

2 À PROPOS DES AUTEURS



Jill Lacey, BSc, BSP, ACPR

Jill a obtenu un baccalauréat en pharmacie de l'Université de la Saskatchewan en 2008, puis a suivi un programme accrédité de résidence en pharmacie. Elle travaille dans le domaine de l'hématologie maligne depuis 2010, avec une expérience en milieu hospitalier et ambulatoire. Jill est la pharmacienne principale en hématologie au Saskatoon Cancer Centre depuis 2019.

Joanne Hewitt, PhD, NP

La Dre Joanne Hewitt s'est préparée au doctorat en tant qu'infirmière praticienne en oncologie, spécialisée dans le myélome multiple et les dyscrasies plasmocytaires, au Cross Cancer Institute d'Edmonton, en Alberta. Elle s'intéresse notamment aux activités de recherche, à l'éducation du personnel et des patients, ainsi qu'au mentorat. En 2021, elle a reçu le Prix d'excellence Pfizer en leadership infirmier de l'ACIO (CANO).



Jennifer L. Daley-Morris, RPh, B.Pharm

Jennifer Daley-Morris est actuellement gestionnaire de la pharmacie d'oncologie et de l'ensemble des thérapies systémiques au Stronach Regional Cancer Centre at Southlake à Newmarket, en Ontario.

Judith James, RN, BSc

Judith James est actuellement infirmière coordonnatrice de la recherche au QEII Health Sciences Center à Halifax, en Nouvelle-Écosse. Judith a 27 ans d'expérience en soins infirmiers dans le domaine de l'hématologie et de l'oncologie et, depuis 10 ans, elle concentre sa carrière sur la recherche en hématologie.



Jonathan Stevens, B.Pharm, ACPR

Jonathan Stevens est diplômé de l'École de pharmacie de l'Université Memorial et a effectué une résidence en pharmacie d'hôpital au Saint John Regional Hospital. Il a une pratique clinique en hématologie ambulatoire axée sur l'éducation des patients, le suivi et la gestion des toxicités. Il travaille à l'obtention de son doctorat en pharmacie à l'Université Memorial.

Olivier Blaizel, B.Pharm

Olivier Blaizel a obtenu son diplôme de l'Université de Montréal en 1996. Après avoir exercé pendant deux ans dans des pharmacies communautaires, il s'est tourné vers la pratique de la pharmacie d'hôpital. Il est maintenant à l'Hôpital Charles-Le Moyne depuis près de 20 ans où il est coordonnateur de la pharmacie d'oncologie depuis 2004. Sa pratique est principalement axée sur les patients ambulatoires, mais il travaille également avec les patients hospitalisés.



RAPPORT D'EXPERTS DANS LE CADRE DE LA PRATIQUE CLINIQUE : MAÎTRISE DES EFFETS INDÉSIRABLES ASSOCIÉS AUX NOUVELLES THÉRAPIES DANS LE MYÉLOME MULTIPLE RÉCIDIVANT OU RÉFRACTAIRE (MMRR)

Jill Lacey, BSc, BSP, ACPR¹, Joanne Hewitt, PhD, NP², Jennifer L. Daley-Morris RPh, B.Pharm³, Judith James, RN, BSc⁴, Jonathan Stevens, B.Pharm, ACPR⁵, Olivier Blaizel, B.Pharm⁶

1. Pharmacienne principale en hématologie, Saskatchewan Cancer Agency, Saskatoon, SK
2. Infirmière praticienne, Cancer Care Alberta, Cross Cancer Institute, Edmonton, AB
3. Gestionnaire de la pharmacie d'oncologie et de l'ensemble des thérapies systémiques, Southlake Regional Health Centre, Newmarket, ON
4. Infirmière coordonnatrice de recherche, Capital District Health Authority, Halifax, NÉ
5. Pharmacien clinique en hématologie, Saint John Regional Hospital, Saint John, NB
6. Pharmacien, Hôpital Charles-Le Moyne, Longueuil, QC

Introduction

Le myélome multiple (MM) est un cancer hématologique des plasmocytes qui s'accumulent dans la moelle osseuse. Le MM se développe progressivement, à partir d'états prémalins tels que la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI, *MGUS*) et le myélome multiple indolent (MMI, *SMM*).

En 2022, la Société canadienne du cancer a estimé qu'environ 4 000 Canadiens recevront un diagnostic de MM et que 1 650 en seront décédés¹. Au fil des ans, le taux de survie des patients s'est amélioré avec le développement de nouvelles stratégies de traitement, notamment : les inhibiteurs du protéasome (IP), les agents immunomodulateurs (IMiD), les anticorps ciblés et les thérapies cellulaires, ainsi que l'inhibiteur sélectif de l'exportation nucléaire (ISEN, *SINE*). En plus, des associations de médicaments sont utilisées. Bien qu'un certain nombre de patients obtiennent une réponse durable après une chimiothérapie à haute dose et une autogreffe de cellules souches (AGCS), le MM reste un cancer hématologique incurable; la majorité des patients rechuteront et développeront finalement une maladie réfractaire (MMRR).

Il a été démontré que les milieux collaboratifs dans lesquels les pharmaciens travaillent avec les hématologues/oncologues, les infirmières praticiennes et les équipes de soins de soutien, améliorent l'adhésion au plan de traitement². La prescription de prophylaxie appropriée, en combinaison avec diverses stratégies de traitement, peut réduire le nombre et la durée des retards de traitement². Il a été démontré que l'intensification des soins cliniques et pharmaceutiques, y compris la gestion des médicaments et le conseil structuré aux patients sous traitement anticancéreux oral, permettent de réduire le nombre d'erreurs de médication et les effets indésirables graves, tout en améliorant l'expérience thérapeutique du patient³. Le personnel infirmier joue un rôle essentiel dans la prise en charge des toxicités alors qu'il éduque, soutient et défend les intérêts des patients⁴.

Ce rapport traite de la maîtrise des effets indésirables (EI) liés tant aux agents établis qu'aux nouvelles thérapies, pour une prise en charge optimale des patients atteints de MMRR (voir **Tableau 1**). Les thérapies établies, de même que les nouvelles

thérapies, sont souvent utilisées en association, ce qui présente un risque de chevauchement des toxicités. Les associations thérapeutiques optimales, y compris le séquençage des différents schémas, restent à déterminer. La recherche fondamentale et les essais cliniques avec les médicaments expérimentaux sont en cours afin d'améliorer à la fois la profondeur et la durée de la réponse chez les patients nouvellement diagnostiqués, et chez ceux atteints de MMRR, dans le but de trouver les meilleures options thérapeutiques pour chaque patient.

Méthodologie

- La littérature pertinente pour ce cadre de travail a été identifiée par les auteurs experts.
- Les thérapies retenues ont été sélectionnées en fonction de leur disponibilité et de leur approbation au Canada.
- Les stratégies de gestion ont été basées sur la littérature pertinente et l'expérience clinique des auteurs experts.

