

À propos de l'auteur



Jesse Shustik, M.D., FRCPC

Le Dr Jesse Shustik est hématologue-oncologue au BC Cancer-Surrey Centre, en Colombie-Britannique. Il s'intéresse principalement aux hémopathies lymphoïdes et au myélome multiple, et participe activement aux essais cliniques sur le myélome menés dans son centre. Il est le représentant local du *Canadian Myeloma Research Group* (CMRG) dans son centre et a été responsable provincial du programme sur le myélome du BC Cancer.

Affiliation de l'auteur : Département d'oncologie médicale, BC Cancer-Surrey Centre, Surrey, C.-B.

Toxicités spécifiques de thérapies innovantes dans le myélome multiple : regard sur le bélantamab mafodotine, le talquétamab et le sélinexor

Jesse Shustik, M.D., FRCPC

Introduction

Les récents progrès en matière de survie chez les patients atteints de myélome multiple (MM) sont en grande partie attribuables à l'introduction de trois classes principales de médicaments : les immunomodulateurs (IMiD), les inhibiteurs du protéasome (IP) et les anticorps monoclonaux (AcM) anti-CD38¹. Malheureusement, la majorité des patients développent inévitablement une résistance à ces trois classes de médicaments, et la survie dans ce contexte est demeurée mauvaise²⁻³.

Plusieurs nouvelles classes thérapeutiques exploitant de nouveaux modes d'action ont montré des niveaux d'activité élevés dans le myélome récidivant et promettent de transformer le paysage thérapeutique⁴⁻⁵. Citons en exemples, la thérapie par lymphocytes T à récepteurs antigéniques

chimériques (CAR-T), les anticorps bispécifiques (AcBs), les conjugués anticorps-médicaments (CAM) et les inhibiteurs sélectifs de l'export nucléaire. Ces thérapies ont cependant été associées à des profils de toxicité distincts, avec des effets indésirables rarement observés avec les thérapies conventionnelles contre le MM. Les toxicités liées au traitement représentent un fardeau de plus en plus important pour la santé des patients atteints de myélome, en raison des améliorations apportées au contrôle à long terme de la maladie et à la survie grâce aux traitements actuels. Il est donc nécessaire de mettre au point des stratégies efficaces de gestion de la toxicité afin de minimiser les complications et de préserver la qualité de vie des patients.

Le présent article se concentrera sur les toxicités uniques associées à trois agents qui ont récemment été approuvés pour le traitement

du MM récidivant ou réfractaire (R/R). D'abord, le bélantamab mafodotide, un conjugué anticorps-médicament qui se lie à l'antigène de maturation des cellules B (BCMA) qui présente une toxicité oculaire. Le talquétamab, un anticorps bispécifique qui cible à la fois le CD3 et l'antigène du membre D du groupe 5 de la famille C des récepteurs couplés à la protéine G (de l'anglais, *G protein-coupled receptor family C group 5 member D*, GPRC5D) qui induit des toxicités orales et cutanées. Et finalement, le sélinexor, un inhibiteur sélectif de l'export nucléaire qui affiche des toxicités hématologiques, gastro-intestinales et constitutionnelles. Les principaux essais cliniques menés sur ces agents sont résumés dans le tableau 1.

Bélantamab mafodotide

Le bélantamab mafodotide est le premier conjugué anticorps-médicament (CAM) humanisé ciblant le BCMA, un récepteur de surface cellulaire exprimé de manière ubiquitaire sur les plasmocytes⁵. Les études de phase 1/2 sur le bélantamab en monothérapie ont démontré une activité significative dans le MM R/R, bien que son adoption soit compliquée par une toxicité oculaire fréquente et l'absence de bénéfice par rapport au traitement standard dans un essai randomisé⁶⁻⁷. Les essais pivots de phase III DREAMM-7/DREAMM-8 ont démontré le bénéfice de schémas thérapeutiques d'associations contenant du bélantamab chez les patients atteints d'un MM récidivant après une ou plusieurs lignes de traitement antérieures, par rapport aux schémas thérapeutiques standard⁸⁻⁹. Dans l'étude DREAMM-7, le BVd (bélantamab, bortézomib, dexaméthasone) a été associé à une prolongation significative de la survie sans progression (SSP) par rapport au DVd (daratumumab, bortézomib, dexaméthasone) (SSP médiane de 36,6 mois contre 13,4 mois; rapport des risques instantanés [RRI] : 0,41), avec des preuves d'un bénéfice de survie globale lors du suivi actualisé^{8,10}. Dans l'étude DREAMM-8, le BPd (bélantamab, pomalidomide, dexaméthasone) a démontré une amélioration significative de la SSP par rapport au traitement standard PVd (pomalidomide, bortézomib, dexaméthasone) (SSP estimée à 12 mois, 71 % contre 51 %; RRI : 0,52)⁹. Les schémas BVd/BPd sont approuvés par Santé Canada pour le traitement du MM R/R, avec des indications spécifiques conformes aux critères d'inclusion des études DREAMM-7/8.

