2-4 ciclos de consolidación. Este abordaje terapéutico ha sido investigado en diversos ensayos clínicos (EC) fase III y la mediana de SG no se ha alcanzado tras un seguimiento de casi 80 meses<sup>17</sup>.

Respecto a la inducción, debe de ser un tratamiento eficaz que permita un control rápido de la enfermedad, sin comprometer la recogida de las células progenitoras hematopoyéticas CD34+ que, posteriormente, se infundirán al paciente en el TAPH. Aunque sigue habiendo dudas en relación con la consolidación, generalmente, se utiliza la misma combinación de fármacos que en la inducción con el objetivo de obtener ERM negativa, y así prolongar la supervivencia. El tratamiento de inducción y consolidación

han ido evolucionando a lo largo del tiempo, a medida que se iban evaluando la eficacia de los inhibidores de proteasoma (IP), inmunomoduladores (IMiD) y, más recientemente, los anticuerpos monoclonales (AcMo) anti-CD38. Antes de la llegada de estos nuevos fármacos, los pacientes recibían combinaciones de quimioterápicos con los que se alcanzaba un 80-90% de respuestas globales (RG, es equivalente a respuesta parcial [RP] o mejor), con un 20-30% de RC<sup>18-20</sup>. Posteriormente, con la introducción de los esquemas basados en IP o IMiD en combinación con dexametasona y/o ciclofosfamida/adriamicina las RG y las RC se incrementaron hasta un 90-95% y 35-40% respectivamente<sup>12,13,20</sup>. Sin embargo, diferentes EC fase III observaron que el beneficio clínico de los IP y los IMiD era mayor cuando se utilizaban en esquemas triples. Así, con la combinación de bortezomib, talidomida/lenalidomida y dexametasona (VTd y VRd, respectivamente) el 90-95% de los pacientes alcanzaban RP y un 46-66% RC<sup>14,16,21-23</sup>. Asimismo, la incorporación de los AcMo anti-CD38 a la primera línea de tratamiento ha mejorado aún más la eficacia de las combinaciones previamente mencionadas. El EC fase III CASSIOPEA demostró la superioridad de la adición del AcMo anti-CD38 daratumumab a VTd (DVTd) respecto a VTd, mejorando significativamente las respuestas tras la consolidación (RC ERM negativa (detectada por NGS, sensibilidad 10<sup>-5</sup>): 64% vs. 44%; *P*<0,001), lo que se tradujo en una SLP significativamente más prolongada en el grupo de pacientes que recibieron daratumumab<sup>24,25</sup>. En base a estos resultados, DVTd está aprobado por la EMA para el tratamiento de 1ª línea en inducción y consolidación de los pacientes con MM candidatos a TAPH.

Además de la inducción y el TAPH, todos los pacientes jóvenes con MM deberían recibir mantenimiento tras el trasplante. El mantenimiento consiste en la administración continua de fármacos que, generalmente, deberían ser bien tolerados, con el objetivo de mantener la respuesta (y potencialmente mejorarla), con el fin último de mejorar la supervivencia de los pacientes. Actualmente, el tratamiento de mantenimiento de elección es lenalidomida en monoterapia hasta progresión o toxicidad inaceptable, en base a los resultados de un metaanálisis que incluyó a 5.000 pacientes de once estudios y con 8 modalidades de mantenimiento<sup>26</sup>. En este metaanálisis, todos los tratamientos de mantenimiento prolongaron la SLP de los pacientes, siendo el mantenimiento basado en lenalidomida el que aportó mayor beneficio clínico, con una reducción del riesgo de progresión y/o fallecimiento del 50-60%. Asimismo, se han intentado mejorar estos resultados con estrategias de mantenimiento en combinación, principalmente IP e IMiD, pero sin ensayos aleatorizados que demostrasen su eficacia<sup>27</sup>.

Tras los resultados del EC fase II GRIFFIN, a principios del año 2024 se publicaron los resultados del EC fase III PERSEUS, en el que se confirmó el valor clínico de la adición del AcMo anti-CD38 daratumumab a VRd (DVRd) en la inducción y consolidación, así como a la lenalidomida de mantenimiento, en pacientes candidatos a TAPH<sup>28</sup>. En consecuencia, en septiembre de 2024, el *Committee for Medicinal Products for Human Use* de la *European Medicine Agency's* (EMA) emitió una resolución positiva respecto a la ampliación de las indicaciones de daratumumab para pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico candidatos a TAPH.

Con estos antecedentes, la Sociedad Española de Hematología (SEHH) ha elaborado el presente informe para definir su posicionamiento respecto a la combinación de DVRd en inducción y consolidación, así como el doble mantenimiento con daratumumab y lenalidomida (DR) en pacientes candidatos a TAPH.

**Daratumumab, bortezomib, lenalidomida y dexametasona en inducción y consolidación, seguido de daratumumab y lenalidomida de mantenimiento en pacientes con MM candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.**

Como se ha mencionado anteriormente, daratumumab (Darzalex<sup>®</sup>) en combinación bortezomib, lenalidomida y dexametasona cuenta con la aprobación de la EMA para el tratamiento de pacientes con MM de nuevo diagnóstico candidatos a TAPH. La primera aprobación de daratumumab fue en su formulación intravenosa (16 mg/kg), y, posteriormente, se aprobó en su formulación subcutánea gracias los resultados de no inferioridad del EC COLUMBA<sup>29</sup>. Daratumumab en formulación subcutánea se presenta en viales de 15 ml de solución inyectable que contiene 1.800 mg del principio activo (120 mg de daratumumab por ml), coformulada con hialuronidasa humana recombinante PH20 (2000 UI por ml de solución). La dosis recomendada es de 1.800 mg para todos los pacientes y se administra en 3 a 5 minutos (ENHANZE<sup>®</sup>). La administración de daratumumab requiere premedicación con antipiréticos, antihistamínicos, corticoides y antileucotrienos. Las dosis, vías y frecuencia de administración de los fármacos incluidos en el DVRd empleado en el ensayo PERSEUS se detallan en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Esquema de tratamiento de inducción y consolidación con daratumumab, bortezomib, lenalidomida y dexametasona en ciclos de 4 semanas (esquema PERSEUS).

|                     | <b>Dosis</b>          | <b>Vía de administración</b> | <b>Periodicidad</b>                                     |
|---------------------|-----------------------|------------------------------|---|
| <b>Daratumumab*</b> | 1800 mg               | Subcutánea                   | Ciclo 1-2: días 1, 8, 15 y 22<br>Ciclo 3-6: días 1 y 15 |
| <b>Bortezomib</b>   | 1,3 mg/m <sup>2</sup> | Subcutánea                   | Días 1, 4, 8 y 11 del ciclo                             |
| <b>Lenalidomida</b> | 25 mg                 | Oral                         | Días 1-21 del ciclo                                     |
| <b>Dexametasona</b> | 40 mg                 | Oral o intravenosa           | Días 1-4 y 9-12 del ciclo                               |