Les inhibiteurs du protéasome (IP)

Le bortézomib est un IP de première génération qui peut être utilisé en monothérapie, mais qui est généralement associé à la dexaméthasone, à la chimiothérapie, aux IMiD (lénalidomide et pomalidomide) ou à de nouveaux agents comme le daratumumab et le sélinexor. Les EI les plus fréquemment associés au bortézomib sont hématologiques, tels que la thrombocytopénie (43 %), l'anémie (32 %), ainsi que gastro-intestinaux, notamment les nausées (64 %), les vomissements (36 %), l'anorexie (43 %), la constipation (37 %; souvent au début du traitement) et la diarrhée (51 %; souvent plus tard au cours du traitement). De plus, les patients peuvent présenter une fatigue (65 %), une neuropathie périphérique (NP; 37 %), une pyrexie (36 %), un œdème périphérique (25 %), une dyspnée (22 %) et une réactivation du virus herpès zoster (13 %) pour laquelle une prophylaxie antivirale est nécessaire⁵.

La neuropathie périphérique est une toxicité qui peut limiter la dose. La NP a un impact négatif sur la qualité de vie (QdV) et les activités quotidiennes des patients, et peut se présenter sous forme d'hyperesthésie, d'hypoesthésie, de paresthésie, de douleur neuropathique ou de faiblesse neuropathique⁵. Le risque de NP a été diminué par l'administration du médicament par voie sous-cutanée (s.c.) plutôt que par voie intraveineuse (i.v.), et par l'administration d'une dose hebdomadaire au lieu de deux doses chaque semaine, comme cela était décrit à l'origine. Il a été démontré que ce changement dans le mode d'administration n'avait pas d'incidence sur l'efficacité⁶. Par contre, avec la voie d'administration sous-cutanée, jusqu'à 33 % des patients développent quand même une NP avec le bortézomib. Ceci peut limiter l'utilisation future du bortézomib dans d'autres lignes de traitement ou l'utilisation d'autres médicaments qui provoquent également une NP. Il est essentiel que les patients sachent qu'ils doivent avertir leur équipe soignante s'ils développent une douleur neuropathique, car celle-ci peut survenir soudainement.

Par conséquent, pour une maîtrise optimale de la NP, l'éducation des patients, les évaluations neurologiques et les résultats rapportés par les patients (*PRO*) avant le traitement et après chaque cycle de traitement permettent une détection et une prise en charge précoces, alors que les symptômes ont plus de chances d'être réversibles⁵. L'arrêt ou la réduction de la dose de bortézomib peut supprimer ou atténuer les symptômes. La gabapentine et la prégabaline sont souvent utiles pour traiter les symptômes. La duloxétine peut également améliorer la douleur et la QdV des patients. Les interventions non pharmacologiques telles que l'acupuncture, l'exercice, la neurostimulation électrique transcutanée et la physiothérapie peuvent être utiles pour gérer la NP. Il est important d'exclure les carences en vitamine B12, en magnésium et en potassium⁷.

Le carfilzomib et l'ixazomib sont des IP de deuxième génération, qui ont moins d'activité hors cible que le bortézomib^{8,9}. Le carfilzomib est cependant associé à des cardiotoxicités, dont la plupart sont réversibles, telles que l'hypertension (chez 67,4 % des patients, dont 34,8 % de grade ≥ 2), l'insuffisance cardiaque congestive et la coronaropathie, avec 12 % des patients qui présentent une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de ≥ 20 %^{8,10,11}. La posologie hebdomadaire, plutôt que la posologie deux fois par semaine, diminue le risque de toxicités cardiovasculaires et présente l'avantage supplémentaire de diminuer les visites du patient au centre de traitement. Le risque de complications cardiovasculaires est plus élevé chez les personnes ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires, alors qu'aucune association n'a été observée concernant la dose, la durée de la perfusion ou les traitements précédents⁸. Par conséquent, le risque cardiovasculaire des patients doit être évalué avant le début du traitement⁸. Dans le cas de l'hypertension, une surveillance régulière de la pression artérielle et de la surcharge liquidienne avant chaque perfusion est nécessaire¹⁰.

Lorsque des toxicités cardiovasculaires apparaissent, les patients doivent être évalués de manière appropriée. Le traitement par carfilzomib et l'administration de liquide doivent être temporairement interrompus pour les toxicités de grade ≥ 2 , un traitement de soutien, tel que des antihypertenseurs, doit être mis en place, ainsi que des électrocardiogrammes (ECG) en série lorsque nécessaire. La plupart des patients peuvent être retraités

à des doses plus faibles (en diminuant d'un niveau de dose), avec un temps de perfusion d'au moins 30 minutes. Les toxicités cardiovasculaires peuvent cependant réapparaître chez certains patients, après la réduction de dose. Dans cette situation, le traitement par cet IP doit être interrompu définitivement^{8,10,12}.

Une toxicité rénale a été rapportée avec le carfilzomib chez environ 17 % des patients. Cette toxicité peut consister en une microangiopathie thrombotique, une albuminurie et une insuffisance rénale aiguë. L'arrêt et la réduction de la dose peuvent être nécessaires pour maîtriser cette toxicité^{8,13}. Un bolus de chlorure de sodium de 250 à 500 ml, avant et après la dose, doit être administré au cycle 1 afin de prévenir les toxicités rénales et les réactions liées à la perfusion. Si des toxicités cardiovasculaires apparaissent ou si le patient présente un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque congestive, les bolus doivent être arrêtés après le cycle 1. Les patients présentant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 ml/min, attribué à l'IP, doivent recevoir une réduction de dose¹⁴. Le bortézomib peut être administré en toute sécurité aux patients sous dialyse¹⁴.

Points importants à retenir :

- ✓ **L'IP de première génération, le bortézomib, est associé à des EI hématologiques et gastro-intestinaux**
- ✓ **Le bortézomib peut provoquer une neuropathie périphérique qui limite la dose**
- ✓ **Les IP de deuxième génération, le carfilzomib et l'ixazomib, ont moins d'effets hors cible que le bortézomib**
- ✓ **Le carfilzomib est associé à des cardiotoxicités réversibles.**

Les agents immunomodulateurs (IMiD)

La lénalidomide et la pomalidomide sont des IMiD qui sont des analogues structurels de la thalidomide, avec un profil d'EI amélioré, notamment au niveau de la constipation, de l'anxiété et de la fatigue^{15,16}. Les EI les plus fréquents sont les suivants : éruption cutanée, diarrhée, constipation, neutropénie, anémie, thrombocytopénie, infection et fatigue¹⁷. Les IMiD ne sont disponibles au Canada que dans le cadre de programmes de distribution contrôlée afin de prévenir l'exposition à l'embryon et au fœtus.

Les EI fréquents liés à l'utilisation de la lénalidomide sont la neutropénie et la thrombocytopénie. Elles peuvent être gérées par des modifications de la dose et de la posologie. Les personnes atteintes de neutropénie grave ou de neutropénie fébrile peuvent être traitées par un facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF, filgrastim)⁴.

La fatigue peut être prise en charge par une éducation à l'hygiène du sommeil, une évaluation des troubles du sommeil, un programme d'exercices, le traitement de l'anémie et l'utilisation de facteur de croissance⁴.

Les éruptions cutanées peuvent être traitées par des crèmes stéroïdes topiques et des antihistaminiques. Dans les cas graves,

on traitera par des protocoles de modification et d'interruption de doses, ou des protocoles de désensibilisation¹⁷.

