

À PROPOS DE L'AUTEUR



Richard LeBlanc, MD

Le Dr Richard LeBlanc est hématologue et oncologue médical à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont de Montréal. Il a obtenu son diplôme de médecine de l'Université Laval en 1995. Il a complété sa médecine interne en 1998, et son hématologie en 2000, de l'Université Laval. Par la suite, il a passé deux ans au Dana Farber Cancer Institute de la Harvard Medical School à Boston, de 2000 à 2002, afin d'effectuer un stage postdoctoral en recherche et développer une expertise dans le myélome multiple. En 2004, il a complété sa formation en oncologie médicale à l'Université de Montréal. Il est professeur agrégé de médecine au Département de médecine de l'Université de Montréal. Depuis 2012, il est titulaire de la Chaire Myélome Canada à l'Université de Montréal. Le Dr LeBlanc se consacre principalement à l'amélioration des soins, de l'enseignement et de la recherche sur le myélome multiple.

GREFFER OU NE PAS GREFFER DANS LE MYÉLOME MULTIPLE

Introduction et bénéfices de l'autogreffe de cellules souches

Le myélome multiple (MM) est le deuxième cancer hématologique le plus fréquent. Il se manifeste par une prolifération et une accumulation de plasmocytes anormaux (cellules myélomateuses), et se niche de préférence, dans la moelle osseuse. Il induit une morbidité importante, y compris des lésions lytiques osseuses, de l'insuffisance rénale, de l'anémie et des infections, pour n'en nommer que quelques-unes¹. Bien que le MM demeure en grande partie incurable, il s'agit d'une maladie sensible à la chimiothérapie. L'utilisation de melphalan intraveineux à haute dose (100-140 mg /m²) dans le traitement du MM, a été étudiée pour la première fois, il y a près de 4 décennies². Par la suite, la dose de melphalan a été augmentée et a été combinée une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques afin de diminuer la toxicité associée à l'aplasie³. Les résultats d'études de phase 3, comparant la chimiothérapie seule à la chimiothérapie, suivie de melphalan à haute dose et d'une greffe autologue de cellules souches, sont apparus au milieu des années 90, avec la publication de l'étude IFM-90⁵. Les résultats ont démontré des avantages cliniques significatifs sur le taux de réponse, sur la survie sans événement, et même, sur la survie globale, dans une cohorte de deux cents patients de moins de 65 ans, non traités auparavant. De cette étude marquante, ont découlé des études de confirmation au début des années 2000⁶⁻⁸. Au cours des 20 dernières années, quoique le traitement des patients admissibles à la greffe s'est amélioré, principalement en raison de meilleurs régimes d'induction et par l'ajout de traitement d'entretien¹¹⁻¹³, la greffe autologue de cellules souches demeure la pierre angulaire du traitement des patients atteints de MM. En effet, malgré des traitements novateurs et plus efficaces pour le MM, la greffe autologue de cellules souches continue de démontrer des avantages cliniques (**Tableau 1**)^{9,10,14-17}. De plus, la greffe autologue en tandem a démontré des avantages en termes de survie sans progression et de survie globale, pour certains patients présentant une cytogénétique de faible risque¹⁷.

En 2022, avec une meilleure connaissance du MM, une prise de conscience des conséquences potentielles du melphalan à haute dose et avec des modalités de traitement nouvelles et plus efficaces, le rôle de la greffe autologue de cellules souches devient certainement une question à débattre. Le but de cet article est de présenter les avantages et les inconvénients de la greffe autologue de cellules souches, dans notre réalité canadienne (**Figure 1**). Cet article vise à mieux évaluer son rôle en tant qu'option thérapeutique, compte tenu des ressources limitées de notre système de santé, dans lequel, de nombreux nouveaux médicaments ne seront pas disponibles ou accessibles au Canada avant plusieurs années.

