

Anti-CD38 mAb 的發展歷史與里程碑^{1, 2, 3, 4}

- **1980 年代 CD38 的發現。**免疫學家 Reinherz 與 Schlossman 發現 CD38 為一種 T 細胞活化時會表現的蛋白，隨後發現在幾乎所有的漿細胞與癌化的骨髓瘤都具有高表達，因此可以作為骨髓瘤藥物發展之潛在標的。
- **2015 年，首個 anti-CD38 的單株抗體 daratumumab，**成功獲得 FDA 核准用於復發或難治性多發性骨髓瘤的第三線的治療選擇。其單獨療法在後線治療仍有 30% 的客觀反應率。
- **2016 至 2019 年，合併療法的協同效應。**daratumumab 被發現與多項骨髓瘤用藥合併療法，具有良好的協同作用，能大幅延長無疾病存活期，且試驗結果相當優異，HR 低至 0.4 以下。
- **2018 年擴大不適合移植病人一線治療之適應症。**daratumumab 成為首個被核准使用於第一線多發性骨髓瘤療法的單株抗體，其四合一療法與 VMP 組合併用，能延長新診斷卻不適合移植病人的無疾病存活期。
- **2020 年第二個 anti-CD38 的單株抗體 isatuximab 問世。**其組合療法被核准使用於後線骨髓瘤治療，與 daratumumab 類似，加上多項骨髓瘤用藥合併療法能顯著延長 PFS。
- **2024 年 7 月確立新一線治療標竿: Dara-VRd。**PERSEUS 試驗證實，對於新診斷且適合移植的多發性骨髓瘤患者，Daratumumab 聯合傳統 VRd 療法 (Dara-VRd)，其 PFS 顯著優於傳統 VRd 療法。此適應症於 2025 年獲得 FDA 適應症，也確立了 Dara-VRd 成為新一代的一線治療標準。(註：基於 Isatuximab 的 GMMG-HD7 試驗正向結果，Isa-VRd 亦有望隨後獲 FDA 核准用於相同適應症。)
- **2025 年 11 月，daratumumab 成為首被核准使用於悶燃型骨髓瘤 (smoldering multiple myeloma) 之藥物。**AQUILA 試驗成功證實 daratumumab 在多發性骨髓瘤前一期：悶燃型多發性骨髓瘤的高風險患者中具有預防效果。試驗結果顯示，相較於積極監測，daratumumab 的投予能降低約 50% 的疾病惡化或死亡風險。

常見適應症 (FDA 於 2020 年 3 月核准上市)^{5, 6, 7, 8}

- 與 pomalidomide 及 dexamethasone 併用，適用於先前曾接受過至少 2 種治療(包括 lenalidomide 及一種蛋白酶體抑制劑)的多發性骨髓瘤成人病人。
- 與 carfilzomib 及 dexamethasone 併用，適用於先前曾接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤

成人病人。

- 與 bortezomib、lenalidomide 及 dexamethasone 併用，適用於不符合自體幹細胞移植 (ASCT) 資格之新診斷多發性骨髓瘤成人病人。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
In combination with pomalidomide and dexamethasone, for Tx of adult pts with MM who have received ≥ 2 prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor (ICARIA-MM trial, NCT02990338) Ref: Lancet. 2019 Dec 7;394(10214):2096-2107.	Multicentre, open-label, phase III RCT. 307 adult pts with R/R MM, ≥ 2 previous lines of treatment, including lenalidomide and a PI. Median number of previous lines therapy: 3. Pts refractory to previous anti-CD38 monoclonal antibody were excluded. (1:1 ratio to: Isa + Pd (experimental) vs Pd alone (control))	(Median f/u: 11.6 months) mPFS: 11.5 months vs 6.5 months (HR: 0.596, P=0.001)* OS at 1-year: 72% vs 63% (HR: 0.687, P=0.0631) ORR: 60% vs 35%* VGPR: 32% vs 9%* MRD negative rate: 5% vs 0% [Safety outcomes] Grade ≥ 3 AEs: 87% vs 71% Serious AEs: 62% vs 54%	[Isa + Pd] 28-days/cycle Isatuximab 10 mg/kg IV QW in 1 st cycle, then on Q2W + pomalidomide 4 mg PO QD D1~D21 + dexamethasone 40 mg PO/IV QW (20 mg for patients aged ≥ 75 years) until PD. [Pd] 28-days/cycle pomalidomide 4 mg PO QD D1~D21 + dexamethasone 40 mg PO/IV QW until PD.
In combination with carfilzomib and dexamethasone, for Tx of adult pts with R/R MM, 1~3 prior lines of therapy. (IKEMA trial, NCT03275285) Ref: Lancet Haematol . 2024 oct;11(10): e741-e750.	Open-label, parallel-group phase III RCT. 302 pts with R/R MM aged ≥ 18 years with previous 1~3 lines of therapy. (3:2 ratio to: Isa + Kd (experimental) vs Kd alone (control))	(Median f/u: 44 months) mPFS: 35.7 months vs 19.2 months (HR: 0.58, 95%CI: 0.42~0.79)* mOS: NR vs 50.6 month (HR: 0.855, P=0.18) ORR: 86.6% vs 83.7% sCR/CR: 44.1% vs 28.9% (OR: 2.09; 95%CI: 1.26~3.48)* MRD negative rate: 33.5% vs 14.7% (OR: 2.57; 95%CI: 1.35~4.88)* [Safety outcomes] Grade ≥ 3 TEAEs: 83.6% vs 73.0% TEAEs leading to definitive discontinuation: 12.4% vs 18.0%.	[Isa + Kd] Isatuximab 10 mg/kg IV QW for the first 4 weeks, then Q2W. Carfilzomib 20 mg/m ² IV D1&2; 56 mg/m ² on D8, 9, 15, 16 of cycle 1, then 56 mg/m ² on days 1, 2, 8, 9, 15, and 16 of subsequent cycles. Dexamethasone 20 mg PO/IV on D1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 until PD. [Kd] K&d: dose is same as above, until PD.
In combination with bortezomib, lenalidomide and dexamethasone, for Tx of adult pts with ND MM who are not eligible for ASCT.	Open-label, phase 3 RCT. 446 pts with 18~80 y/o with ND MM who were ineligible for ASCT. (3:2 ratio to isatuximab + VRd or VRd alone)	(Median f/u: 59.7 months) estimated PFS at 60 months: 63.2% vs 45.2% (HR: 0.60, P<0.001)* CR or better: 74.7% vs 64.1%* MRD-negative status: 55.5% vs 40.9%*	[Isa+VRd] Isatuximab 10 mg/kg IV QW for the first 4 weeks, then Q2W; bortezomib (V) 1.3 mg/m ² SC QW, lenalidomide (R) 25 mg PO QD D1~D21 and d