La diarrhée induite par la lénalidomide est liée à une malabsorption des sels biliaires et, à ce titre, répond bien aux agents séquestrants des acides biliaires, tels que la cholestyramine ou le colésévélam¹⁷.

Des toxicités pulmonaires, bien que peu fréquentes, ont été rapportées chez des patients recevant des IMiDs. Ces toxicités peuvent se développer brusquement, à tout moment après le début du traitement. Les patients présentant une toxicité pulmonaire peuvent être maîtrisés par l'arrêt de l'IMiD et/ou par un traitement par corticostéroïdes. Des antibiotiques empiriques doivent être mis en place jusqu'à ce que les causes infectieuses soient exclues. Les symptômes disparaissent généralement à l'arrêt de l'IMiD¹⁵. Si l'équipe soignante estime que la reprise est sans danger, le traitement par IMiD doit être repris à une dose plus faible.

Les patients traités par thalidomide, lénalidomide ou pomalidomide, en association avec des stéroïdes et des agents cytotoxiques, présentent un risque plus élevé d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE). L'utilisation concomitante d'agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) augmente également le risque de TEV chez les patients traités par IMiD. Le risque doit être évalué chez les patients et une thromboprophylaxie doit être mise en place avant le traitement. L'intervention pharmacologique spécifique recommandée (AAS à faible dose, héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou warfarine) dépendra de l'évaluation des facteurs de risque de chaque patient. Pour les patients déjà sous anticoagulation, ils doivent conserver la même posologie et le même schéma thérapeutique. Des interventions additionnelles peuvent être recommandées, telles que des dispositifs de compression séquentielle, des bas anti-embolie et de l'exercice. Les patients qui développent une thromboembolie veineuse (TEV) alors qu'ils sont sous prophylaxie doivent recevoir des doses thérapeutiques d'HBPM, de warfarine ou d'anticoagulants oraux directs, et l'utilisation d'IMiD doit être suspendue. Une fois la stabilité clinique rétablie, l'utilisation d'IMiD peut être poursuivie à la dose initiale ou à une dose plus faible, en fonction de l'évaluation du risque. L'anticoagulation thérapeutique doit être poursuivie aussi longtemps que les patients sont sous traitement pour le MM^{4,7,12}. De plus, l'orientation du patient vers un programme de thrombose associée au cancer peut être envisagée, s'il existe.

Le risque de second cancer primitif est accru chez les personnes traitées par lénalidomide dans des contextes spécifiques, comme lorsque la lénalidomide est utilisée après de hautes doses de melphalan pour une AGCS et lorsque le melphalan est administré en association avec la lénalidomide. Dans les autres contextes, il n'y a pas d'augmentation du risque de cancer secondaire avec la lénalidomide. Toutefois, ce risque est multifactoriel et n'est pas uniquement attribuable au traitement¹⁸.

Les anticorps monoclonaux

Les anticorps anti-CD38

Le daratumumab, premier d'une nouvelle classe, est un anticorps monoclonal de type IgG1 qui cible le CD38. En raison de l'expression du CD38 sur diverses cellules immunitaires (p. ex. les plasmocytes, les cellules tueuses naturelles [NK]), le traitement par cet anticorps altère l'immunité cellulaire et humorale, et augmente le risque d'infection. Trente-neuf pour cent (39 %) des patients développent des infections après le traitement, et elles peuvent être virales, bactériennes ou une combinaison des deux¹⁹.

Par conséquent, l'utilisation d'un traitement antimicrobien en prophylaxie des infections devrait être envisagée pour tous les patients sous anticorps anti-CD38. Une prophylaxie contre le zona devrait être systématiquement utilisée, et les patients devraient être éduqués sur la prévention des infections et surveillés activement pour les infections^{19,20}. D'autres considérations dans la prise en charge sont les vaccins administrés avant le début du traitement, lorsque cela est possible, et le remplacement prophylactique mensuel par immunoglobulines (Ig) sous-cutanées ou intraveineuses, qui est recommandé pour ceux qui ont ≥ 2 infections par an^{4,7}. Les vaccins ciblant la grippe saisonnière doivent être envisagés, même si les patients sous traitement peuvent avoir des réponses réduites à ce vaccin. De plus, les patients doivent être vaccinés contre le *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae* de type b et, pendant la pandémie actuelle de COVID-19, les vaccinations contre le SRAS-CoV-2 doivent également être envisagées, bien que les informations actuelles disponibles sur l'efficacité soient limitées. Même lorsque les patients reçoivent le vaccin Shingrix, une prophylaxie antivirale contre l'herpès zoster est conseillée car la vaccination est moins efficace chez les patients immunodéprimés⁷.

Le daratumumab peut être utilisé en association avec un IP, un IMiD et la dexaméthasone. L'isatuximab est un autre anticorps monoclonal anti-CD38 qui est utilisé en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone. Les associations à base d'isatuximab sont généralement bien tolérées et présentent des profils de toxicités maîtrisables^{20,21}. Les infections respiratoires (infection des voies respiratoires supérieures (55 %), pneumonie (30 %) et bronchite (25 %)) sont également fréquentes avec l'isatuximab et peuvent s'accompagner de dyspnée²⁰.

Les réactions liées à la perfusion sont relativement fréquentes (45 à 50 %) et surviennent presque toujours lors de la première perfusion i.v. de daratumumab ou d'isatuximab. Les réactions liées à la perfusion peuvent être maîtrisées par un traitement avant et après la perfusion avec des antihistaminiques, des corticostéroïdes, du montélukast, des bêta-2 agonistes à courte durée d'action et de l'acétaminophène²¹. Pour soulager les symptômes liés à la perfusion initiale, il est possible, en plus des médicaments mentionnés ci-dessus, de ralentir le débit ou de

Points importants à retenir :

- ✓ Les IMiD, lénalidomide et pomalidomide, sont associés à des EI hématologiques et gastro-intestinaux. La neutropénie est fréquente chez les patients sous lénalidomide
- ✓ Des toxicités pulmonaires peuvent survenir lors de l'utilisation des IMiD
- ✓ Les IMiD associés aux stéroïdes et aux agents cytotoxiques augmentent le risque d'événements thromboemboliques veineux