Risques du melphalan à haute dose

Le melphalan à haute dose est bien connu pour son risque important d'effets indésirables tels que : la suppression sévère de la moelle osseuse qui peut entraîner des infections ou des saignements, la toxicité gastro-intestinale sévère avec des nausées, des vomissements, de la diarrhée, et la mucosité avec ulcération qui augmente encore le risque d'infection par

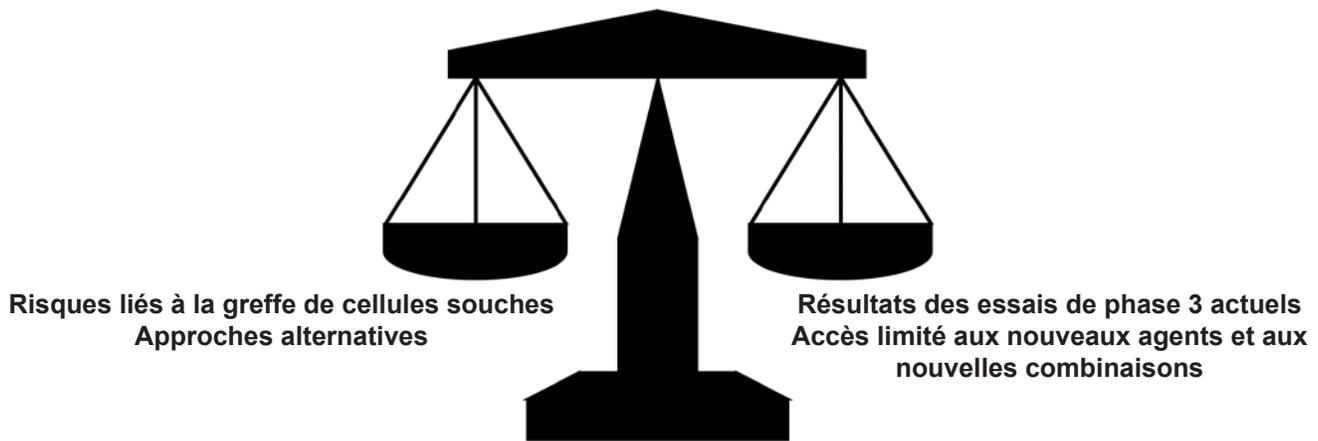


Figure 1. Peser le pour et le contre de la greffe autologue de cellules souches; avec l'autorisation de Richard LeBlanc, MD

translocation bactérienne entre autres risques¹⁸. Le risque de mortalité précoce dans les premiers mois suivant la greffe autologue de cellules souches est d'environ 1 à 2 %⁵ et résulte principalement de complications infectieuses.

Au-delà du risque de complications et de mortalité associée au melphalan à haute dose, se trouve le risque de second cancer primitif. Dans une étude de cohorte rétrospective portant sur 841 patients consécutifs atteints de MM, ayant subi une greffe autologue de cellules souches entre 1989 et 2009, l'incidence cumulative globale de second cancer primitif s'est avérée être de 5,3 % à 5 ans et de 11,2 % à 10 ans, lorsque les cancers de la peau non mélaniques ont été exclus de l'analyse finale¹⁹. De plus, ce risque continue de s'accroître avec l'utilisation du lénalidomide en traitement d'entretien^{19,20}.

Le melphalan, en tant qu'agent alkylant, induit des dommages à l'ADN et l'exposition au melphalan à haute dose, augmente la charge mutationnelle détectée entre le diagnostic et la rechute, de 10 à 20 %²¹. Cliniquement, il a été démontré que le melphalan a multiplié de 10 à 50 fois le risque relatif de leucémie myéloïde aiguë, et par 100 fois, le risque de syndrome myélodysplasique, lors de l'analyse d'une base de données de

plus de 9 000 receveurs d'autogreffe de cellules hématopoïétiques pour le lymphome hodgkinien (n = 916), le lymphome non hodgkinien (n = 3546) et le MM (n = 4566), entre 1995 et 2010 et rapporté par le *Center for International Blood and Marrow Transplant Research*²². Ceci est particulièrement important puisque la survie globale des patients atteints de myélome ne cesse de s'améliorer. Dans une analyse récente sur 14 532 patients atteints de myélome, le taux de survie à 10 ans a favorisé les patients qui n'ont pas reçu de greffe²³. De plus, pour les survivants à long terme suite à une autogreffe de cellules souches, l'incidence cumulative sur 10 ans de problèmes de santé chroniques graves et/ou potentiellement mortels approche les 60 %, ce qui représente un fardeau significatif lié à la morbidité pour ces patients²⁴. Alors que les schémas thérapeutiques qui excluent la greffe deviennent plus efficaces, la greffe autologue de cellules souches pourrait éventuellement être considérée comme inutile et pourrait nécessiter un réexamen de son profil risque-bénéfice.

Approches alternatives

Il a été démontré que la combinaison d'agents immunomodulateurs et d'inhibiteurs du protéasome avec la dexaméthasone, avait une activité

substantielle contre le MM^{25,26}.