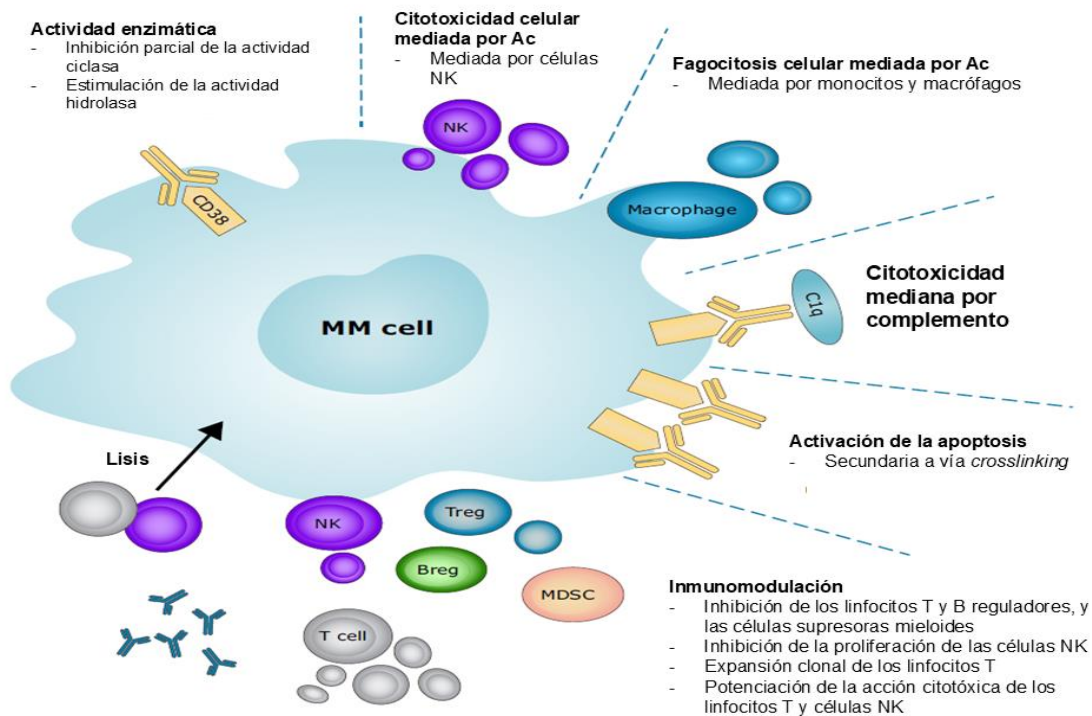
\*Premedicación (1 - 3 horas antes de la administración): paracetamol 650-1000 mg vía oral o intravenosa, difenhidramina 25-50 mg o equivalente por vía oral o intravenosa, montelukast 10 mg vía oral (durante el 1<sup>er</sup> ciclo, posteriormente se puede suspender si no hay reacción) y dexametasona 40 mg (cuando coincida con la dexametasona del ciclo; se requiere dexametasona al menos 20 mg las dos primeras dosis, posteriormente 10 mg u otros equivalentes si no se documentan reacciones infusionales).

### Farmacología

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal IgGk1 que se une con alta afinidad a un epítipo único en la glicoproteína de membrana CD38, cuya expresión es elevada y uniforme en las células plasmáticas mielomatosas y normales. Además, CD38 tiene la ventaja de presentar una expresión relativamente baja en otras células hematopoyéticas, como las células linfoides y mieloides normales, así como en células no hematopoyéticas.

En la **Figura 1** se ilustran los diversos mecanismos mediante los cuales daratumumab ejerce su acción antitumoral sobre las células plasmáticas mielomatosas, así como su efecto inmunomodulador en las células del microambiente medular<sup>30</sup>.

**Figura 1.** Mecanismos de acción de daratumumab (Modificada de Bisht *et al*, *Cancer Med* 2023<sup>30</sup>)



En conjunto, todos estos mecanismos explican el aumento en la calidad, rapidez y duración de las respuestas que se observa con la adición del fármaco y que se traduce en un beneficio clínico para los pacientes con mejoras en su supervivencia.

### Resultados clínicos de eficacia y seguridad

La combinación cuádruple DVRd se evaluó por primera vez en Estados Unidos en el EC fase II multicéntrico y aleatorizado GRIFFIN<sup>31</sup>. Se incluyeron 207 pacientes con MM entre 18 y 70 años candidatos a TAPH, 104 se asignaron al brazo experimental (DVRd) y 103 al brazo control (VRd). Todos los pacientes recibieron 4 ciclos de inducción y 2 ciclos de consolidación de VRd, con un esquema diferente al del estudio PERSEUS: bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 4, 8 y 11, lenalidomida 25 mg los días 1-14 del ciclo, y dexametasona 20 mg los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 del ciclo; y lenalidomida de mantenimiento 10 mg (15 mg a partir del ciclo 3 de mantenimiento si buena tolerancia) durante 21 días seguidos en ciclos de 28 días. Además, los pacientes aleatorizados a la rama experimental recibieron daratumumab intravenoso los días 1, 8 y 15 durante la inducción y los días 1 del ciclo durante la consolidación y mantenimiento. El mantenimiento dentro del estudio se mantenía hasta toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad o un máximo de dos años. Posteriormente los investigadores podían elegir continuar con lenalidomida de mantenimiento según práctica clínica habitual.

Además, todos los pacientes tras la inducción recibieron TAPH con acondicionamiento con melfalán 200 mg/m<sup>2</sup>.

En ambos grupos las respuestas al tratamiento fueron mejorando progresivamente a lo largo de la inducción, consolidación y mantenimiento. Sin embargo, la adición de daratumumab a VRd supuso una mejoría significativa de las respuestas respecto a los tratados con VRd. Tras la consolidación, un 50% de pacientes tratados con DVRd alcanzaron RC con ERM negativa (detectada por NGS, sensibilidad 10<sup>-5</sup>) en comparación con el 23% de los tratados con VRd. Estas diferencias se hicieron más notorias tras el mantenimiento a favor del brazo del estudio que incluía daratumumab en las diferentes fases del tratamiento (RC con ERM negativa detectada por NGS: sensibilidad 10<sup>-5</sup>: 64% vs. 30%, odds ratio (OR) 4,23 [IC 95%, 2,35-7,62],  $P < 0,001$ ; sensibilidad 10<sup>-6</sup>: 36% vs. 16%, OR 2,95 [IC 95%, 1,52-5,75],  $P = 0,001$ ). Este incremento en las tasas de respuesta se observó en todos los subgrupos de interés, siendo menos evidente en los pacientes de alto riesgo citogenético (incluía t(4;14), t(14;16) y/o del(17p)) e *International Staging System* (ISS) III. Además, se confirmó un incremento significativo de la SLP a favor de la rama experimental, y el 87,2% de los pacientes estaban libres de progresión/recaída a los 4 años en comparación con el 70% de los pacientes de la rama control (hazard ratio (HR) 0,45 [IC 95%, 0,21-0,95],  $P = 0,032$ ), sin diferencias estadísticamente significativas en SG. Además, es importante destacar que, aunque globalmente hubo más efectos adversos con la combinación cuádruple, (sobre todo neutropenia e infecciones), las infecciones graves y discontinuaciones por toxicidad estuvieron equilibradas en ambas ramas.