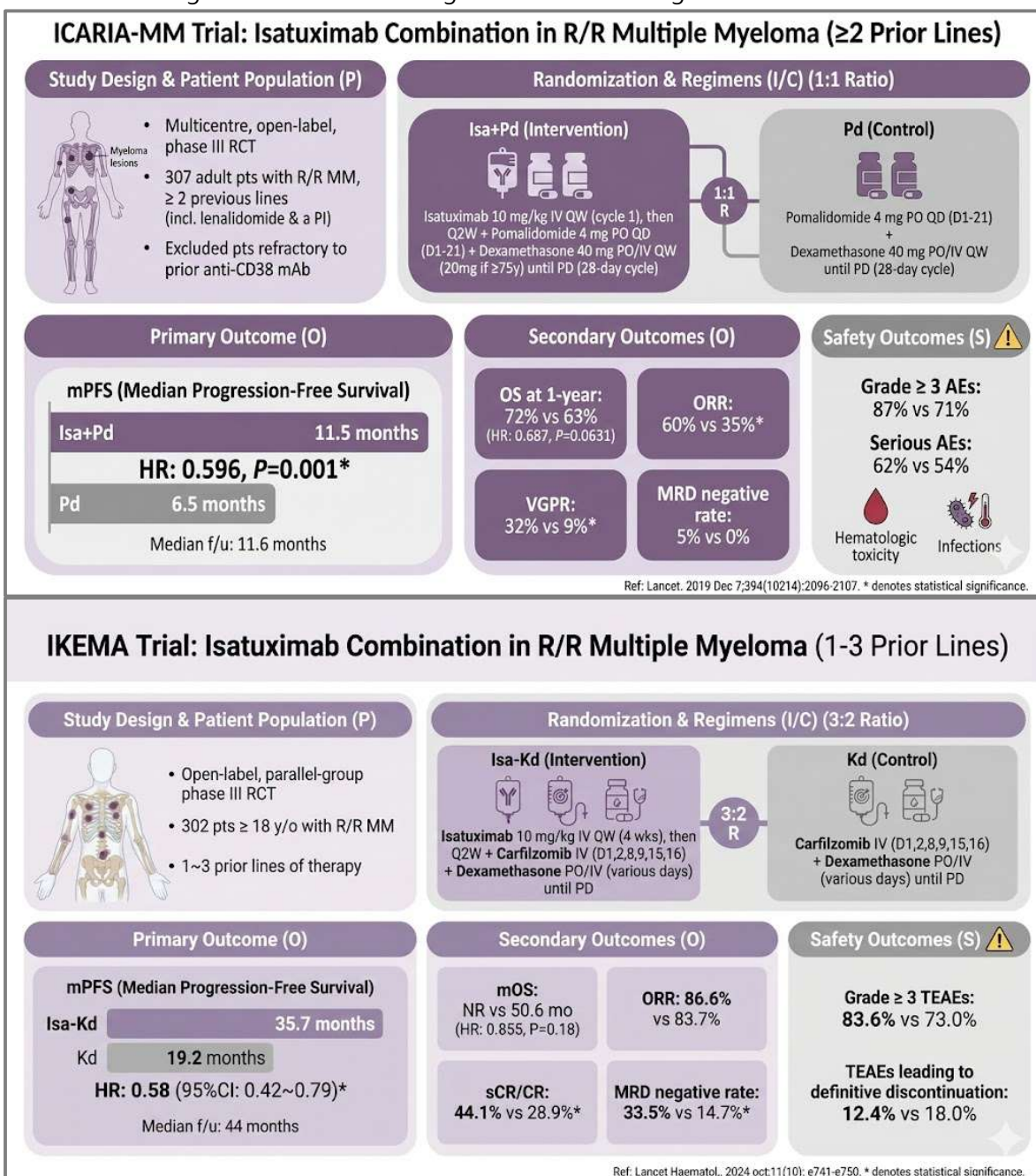
(IMROZ trial, NCT03319667) Ref: N Engl J Med . 2024 Oct 31;391(17): 1597-1609.		[Safety outcomes] Grade ≥ 3 TEAEs: 91.6% vs 84.0% TEAEs leading to definitive discontinuation: 22.8% vs 26.0%.	Dexamethasone (d) 20 mg IV/PO on D1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 until PD. [VRd] V&R&d: dose is same as above, until PD.
(Not yet approved by US FDA, but listed as category 1 recommendation in NCCN guideline) (GMMG-HD7 trial, NCT03617731) Ref: J Clin Oncol . 2025 Apr 10;43(11): 1279-1288.	Open-label, multicenter, phase III RCT, with 2 randomization. 662 pts with transplant-eligible patients with ND MM. (Part 1 induction: 1:1 to Isa + RVd ^a (experimental) vs RVd ^a alone (control). Between part 1&2: high-dose melphalan & ASCT. A tandem ASCT was recommended if patients achieved < CR or had high-risk disease. Part 2 maintenance: Isa + R vs R)	(Median f/u: about 4 years, underwent at least 1 ASCT during trial: 92% vs 84%) MRD negativity after induction: 50% vs 36%* Estimated PFS at 4 years independent of maintenance: 76% vs 69% (HR: 0.70, P=0.0184)* [MRD analysis] Estimated 3-years PFS from end of induction: 88% (all MRD-) vs 71% (all MRD+)* Estimated 3-years PFS from start of maintenance: 87% (all MRD-) vs 73% (all MRD+)* [Safety analysis] Grade 3/4 neutropenia: 23% vs. 7%; Grade 3/4 infections: 12% vs. 10%.	(6 week/cycle * 3 cycles) In part 1, isatuximab 10 mg/kg IV on D1, 8, 15, 22, 29 in cycle 1 and on D1, 15, 29 in cycles 2&3. RVd ^a : lenalidomide 25 mg PO QD D1~14 & D22~35; bortezomib 1.3 mg/m ² SC D1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32; dexamethasone PO 20 mg/day on D1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32, 33. Between part 1&2: high-dose melphalan 200 mg/m ² IV once & ASCT. In part 2, maintenance (28-day cycles for up to 3 years) with Isa-R vs R alone (lenalidomide 10 mg PO QD, up to 15 mg PO QD; isatuximab 10 mg/kg IV on D1, 8, 15, 22 of cycle 1, on D1, 15 of cycles 2&3, on d1 from cycle 4 onward, up to 39 cycles).