Les bénéfices observés avec cette combinaison soulèvent des questions sur le rôle de l'autogreffe de cellules souches. L'étude IFM 2009 a comparé l'association bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone (VRD) en induction, accompagnée d'une consolidation avec ou sans autogreffe de cellules souches, suivie du lénalidomide en entretien, comme traitement de première intention pour les patients admissible à la greffe. Bien que la survie sans progression (SSP) médiane ait été significativement plus longue dans le groupe greffé (50 mois contre 36; RR = 0,65; p < 0,001)⁹, une analyse de suivi à long terme à 95 mois a démontré que la SSP2 médiane était comparable entre les deux groupes (RR = 0,96; p = 0,751), et que le taux de survie globale était de 60,2 % dans le bras VRD contre 62,2 % dans le bras transplanté (RR = 1,03; p = 0,815)²⁷. Cependant, 77 % des patients randomisés dans le groupe non greffé en traitement de première intention ont reçu une autogreffe de cellules souches, au moment de la rechute²⁷. De façon semblable, l'étude FORTE a comparé la combinaison carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone (KRd) en induction, accompagnée d'une consolidation avec ou sans autogreffe de cellules souches, suivie d'un

Études Références	n	Induction	Intensification	Consolidation	Entretien	≥ RP	≥ TBRP	≥ RC	MRM	SSP (mois)	SG (%)
RV-MM-PI-209 ¹⁴	273	Rd x 4	AGCS x 2 vs MPR x 6	Aucune	Len vs aucun	- -	- -	36 % 34 %	NE NE	m : 43,0 m : 22,4	@4 ans : 81,6 % @4 ans : 65,3 %
EMN-441 ¹⁵	389	Rd x 4	AGCS x 2 vs RCD x 6	Aucune	Len+pred vs Len seul	- -	- -	33 à 37 % 23 à 27 %	NE NE	m : 43,3 m : 28,6	@4 ans : 86 % @4 ans : 73 %
EMN02 ¹⁷	1197	VCD x 3 à 4	AGCS x 1 à 2 vs VMP x 4	VRD x 2 vs aucune	Len	95 % 95 %	84 % 77 %	44 % 40 %	s.o. s.o.	m : 56,7 m : 41,9	@5 ans : 75,1 % @5 ans : 71,6 %
IFM2009 ⁹	700	VRD x 3	AGCS x 1 vs VRD x 3	VRD x 2	Len x 1 an	99 % 97 %	88 % 77 %	59 % 48 %	79 %* 65 %*	m : 50 m : 36	@4 ans : 81 % @4 ans : 82 %
FORTE ¹⁰	474	KRd x 4 vs KRd x 4 vs KCd x 4	AGCS x 1 KRd x 4 AGCS x 1	KRd x 4 KRd x 4 KCd x 4	K-Len vs Len seul	97 % 94 % 91 %	89 % 87 % 76 %	54 % 57 % 42 %	80 %# 69 %# 73 %#	m : NA m : 55,3 m : 53	@4 ans : 86 % @4 ans : 85 % @4 ans : 76 %
MANHATTAN ⁴⁰	41	DKRd x 8	selon SdS	-	selon SdS	100 %	95 %	95 %	71 % [∞]	@1 an : 98 %	@1 an : 100 %

Tableau 1. Études influençant la décision pour une greffe autologue de cellules souches, avec l'autorisation de Richard LeBlanc, MD

* Effectuée pour les patients atteignant ≥ TBRP après la consolidation et l'entretien (au seuil de 10⁴).

Effectuée pour les patients atteignant ≥ TBRP avant l'entretien et tous les 6 mois durant l'entretien (au seuil de 10⁵).

∞ Effectuée après le DKRd pour 8 cycles, tous les 28 jours (seuil de 10⁵).