Effets indésirables	Médicaments ou classe de médicament	Prévention	Prise en charge
EI hématologiques			
- Thrombocytopénie - Neutropénie - Anémie	Bortézomib, carfilzomib, ixazomib, IMiD, daratumumab, isatuximab, bélantamab mafodotine, sélinexor, idécabtagène vicleucel		<ul style="list-style-type: none"> • Modification de la dose ou de la posologie • G-CSF (neutropénie) • Transfusion de globules rouges (anémie) • Transfusion de plaquettes (thrombocytopénie)
EI cardiovasculaires			
- Hypertension - Hypotension - Insuffisance cardiaque congestive - Coronaropathie	Carfilzomib Idécabtagène vicleucel	<ul style="list-style-type: none"> • Posologie hebdomadaire • Évaluer le risque cardiovasculaire • Surveillance la pression artérielle et de la surcharge liquidienne 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt de traitement • Antihypertenseurs • Réduction de la dose
- Événements thromboemboliques veineux	Association d'IMiD et de stéroïdes et/ou d'agents cytotoxiques	<ul style="list-style-type: none"> • Thromboprophylaxie 	<ul style="list-style-type: none"> • HBPM, warfarine ou anticoagulants oraux directs • Arrêt de traitement
-Neuropathie périphérique	Bortézomib Ixazomib	<ul style="list-style-type: none"> • Administration s.c. du médicament • Posologie hebdomadaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt ou réduction de dose • Duloxétine, gabapentine, prégabaline • Exercices/acupuncture/ neurostimulation électrique transcutanée/physiothérapie
Toxicités neurologiques			
- Étourdissements - Syncope - Niveau de conscience diminué - Vertige - Amnésie - Changements de l'état mental	Lénalidomide Pomalidomide Bortézomib Carfilzomib Daratumumab Isatuximab Sélinexor	<ul style="list-style-type: none"> • Conseiller de s'abstenir de conduire ou d'exercer des activités/occupations dangereuses. 	<ul style="list-style-type: none"> • Optimiser l'état d'hydratation, le taux d'hémoglobine et les médicaments concomitants. • Instaurer des précautions contre les chutes
EI Gastro-intestinaux			
- Diarrhée -Nausées/vomissements - Appétit diminué - Perte de poids	Sélinexor Lénalidomide Bortézomib Carfilzomib Ixazomib Bélantamab mafodotine Idécabtagène vicleucel	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisation prophylactique de stéroïdes, d'antagonistes des récepteurs 5-HT3 et de loperamide • Olanzapine et antagonistes des récepteurs NK1 • Contrôle quotidien du poids et éducation du patient • Surveiller l'état d'hydratation 	<ul style="list-style-type: none"> • Séquestrants des acides biliaires (diarrhée induite par la lénalidomide) • Agents antiémétiques • Réduction de la dose
Hyponatrémie	Sélinexor		<ul style="list-style-type: none"> • Apport en sel
Toxicités rénales	Carfilzomib Ixazomib		<ul style="list-style-type: none"> • Réduction de la dose
Infections	Daratumumab Isatuximab Bortézomib Carfilzomib Ixazomib Bélantamab mafodotine Sélinexor Idécabtagène vicleucel	<ul style="list-style-type: none"> • Éducation sur la prévention des infections • Vaccination • Prophylaxie contre l'herpès zoster • Remplacement prophylactique des Ig 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotiques empiriques • Antiviraux
Toxicités oculaires			
- Maladie de la cornée - Changements dans l'acuité visuelle - Photophobie - Vision floue	Bélantamab mafodotine	<ul style="list-style-type: none"> • Examen ophtalmologique de base et avant chaque cycle • Sensibilisation du patient et de l'équipe soignante • Aucune lentille de contact durant le traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • Examen ophtalmologique • Interruption de dose • Réduction de la dose • Gouttes lubrifiantes/masque oculaire/ vasoconstricteurs
Toxicités pulmonaires	IMiD Carfilzomib		<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt de traitement • Corticostéroïdes • Réduction de la dose
- Patients atteints de MPOC	Daratumumab	<ul style="list-style-type: none"> • Montélukast 	<ul style="list-style-type: none"> • Bronchodilatateurs à courte et longue durée d'action après l'injection • Corticostéroïdes inhalés
Éruptions cutanées	IMiD Bortézomib Ixazomib		<ul style="list-style-type: none"> • Crèmes stéroïdes topiques • Antihistaminiques oraux • Modification/interruption de la dose • Protocoles de désensibilisation (IMiD)
Fatigue	IMiD Daratumumab Isatuximab Bortézomib Carfilzomib Bélantamab mafodotine Sélinexor Idécabtagène vicleucel	<ul style="list-style-type: none"> • Éducation à l'hygiène du sommeil • Exercices 	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulants • Traitement de l'anémie • Prendre l'IMiD en soirée ou au coucher
Réactions liées à la perfusion	Daratumumab Isatuximab Bélantamab mafodotine	<ul style="list-style-type: none"> • Prémédicamenter avec des antihistaminiques, des corticostéroïdes, du montélukast et de l'acétaminophène • Réduire le débit de la perfusion • Administration s.c. 	<ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminiques, corticostéroïdes, acétaminophène • Réduire le débit de la perfusion • Bêta-2 agonistes à courte durée d'action (salbutamol)
SRC	Idécabtagène vicleucel		<ul style="list-style-type: none"> • Antipyrétiques et fluides • Vasopresseurs • Tocilizumab +/- corticostéroïdes • Dexaméthasone • Maintenir un haut niveau de suspicion pour une infection sous-jacente • Siltuximab ou anakinra
SRC/SAM	Idécabtagène vicleucel		<ul style="list-style-type: none"> • Anakinra + corticostéroïdes
ICANS	Idécabtagène vicleucel		<ul style="list-style-type: none"> • Corticostéroïdes • Lévétracétam ou benzodiazépines (traitement des crises convulsives) • Siltuximab et anakinra

Tableau 1 : Effets indésirables fréquents et stratégies de maîtrise dans le myélome multiple récidivant ou réfractaire

AcM : anticorps monoclonal; EI: effets indésirables; G-CSF : facteur stimulant les colonies de granulocytes; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; ICANS : syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires; IMiD : agents immunomodulateurs; IP : inhibiteurs du protéasome; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique; SAM : syndrome d'activation des macrophages; s.c. : sous-cutanée; SRC : syndrome de relargage des cytokines

suspendre la perfusion. Une autre option, de plus en plus utilisée, consiste à administrer le daratumumab par voie s.c., ce qui est pratique puisqu'il ne prend que quelques minutes à administrer et s'est avéré non inférieur à l'administration par voie i.v., tout en réduisant significativement les réactions liées à la perfusion de grade 3²¹.

Pour les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), l'utilisation de bronchodilatateurs à courte et longue durée d'action et de corticostéroïdes inhalés après l'injection doit être envisagée, ainsi qu'un prétraitement avec le montélukast²².

Les autres EI associés au daratumumab sont principalement hématologiques, notamment l'anémie, la neutropénie, la thrombocytopénie, la fatigue et la pyrexie²¹. Puisque les traitements par daratumumab et isatuximab interfèrent avec les tests de compatibilité sanguine, en raison de l'expression du CD38 sur les globules rouges, le phénotypage des globules rouges est recommandé, avant le début du traitement, afin de prévenir les retards lorsque des transfusions sanguines sont nécessaires pendant le traitement. Les événements cardiovasculaires comprennent l'hypertension et l'insuffisance cardiaque^{12,22}. L'utilisation du filgrastim peut être envisagée pour traiter la neutropénie.

Le risque de second cancer primitif est augmenté chez les patients recevant des traitements d'association à base d'isatuximab ou de daratumumab, avec un risque de cancer de la peau de 4 % pour ceux qui reçoivent ce traitement, alors que ce risque est de 1,5 % pour tous les patients, quelle que soit la modalité de traitement. Le risque d'autres tumeurs solides est de 1,8 % contre 1,5 % pour tous les patients^{20,22}. Il est important que les patients et les professionnels de santé soient conscients de ce risque, qu'ils encouragent les dépistages annuels de cancer et que les patients reçoivent un traitement approprié pour tout second cancer primitif.