試驗評論：

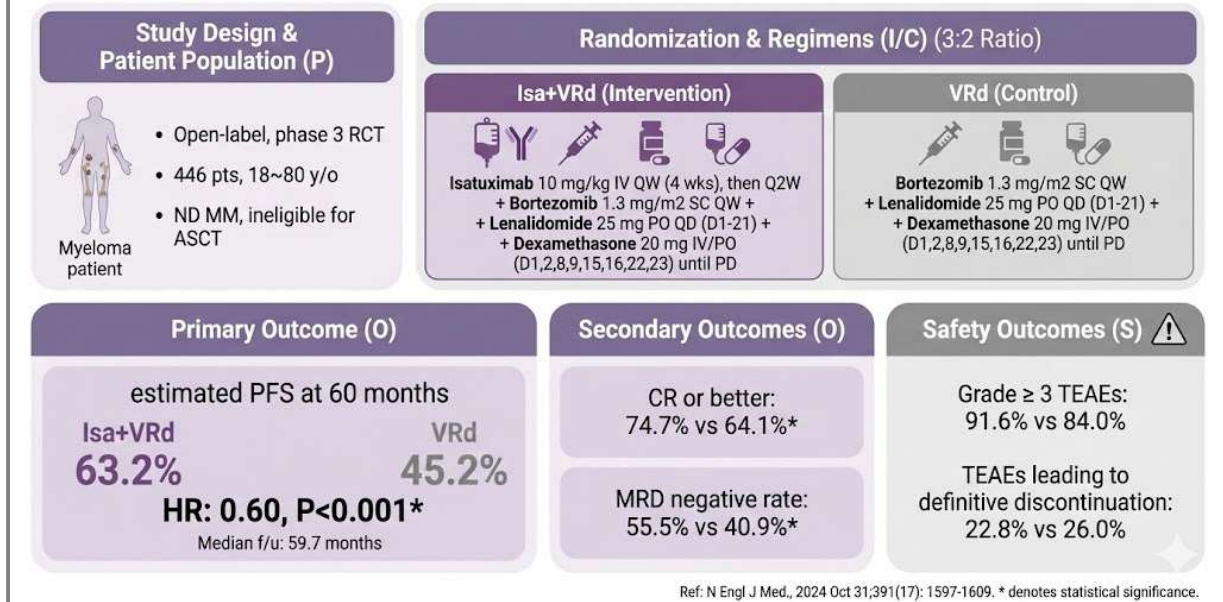
- ICARIA-MM 試驗**證實，於二線療法仍復發之骨髓瘤病患，使用 isatuximab 加上 Pd 療法，相較於 Pd 療法能顯著延長 PFS，且此項優勢在 Kaplan-Meier 線圖初期就已拉開差距。此外在 ORR、VGPR 與 MRD 陰性率方面三合一療法則能達到更深的治療效果。安全性方面，isatuximab 的加入會增加三級以上的副作用，特別是血液方面毒性與感染。
- IKEMA 試驗**顯示，既往接受過一至三線療法復發後之骨髓瘤病患，使用 isatuximab 加上 Kd 療法，相較於 Kd 療法能顯著延長 PFS，HR 為 0.58。參考同類藥物 Daratumumab 的 CANDOR 試驗（比較 Dara-Kd 與 Kd 療法），其 PFS 的 HR 為 0.59。兩項試驗的對照組相同且 HR 數值相近，顯示兩藥與 Kd 的合併療法中可能有相當的療效。在安全性方面，雖然 Isa-Kd 組發生第三級以上不良反應的比例較高，但因副作用導致永久停藥的比率，反而低於對照組。

3. **IMROZ 試驗**顯示，針對不適合移植且 80 歲以下患者，第一線使用 isatuximab 加上傳統第一線 VRd 療法，能顯著延長 PFS，HR 為 0.60。四藥聯合療法亦顯著提升了 MRD 陰性率，表示在第一線治療中加入 isatuximab 能顯著加強治療深度，並延長復發期。此適應症已被 NCCN 指引與 Dara-VRd 並列為 category 1 的建議。
4. **GMMG-HD7 試驗**顯示，對於適合移植的新診斷多發性骨髓瘤患者，於 18 週 RVd induction 中加入 Isatuximab (Isa-RVd)，即使不進行移植後鞏固治療，也能顯著延長 PFS。Isa-RVd 顯著提高了 induction 及移植後的 MRD 陰性率。分析顯示 MRD 陰性率與較長的 PFS 顯著相關，證實治療深度 (MRD 陰性率) 是改善預後的關鍵。