Abréviations : @, à; AGCS, autogreffe de cellules souches; DKRd, daratumumab-carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone; K, carfilzomib; KCd, carfilzomib-cyclophosphamide-dexaméthasone; KRd, carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone; Len, lénalidomide; m, médiane; MPR, melphalan-prednisone-lénalidomide; MRM, maladie résiduelle minimale; NA, non atteinte; NE, non-évaluée; pred, prednisone; RC, réponse complète; RCD, lénalidomide-cyclophosphamide-dexaméthasone; Rd, lénalidomide-dexaméthasone; RP, réponse partielle; SdS, standard de soins; SG, survie globale; s.o., sans objet; SSP, survie sans progression; TBRP, très bonne réponse partielle; VCD, bortezomib-lénalidomide-dexaméthasone; VMP, bortezomib-melphalan-prednisone; VRD, bortezomib-lénalidomide-dexaméthasone. Les caractères **en gras** représentent une partie de la randomisation pour ces études.

traitement d'entretien, en traitement de première intention chez les patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué, âgés de 65 ans ou moins et admissibles à la greffe. Bien que le taux de réponse global soit similaire dans les deux groupes, le taux de maladie résiduelle minimale négatif et la survie sans progression étaient en faveur du groupe avec greffe¹⁰. Ces études suggèrent toujours un rôle potentiel pour l'autogreffe de cellules souches, mais peut-être pas, comme traitement de première intention (**Tableau 1**).

En plus des agents immunomodulateurs et des inhibiteurs du protéasome, les anticorps monoclonaux contre le CD38 sont apparus comme options thérapeutiques très efficaces et disponibles pour les cliniciens. Dans des essais randomisés de phase 3, il a été démontré que le daratumumab améliore significativement la survie sans progression et la survie globale, à la fois dans le traitement de première intention²⁸⁻³¹, et dans le contexte de la rechute³²⁻³⁸. Plus spécifiquement, chez les patients admissibles à la greffe, l'étude randomisée de phase 2 GRIFFIN comparant le lénalidomide, le bortézomib et la dexaméthasone (RVd) avec ou sans daratumumab (quadruplet) en traitement d'induction, suivi d'une consolidation, d'une autogreffe de cellules souches et d'un traitement d'entretien, a démontré un taux de réponse global impressionnant de 99 % dans le groupe de traitement à base de daratumumab. Le groupe daratumumab (D-RVd) a également obtenu une \geq RC de 51,5 % par rapport à 42,3 % dans le bras RVd, une \geq TBRP de 90,9 % contre 73,2 % dans le bras RVd, et un taux de maladie résiduelle minimale négatif significativement plus élevé de 51 % par rapport à 20,4 % dans le bras RVd ($p < 0,0001$)³⁹. Après un suivi médian de 22,1 mois, la survie sans progression estimée à 24 mois était de 95,8 % (IC à 95 %, 89,2 à

98,4) dans le groupe D-RVd et de 89,8 % (IC à 95 %, 77,1 à 95,7) dans le groupe RVd. Sur la base de ces résultats prometteurs, l'étude clinique non randomisée de phase 2 MANHATTAN a évalué l'efficacité du traitement quadruplet composé de daratumumab-KRd, chez des patients atteints de myélome nouvellement diagnostiqué et admissibles à la greffe, sans melphalan à haute dose et avec une autogreffe de cellules souches. Le traitement a été administré pendant huit cycles de 28 jours et a entraîné un taux de maladie résiduelle minimale négatif de 71 % (29 patients sur 41), un taux de survie sans progression à 1 an et un taux de survie globale de 98 % et 100 %, respectivement (**Tableau 1**)⁴⁰.

Discussion

Au cours des dernières décennies, les patients avec le myélome ont atteint des taux de survie plus longs grâce à la découverte et à l'approbation de nouveaux traitements et de nouvelles combinaisons d'agents⁴¹. Toutefois, au Canada, l'accessibilité à bon nombre de ces traitements est limitée et varie d'une province à l'autre. Par exemple, la plupart des centres utilisent encore le protocole cyclophosphamide-bortézomib-dexaméthasone (CyBorD) comme traitement d'induction pour les patients admissibles à la greffe, au lieu des associations RVd ou KRd qui sont plus efficaces⁴². De plus, les thérapies à base de daratumumab comme options de traitement en première intention, telles que celles utilisées dans les essais CASSIOPEIA³¹, GRIFFIN³⁹ et MANHATTAN⁴⁰, ne sont pas disponibles au Canada, pas plus que l'utilisation de traitements en quadruplet. Dans le contexte de ces restrictions d'accès et tenant compte de la littérature issue des essais randomisés avec les agents actuellement disponibles au Canada, un bénéfice clinique est encore démontré pour l'utilisation de l'autogreffe de cellules souches. Il est donc prudent de poursuivre l'utilisation de la greffe de cellules

souches pour les patients atteints de myélome qui y sont admissibles, dans le cadre de l'arsenal thérapeutique.