Le bélantamab mafodotine

Le bélantamab mafodotine est un conjugué anticorps-médicament, premier de sa classe, qui cible l'antigène de maturation des cellules B (BCMA) et ayant une spécificité élevée pour les cellules du MM. Le bélantamab mafodotine n'est pas approuvé par Santé Canada, mais il est actuellement disponible dans le cadre du programme d'accès spécial de Santé Canada pour les patients qui ont déjà été traités avec au moins quatre lignes de traitement antérieures. L'anticorps libère sa charge utile cytotoxique, le maléimidocaproyl monométhyl auristatine F (MMAF), directement dans les cellules du MM, ce qui induit l'apoptose des cellules tumorales²³.

Les effets indésirables associés à ce médicament comprennent les toxicités oculaires, la thrombocytopénie, l'anémie, les réactions liées à l'infusion, la pyrexie et le risque fœtal²³.

Les toxicités oculaires comprennent la maladie de la cornée (p. ex. kératopathie, microkystes), des modifications de l'acuité visuelle, une photophobie et une vision floue. Il existe un risque élevé (≥ 20 %) de kératopathies. Les patients doivent donc subir un examen ophtalmologique par un ophtalmologiste ou un optométriste, avant (examen de base) et pendant le traitement (avant chaque cycle si nécessaire), afin de déterminer la vision de base et de surveiller les éventuels effets indésirables sur les yeux^{23,24}. Il est essentiel que les hématologues, les oncologues

et l'ensemble de l'équipe soignante, soient conscients de ce risque oculaire, que les patients soient informés de ce risque et que les symptômes soient surveillés et évalués avec précision. Les lentilles de contact ne doivent pas être portées pendant le traitement. En cas de toxicité, notamment une vision floue, des yeux secs ou des ulcères cornéens, un examen ophtalmologique doit être effectué et la posologie doit être réduite ou interrompue en fonction de l'EI le plus grave. D'après notre expérience clinique, l'interruption du traitement peut être longue (4 à 5 mois) avant que les résultats de l'examen ophtalmologique ne reviennent aux valeurs de base. Les interruptions de dose permettront la régénération des cellules épithéliales de la cornée. Des modifications de dose peuvent être effectuées sur la base de l'échelle d'acuité visuelle et de kératopathie (KVA), qui est disponible dans les informations de prescription du bélantamab mafodotine. De plus, des gouttes lubrifiantes sans agent de conservation peuvent être utilisées. Toutefois, ces gouttes sont coûteuses et l'expérience clinique montre que les patients ont tendance à réduire la posologie pour réduire le coût. Parmi les autres options thérapeutiques, citons les masques oculaires rafraîchissants ou l'administration de médicaments vasoconstricteurs en début de perfusion, bien que les avantages n'aient pas encore été confirmés. L'utilisation à long terme de stéroïdes topiques peut provoquer des EI et n'est pas conseillée. La plupart des patients devraient se rétablir des effets indésirables cornéens; 50 % de ces EI disparaissent dans les 35 jours environ^{7,23-25}. Des essais sont en cours pour évaluer différents schémas de traitement et d'adaptations posologiques dans le but de réduire les toxicités oculaires, tout en maintenant l'efficacité.

Points importants à retenir :

- ✓ **Les anticorps monoclonaux anti-CD38, daratumumab et isatuximab, sont associés à une réduction de la fonction immunitaire et à un risque accru d'infections**
- ✓ **Les réactions liées à la perfusion sont fréquentes avec le daratumumab et l'isatuximab, et elles se produisent principalement lors de la première perfusion**
- ✓ **Le bélantamab mafodotine est associé à un risque élevé de toxicité oculaire**

Le sélinexor

Le sélinexor est un inhibiteur oral sélectif de l'export nucléaire (*SINE*), premier de sa classe, qui fonctionne en se liant à l'exportine 1 (XPO1). XPO1 est impliquée dans le transport cellulaire de protéines suppressives de tumeurs (PST) telles que p53 et d'ARNm codant pour des protéines oncogéniques. L'inhibition de XPO1 entraîne une accumulation de PST dans le noyau, un arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose des cellules cancéreuses. Le sélinexor est indiqué en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (SVd) pour le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur. Au moment de la publication de ce rapport d'experts, l'ACMTS (*CADTH*) a recommandé le remboursement du sélinexor. Il est disponible via un programme d'accès au marché pour l'indication approuvée et est remboursé par certains assureurs privés. Cette

approbation a été fondée sur les données de l'étude BOSTON, dans laquelle la dose de bortézomib a été administrée chaque semaine, afin de réduire le risque de neuropathie périphérique. Le traitement par sélinexor (100 mg/semaine), bortézomib (1,3 mg/m²/semaine) et dexaméthasone (20 mg deux fois/semaine) a permis d'obtenir un taux de réponse globale (TRG) de 76,4 % et une survie sans progression (SSP) médiane de 13,93 mois, contre 9,46 mois pour le doublet bortézomib et dexaméthasone²⁷. Dans une analyse exploratoire de sous-groupe de l'étude BOSTON, l'efficacité de sélinexor a été observée dans plusieurs sous-groupes patients, incluant ceux avec de l'insuffisance rénale, chez les personnes âgées et les patients frêles, de même que chez ceux qui avaient déjà reçu de la lénalidomide, du bortézomib, du carfilzomib, de l'ixazomib et du daratumumab²⁸. De plus, une sous-analyse comparant la population de patients présentant une cytogénétique à haut risque (présence de del[17p], t[4;14], t[14;16] et ≥ 4 copies d'amp1q21; N = 70) à celle présentant un risque standard (N = 261), a révélé un profil d'EI similaire, tout en montrant une efficacité. Dans la population à haut risque, la SSP médiane était de 12,91 mois (contre 8,61 mois pour le Vd), et le TRG était de 78,6 % (contre 57,7 % pour le Vd). La SSP et le TRG étaient similaires à ceux de la population à risque standard (SSP de 16,62 mois, TRG de 75,2 %). Ces données suggèrent que ce régime à base de sélinexor peut possiblement être utilisé efficacement dans les populations de MM difficiles à traiter²⁹.

Le traitement par sélinexor nécessite des soins de soutien, avec des effets indésirables tels que la fatigue, les nausées, la diminution de l'appétit, de même que l'hyponatrémie qui requiert une surveillance des électrolytes³⁰. Cependant, avec des soins de soutien appropriés et une modification de la posologie selon les EI, les régimes incluant du sélinexor sont tolérés et efficaces.

Une approche proactive est nécessaire pour gérer les toxicités gastro-intestinales, car ces symptômes peuvent s'intensifier rapidement. La prévention prophylactique des nausées est plus efficace que l'administration d'antiémétiques après l'apparition des symptômes. On suggère d'utiliser à titre prophylactique des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, ainsi que de l'olanzapine et/ou un antagoniste des récepteurs NK₁, ou l'Akynzeo® (association d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ (palonosétron) et d'un antagoniste des récepteurs NK₁ (nétupitant)). Les antiémétiques peuvent être réduits progressivement ou interrompus au fil du temps, mais ils sont particulièrement utiles au cours des deux premiers cycles³⁰.