La toxicité à l'épithélium cornéen est un effet connu du traitement par CAM et survient fréquemment chez les patients recevant le bélantamab. Les symptômes oculaires courants comprennent la sécheresse oculaire, la photophobie et la diminution de l'acuité visuelle, et sont associés à des modifications microkystiques de l'épithélium cornéen lors de l'examen oculaire à la lampe à fente¹¹. Les mécanismes exacts de la toxicité oculaire restent incertains, mais l'hypothèse est qu'ils sont liés à un effet hors cible du CAM dans les cellules épithéliales cornéennes et à l'apoptose qui en résulte en raison de la libération intracellulaire du composant cytotoxique, le monométhylauristatine F (MMAF). L'incidence de la toxicité oculaire de tous grades et de grades 3-4 a varié respectivement entre 70 et 90 % et 30 et 55 % des patients dans les essais prospectifs sur le bélantamab en monothérapie et en association^{6,8-9,12}. Il convient de noter que les affections oculaires préexistantes (p. ex., cataracte, glaucome, acuité visuelle de base > 20/50) n'ont pas été exclues des essais sur le bélantamab, et qu'aucun lien entre les affections oculaires de base et un risque accru d'effets indésirables oculaires n'a été observé de manière constante^{8-9,13}.

Des examens ophtalmologiques en série étaient obligatoires pour les patients recevant des traitements contenant du bélantamab dans les études DREAMM-7/8. Les résultats ophtalmologiques ont été classés selon une échelle de kératopathie et d'acuité visuelle (KVA) intégrant les résultats de l'examen de la cornée à la lampe à fente et les variations de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) (**tableau 2 et 3**)^{8-9,14}. Les modifications posologiques prévues par le protocole dans les deux essais étaient principalement basées sur les résultats des examens ophtalmologiques, avec des reports de dose jusqu'à la résolution et/ou une réduction de dose requise pour les patients présentant des résultats de grade ≥ 2. Dans l'ensemble, des reports de dose dus à une toxicité oculaire sont survenus chez 78/75 % des patients sous BVd/ BPd, et des réductions de dose chez 44/57 % d'entre eux, la majorité des patients ayant connu un premier événement après les deux premiers cycles de traitement. Les patients ont généralement présenté plusieurs épisodes de toxicité ophtalmique. Dans les 2 études, environ 55 % des patients qui ont présenté un événement ophtalmique de grade ≥ 2 et connu trois occurrences ou plus. La toxicité oculaire