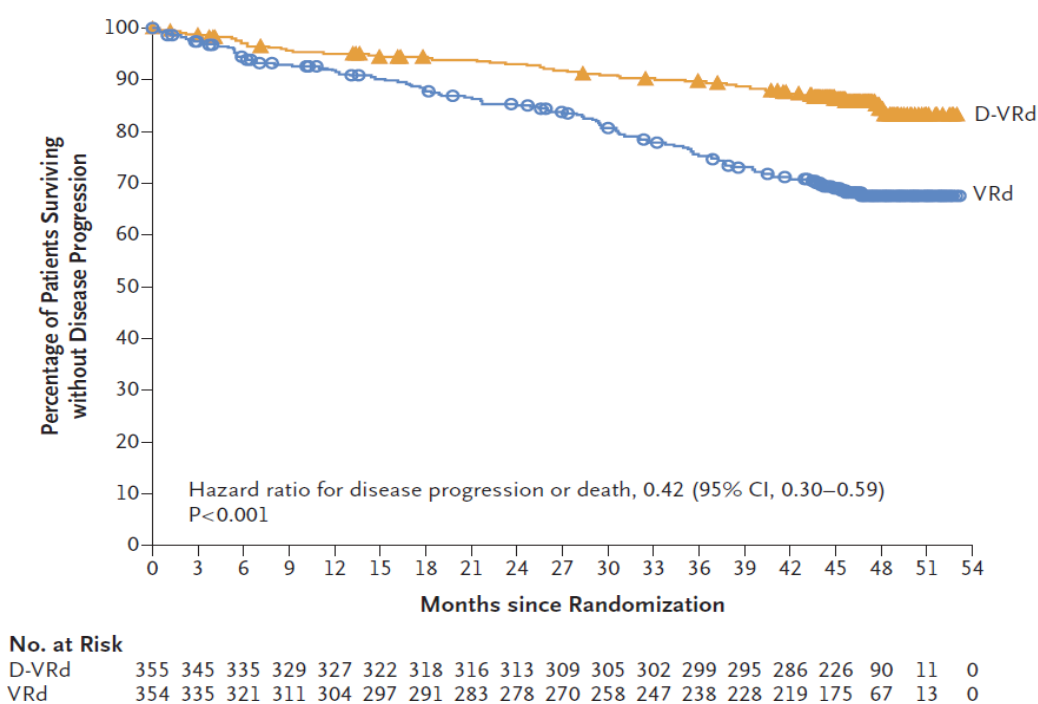
Los resultados favorables del estudio GRIFFIN proporcionaron la base científica necesaria para el desarrollo del EC fase III PERSEUS, cuyo propósito era la confirmación del beneficio clínico de la adición de daratumumab al esquema de inducción, consolidación y mantenimiento en pacientes con MM candidatos a trasplante<sup>28</sup>.

El estudio PERSEUS es un EC multicéntrico y aleatorizado en el que se incluyeron 709 pacientes entre 18 y 70 años con MM, elegibles para la realización de un TAPH. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir la rama control con 4 ciclos de inducción con VRd seguido de TAPH, 2 ciclos de consolidación con VRd y mantenimiento con lenalidomida; o el mismo esquema junto con daratumumab, en la rama experimental (DVRd) (**Tabla 1**). En el grupo experimental el mantenimiento con daratumumab se discontinuó a los 2 años en aquellos pacientes que alcanzaran enfermedad ERM negativa sostenida al menos 12 meses, mientras que el

mantenimiento con lenalidomida era hasta progresión o toxicidad inaceptable en ambas ramas del estudio. El objetivo primario del estudio fue la SLP, y la eficacia en términos de RC o mejor, RC con ERM negativa detectada por NGS, la SG y la toxicidad fueron los objetivos secundarios. Se aleatorizaron 355 pacientes al brazo experimental y 354 pacientes al brazo control. Las características basales estaban bien balanceadas entre ambos grupos de tratamiento, la mediana de edad a la inclusión fue 60 años, un 15% tenían ISS III y 21% presentaban alteraciones citogenéticas de alto riesgo (t(4:14), t(14;16) y/o del(17p)).

El estudio alcanzó su objetivo primario, y tras una mediana de seguimiento de 4 años, la mediana de SLP en ambos grupos no se había alcanzado, pero en la rama experimental se observó una SLP significativamente más prolongada que en la rama control. Así, el tratamiento con DVRd redujo en un 58% la probabilidad de progresión y/o fallecimiento respecto al tratamiento con VRd (SLP a 4 años: 84,3% vs. 67,7%, HR 0,42 [IC 95%, 0,30-0,59],  $P < 0,001$ ) (**Figura 2**). Además, este beneficio en SLP también se observó en los subgrupos de interés, incluido en los pacientes de peor pronóstico, los que presentaban ISS III y alto riesgo citogenético. No obstante, es relevante destacar, que el único subgrupo que no mostró beneficio clínico fueron aquellos pacientes con una edad comprendida entre 65 y 70 años.

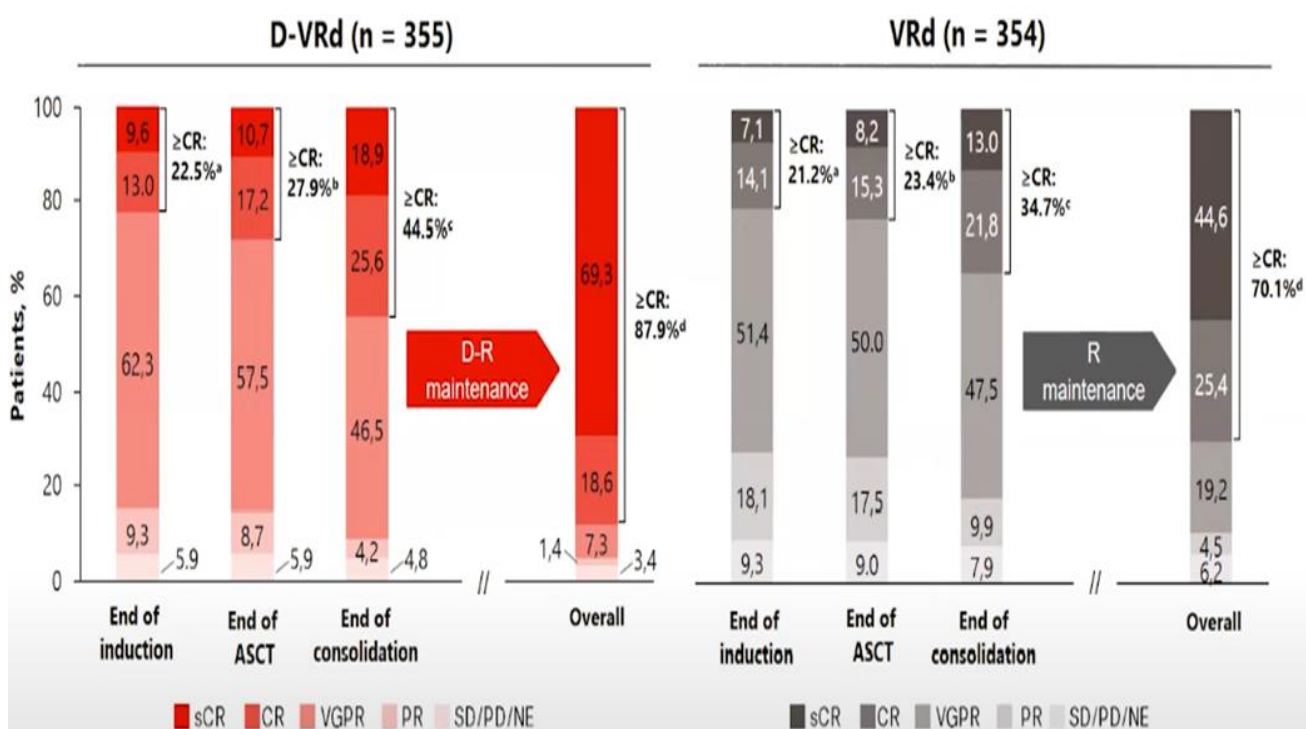
**Figura 2.** Ensayo clínico fase III PERSEUS: supervivencia libre de progresión (Sonneveld *et al*, *NEJM* 2024<sup>28</sup>)