Une perte de poids peut survenir chez un petit sous-groupe de patients; il faut demander aux patients de se peser quotidiennement et d'informer leur professionnel de la santé s'ils perdent du poids. Les interventions comprennent un enseignement aux patients sur la nutrition et une incitation à consommer des aliments et des collations riches en calories pour maintenir leur poids. Des suppléments, comme les boissons nutritives, peuvent être ajoutés si l'appétit et le poids ne peuvent être maintenus. Les stimulants de l'appétit ne sont pas recommandés, mais peuvent être envisagés. Une consultation avec un ou une diététiste-nutritionniste peut être utile pour renseigner le patient et faire un suivi, afin de prévenir et traiter la perte de poids.

Dans l'étude de phase III évaluant le sélinexor, le bortézomib et la dexaméthasone, les réductions de dose étaient courantes avec 126/195 sujets ayant subi des réductions de dose par rapport

au protocole original de 100 mg/semaine de sélinexor. La dose moyenne reçue par les patients dans l'étude BOSTON était de 80 mg/semaine. L'efficacité a été observée dans ce sous-groupe de patients recevant XVd et ayant subi des réductions de dose XVd. La durée médiane du traitement (34,5 semaines contre 20,0 semaines), la SSP médiane (16,6 mois contre 9,2 mois) et le TRG (81,7 % contre 66,7 %) étaient plus élevés dans le groupe ayant reçu des réductions de dose. Les EI du système gastro-intestinal ont diminué après la réduction de la dose, notamment les nausées (31,6 % vs 7,3 %), la diminution de l'appétit (21,5 % vs 6,4 %), la diarrhée (12,9 % vs 5,2 %) et la perte de poids (9,0 % vs 5,9 %)³². Par conséquent, des réductions de dose peuvent être utilisées pour gérer les toxicités tout en maintenant une efficacité dans les réponses aux effets indésirables (**Figure 1**). La dose et le schéma d'administration peuvent être modifiés.

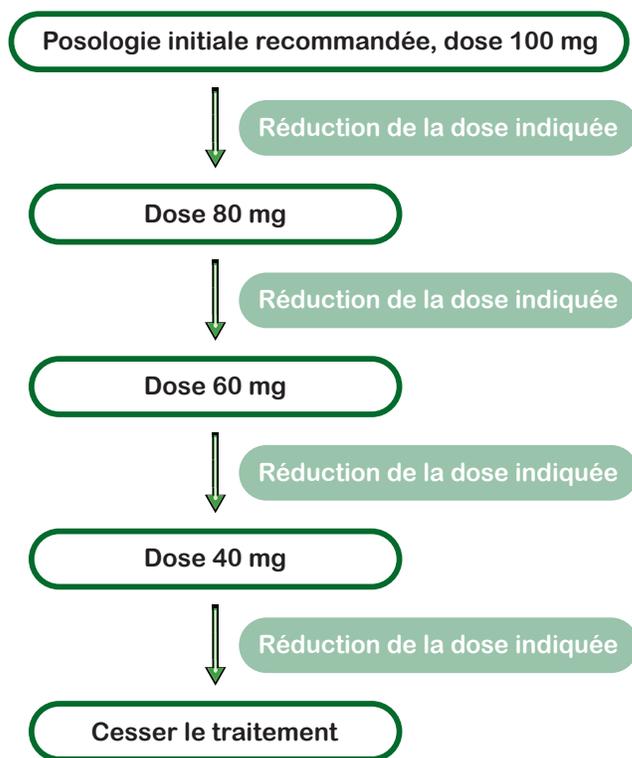


Figure 1 : Étapes pour les ajustements de dose de sélinexor en présence d'effets indésirables lorsqu'il est associé au bortézomib et à la dexaméthasone³¹.

Une hyponatrémie peut survenir et peut être prévenue par un apport liquidien adéquat. Pour contrôler l'hyponatrémie, des comprimés de sodium, des boissons ou des aliments contenant du sel peuvent être utilisés, ou une solution saline i.v. dans les cas graves. Le traitement par le sélinexor doit être interrompu lorsque le taux de sodium chute en dessous de 130 mmol/L et repris à un niveau de dose inférieur lorsque ce taux est corrigé³⁰.

La toxicité hématologique la plus fréquente est la thrombocytopénie, qui doit être surveillée par des analyses de laboratoire régulières. Les patients doivent être informés de la nécessité de surveiller les saignements et d'informer leur professionnel de la santé de toute préoccupation. Si nécessaire, des transfusions de plaquettes peuvent être administrées. La thrombocytopénie survient de façon dose-dépendante. Par conséquent, l'interruption et/ou la réduction de la dose peuvent diminuer la gravité de cette toxicité. Si nécessaire, des

transfusions de globules rouges peuvent être administrées en cas d'anémie symptomatique. Les interventions pour la neutropénie comprennent l'utilisation de filgrastim et/ou des réductions de dose de sélinéxor en cas de toxicité de grade 3 ou 4^{24,30}.

Des informations aux patients sur l'exercice et l'hygiène du sommeil sont essentielles pour traiter la fatigue et l'asthénie. Des stimulants tels que le méthylphénidate peuvent être envisagés³⁰.

L'association du sélinéxor avec d'autres médicaments, y compris le bortézomib, présente des profils d'innocuité similaires à ceux des agents uniques. Les mêmes stratégies suggérées pour chacun des médicaments pris individuellement devraient être utilisées pour gérer les toxicités dans les schémas d'association^{33,34}.

Points importants à retenir :

- ✓ **Le sélinéxor est un nouvel inhibiteur oral de l'exportine 1**
- ✓ **Les toxicités du système gastro-intestinal sont fréquentes et nécessitent une approche proactive**
- ✓ **L'administration hebdomadaire de sélinéxor et de bortézomib dans le régime SVd a amélioré la tolérance comparativement à une administration bihebdomadaire**
- ✓ **Les modifications de dose, y compris les réductions de dose, peuvent être utilisées pour gérer les toxicités, sans compromettre l'efficacité**
- ✓ **Les analyses exploratoires de sous-groupes ont permis d'observer l'efficacité du traitement dans les populations à haut risque (y compris la del17p) et difficiles à traiter, comme les patients âgés et/ou frêles, ainsi que ceux souffrant d'insuffisance rénale et ceux réfractaires à la lénalidomide.**

La thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)

La thérapie par cellules CAR-T anti-BCMA, idécabtagène vicleucel, a été approuvée pour le MMRR et d'autres thérapies par cellules CAR-T anti-BCMA sont en cours de développement clinique. Le traitement par cellules CAR-T est généralement offert dans des centres spécialisés, mais pourrait s'étendre à d'autres centres à l'avenir. Comme cette thérapie peut s'accompagner d'effets indésirables importants, l'évaluation de l'admissibilité du patient doit inclure : les antécédents médicaux, l'état de performance, l'âge, l'espérance de vie, les infections, les traitements antérieurs et les antécédents d'atteinte du système nerveux central, et ce, afin de s'assurer d'un bon état général du patient.