Toxicités spécifiques de thérapies innovantes dans le myélome multiple

Étude	Type d'étude	Population	Traitement	Taux de réponse	SSP	SG	Toxicité
DREAMM-7 ⁸	Phase 3 randomisée, à devis ouvert	MM R/R, Au moins 1 ligne antérieure de traitement (n = 494)	Bras standard (Bvd) Bortézomib 1,3 mg/m ² SC, les jours 1,4,8,11/cycles de 21 jours), 8 cycles Dexaméthasone 20 mg PO, le jour même et le lendemain de chaque dose de bortézomib, 8 cycles Daratumumab 16 mg/kg IV, toutes les semaines pour les cycles 1 à 3, toutes les 3 semaines pour les cycles 4 à 8, toutes les 4 semaines pour le cycle 9 et suivants, jusqu'à progression Bras expérimental (Bvd) Bortézomib, comme dans le bras standard (ci-haut) Dexaméthasone, comme dans le bras standard (ci-haut) Bélanatumab mafodotinie 2,5 mg/kg IV, au jour 1 du cycle de 21 jours, jusqu'à la progression	Bvd vs Dvd TRO : 83 vs 71 % TBRP : 66 à 46 % RC : 35 vs 17 % MRM-Taux de négativité : 13,4 mois (RRI : 0,41; p < 0,001) Événements indésirables oculaires, tous les grades Bvd : 79 % Dvd : 29 % Événements indésirables oculaires, grades 3-4 Bvd : 34 % Dvd : 3 %	SSP médiane : Bvd : 84 % Dvd : 73 % (RRI : 0,57; p = NS)	SG à 18 mois : Thrombocytopénie, grades 3-4 Bvd : 36,6 mois Dvd : 13,4 mois (RRI : 0,41; p < 0,001) Événements indésirables oculaires, tous les grades Bvd : 79 % Dvd : 20 % Événements indésirables oculaires, grades 3-4 Bvd : 20 % Dvd : 3 %	
DREAMM-8 ⁹	Phase 3 randomisée, à devis ouvert	MM R/R, au moins 1 ligne de traitement, et exposition antérieure à la lenalidomide (n = 302)	Bras standard (Pvd) Bortézomib 1,3 mg/m ² SC, les jours 1,4,8,11/cycles de 21 jours, cycles 1 à 8, puis les jours 1,8/cycle de 21 jours pour le cycle 9 et les suivants, jusqu'à la progression Pomalidomide 4 mg PO, les jours 1 à 14/cycles de 21 jours, jusqu'à la progression Dexaméthasone 20 mg PO, le jour même et le lendemain de chaque dose de bortézomib, jusqu'à la progression Bras expérimental (Bpd) Bélanatumab mafodotinie 2,5 mg IV cycle 1, puis 1,9 mg/kg IV toutes les 4 semaines au cycle 2 et suivants, jusqu'à la progression Pomalidomide 4 mg PO, les jours 1 à 21/cycles de 28 jours, jusqu'à la progression Dexaméthasone 40 mg PO 1 fois par semaine, jusqu'à la progression	Bpd vs Pvd TRO : 77 vs 72 % TBRP : 64 vs 38 % RC : 40 vs 16 % Taux de négativité de la MRM : 32 vs 5 %	SSP à 12 mois : Bpd : 83 % Pvd : 51 % (RRI : 0,77; p = NS)	SG à 12 mois : Thrombocytopénie, grades 3-4 Bpd : 24 % Pvd : 20 % Infection, grades 3-4 Bpd : 49 % Pvd : 26 % Oculaire, tous les grades Bpd : 89 % Pvd : 30 % Oculaire, grades 3-4 Bpd : 43 % Pvd : 2 %	
MonumentAL-1 ¹⁰	Phase 1/2	MM R/R, au moins 3 lignes de traitement, incluant un IMID, un IP et un AcM anti-CD38 (n = 375)	Posologie de phase 2 recommandée : Talquétamab 0,4 mg/kg SC 1 fois par semaine OU Talquétamab 0,8 mg/kg SC toutes les 2 semaines	0,4 mg/kg 1 fois par semaine : TRO : 74 % TBRP : 59 % RC : 33 % 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines : TRO : 69 % TBRP : 59 % RC : 40 %	SSP médiane : 0,4 mg/kg 1 fois par semaine : Tous les grades : 76 % Grades 3-4 : 1,5 % /CANS : Tous les grades : 8 % Grades 3-4 : 2 % Infection : Tous les grades : 64 % Grades 3-4 : 19 % Dysgeusie : Tous les grades : 72 % Éruptions cutanées : Tous les grades : 35 % Grades 3-4 : 3,5 % Toxicité cutanée non éruptive : Tous les grades : 65 % Grades 3-4 : 0,3 % Lié aux ongles : Tous les grades : 55,5 % Perde de poids : Tous les grades : 40 % Grades 3-4 : 3 %		