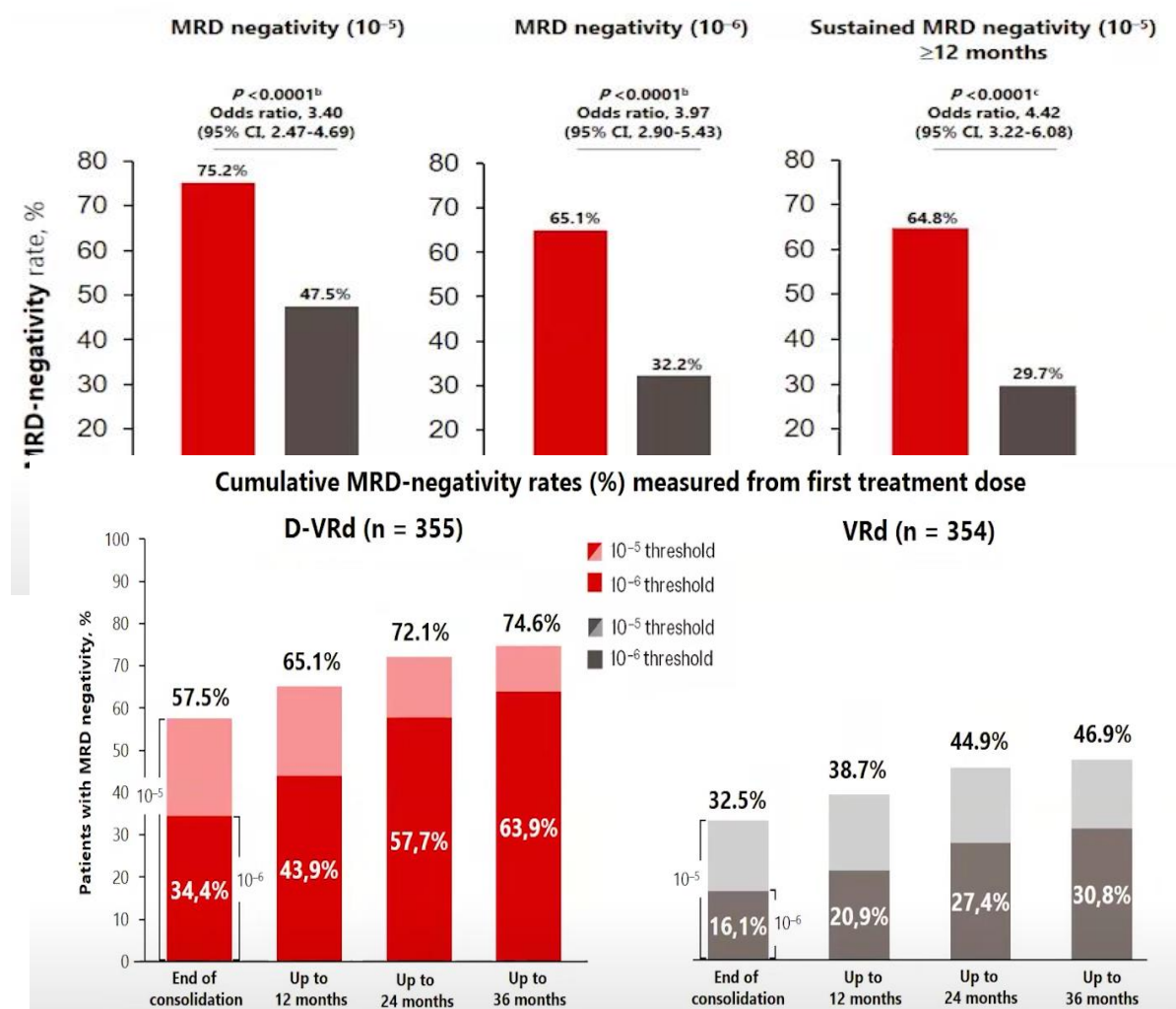
En cuanto a los objetivos secundarios, en ambos grupos del estudio la respuesta fue mejorando a lo largo de la inducción, consolidación y mantenimiento. Sin embargo, los pacientes tratados dentro del brazo experimental obtuvieron respuestas significativamente mejores, observándose un 87,9% de RC o mejores en los pacientes del grupo DVRd respecto al 70,1% en los del grupo VRd (OR 3,13 [IC 95%, 2,11-4,65],  $P < 0,001$ ) (Figura 3).

**Figura 3.** Ensayo clínico fase III PERSEUS: respuesta al tratamiento a lo largo de la inducción, trasplante, consolidación y mantenimiento (Rodríguez-Otero *et al*, ASCO 2024<sup>32</sup>).



Además, es importante destacar, que la adición de daratumumab a las diferentes fases del tratamiento resultó en un incremento significativo de la ERM negativa, tras la consolidación (sensibilidad  $10^{-5}$ : 57,5% vs. 32,5%,  $P$  no mostrada; y sensibilidad  $10^{-6}$ : 34,4% vs. 16,1%,  $P$  no mostrada), tras el mantenimiento (sensibilidad  $10^{-5}$ : 75,2% vs. 47,5%, OR 3,40 [IC 95%, 2,47-4,69],  $P < 0,001$ ; y sensibilidad  $10^{-6}$ : 65,1% vs. 32,2%, OR 3,97 [IC 95%, 2,90-5,43],  $P < 0,001$ ), así como en términos de ERM negativa sostenida  $\geq 12$  meses (sensibilidad  $10^{-5}$ : 64,8% vs. 29,7%, OR 4,42 [IC 95%, 3,22-6,08],  $P < 0,001$ ); y sensibilidad  $10^{-6}$ : 47,3% vs. 18,6%,  $P$  no mostrada). Asimismo, el efecto del mantenimiento con DR fue tal que en este grupo se incrementó en un 30% ERM negativa (sensibilidad  $10^{-5}$ ) respecto a la evaluación postconsolidación, mientras que este incremento fue del 14% en la rama control (Figura 4)<sup>32</sup>.