Ce traitement nécessite une phase de conditionnement à base de fludarabine et de cyclophosphamide pour induire une lymphodéplétion avant la perfusion de cellules CAR-T. Cette étape entraîne plusieurs complications potentielles telles que la pancytopenie, l'immunosuppression, l'infection, la neurotoxicité, la cystite hémorragique, la péricardite et les néoplasies secondaires. Les atteintes des fonctions rénale et hépatique doivent être gérées par des modifications de dose, et les infections actives doivent être contrôlées avant la lymphodéplétion³⁵.

Un traitement de transition peut être administré entre la leucaphérèse et l'administration des cellules CAR-T (le temps de la fabrication), afin de réduire la charge tumorale, d'améliorer l'efficacité des CAR-T et de réduire les toxicités potentielles associées aux CAR-T. Les traitements de transition peuvent consister en une chimiothérapie à forte ou faible dose, une radiothérapie ou de nouveaux agents. La gestion des EI associés aux thérapies spécifiques doit être envisagée pendant cette période.

Une prémédication, avant la perfusion des cellules CAR-T avec de l'acétaminophène et des antihistaminiques, est recommandée. Toutefois, aucun médicament ne doit être administré en même temps que les cellules CAR-T³⁵. La perfusion des cellules CAR-T de façon ambulatoire peut être réalisée en toute sécurité s'il existe des politiques claires, une infrastructure appropriée, un personnel bien formé et une capacité d'hospitalisation disponible à tout moment. Si cela n'est pas possible, une hospitalisation de 14 jours après la perfusion est recommandée.

Les réactions liées à la perfusion sont rares, mais doivent être traitées selon les symptômes. Les corticostéroïdes doivent être évités sauf en cas de situation critique³⁵.

Les infections actives doivent être contrôlées avant la lymphodéplétion. Après la lymphodéplétion, les patients sont neutropéniques. Par conséquent, lorsqu'une fièvre survient, il faut l'évaluer et la traiter immédiatement par une thérapie antimicrobienne empirique.

Le syndrome de lyse tumorale peut survenir. Il doit être prévenu et géré selon les protocoles locaux établis³⁵.

Le syndrome de relargage de cytokines (SRC) est fréquent (30 à 100 %); avec 10 à 30 % des patients qui présentent un SRC de grade ≥ 3 . Les facteurs de risque d'un SRC sévère incluent la charge tumorale, les infections, la dose des cellules CAR-T et l'intensité du régime de lymphodéplétion. Le SRC peut survenir dans les 14 premiers jours après la perfusion et peut durer de 1 à 10 jours. Une antibiothérapie empirique à large spectre i.v. doit être mise en place jusqu'à ce qu'une infection soit exclue. Le SRC doit être pris en charge par des antipyrétiques et des fluides afin de traiter les symptômes, et le tocilizumab avec ou sans corticostéroïdes est le traitement standard. Lorsque deux doses de tocilizumab échouent, la dexaméthasone doit être initiée. Les corticostéroïdes doivent être réduits progressivement et rapidement une fois que le SRC est contrôlé³⁵. Le tocilizumab augmente le risque de sepsis occulte et de perforation gastro-intestinale, deux éléments qui doivent être surveillés. Si le SRC ne répond pas au traitement, les options alternatives incluent le siltuximab et l'anakinra.

Lorsque la fièvre persiste malgré le tocilizumab et que le patient présente une cytopénie avec organomégalie, une hyperferritinémie, un dysfonctionnement hépatique, une coagulopathie et une hypertriglycéridémie, il peut s'agir d'un syndrome de chevauchement SRC/syndrome d'activation des macrophages (SAM), pour lequel l'anakinra peut être utilisé en association avec des corticostéroïdes³⁵.

Le syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS) est moins susceptible de se produire avec le CAR-T anti-BCMA qu'avec d'autres thérapies CAR-T. Les symptômes comprennent des tremblements, une confusion, une agitation, des convulsions, une dysphasie et une détérioration

de l'écriture. L'apparition de la première manifestation se situe généralement entre le 3^e et le 5^e jour après la perfusion et peut se produire en même temps que le SRC. Des cas d'ICANS retardés (> 3 semaines après la perfusion) ont également été rapportés. Le risque d'ICANS de haut grade est plus élevé chez les personnes recevant des produits CAR-T avec des domaines de costimulation CD28 ou des doses plus élevées, et chez celles ayant une charge tumorale plus importante, des conditions neurologiques préexistantes, une thrombocytopenie ou un SRC sévère. Le traitement comprend des corticostéroïdes avec une réduction rapide. Les crises convulsives peuvent être traitées avec du lévétiracétam et des benzodiazépines. Un transfert en unité de soins intensifs peut être nécessaire³⁵.

Des toxicités cardiovasculaires surviennent chez 10 à 20 % des patients. Les facteurs de risque incluent un SRC de grade > 2, une charge tumorale élevée et un dysfonctionnement cardiaque préexistant. Une évaluation cardiovasculaire doit être effectuée avant la perfusion et des stratégies de réduction des risques doivent être mises en place. Les toxicités cardiovasculaires répondent bien au tocilizumab³⁵.

Les infections doivent être traitées rapidement et une prophylaxie est justifiée. Une neutropénie prolongée peut être traitée par le filgrastim³⁵.

Points importants à retenir :

- ✓ La thérapie par cellules CAR-T est une nouvelle classe thérapeutique associée à des toxicités spécifiques
- ✓ Le syndrome de libération de cytokines est fréquent. Il doit être surveillé et pris en charge avec précision
- ✓ Le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires est moins susceptible de se produire avec la thérapie CAR-T anti-BCMA actuellement approuvée.

Conclusion

Les nouvelles options thérapeutiques pour le MMRR s'accompagnent de nouveaux défis pour la prise en charge des patients. La maîtrise des toxicités associées à ces thérapies nécessite une approche multidisciplinaire pour relever les nombreux défis (**Tableau 1**). Un enseignement efficace sur les toxicités potentielles et une prise en charge appropriée permettent d'assurer les meilleurs soins aux patients, de limiter les réductions de dose et les interruptions de traitement. Les pharmaciens et les pharmaciennes, ainsi que les infirmiers et les infirmières, peuvent jouer un rôle crucial dans le conseil aux patients et la mise en place de soins de soutien. Les cliniques virtuelles peuvent fournir un suivi personnalisé efficace et des conseils aux patients^{2,17}. Des essais cliniques sont continuellement en cours et fourniront de nouvelles thérapies, de nouvelles associations de médicaments et de nouvelles séquences de traitement à considérer pour le MMRR.