Étude	Type d'étude	Population	Traitement	Taux de réponse	SSP	SG	Toxicité
BOSTON ²⁶	Phase 3 randomisée, à devis ouvert	MM R/R 1 à 3 lignes antérieures	Bras standard : Vd Bortézomib 1,3 mg/m ² SC, les jours 1,4,8,11/cycles de 21 jours, cycles 1 à 8, puis 1,3 mg/m ² SC les jours 1,8,15,22/cycle de 35 jours pour le cycle 9 et suivants, jusqu'à la progression Dexaméthasone 20 mg PO le jour même et le lendemain de chaque dose de bortézomib, jusqu'à la progression Bras expérimental : SVd Sélinexor 100 mg PO, les jours 1,8,15,22,29/cycle de 35 jours, jusqu'à la progression Bortézomib 1,3 mg/m ² SC, les jours 1,8,15,22/cycle de 35 jours, jusqu'à la progression Dexaméthasone 20 mg PO, le jour même et le lendemain de chaque dose de bortézomib, jusqu'à la progression	SVd vs Vd TRO : 76 vs 62 % TBRP : 45 vs 32 % RC : 17 vs 10 %	SVd : 13,9 mois Vd : 9,5 mois (RR) : 0,7; $p = 0,0075$	SG médiane : SVd : NA Vd : 25 mois (RR) : 0,84; $p = \text{NS}$	Thrombocytopénie : grade 3-4 : SVd : 39 % Vd : 17 % Neutropénie : Grades 3-4 : SVd : 9 % Vd : # % Fatigue : Tous les grades/ grades 3-4 : SVd : 42/18 % Vd : 13/1 % Nausées : Tous les grades/ grades 3-4 : SVd : 8/0 % Vd : 50/10 % Diarrhée : Tous les grades/ grades 3-4 : SVd : 32/25 % Vd : 6/1 % Perle de poids : Tous les grades/ grades 3-4 : SVd : 26/12 % Vd : 2/1 %

Tableau 1. Essais pivots (bélantamab mafodotin, talquetamab, sélinexor); avec l'aimable autorisation de Jesse Shustik, M.D., FRCPC.

Abréviations : **Bpd** : bélantamab, pomalidomide, dexaméthasone; **BVd** : bélantamab, bortézomib, dexaméthasone; **DVd** : daratumumab, bortézomib, dexaméthasone; **ICANS** : *immune cell-associated neurologic syndrome* (syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices); **IMID** : agent immunomodulateur; **IV** : intraveineux; **MMRR** : myélome multiple récidivant ou réfractaire; **MRM** : maladie résiduelle minimale; **NA** : non atteinte; **NS** : non significatif; **PO** : per os; **PVd** : pomalidomide, bortézomib, dexaméthasone; **RC** : réponse complète; **RR** : rapport des risques instantanés; **SC** : sous-cutané, **SG** : survie globale; **SLC** : syndrome de libération de cytokines; **SSP** : survie sans progression; **SVd** : sélinexor, bortézomib, dexaméthasone; **TBRP** : très bonne réponse partielle; **TRo** : taux de réponse objective; **Vd** : bortézomib, dexaméthasone.

Toxicités spécifiques de thérapies innovantes dans le myélome multiple

	DREAMM-7 ^{8,14}	DREAMM-8 ^{9,14}
Posologie standard du bélantamab	2,5 mg/kg IV 1 fois toutes les 3 semaines	2,5 mg/kg IV cycle 1, Puis 1,9 mg/kg IV 1 fois toutes les 4 semaines (cycle 2 et suivants)
Modification posologique (Dose réduite, niveau 1)	1,9 mg/kg IV toutes les 3 semaines	1,9 mg/kg IV toutes les 8 semaines
Incidence d'OEO de grade ≥ 2	86 %	87 %
Temps médian avant le premier événement oculaire de grades ≥ 2 OEO	6 semaines	5 semaines
Taux de résolution du premier événement de grades ≥ 2 OEO	81 %	86 %
Temps à la résolution, premier événement de grades ≥ 2 OEO	12 semaines	16 semaines
Diminution de l'acuité visuelle 20/50, incidence	34 %	34 %
Diminution de l'acuité visuelle 20/200, incidence	2 %	1 %
Taux de résolution, diminution de l'acuité visuelle à 20/50	94 %	84 %
Temps à la résolution, diminution de l'acuité visuelle à 20/50	9 semaines	8 semaines
Proportion du temps passé dans l'étude avec une acuité visuelle < 20/50	11 %	14 %
Toxicité oculaire menant à un report de la dose, incidence	78 %	75 %
Toxicité oculaire menant à une diminution de la dose, incidence	44 %	57 %
Toxicité oculaire menant à l'arrêt du traitement, incidence	9 %	9 %

Tableau 2. Effets indésirables oculaires associés au bélantamab mafodotine, études DREAMM-7/8.^{8-9,15}

Abréviations : IV : intraveineux; OEO : observé à l'examen ophtalmologique.