**Figura 4.** Ensayo clínico fase III PERSEUS: enfermedad residual medible negativa a la sensibilidad  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$  y sostenida  $\geq 12$  meses (Rodríguez-Otero *et al*, ASCO 2024<sup>32</sup>)



Gracias a ello, el 64% que habían iniciado el mantenimiento dentro de la rama con daratumumab, pudieron discontinuar el AcMo anti-CD38 tras 2 años de mantenimiento según lo establecido en el protocolo. Al igual que en SLP, el tratamiento con DVRd benefició en términos de RC y ERM negativa a todos los subgrupos clínicamente relevantes. Respecto a la SG, los datos son todavía inmaduros y se necesita más seguimiento.

En la **Figura 5** se encuentran detallados los efectos adversos de cualquier grado reportados en el  $\geq 20\%$  de los pacientes y los efectos adversos grado (G)  $\geq 3$  que presentaron  $\geq 10\%$  de los pacientes. Gracias a la formulación subcutánea, las reacciones adversas a daratumumab fueron muy infrecuentes (6% cualquier grado, 1% G  $\geq 3$ )

respecto a las previamente reportadas en su formulación intravenosa en el estudio GRIFFIN (42% cualquier grado, 6% G ≥3). Como era de esperar, DVRd provocó mayor toxicidad que VRd, con un incremento de los efectos adversos G≥3 (91,5% vs. 85,6%). Los efectos adversos G≥3 más frecuentes fueron la neutropenia (62,1% vs. 51,0%), la trombopenia (29,1% vs. 17,3%), la diarrea (10,5% vs. 7,8%) y la neumonía (10,5% vs. 6,1%) y la neutropenia febril (9,4% vs. 10,1%).

**Figura 5.** Ensayo clínico fase III PERSEUS: efectos adversos más frecuentemente reportados (Sonneveld *et al*, *NEJM* 2024<sup>28</sup>)

| Event                             | D-VRd<br>(N=351)                    |              | VRd<br>(N=347) |              |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                                   | Any Grade                           | Grade 3 or 4 | Any Grade      | Grade 3 or 4 |
|                                   | <i>number of patients (percent)</i> |              |                |              |
| Any adverse event                 | 349 (99.4)                          | 321 (91.5)   | 344 (99.1)     | 297 (85.6)   |
| Hematologic adverse event         |                                     |              |                |              |
| Neutropenia                       | 243 (69.2)                          | 218 (62.1)   | 204 (58.8)     | 177 (51.0)   |
| Thrombocytopenia                  | 170 (48.4)                          | 102 (29.1)   | 119 (34.3)     | 60 (17.3)    |
| Anemia                            | 78 (22.2)                           | 21 (6.0)     | 72 (20.7)      | 22 (6.3)     |
| Febrile neutropenia               | 34 (9.7)                            | 33 (9.4)     | 38 (11.0)      | 35 (10.1)    |
| Nonhematologic adverse event      |                                     |              |                |              |
| Diarrhea                          | 214 (61.0)                          | 37 (10.5)    | 188 (54.2)     | 27 (7.8)     |
| Peripheral sensory neuropathy     | 188 (53.6)                          | 15 (4.3)     | 179 (51.6)     | 14 (4.0)     |
| Constipation                      | 119 (33.9)                          | 8 (2.3)      | 118 (34.0)     | 6 (1.7)      |
| Pyrexia                           | 111 (31.6)                          | 8 (2.3)      | 109 (31.4)     | 9 (2.6)      |
| Insomnia                          | 95 (27.1)                           | 8 (2.3)      | 61 (17.6)      | 6 (1.7)      |
| Asthenia                          | 94 (26.8)                           | 12 (3.4)     | 89 (25.6)      | 9 (2.6)      |
| Cough                             | 85 (24.2)                           | 1 (0.3)      | 51 (14.7)      | 0            |
| Fatigue                           | 84 (23.9)                           | 10 (2.8)     | 92 (26.5)      | 18 (5.2)     |
| Rash                              | 82 (23.4)                           | 9 (2.6)      | 94 (27.1)      | 17 (4.9)     |
| Back pain                         | 80 (22.8)                           | 2 (0.6)      | 66 (19.0)      | 1 (0.3)      |
| Peripheral edema                  | 72 (20.5)                           | 4 (1.1)      | 74 (21.3)      | 1 (0.3)      |
| Nausea                            | 71 (20.2)                           | 2 (0.6)      | 58 (16.7)      | 2 (0.6)      |
| Infection                         | 305 (86.9)                          | 124 (35.3)   | 266 (76.7)     | 95 (27.4)    |
| Coronavirus disease 2019          | 123 (35.0)                          | 12 (3.4)     | 83 (23.9)      | 4 (1.2)      |
| Upper respiratory tract infection | 111 (31.6)                          | 2 (0.6)      | 87 (25.1)      | 6 (1.7)      |
| Pneumonia                         | 64 (18.2)                           | 37 (10.5)    | 38 (11.0)      | 21 (6.1)     |
| Second primary cancer             | 37 (10.5)                           | NA           | 25 (7.2)       | NA           |
| Any infusion-related reaction     | 21 (6.0)                            | 3 (0.9)      | NA             | NA           |

Asimismo, se reportaron más efectos adversos graves en la rama experimental (57,0% vs. 49,3%), siendo la neumonía el más frecuente. Sin embargo, es importante mencionar, que los pacientes que se aleatorizaron a DVRd discontinuaron menos frecuentemente el tratamiento debido a toxicidad (8,8%) en comparación con los aleatorizados a VRd (21,3%). Asimismo, no hubo diferencias en la incidencia de segundas neoplasias (10,5% en el grupo DVRd y 7,2% en el grupo VRd) ni en los fallecimientos relacionados con el tratamiento (3,7% en el grupo DVRd y 4,6% en el

grupo VRd). Por último, es relevante destacar, que la adición de daratumumab no supuso un menoscabo en la recogida de células progenitoras hematopoyéticas CD34+, siendo de  $5,5 \times 10^6/\text{kg}$  en el grupo DVRd y de  $7,4 \times 10^6/\text{kg}$  en el grupo VRd, lo que permitió proceder al trasplante en el 90% de los pacientes en ambos grupos.