Notons toutefois que les résultats impressionnants de l'étude MANHATTAN - sans melphalan à haute dose suivi d'une autogreffe de cellules souches - sont certainement à considérer. Sur la base de ces résultats, une vaste étude randomisée multicentrique de phase 2 (ADVANCE) (NCT04268498) à trois groupes recrute actuellement. On y compare le traitement initial soit VRd, comparé à KRd et à daratumumab-KRd. Après 8 cycles, les patients qui atteignent une maladie résiduelle minimale négative, recevront un traitement d'entretien avec le lénalidomide, pour un maximum de 2 ans. Ceux qui ont une maladie résiduelle minimale positive auront la possibilité de recevoir une autogreffe de cellules souches (si disponible), avant d'initier le même traitement d'entretien. Pour mieux évaluer le rôle de la greffe autologue de cellules souches, une stratégie similaire adaptée à la maladie résiduelle minimale, sera utilisée dans l'étude de phase 3 MIDAS IFM 2020-02 (NCT 04934475). Après un traitement d'induction par isatuximab-KRd pour 6 cycles, les patients qui obtiennent une maladie résiduelle minimale négative seront randomisés, soit au même traitement sous forme de consolidation pour 6 autres cycles, soit au melphalan à haute dose, suivi d'une autogreffe de cellules souches, et d'une consolidation par isatuximab-KRd pour 2 cycles. Tous les patients recevront 3 ans de traitement d'entretien avec le lénalidomide. Les résultats de cette étude pourraient éventuellement nous aider à d'identifier une sous-population pour laquelle la greffe autologue de cellules souches peut être évitée.

De nombreuses nouvelles thérapies émergent également avec certaines modalités immunothérapeutiques qui démontrent des résultats

particulièrement prometteurs, tels que le récepteur antigénique chimérique (CAR)-T et les anticorps bispécifiques. Bien qu'encore au début de leur cycle de vie de développement, ces modalités thérapeutiques ont montré des résultats impressionnants chez les patients atteints de MM récidivant/réfractaire lourdement prétraités⁴³⁻⁵². Leurs avantages en utilisation précoce n'ont pas encore été démontrés dans des essais cliniques et ils prendront encore plusieurs années, mais il est certain que l'efficacité clinique de ces nouveaux agents devra être comparée à celle obtenue avec la greffe autologue de cellules souches, avant d'être largement adoptés.

Conclusion

Sans aucun doute, le rôle de la greffe autologue de cellules souches, sera un sujet ouvert à la discussion si l'on se base sur l'amélioration rapide des traitements en myélome. Il n'est peut-être pas loin le temps où les risques de la greffe autologue de cellules souches l'emporteront sur ses avantages cliniques, à la lumière de nouvelles options thérapeutiques plus efficaces et plus sûres, qui seront disponibles. Jusqu'à ce que les essais cliniques démontrent clairement que la greffe autologue de cellules souches peut être évitée et que d'autres modalités thérapeutiques soient disponibles pour les patients canadiens, la greffe autologue de cellules souches demeurera la norme de soins au Canada, malgré la morbidité, la mortalité, et les risques de second cancer primitif qui y sont associée. Les critères d'admissibilité pour être candidat à une greffe sont plus stricts que ceux pour les patients qui doivent recevoir une immuno-chimiothérapie seule, et par conséquent, la greffe autologue de cellules souches doit être envisagée en traitement de première intention chez les patients admissibles, afin d'éviter une inadmissibilité subséquente.

Références :

- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-1060.
- McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*. 1983;2(8354):822-824.
- Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 1986;67(5):1298-1301.
- Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood*. 1987;70(3):869-872.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myelome. *N Engl J Med*. 1996;335(2):91-97.
- Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1875-1883.
- Fernand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9227-9233.
- Blade J, Rosinol L, Sureda A, et al. 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.
- 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.
- Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, 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.
- McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1770-1781.
- McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279-3289.
- Gay F, Jackson G, Rosinol L, et al. Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(10):1389-1397.
- 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.
- 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. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1617-1629.
- Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: a pooled analysis. *Leukemia*. 2017;31(8):1727-1734.
- 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. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e456-e468.
- Melphalan for Injection Product Monograph. Apotec Inc. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00041663.PDF. 2017.
- Krishnan AY, Mei M, Sun CL, et al. Second primary malignancies after autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(2):260-265.
- Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):333-342.
- Maura F, Weinhold N, Diamond B, et al. The mutagenic impact of melphalan in multiple myeloma. *Leukemia*. 2021;35(8):2145-2150.
- Radivoyevitch T, Dean RM, Shaw BE, et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after autotransplants for lymphomas and plasma cell myeloma. *Leuk Res*. 2018;74:130-136.
- Miles B, Mackey JD. Increased Risk of Second Primary Malignancy and Mortality at ten Years After Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma: An Analysis of 14,532 Patients. *Cureus*. 2021;13(7):e16372.
- Arora M, Chen Y, Hageman L, et al. Morbidity burden in survivors of multiple myeloma who underwent autologous transplantation: A Bone Marrow Transplantation Survivor Study. *Cancer*. 2020;126(14):3322-3329.
- Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2712-2717.
- Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116(5):679-686.
- Perrot AL-C, V.; Cazaubiel, T.; Facon, T.; Caillot, D.; Clement-Filliatre, L. Early Versus Late Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up Analysis of the IFM 2009 Trial. *ASH 2020, abstract 143*.

28. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378(6):518-528.
29. Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10218):132-141.
30. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2104-2115.
31. 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. *Lancet*. 2019;394(10192):29-38.
32. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754-766.
33. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018;103(12):2079-2087.
34. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, 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;20(8):509-518.
35. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-1331.
36. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020;34(7):1875-1884.
37. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020;396(10245):186-197.
38. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):801-812.
39. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136(8):936-945.
40. Landgren O, Hultcrantz M, Diamond B, et al. Safety and Effectiveness of Weekly Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab Combination Therapy for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The MANHATTAN Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):862-868.
41. Corre J, Perrot A, Hulin C, et al. Improved survival in multiple myeloma during the 2005-2009 and 2010-2014 periods. *Leukemia*. 2021.
42. Chermiawsky HM, Kukreti V, Reece D, et al. The impact of lenalidomide maintenance on second-line chemotherapy in transplant eligible patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2021;106(5):673-681.
43. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021;398(10297):314-324.
44. Munshi NC, Anderson LD, Jr., Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384(8):705-716.
45. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet*. 2021;398(10301):665-674.
46. Trudel SC, AD; Krishnan, AY; Fonseca, R; Spencer, A; Berdeja, et al. Cevostamab Monotherapy Continues to Show Clinically Meaningful Activity and Manageable Safety in Patients with Heavily Pre-Treated Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Results from an Ongoing Phase I Study. *ASH 2021, abstract 157*.
47. Krishnan AM, MC; Berdeja, JG; Oriol, A; van de Donk, NWCJ; Rodriguez-Otero, P; et al. Updated Phase I Results from MonumentAL-1: First-in-Human Study of Talquetamab, a G Protein-Coupled Receptor Family C Group 5 Member D x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *ASH 2021, abstract 158*.
48. Zonder JR, J; Bumma, N; Brayer, J; Hoffman, JE; Bensinger, WI; et al. Early, Deep, and Durable Responses, and Low Rates of Cytokine Release Syndrome with REGN5458, a BCMAxCD3 Bispecific Monoclonal Antibody; in a Phase 1/2 First-in-Human Study in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *ASH 2021, abstract 160*.
49. Li CW, D; Song, Y; Li J; Huang, H; Chen, B; et al. A Phase 1/2 Study of a Novel Fully Human B-Cell Maturation Antigen-Specific CAR T Cells (CT103A) in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *ASH 2021, abstract 547*.
50. Raje NS, N; Jagannath, S; Kaufman, JL; Siegel, DS; Munshi, NC; et al. Updated Clinical and Correlative Results from the Phase I CRB-402 Study of the BCMA-Targeted CAR T Cell Therapy bb21217 in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *ASH 2021, abstract 548*.
51. Sebag MR, NS; Bahlis, NJ; Costello, C; Dholaria, B; Solh, M; et al. Elranatamab (PF-06863135), a B-Cell Maturation Antigen (BCMA) Targeted CD3-Engaging Bispecific Molecule, for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results from Magnetismm-1. *ASH 2021, abstract 895*.
52. Kumar SDS, A; Shah, N; Rodriguez, C; Voorhees, PM; Bueno, OF; et al. A Phase 1 First-in-Human Study of Tnb-383B, a BCMA x CD3 Bispecific T-Cell Redirecting Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *ASH 2021, abstract 900*.