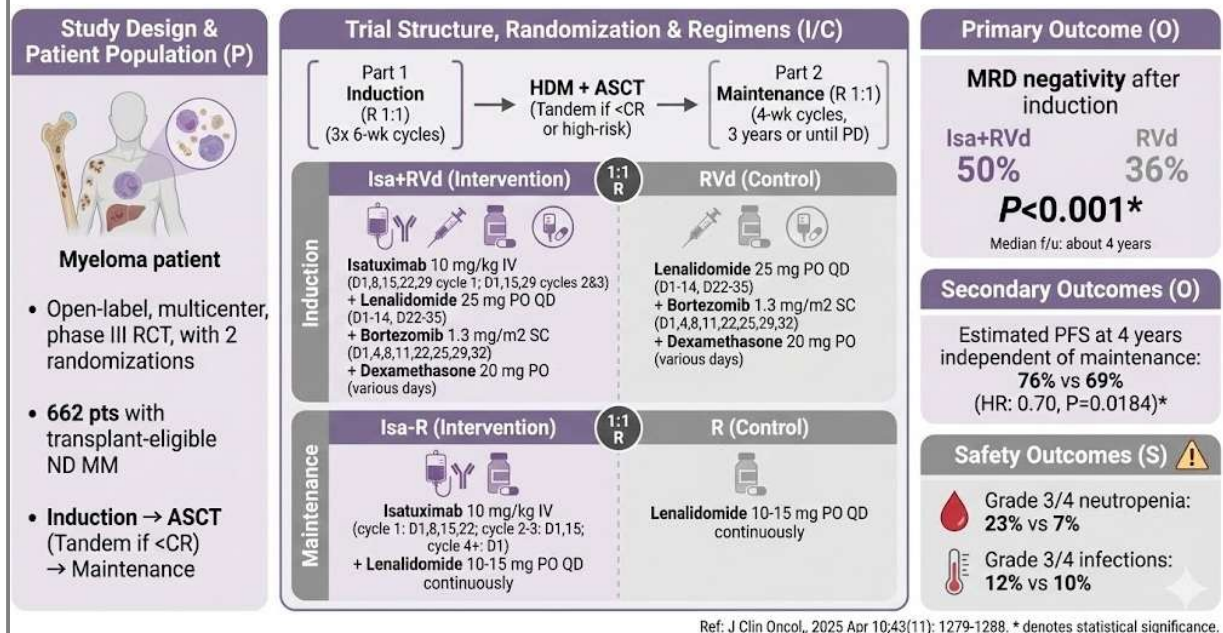
- ASCT: autologous stem cell transplant; Kd: carfilzomib & dexamethasone; MM: multiple myeloma; mPFS: median progression-free survival; MRD: Minimal residual disease; ND: newly diagnosed; OR: odds ratio; ORR: objective response rate; PI: proteasome inhibitor; Pd: pomalidomide & dexamethasone; PD: disease progression; Pt: patients; RCT: randomized controlled trial; R/R: relapsed or refractory; RVd/VRd: lenalidomide & bortezomib & dexamethasone; TEAEs: treatment emergent adverse events.
- *denotes statistical significance. a. The dosing schedule of RVd regimen is different from the VRd regimen.



IMROZ Trial: Isatuximab Combination in Newly Diagnosed (ND) MM Ineligible for ASCT



GMMG-HD7 Trial: Isatuximab Combination in Transplant-Eligible ND MM



致吐性及骨髓方面副作用⁹ (以下副作用為其他藥品並用下之發生率)

- 致吐性：低度致吐性 (10~30%的病人會有嘔吐副作用)
- 血液學方面副作用：血紅素減少 (99% ; 3/4 級：17~32%)、嗜中性球減少 (55~96% ; 3/4 級：20~85%)、淋巴球下降 (92~95% ; 3/4 級：52~60%)、血小板減少 (84~95% ; 3/4 級：19~30%)。

注意事項及常見副作用⁹ (以下副作用為其他藥品並用下之發生率)