## DISCUSIÓN

La incorporación de nuevos fármacos más eficaces y mejor tolerados en la 1ª línea de tratamiento han sido clave en la mejoría en la supervivencia de los pacientes con mieloma, ya que han permitido alcanzar mejores respuestas y más duraderas<sup>7</sup>. La adición de los AcMo anti-CD38, en este caso daratumumab, a los tripletes VTd y VRd en pacientes candidatos a TAPH ha demostrado su eficacia en los EC fase III<sup>25,28</sup>. Sin embargo, la utilidad clínica de la consolidación en pacientes que reciben inducción con una combinación cuádruple no está bien definida<sup>33</sup>. Como se ha mencionado en la introducción, en base a los resultados favorables del estudio CASSIOPEIA, la combinación DVTd está aprobada y disponible para el tratamiento de inducción y consolidación de los pacientes jóvenes candidatos a trasplante<sup>25</sup>. Sin embargo, la aprobación y la disponibilidad de DVRd todavía no es una realidad para los pacientes con esta devastadora enfermedad. Los resultados del EC fase III PERSEUS, demuestran que la incorporación de daratumumab a la inducción, consolidación y mantenimiento incrementa significativamente la probabilidad de alcanzar RC, RC con ERM negativa y la ERM sostenida respecto a los pacientes que no lo recibieron como parte del esquema terapéutico de 1ª línea<sup>28</sup>. Además, es importante resaltar, que 2 de cada 3 pacientes que recibieron DR de mantenimiento pudieron discontinuar el tratamiento con daratumumab a los 2 años, debido a que presentaban ERM negativa sostenida  $\geq 12$  meses. Estas respuestas de calidad se tradujeron en una reducción del riesgo de progresión y/o fallecimiento de casi el 60% a favor del esquema que incluía daratumumab, estando el 84% de estos pacientes vivos y libres de progresión tras 4 años de seguimiento.

Además, estos resultados muy favorables en eficacia se obtuvieron con un perfil de seguridad aceptable. Respecto a la toxicidad del tratamiento cuádruple, es esencial conocer que aumenta la incidencia de neutropenia y trombopenia graves, así como el riesgo de infecciones, y especialmente neumonías graves. Sin embargo, a pesar de la mayor incidencia de efectos adversos, las discontinuaciones secundarias a toxicidad fueron menos frecuentes en la rama de DVRd que en la rama VRd, y la incidencia de muertes y de segundas neoplasias fueron similares en ambas ramas del estudio.

Sin embargo, uno de los resultados desconcertantes en este estudio, fue la aparente ausencia de beneficio de DVRd en los pacientes entre 66 y 70 años, tal y como muestra el análisis de subgrupos (HR 0,97 [IC 95%, 0,52-1,81]). No se han comunicado los datos que justifiquen el porqué de estos resultados en términos de toxicidad relacionada con el TAPH o diferencias en la respuesta alcanzada en este subgrupo, pero podrían estar influenciados por el número de pacientes incluidos en esta franja etaria. En este sentido, se diseñó un análisis conjunto de los pacientes  $\geq 65$  años incluidos en los estudios GRIFFIN y PERSEUS, cuyos resultados se reportaron en el *International Myeloma Society* (IMS) de 2024<sup>34</sup>. En este estudio se observaron respuestas significativamente mejores en los pacientes tratados con DVRd frente a aquellos tratados con VRd en términos de RC o mejor (82,8% vs. 67,0%, OR 2,37 [IC 95%, 1,28-4,39],  $P=0,005$ ), ERM negativa (sensibilidad  $10^{-5}$ ) (66,4% vs. 41,7%, OR 2,75 [IC 95%, 1,61-4,71],  $P<0,001$ ) y ERM negativa (sensibilidad  $10^{-5}$ ) sostenida  $\geq 12$  meses (52,5% vs. 26,1%, OR 3,20 [IC 95%, 1,83-5,58]  $P<0,001$ ), así como en SLP, con una reducción del riesgo de progresión y/o fallecimiento del 44% (HR 0,56 [IC 95%, 0,31-1,01],  $P=0,050$ ). No obstante, en los pacientes con MM de nuevo diagnóstico entre 65 y 70 años, es necesaria una valoración individualizada para determinar su idoneidad para el trasplante, reservándose para aquellos pacientes con buen estado funcional y sin comorbilidades relevantes.

Actualmente, salvo contraindicación absoluta o toxicidad inaceptable de los AcMo anti-CD38, creemos que todos los pacientes con MM de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante, deberían recibir combinaciones que incluyan 4 fármacos. No obstante, una de las limitaciones actuales es la ausencia de comparaciones *head to head* del tratamiento de 1ª línea con DVTd y DVRd en un estudio aleatorizado. Aunque los resultados de los estudios CASSIOPEIA y PERSEUS no pueden ser comparados, ya que el diseño en su estrategia de mantenimiento es diferente, y que las comparaciones cruzadas entre EC no son adecuadas para extraer conclusiones, podría parecer que DVTd y DVRd presentan una eficacia superponible (ERM negativa con sensibilidad  $10^{-5}$  tras la consolidación: 63% con DVTd y 57% con DVRd)<sup>25,28</sup>. Antes de la llegada de los AcMo anti-CD38 a la primera línea de tratamiento, el Grupo Español de Mieloma llegó a una conclusión similar tras realizar una comparación indirecta entre VRd y VTd en pacientes tratados dentro de diferentes EC, pero VRd presentaba mejor perfil de toxicidad debido a una menor incidencia de neuropatía periférica<sup>21</sup>. Además, DVRd como tratamiento de inducción y consolidación seguido de DR de mantenimiento es una de las primeras estrategias terapéuticas en primera línea con la que se observa un beneficio clínico en los pacientes con ISS elevado y alto riesgo citogenético. En el IMS

de 2024 se reportaron los datos de un subanálisis de acuerdo con el riesgo citogenético y de la *second revision of ISS* (R2-ISS) de los pacientes incluidos en el estudio PERSEUS<sup>35</sup>. En este estudio se puso de manifiesto que el tratamiento con DVRd seguido de DR incrementó de forma significativa la SLP de todos los grupos pacientes, independientemente de las alteraciones citogenéticas o del R2-ISS. Esta mejoría en la supervivencia es consecuencia de la calidad de la respuesta observada con DVRd en este subgrupo de pacientes, ya que aumentó entre 2 y 6 veces la probabilidad de alcanzar ERM negativa (sensibilidad  $10^{-5}$  y  $10^{-6}$ ) y ERM negativa sostenida  $\geq 12$  meses (sensibilidad  $10^{-5}$  y  $10^{-6}$ ), respecto a los tratados con VRd. No obstante, a pesar de estos datos esperanzadores, DVRd no parece que vaya a anular el mal pronóstico asociado al alto riesgo citogenético o al R2-ISS III-IV. De hecho, los únicos subgrupos en los que no se alcanzó la significación estadística en términos de SLP fueron los pacientes con  $\geq 2$  alteraciones citogenéticas y con R2-ISS IV. Resultados similares se observaron en un subanálisis del estudio GRIFFIN<sup>36</sup>, así como en otros subanálisis de EC fase II en los que se ha evaluado la eficacia de las combinaciones cuádruples en pacientes de alto riesgo citogenético<sup>37</sup>. Por tanto, estos pacientes continúan representando una necesidad médica no cubierta.