Événements signalés à l'échelle de kératopathie et d'acuité visuelle (KVA)		Modifications posologiques recommandées
Grade 1	Anomalie(s) observée(s) à l'examen de la cornée <ul style="list-style-type: none"> Kératopathie ponctuée superficielle d'intensité légère^a Variation de la MAVC^b <ul style="list-style-type: none"> Diminution d'une ligne par rapport au départ (acuité visuelle en équivalent Snellen) 	<ul style="list-style-type: none"> Poursuivre l'administration du bélantamab à la dose des renseignements d'ordonnance Une évaluation ophtalmologique peut être prévue afin de confirmer que les trouble(s) oculaire(s) ne s'aggrave(nt) pas
Grade 2	Anomalie(s) observée(s) à l'examen de la cornée <ul style="list-style-type: none"> Kératopathie ponctuée superficielle d'intensité modérée^c Variation de la MAVC^b <ul style="list-style-type: none"> Diminution de deux lignes ou plus par rapport au départ (acuité visuelle en équivalent Snellen non inférieure à 20/200) 	<ul style="list-style-type: none"> Utiliser la posologie toutes les 8 semaines et maintenir le nouvel intervalle posologique, à condition que le rétablissement atteigne un grade 1 Si les événements oculaires restent de grade 2 après 8 semaines OU si des événements oculaires de grade 2 réapparaissent après un rétablissement initial au grade 1, envisager de prolonger l'intervalle posologique à 12 semaines Si l'intervalle posologique dépasse 12 semaines, réduire la dose de bélantamab^e
Grade 3	Anomalie(s) observée(s) à l'examen de la cornée <ul style="list-style-type: none"> Kératopathie ponctuée superficielle d'intensité grave^d Variation de la MAVC^b <ul style="list-style-type: none"> Diminution de trois lignes ou plus par rapport au départ (acuité visuelle en équivalent Snellen non inférieure à 20/200) 	<ul style="list-style-type: none"> Réduire la dose de bélantamab^e ET prolonger l'intervalle entre les doses à au moins 12 semaines et maintenir le nouvel intervalle entre les doses, à condition que le patient se soit rétabli à un grade 1 Si l'intervalle posologique dépasse 16 semaines, réduire davantage la dose de bélantamab^e
Grade 4	Anomalie(s) observée(s) à l'examen de la cornée <ul style="list-style-type: none"> Anomalie de l'épithélium cornéen Variation de la MAVC^b <ul style="list-style-type: none"> Diminution de l'acuité visuelle en équivalent Snellen inférieure 20/200 	<ul style="list-style-type: none"> Envisager d'interrompre le traitement jusqu'à un retour à un grade 1 Si la poursuite du traitement par bélantamab est envisagée, réduire la dose de bélantamab ET prolonger l'intervalle entre les doses à au moins 12 semaines et maintenir le nouvel intervalle entre les doses.

Tableau 3. Modifications posologiques recommandées pour le bélantamab mafodotine à la suite d'événements oculaires tels que définis par l'échelle KVA; adapté de Terpos et al., 2024.

^aKératopathie ponctuelle superficielle légère (aggravation documentée par rapport à la valeur initiale), avec ou sans symptômes.

^bModifications de l'acuité visuelle dues à des anomalies cornéennes liées au traitement.

^cKératopathie ponctuelle superficielle d'intensité modérée avec ou sans dépôts d'aspect microkystique épars, opacité (*haze*) sous-épithéliale périphérique ou nouvelle opacité stromale périphérique.

^dKératopathie ponctuelle superficielle d'intensité grave avec ou sans dépôts d'aspect microkystique diffus au centre de la cornée, opacité (*haze*) sous-épithéliale centrale ou nouvelle opacité stromale centrale.

^eIl existe peu de données sur l'efficacité du bélantamab à des doses inférieures à 1,9 mg/kg; dans la mesure du possible, l'administration de doses inférieures à 1,9 mg/kg doit être évitée.

Abréviations : **KVA** : échelle de kératopathie et d'acuité visuelle; **MAVC** : meilleure acuité visuelle corrigée.

était toutefois réversible avec l'interruption du traitement chez la majorité des patients. Dans une analyse regroupée des deux études, une résolution documentée des événements oculaires de grade ≥ 2 est survenue dans 83 % des cas, à la date limite de collecte des données, avec un délai médian avant la résolution de 12 semaines¹⁴. Chez les patients présentant une réduction de l'acuité visuelle inférieure à 20/50 dans les études DREAMM-7/8, 85 à 95 % ont vu leur vision s'améliorer pour atteindre l'acuité visuelle de base, avec un délai médian de résolution de 8 à 9 semaines. Une amélioration a été observée chez tous les patients présentant une réduction de l'acuité visuelle à moins de 20/200 (1 à 2 % des patients traités par bélantamab dans les deux études)^{8-9,14}. L'arrêt du traitement en raison d'une toxicité oculaire est survenu chez 9 % des patients dans les deux essais.