- 常見副作用 (≥20%) 包括：上呼吸道感染、輸注反應、肺炎、腹瀉、疲累。

➤ 其他各系統副作用如下：

1. 全身性副作用：疲累 (42~55%；3/4 級：5~11%)、輸注反應 (24~46%；3/4 級：0.4~2.6%)、周邊水腫 (33%)
2. 感染方面副作用：上呼吸道感染 (57~67%；3/4 級：4.6~9%)、肺炎 (31~45%；3/4 級：19~26%)、支氣管炎 (24%；3/4 級：2.3%)、新冠病毒感染 (22%；3/4 級：0.8%)、嗜中性白血球發燒 (12%；3/4 級：11%)
3. 腸胃道方面副作用：腹瀉 (26~55%；3/4 級：2~8%)、噁心 (15%)、嘔吐 (12~15%；3/4 級：1.1~1.3%)、便秘 (36%；3/4 級：2.3%)
4. 心血管方面副作用：高血壓 (37%；3/4 級：20%)
5. 呼吸系統與胸腔方面副作用：呼吸困難 (17~29%；3/4 級：5%)、咳嗽 (23%)
6. 神經系統副作用：周邊感覺神經病變 (54%；3/4 級：7%)
7. 眼睛方面副作用：白內障 (38%；3/4 級：16%)
8. 骨骼肌肉相關副作用：肌肉骨骼疼痛 (38%；3/4 級：4.2%)
9. 皮膚方面副作用：皮疹 (32%；3/4 級：5%)
10. 精神方面副作用：失眠 (22%；3/4 級：3.8%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。

藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特殊分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、危及生命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

給藥方式⁹

➤ 給藥時程：

給藥順序：若 carfilzomib 和 dexamethasone 並用時，順序為 dexamethasone -> isatuximab -> carfilzomib。

組合療法	Isatuximab 劑量與給法
與 pomalidomide 或 carfilzomib、dexamethasone 並用時	第一週期 (每 28 天一周期)：IV QW 第二週期(含)以後(每 28 天一周期)：IV Q2W
與 bortezomib、lenalidomide 與 dexamethasone 並用時	第一週期 (每 42 天一週期)：IV D1, 8, 15, 22, 29 第二至四週期 (每 42 天一週期)：IV D1, 15, 29 第五至十七週期 (每 28 天一週期)：IV Q2W 第十八週期(含)以後(每 28 天一週期)：IV Q4W

➤ 輸注速率之調整：只有當輸注反應在指定時間內皆未發生時，才能加速輸注速率。

安定性：輸注液在常溫下稀釋完後，僅能保存 8 小時 (包含輸注時間)。

	稀釋體積	輸注速率	輸注反應觀察時間	加速輸注速率方式	最高速率
首次輸注	250 mL	25 mL/hr	60 分鐘	每 30 分鐘增加速 25 mL/hr	150 mL/hr
第二次輸注	250 mL	50 mL/hr	30 分鐘	30 分鐘後增加 50 mL/hr 之後每 30 分鐘加速 100 mL/hr	200 mL/hr
後續輸注	250 mL	200 mL/hr			200 mL/hr

➤ Premedication。建議在 isatuximab 給藥前 15~60 分鐘給予 Premedication，以降低輸注相關反應。

- Acetaminophen 650~1,000 mg PO
- H2 antagonist: famotidine 20 mg PO/IV
- Diphenhydramine 25 mg~50 mg PO or IV (preferred) for at least the first 4 infusions.
- Dexamethasone: 劑量與給藥天數按照組合療法決定。

組合療法	Dexamethasone 劑量與給法
Isatuximab 與 pomalidomide 並用時	40 mg PO/IV (20 mg PO/IV for 75 歲以上)

	(含) 病人
Isatuximab 與 carfilzomib 並用時	20 mg IV 於另外兩藥輸注日時，PO 於第 22 天自從第二週期與以後，以及 PO 於每周期的第 23 天。
Isatuximab 與 bortezomib 與 lenalidomide 並用時	20 mg IV 於 isatuximab 輸注日時；於其他天擇採用口服

劑量調整⁹

- 腎功能不全調整：無須調整劑量。
- 肝功能不全調整：無須調整劑量。
- 對不良反應的調整與處理：不建議以降低劑量的方式進行調整，當副作用發生時，須按照嚴重程度延後給藥時間或停藥。
- 此藥有可能會對抗體相關的特定檢驗結果造成干擾。
 - Indirect antiglobulin 試驗：本藥可能造成偽陽性之結果，且停藥後 6 個月內均可能持續存在此影響。
 - 血清中蛋白質電泳試驗以及血清免疫電泳分析：本藥為 IgG kappa 抗體，在電泳分析中可能造成干擾。判讀電泳分析時需注意此干擾對於 M-protein 大小判讀的影響。
- 對藥物交互作用之劑量調整：本藥無臨床上顯著的藥物交互作用。