Références

1. Brenner DR, Poirier A, Woods RR, et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2022. *CMAJ*. May 2 2022;194(17):E601-E607. doi:10.1503/cmaj.212097
2. Sweiss K, Wirth SM, Sharp L, et al. Collaborative Physician-Pharmacist-Managed Multiple Myeloma Clinic Improves Guideline Adherence and Prevents Treatment Delays. *J Oncol Pract*. Nov 2018;14(11):e674-e682. doi:10.1200/JOP.18.00085
3. Durr P, Schlichtig K, Kelz C, et al. The Randomized AMBORA Trial: Impact of Pharmacological/Pharmaceutical Care on Medication Safety and Patient-Reported Outcomes During Treatment With New Oral Anticancer Agents. *J Clin Oncol*. Jun 20 2021;39(18):1983-1994. doi:10.1200/JCO.20.03088
4. Colson K. Treatment-related symptom management in patients with multiple myeloma: a review. *Support Care Cancer*. May 2015;23(5):1431-45. doi:10.1007/s00520-014-2552-1
5. Cengiz Seval G, Bekzac M. The safety of bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Drug Saf*. Sep 2018;17(9):953-962. doi:10.1080/14740338.2018.1513487
6. Richardson PG, Delforge M, Bekzac M, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia*. Apr 2012;26(4):595-608. doi:10.1038/leu.2011.346
7. Miceli TS, Gonsalves WJ, Buadi FK. Supportive care in multiple myeloma: Current practices and advances. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;29:100476. doi:10.1016/j.ctarc.2021.100476
8. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al. Cardiac and renal complications of carfilzomib in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. Feb 28 2017;1(7):449-454. doi:10.1182/bloodadvances.2016003269
9. Kumar S, Moreau P, Hari P, et al. Management of adverse events associated with ixazomib plus lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. Aug 2017;178(4):571-582. doi:10.1111/bjh.14733
10. Chavda SJ, Pocock B, Cheesman S, et al. Association of hypertension and cardiac events in patients with multiple myeloma receiving carfilzomib: practical management recommendations. *Br J Haematol*. Sep 2020;190(5):e312-e316. doi:10.1111/bjh.16889
11. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. Aug 1 2019;37(22):1946-1955. doi:10.1200/JCO.19.00231
12. Plummer C, Driessen C, Szabo Z, Mateos MV. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J*. Feb 26 2019;9(3):26. doi:10.1038/s41408-019-0183-y
13. Fotiou D, Roussou M, Gakiopoulou C, et al. Carfilzomib-associated renal toxicity is common and unpredictable: a comprehensive analysis of 114 multiple myeloma patients. *Blood Cancer J*. Nov 3 2020;10(11):109. doi:10.1038/s41408-020-00381-4
14. Faiman B, Doss D, Colson K, Mangan P, King T, Tariman JD. Renal, GI, and Peripheral Nerves: Evidence-Based Recommendations for the Management of Symptoms and Care for Patients With Multiple Myeloma. *Clin J Oncol Nurs*. Oct 1 2017;21(5 Suppl):19-36. doi:10.1188/17.CJON.S5.19-36
15. Geyer HL, Viggiano RW, Lacy MQ, et al. Acute lung toxicity related to pomalidomide. *Chest*. Aug 2011;140(2):529-533. doi:10.1378/chest.10-2082
16. Yamamoto J, Ito T, Yamaguchi Y, Handa H. Discovery of CRBN as a target of thalidomide: a breakthrough for progress in the development of protein degraders. *Chem Soc Rev*. Aug 1 2022;51(15):6234-6250. doi:10.1039/d2cs00116k
17. Ebied M, Chan V. Multidisciplinary Professional Roles Addressing Needs in Multiple Myeloma: An Innovative 'Virtual' Pharmacist Surveillance Clinic. *Semin Oncol Nurs*. Aug 2021;37(4):151173. doi:10.1016/j.soncn.2021.151173
18. Musto P, Anderson KC, Attal M, et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Ann Oncol*. Feb 1 2017;28(2):228-245. doi:10.1093/annonc/mdw606
19. Nahi H, Chrobok M, Gran C, et al. Infectious complications and NK cell depletion following daratumumab treatment of Multiple Myeloma. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211927. doi:10.1371/journal.pone.0211927
20. Frampton JE. Isatuximab: A Review of Its Use in Multiple Myeloma. *Target Oncol*. Sep 2021;16(5):675-686. doi:10.1007/s11523-021-00827-0
21. Offidani M, Corvatta L, More S, et al. Daratumumab for the Management of Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Current and Emerging Treatments. *Front Oncol*. 2020;10:624661. doi:10.3389/fonc.2020.624661
22. Darazalex product monograph; date of revision: October 25th, 2019; https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00053751.PDF
23. Lassiter G, Bergeron C, Guedry R, et al. Belantamab Mafodotin to Treat Multiple Myeloma: A Comprehensive Review of Disease, Drug Efficacy and Side Effects. *Curr Oncol*. Jan 21 2021;28(1):640-660. doi:10.3390/curroncol28010063
24. Neupane K, Wahab A, Masood A, et al. Profile and Management of Toxicity of Selinexor and Belantamab Mafodotin for the Treatment of Triple Class Refractory Multiple Myeloma. *J Blood Med*. 2021;12:529-550. doi:10.2147/JBM.S317966
25. Lonial S, Nooka AK, Thulasi P, et al. Management of belantamab mafodotin-associated corneal events in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood Cancer J*. May 26 2021;11(5):103. doi:10.1038/s41408-021-00494-4
26. Richter J, Madduri D, Richard S, Chari A. Selinexor in relapsed/refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:2040620720930629. doi:10.1177/2040620720930629
27. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. Nov 14 2020;396(10262):1563-1573. doi:10.1016/S0140-6736(20)32292-3
28. Nooka AK, Costa LJ, Gasparetto CJ, et al. Guidance for Use and dosing of Selinexor in Multiple Myeloma in 2021: Consensus From International Myeloma Foundation Expert Roundtable. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. Jul 2022;22(7):e526-e531. doi:10.1016/j.clml.2022.01.014
29. Richard S, Chari A, Delimpasi S, et al. Selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by cytogenetic risk. *Am J Hematol*. Sep 1 2021;96(9):1120-1130. doi:10.1002/ajh.26261
30. Mikhael J, Noonan KR, Faiman B, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Management of Patients With Multiple Myeloma Treated With Selinexor. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. Jun 2020;20(6):351-357. doi:10.1016/j.clml.2019.12.026
31. XPOVIO product monograph; date of initial authorization: May 31st, 2022; https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00066090.PDF
32. Jagannath S, Facon T, Badros AZ, et al. Clinical Outcomes in Patients (Pts) with Dose Reduction of Selinexor in Combination with Bortezomib, and Dexamethasone (XD) in Previously Treated Multiple Myeloma from the Boston Study. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):3793-3793. doi:10.1182/blood-2021-146003
33. Magen H, Geva M, Volchik Y, Avigdor A, Nagler A. Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone for Heavily Pretreated Multiple Myeloma: A Case Series. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. Dec 2020;20(12):e947-e955. doi:10.1016/j.clml.2020.07.016
34. Gasparetto C, Schiller GJ, Tuchman SA, Callander NS, Baljevic M, Lentzsch S, Rossi AC, Kotb R, White D, Bahlis NJ, Chen CI, Sutherland HJ, Madan S, LeBlanc R, Sebag M, Verner CP, Bensinger WJ, Biran N, Ammu S, Ben-Shahar O, DeCastro A, Van Domelen D, Zhou T, Zhang C, Bentur OS, Shah J, Shacham S, Kauffman M, Lipe B. Once weekly selinexor, carfilzomib and dexamethasone in carfilzomib non-refractory multiple myeloma patients. *Br J Cancer*. 2022 Mar;126(5):718-725. doi: 10.1038/s41416-021-01608-2. Epub 2021 Nov 20. PMID: 34802051; PMCID: PMC8605887.Mm
35. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol*. Mar 2022;33(3):259-275. doi:10.1016/j.annonc.2021.12.003