Les reports et les modifications de la dose de bélantamab ont entraîné un allongement progressif de l'intervalle de traitement dans les études DREAMM-7/8, sans toutefois compromettre l'efficacité. Dans les deux études, l'intervalle médian entre les doses a augmenté au fil du temps, passant des intervalles initiaux spécifiés dans le protocole de 3 à 4 semaines à 8 à 12 semaines après les 9 premiers mois¹⁴. Cependant, parmi les patients traités par BVd ayant subi au moins un report prolongé de la dose (> 2 cycles), la SSP médiane était de 36,6 mois, soit similaire à celle de l'ensemble du groupe BVd de l'étude DREAMM-7. Dans l'étude DREAMM-8, la SSP estimée à 12 mois était de 90 % chez les patients traités par BPd ayant subi au moins un report prolongé de la dose. Parmi les patients nécessitant des reports prolongés de la dose de bélantamab, 85 à 90 % avaient déjà obtenu au moins une réponse partielle (RP) avant le premier report prolongé, et jusqu'à 90 % des patients ont ensuite obtenu au moins une très bonne réponse partielle (TBRP) après le report.

Des lignes directrices pratiques ont été élaborées pour la prise en charge de la toxicité oculaire associée au bélantamab mafodotiné (**tableau 3**)¹³. La collaboration multidisciplinaire entre les médecins traitants et les professionnels de la vue reste un élément essentiel du traitement et doit inclure des stratégies éducatives communes, des voies de communication efficaces et des modèles de rapport clairs pour les résultats des examens ophtalmologiques. Des évaluations ophtalmologiques régulières restent obligatoires pendant les premiers cycles du traitement.

Chez les patients ne présentant pas de toxicité continue, un questionnaire sur la vision intégrant les symptômes oculaires et les effets sur les activités quotidiennes a été proposé comme outil de dépistage pour les cliniciens traitants, éliminant ainsi la nécessité d'une évaluation régulière par un ophtalmologiste chez les patients ne présentant pas de symptômes. Dans une évaluation préliminaire menée auprès de patients traités dans un essai prospectif sur le bélantamab, les patients suivis à l'aide d'un outil anamnestique lié à la vision n'ont présenté aucune différence dans les taux de toxicité oculaire de haut grade par rapport aux patients soumis à un examen ophtalmologique régulier¹⁵. Dans la monographie actuelle de Santé Canada, un examen ophtalmologique est obligatoire avant chaque dose pendant les 6 premiers cycles du traitement par bélantamab, mais peut ensuite être réduit à une fois tous les 3 mois, et chaque fois que cela est indiqué sur le plan clinique chez les patients ne présentant pas de modifications cornéennes ou visuelles au cours des 6 premiers cycles¹⁶.

Pour la prévention de la toxicité oculaire et la prise en charge des symptômes légers, il est recommandé aux patients d'utiliser régulièrement des larmes artificielles sans agent de conservation et d'éviter le port de lentilles de contact dès le début du traitement. En cas d'effets indésirables oculaires de grade ≥ 2 , les directives actuelles recommandent de retarder la dose jusqu'à la résolution et de prolonger ensuite l'intervalle entre les doses à 8-12 semaines¹³. L'utilisation d'intervalles plus longs (8-12 semaines) entre les doses de bélantamab comme traitement initial a également été explorée dans des études récentes sur les associations thérapeutiques et pourrait devenir le standard de soins à l'avenir^{12,17}.

Talquétamab

Le talquétamab est un anticorps bispécifique humanisé de type IgG4, premier de sa classe, dirigé contre le récepteur CD3 sur les lymphocytes T et contre GPRC5D, un récepteur transmembranaire orphelin fortement exprimé sur les plasmocytes malins, mais peu exprimé sur les plasmocytes normaux et d'autres tissus humains¹⁸. Le GPRC5D est fortement exprimé dans la moelle osseuse des patients atteints de MM et a été associé à des caractéristiques d'une maladie à haut risque et à des résultats cliniques défavorables. L'expression du GPRC5D dans les tissus normaux a été évaluée à l'aide

de techniques analytiques sensibles. Outre les plasmocytes, la protéine GPRC5D est également exprimée dans les tissus sains, comme sur les cellules épithéliales des tissus kératinisés de la peau, de la langue, dans les follicules pileux et les glandes eccrines.