警告/注意事項與不良反應⁹

- 常見副作用的發生比率與型態：

副作用	臨床表現/徵象	臨床表現發生比率、型態與建議監測
輸注反應	呼吸困難、咳嗽、水腫、血管性水腫、支氣管痙攣、高血壓、心跳驟停	➤ 發生率：35%，第一級 6%，第二級 28%，第三至四級 1.2%。急性過敏反應僅<1%發生。 ➤ 發生時間中位數：輸注第 61 分鐘。 ➤ 約 26%病人曾因輸注反應暫停輸注，僅 1%因輸注反應永久停藥。 ➤ 發生輸注反應的病人中 92%發生在首次輸注時，發生在後續輸注的比率僅 12%。 ➤ 每次輸注前須預防性給予 acetaminophen、H2 拮抗劑、dexamethasone 以預防輸注反應。 ➤ 建議輸注時密集監測輸注反應相關症狀 (如每 15 至 30 分鐘)

		➤ 若暫停輸注後仍無法恢復至一級以下 (含)，則建議永久停藥。
感染	發燒、打冷顫、呼吸困難、咳嗽	➤ 嚴重感染，包括伺機性感染發生率 46%，致死性感染 4.7%。 ➤ 最常見的感染型態為肺炎。 ➤ 持續監測感染症狀，必要時按照指引建議給予預防性抗生素。
嗜中性白血球低下	ANC 下降、發燒、感染	➤ 嗜中性白血球低下發生率：81%，第三至四級 52%，白血球低下發燒 12%，第三至四級 4.9%。 ➤ 建議常規監測全血球計數，必要時按照指引建議給予預防性抗生素或抗病毒藥物以及 G-CSF (當 ANC < $1.0 \times 10^9/L$)。不建議因此降低劑量。
次發性癌症	(按照癌症位置而定)	➤ 次發性癌症發生率：7~16%。 ➤ 最常見次發性癌症為皮膚癌 (7%)、其他非皮膚癌固體癌症 (4.6%)、血液癌症最少 (2.9%) ➤ 監測癌症發生相關症狀。

➤ 對胎兒的影響：

基於藥理機轉，本藥可能造成孕期胎兒死亡或導致畸胎。

對於具生育可能之女性患者，服藥期間與停藥後五個月內均需做好避孕措施。

➤ 對哺乳的影響：

目前尚無本藥乳汁分布之數據，而免疫球蛋白或此類藥物是可能經乳汁分泌。建議患者避免哺乳。

➤ 對生育能力的影響：

本藥對於男性及女性患者的生育能力影響未知。

藥物交互作用⁹

- 本藥主要經網狀內皮系統的細胞 (如肝臟中的 Kupffer cells 或是脾臟中的巨噬細胞) 以胞飲作用攝入後，被細胞內的蛋白酶逐漸分解為胜肽或胺基酸。
- 本藥無臨床上顯著的藥物交互作用。

臨床監測項目⁹

- 全血球計數：檢查基礎值並常規追蹤。
- 輸注反應：輸注時持續觀察生命徵象與輸注反應相關症狀。
- 新癌症跡象：追蹤異常皮膚變化。
- 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。

CD38 在多發性骨髓瘤的多重功能：

- CD38 (cluster of differentiation 38) 為一種跨膜糖蛋白，但不具有訊息傳遞區域。在功能上可作為 co-receptor 與其他蛋白共同傳遞訊號；也可做為外酶 (ectoenzyme) 來分解 NAD^+ 和 NADP ，經過與其他酵素的接續作用來產生 adenosine。胞外的 adenosine 增加，能夠做為 paracrine 結合到免疫細胞上的 purinergic receptors，並造成免疫抑制效果。
- CD38 在漿細胞中高度表達，而在其他造血細胞和非造血組織中的表達量則較低。

Anti-CD38 單株抗體的多重療效：

- 這類抗體共有兩種抗骨髓瘤機轉。分別是 Fc 區域依賴性的抗體機制，以及上述提到的免疫調節效果。在 Fc 區域依賴性的抗體機制是藉由常見的抗體功能，如 CDC, ADCC 與 ADCP 來達到抗癌效果。而免疫調節效果，則是透過抑制 CD38 產生 adenosine 的功能，來降低其對於微環境中免疫細胞的抑制效果；反之就能增強抗腫瘤效果。
- Isatuximab 為嵌合的 Anti-CD38 的單株抗體。與 daratumumab 同樣具有 CDC, ADCC 與 ADCP 及免疫調節之效果。