Como se ha hecho referencia en la introducción, las dosis bajas de lenalidomida en monoterapia constituyen el estándar en el mantenimiento hasta progresión o toxicidad inaceptable, con la posibilidad de asociar un IP en pacientes de alto riesgo citogenético. Sin embargo, una potencial explicación de los resultados positivos de los pacientes incluidos en el estudio PERSEUS en general, y en los subgrupos de peor pronóstico en particular, es la intensidad de tratamiento. El AcMo se añadió no solo en la inducción y consolidación, sino también en el mantenimiento, observándose en el grupo experimental un 65% de ERM negativa (sensibilidad  $10^{-6}$ ), nivel de sensibilidad que se ha postulado como más discriminatorio en los pacientes de mal pronóstico<sup>38</sup>. Además, la sinergia de daratumumab y lenalidomida aumentó 4 veces la probabilidad de alcanzar ERM negativa sostenida (sensibilidad  $10^{-5}$ )  $\geq 12$  meses, que tiene un impacto crucial en la supervivencia de los pacientes y se ha propuesto con un factor pronóstico dinámico que permite reducir el mal pronóstico asociado al ISS elevado o la citogenética de alto riesgo<sup>27</sup>. No obstante, es necesario más seguimiento para valorar la ERM sostenida y el resurgimiento de la ERM tras la retirada del daratumumab. El rol del daratumumab en el mantenimiento en pacientes candidatos a trasplante se ha evaluado en la parte 2 del EC fase III CASSIOPEIA, en el que los pacientes inicialmente asignados a DVTd o VTd, se aleatorizaban a recibir daratumumab de mantenimiento cada 2 meses o abstención terapéutica<sup>25</sup>. Los datos muestran cómo el mantenimiento con

daratumumab continúa mejorando la respuesta de los pacientes, incrementando la tasa de ERM negativa y en consecuencia la SLP, independientemente del tratamiento de inducción, de cómo era la ERM antes de la consolidación y de otras características de interés como el riesgo citogenético<sup>39</sup>. Sin embargo, ninguno de los dos EC está diseñados para ponderar adecuadamente el beneficio de la adición del AcMo al mantenimiento, ya que en el estudio PERSEUS todos los pacientes que recibieron mantenimiento con daratumumab lo habían recibido previamente en las otras fases del tratamiento, y en la parte 2 del estudio CASSIOPEIA la rama control es la observación. Recientemente, se han publicado los resultados del estudio AURIGA, un EC fase III aleatorizado, cuyo propósito era evaluar la adición de daratumumab a lenalidomida en la estrategia de mantenimiento<sup>40</sup>. En este estudio, se incluyeron 200 pacientes con MM de nuevo diagnóstico no expuestos a AcMo anti-CD38, que presentaban ERM positiva (detectada por NGS, sensibilidad 10<sup>-5</sup>), que se encontraban en, al menos, muy buena respuesta parcial tras el trasplante, y se aleatorizaron a recibir 36 ciclos de mantenimiento con DR o lenalidomida en monoterapia. Los resultados del estudio son poco aplicables en la actualidad, ya los AcMo anti-CD38 son un elemento clave en la inducción, pero el EC cumplió su objetivo primario, ya que la tasa de negativización de la ERM (sensibilidad 10<sup>-5</sup>) a los 12 meses fue significativamente superior en la rama experimental respecto a la rama control (50,5% vs. 18,8%, OR 4,51 [IC 95%, 2,37-8,57], *P*<0,001). Además, estos resultados fueron aplicables a todos los subgrupos clínicamente relevantes, incluidos los pacientes de ISS III y alto riesgo citogenético. La consecuencia fue una reducción del riesgo de progresión y/o fallecimiento en los pacientes que recibieron mantenimiento con DR (HR 0,53 [IC 95%, 0,29-0,97], *P*=0,036), con un perfil de toxicidad aceptable. Sin embargo, es importante señalar que no se observaron diferencias en SLP entre aquellos pacientes que negativizaron la ERM, independientemente del tratamiento de mantenimiento utilizado, siendo la SLP estimada a los 30 meses de 95,2% en los pacientes del grupo DR y de 94,1% en los del grupo lenalidomida en monoterapia. Por ello, para dilucidar adecuadamente qué aporta clínicamente la adición un AcMo anti-CD38 en el mantenimiento en aquellos pacientes previamente expuestos a este tratamiento en la inducción, habrá que esperar a los resultados del estudio alemán GMMG-HD7<sup>33</sup>. En la parte 1 de este EC fase III, los pacientes se aleatorizaron a recibir inducción con VRd con/sin isatuximab, y se ha reportado una mayor eficacia a favor del grupo que incluyó isatuximab, similar a lo observado en el estudio PERSEUS. Sin embargo, todavía no se han comunicado los resultados de la parte 2 del EC, en el que, tras el TAPH, los pacientes se han aleatorizado por segunda vez a recibir mantenimiento con lenalidomida con/sin isatuximab durante 3 años.

Por todo ello, valorando el balance eficacia/seguridad, consideramos que la combinación DVRd en inducción y consolidación seguido de mantenimiento con DR aporta un beneficio clínico a los pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante.

## **CONCLUSIONES**

1. Los resultados del EC fase III PERSEUS han demostrado que la adición de daratumumab a la combinación de VRd en la inducción y en la consolidación, así como a la lenalidomida durante el mantenimiento, en los pacientes con MM de nuevo diagnóstico candidatos a TAPH, se traduce en un aumento significativo en las tasas de RC convencional y de ERM negativa y en un beneficio en la SLP de estos pacientes.
2. En el estudio PERSEUS se observó un aumento progresivo en las tasas de ERM negativa tras cada una de las etapas del tratamiento (mantenimiento inclusive), así como de la ERM sostenida, lo que sugiere que todas ellas deberían mantenerse para conseguir unos resultados comparables en la práctica clínica habitual, sin precedentes en este grupo de pacientes.
3. Los EC fase III CASSIOPEIA y PERSEUS han demostrado el beneficio clínico de los esquemas cuádruples (AcMo anti-CD38, IP + IMiD + esteroides) como inducción y consolidación en pacientes con MM de nuevo diagnóstico candidatos a TAPH. Es poco probable que se lleve a cabo una comparación directa entre ambos esquemas y aunque las tasas de ERM negativas postconsolidación en ambos estudios son comparables, sería preferible utilizar la combinación con lenalidomida, debido a su mejor perfil de toxicidad (observado en comparaciones previas con VTd), además de ser un régimen más económico.
4. El diseño del estudio PERSEUS no permite evaluar de forma aislada la adición de daratumumab a lenalidomida durante el mantenimiento. Sin embargo, la mayor tasa de ERM negativa observada a los dos años de tratamiento con DR, así como el incremento de la ERM observada postconsolidación dentro de la misma rama y en comparación con la rama control, sugiere un beneficio clínico a favor de la doble terapia de mantenimiento.
5. En opinión de la SEHH, el régimen DVRd en inducción y consolidación, seguido de DR de mantenimiento, debería estar disponible en España para que los médicos que tratan pacientes con mieloma puedan proporcionar a sus pacientes la mejor estrategia terapéutica posible.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):17046. doi:10.1038/nrdp.2017.46
2. Huang J, Chan SC, Lok V, et al. The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends. *The Lancet Haematology*. 2022;9(9):e670-e677. doi:10.1016/S2352-3026(22)00165-X
3. Ríos-Tamayo R, Sánchez Rodríguez D, Chang- Chan YL, Sánchez Pérez MJ. Epidemiology of Multiple Myeloma. In: Ahmed Al-Anazi K, ed. *Update on Multiple Myeloma*. IntechOpen; 2019. doi:10.5772/intechopen.75396
4. Yong K, Delforge M, Driessen C, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol*. 2016;175(2):252-264. doi:10.1111/bjh.14213
5. Fonseca R, Usmani SZ, Mehra M, et al. Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1087. doi:10.1186/s12885-020-07503-y
6. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122-1128. doi:10.1038/leu.2013.313
7. Puertas B, González-Calle V, Sobejano-Fuertes E, et al. Novel Agents as Main Drivers for Continued Improvement in Survival in Multiple Myeloma. *Cancers*. 2023;15(5):1558. doi:10.3390/cancers15051558
8. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Advances*. 2020;4(23):5988-5999. doi:10.1182/bloodadvances.2020002827
9. Landgren O, Prior TJ, Masterson T, et al. EVIDENCE meta-analysis: evaluating minimal residual disease as an intermediate clinical end point for multiple myeloma. *Blood*. 2024;144(4):359-367. doi:10.1182/blood.2024024371
10. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2021;32(3):309-322. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.014
11. Pawlyn C, Cairns D, Menzies T, et al. Autologous stem cell transplantation is safe and effective for fit, older myeloma patients: exploratory results from the Myeloma XI trial. *haematol*. 2020;107(1):231-242. doi:10.3324/haematol.2020.262360
12. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):895-905. doi:10.1056/NEJMoa1402888

13. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(16):1617-1629. doi:10.1016/S1470-2045(15)00389-7
14. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1311-1320. doi:10.1056/NEJMoa1611750
15. 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. *The Lancet Haematology*. 2020;7(6):e456-e468. doi:10.1016/S2352-3026(20)30099-5
16. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387(2):132-147. doi:10.1056/NEJMoa2204925
17. Palacios JLL, Ubieta AJ, Rosiñol L, et al. OAB-040: BUMEL vs MEL-200 prior autologous transplant for patients with newly diagnosed multiple myeloma previously treated with bortezomib, lenalidomide and dexamethasone: final results of a phase 3 trial. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2022;22:S24-S25. doi:10.1016/S2152-2650(22)00313-5
18. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 1996;335(2):91-97. doi:10.1056/NEJM199607113350204
19. Blade J. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*. 2005;106(12):3755-3759. doi:10.1182/blood-2005-03-1301
20. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, et al. Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial. *JCO*. 2012;30(24):2946-2955. doi:10.1200/JCO.2011.39.6820
21. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*. 2019;134(16):1337-1345. doi:10.1182/blood.2019000241
22. 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(21):2569-2574. doi:10.1182/blood-2016-01-693580

23. Rosinol Dachs L, Oriol A, Teruel AI, et al. VTD (Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone) As Pretransplant Induction Therapy for Multiple Myeloma: Definitive Results of a Randomized Phase 3 Pethema/GEM Study. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):126-126. doi:10.1182/blood-2018-99-111924
24. 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. *The Lancet*. 2019;394(10192):29-38. doi:10.1016/S0140-6736(19)31240-1
25. Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and followed by daratumumab maintenance or observation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up of the CASSIOPEIA randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2024;25(8):1003-1014. doi:10.1016/S1470-2045(24)00282-1
26. Gay F, Jackson G, Rosiñol L, et al. Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(10):1389. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2961
27. Rosiñol L, Oriol A, Ríos R, et al. Lenalidomide and dexamethasone maintenance with or without ixazomib, tailored by residual disease status in myeloma. *Blood*. 2023;142(18):1518-1528. doi:10.1182/blood.2022019531
28. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024;390(4):301-313. doi:10.1056/NEJMoa2312054
29. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2020;7(5):e370-e380. doi:10.1016/S2352-3026(20)30070-3
30. Bisht K, Fukao T, Chiron M, et al. Immunomodulatory properties of CD38 antibodies and their effect on anticancer efficacy in multiple myeloma. *Cancer Medicine*. 2023;12(20):20332-20352. doi:10.1002/cam4.6619
31. Voorhees PM, Sborov DW, Laubach J, et al. Addition of daratumumab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (GRIFFIN): final analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Haematology*. 2023;10(10):e825-e837. doi:10.1016/S2352-3026(23)00217-X
32. Rodríguez-Otero P, Moreau P, Dimopoulos MA, et al. Daratumumab (DARA) + bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (VRd) in transplant-eligible (TE) patients (pts) with

newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Analysis of minimal residual disease (MRD) in the PERSEUS trial. *JCO*. 2024;42(16\_suppl):7502-7502. doi:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.7502

33. Mai EK, Bertsch U, Pozek E, et al. Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Part 1 Analysis of the GMMG-HD7 Trial. *JCO*. Published online December 9, 2024:JCO-24-02266. doi:10.1200/JCO-24-02266

34. Rodríguez-Otero P, Voorhees PM, Boccadoro M, et al. P-363 Daratumumab Plus Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Transplant-Eligible Patients With Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Patients Aged ≥65 Years From Both PERSEUS and GRIFFIN Studies. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2024;24:S242-S243. doi:10.1016/S2152-2650(24)02265-1

35. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Rodríguez-Otero P, et al. MM-329 Daratumumab + Bortezomib/Lenalidomide/Dexamethasone (D-VRd) in Transplant-Eligible (TE) Patients With Newly Diagnosed Myeloma (NDMM): Analysis of the Phase 3 PERSEUS Study Based on High-Risk Cytogenetic Abnormalities (HRCAs). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2024;24:S547-S548. doi:10.1016/S2152-2650(24)01665-3

36. Chari A, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of clinically relevant subgroups in GRIFFIN. *Blood Cancer J*. 2024;14(1):107. doi:10.1038/s41408-024-01088-6

37. Leyboldt LB, Tichy D, Besemer B, et al. Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *JCO*. 2024;42(1):26-37. doi:10.1200/JCO.23.01696

38. Gay F, Roeloffzen W, Dimopoulos MA, et al. Results of the Phase III Randomized Iskia Trial: Isatuximab-Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone Vs Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone As Pre-Transplant Induction and Post-Transplant Consolidation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):4-4. doi:10.1182/blood-2023-177546

39. Corre J, Vincent L, Moreau P, et al. OA-47 Daratumumab (DARA) + Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone (D-VTd) and DARA Maintenance in Transplant-eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): CASSIOPEIA Minimal Residual Disease (MRD) Update. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2024;24:S29-S30. doi:10.1016/S2152-2650(24)01888-3

40. Badros A, Foster L, Anderson LD, et al. Daratumumab with lenalidomide as maintenance after transplant in newly diagnosed multiple myeloma: the AURIGA study. *Blood*. 2025;145(3):300-310. doi:10.1182/blood.2024025746