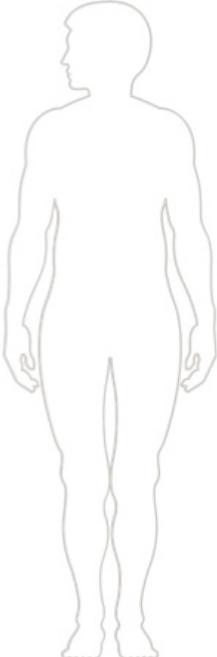
Dans l'étude de phase 1-2 MonumenTAL-1, la première étude chez l'homme, le talquétamab a été évalué chez des patients atteints d'un MM R/R ayant déjà reçu de nombreux traitements, avec une médiane de 6 lignes de traitement antérieures, dont 75 % des patients présentant une triple résistance aux IMID, aux IP et aux AcM anti-CD38¹⁹. Dans une analyse actualisée des patients traités aux doses recommandées de phase 2 (0,4 mg/kg par voie sous-cutanée chaque semaine et 0,8 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines), les taux de réponse objective (TRO) étaient respectivement de 74 % et 69 % pour les doses respectives, la majorité des répondeurs ayant obtenu une TBRP ou mieux. Des taux similaires ont été observés dans une cohorte distincte de patients précédemment traités par une thérapie anti-BCMA redirigeant des lymphocytes T²⁰. Il est intéressant de noter que la fréquence des complications infectieuses et le recours à un traitement de substitution par immunoglobulines ont été moins élevés que ceux rapportés avec les anticorps bispécifiques anti-BCMA.

Les toxicités associées au talquétamab comprennent des événements immunologiques communs à d'autres traitements redirigeant les lymphocytes T (p. ex., le syndrome de libération de cytokines [SLC], le syndrome neurologique associé aux cellules immunitaires [ICANS]) et des toxicités uniques « *sur la cible, hors tumeur* » probablement liées à l'expression du GPRC5D dans les structures épithéliales. La prise en charge du SLC et de l'ICANS associé au talquétamab suit les directives standard pour les traitements redirigeant les lymphocytes T. Les toxicités épithéliales comprennent des effets indésirables oraux, effets indésirables oraux, cutanés et sur les ongles. Ces effets sont généralement légers et entraînent rarement l'arrêt du traitement, mais ils peuvent avoir un impact sur la qualité de vie et nécessitent une surveillance étroite afin de garantir l'observance thérapeutique^{18,21}.

Des toxicités orales, notamment la dysgueusie, la bouche sèche et la dysphagie, sont fréquemment observées avec le talquétamab. Des modifications du goût ont été rapportées chez environ 75 % des patients dans

l'étude Monumental-1²⁰. Le mécanisme expliquant la dysgueusie en tant qu'effet sur la cible du talquétamab reste incertain, car l'expression du GPRC5D sur la langue est limitée aux papilles filiformes, qui ne sont pas responsables du goût²¹. Les modifications du goût apparaissent généralement dans les 1 à 2 mois suivant le début du traitement, sont souvent persistantes et peuvent s'accompagner d'une perte de poids cliniquement significative, survenant chez environ 40 % des patients²¹. Divers traitements de soutien ont été utilisés pour pallier la dysgueusie, notamment des bains de bouche à base de stéroïdes, des suppléments de zinc et de biotine et des substituts salivaires, mais leur efficacité n'est pas clairement établie. Les modifications de la dose de talquétamab ont été suggérées comme la stratégie d'atténuation la plus efficace pour la toxicité bucco-dentaires^{18,21}. Les patients doivent être évalués pour détecter toute comorbidité bucco-dentaire, notamment une candidose buccale, une maladie parodontale et des carences vitaminiques entraînant une glossite. Un soutien nutritionnel peut être nécessaire pour minimiser la perte de poids. Dans l'étude Monumental-1, la perte de poids était évidente dès le début, mais elle s'est globalement stabilisée ou légèrement améliorée au fil du temps, et les cas de perte de poids de grade > 3 (définie comme une diminution > 20 % par rapport au poids initial) étaient rares²⁰.