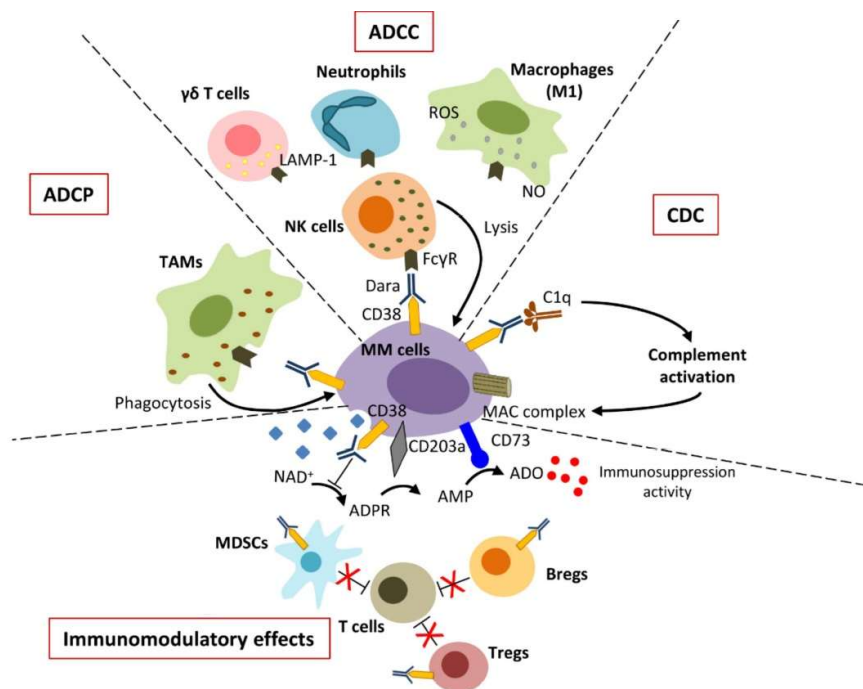


Figure 1. Dara mechanisms of action. Dara recognizes CD38 on MM cells and exerts anti-MM activity via Fc-dependent mechanisms and via immunomodulatory effects.

藥師小叮嚀

1. 本藥經輸注方式給藥，給藥前將給予預防性藥品以降低輸注反應的發生。然而即使有預防仍有可能發生輸注反應，如發燒、打冷顫、呼吸困難、皮疹等症狀。一旦發生懷疑之不良反應症狀，請立刻通知您的護理師。大多數輸注反應於暫停輸注與給予治療藥品後能得到緩解。
2. 本藥以組合療法方式按照時程給藥，請按時服用其他口服藥品如類固醇或免疫調節劑。
3. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
4. 治療期間若有以下症狀，請通知您的醫師與個案管理師：

輸注期間：呼吸急促、呼吸困難、咳嗽、頭暈、噁心、流鼻水或鼻塞、臉部口腔或咽喉腫脹、頭痛、發冷、皮疹或搔癢、心悸	發燒、呼吸困難、排尿疼痛灼熱感、皮膚腫痛、或任何感染徵象
---	------------------------------

5. 此藥對於孕婦及胎兒的影響未知。若有計畫生育之考量，請告知您的醫師，女性患者於接受治療期間與停藥後的五個月內都須執行避孕措施。
6. 此藥對於母親乳汁的分布與對嬰兒的影響未知。建議患者禁止哺乳。
7. 副作用等級 3 或 4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
8. 臨床監測項目：全血球計數、輸注期間不良反應、感染症狀。

References:

1. van de Donk NWCJ, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood*. 2018;131(1):13-29.
2. De Novellis D, Fontana R, Giudice V, Serio B, Selleri C. Innovative Anti-CD38 and Anti-BCMA Targeted Therapies in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Resistance. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):645. Published 2022 Dec 30.
3. 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.
4. Dimopoulos MA, Voorhees PM, Schjesvold F, et al. Daratumumab or Active Monitoring for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2025;392(18):1777-1788.
5. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10214):2096-2107.
6. Yong K, Martin T, Dimopoulos MA, et al. Isatuximab plus carfilzomib-dexamethasone versus carfilzomib-dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma (IKEMA): overall survival analysis of a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol*. 2024;11(10):e741-e750.
7. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP, et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024;391(17):1597-1609.

8. 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. *J Clin Oncol*. 2025;43(11):1279-1288.
9. U.S. Food and Drug Administration. SARCLISA (isatuximab-irfc) Prescribing Information. Sanofi; revised September 2024. Accessed December 4, 2025.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761113s012lbl.pdf.
10. Horenstein AL, Bracci C, Morandi F, Malavasi F. CD38 in Adenosinergic Pathways and Metabolic Re-programming in Human Multiple Myeloma Cells: In-tandem Insights From Basic Science to Therapy. *Front Immunol*. 2019;10:760. Published 2019 Apr 24.