Les effets indésirables cutanés associés au talquétamab comprennent des éruptions cutanées et des affections cutanées « non éruptives », telles que la sécheresse cutanée, le prurit et l'exfoliation cutanée, touchant le plus souvent les paumes et la plante des pieds²¹⁻²². Les toxicités cutanées sans éruption cutanée sont plus fréquentes, survenant chez environ deux tiers des patients, et nécessitent l'utilisation prophylactique ou précoce d'émollients (p. ex., crème à 12 % de lactate d'ammonium ou à 10 % d'urée) et l'utilisation d'un écran solaire pour les patients présentant une photosensibilité. Les éruptions cutanées surviennent généralement au cours du premier mois de traitement et disparaissent dans la plupart des cas grâce à l'utilisation d'antihistaminiques, de corticostéroïdes topiques à faible ou moyenne puissance, ou à des traitements de courte durée par corticostéroïdes oraux pour les éruptions plus étendues. En cas d'éruptions persistantes, il peut être nécessaire de consulter un dermatologue afin d'envisager une biopsie cutanée. Des modifications au niveau des ongles surviennent chez 50 à 60 % des patients et



EI oraux	Dysgueusie¹ Incidence : 72,3 % Grades 3/4 : n.d. Temps avant l'apparition : 13 à 20 jours Résolus : 38,3 % Arrêt de traitement : 0,6 %	Dysphagie Incidence : 24,2 % Grades 3/4 : 0,9 % Temps avant l'apparition : 21 à 29 jours Résolue : 65,9 % Arrêt de traitement : 0 %	Sécheresse de la bouche Incidence : 36,0 % Grades 3/4 : 0 % Temps avant l'apparition : 19 à 26 jours Résolue : 39,0 % Arrêt de traitement : 0 %
EI liés à la peau et aux ongles (éruption cutanée et trouble de la peau sans éruption cutanée)	Éruption cutanée⁴ Incidence : 34,8 % Grades 3/4 : 3,5 % Temps avant l'apparition : 20 à 27 jours Résolus : 78,9 % Arrêt de traitement : 0 %	Troubles de la peau sans éruption cutanée⁶ Incidence : 65,2 % Grades 3/4 : 0,3 % Temps avant l'apparition : 26 à 30 jours Résolus : 59,4 % Arrêt de traitement : 0,9 %	EI unguéal⁵ Incidence : 55,5 % Grades 3/4 : 0 % Temps avant l'apparition : 64 à 69 jours Résolus : 29,5 % Arrêt de traitement : 0 %
Perte pondérale Incidence : 39,5 % ² Grades 3/4 : 3,2 % Temps avant l'apparition : 87 à 91 jours ³ Résolue : 38,7 % Arrêt de traitement : 0,9 %			

Figure 1. Résumé des principaux EI associés au talquétamab; *d'après Chari et al, 2024; <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>*

¹Comprend la dysgueusie, l'agueusie, l'hypoguesie et les troubles généraux du goût.

²Le nombre de patients présentant une perte de poids $\geq 10\%$ par rapport à la valeur initiale dans les cohortes recevant 0,4 mg/kg toutes les semaines, 0,8 mg/kg toutes les deux semaines et ayant déjà subi une redirection des lymphocytes T était respectivement de 37,1 %, 32,4 % et 29,4 %.

³Le délai d'apparition de la perte de poids est rapporté pour les patients présentant une diminution $\geq 10\%$ de leur poids par rapport à la valeur initiale.

⁴Comprend les éruptions cutanées, les éruptions maculopapuleuses, les éruptions érythémateuses et les érythèmes.

⁵Comprend la décoloration des ongles, les troubles des ongles, l'onycholyse, l'onychomadèse, l'onychoclasie, la dystrophie des ongles, la toxicité des ongles et les stries des ongles.

⁶Comprend l'exfoliation cutanée, la peau sèche, le prurit et le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire.

Abréviations : EI : effets indésirables; n.d. : non disponible.

persistent généralement pendant toute la durée du traitement, mais elles entraînent rarement une modification de la posologie ou l'arrêt du traitement.

Dans l'ensemble, les modifications de dose ont été peu fréquentes pour les toxicités orales (7 % des patients), cutanée (5 %) et unguéale (1 %) dans l'étude Monumental-1, et l'arrêt du traitement n'a concerné que 2 % des patients pour les toxicités orales et dermatologique combinées²⁰⁻²¹. Malgré les traitements de soutien décrits ci-dessus, la réduction de la dose de talquétamab ou de la fréquence du

traitement a été suggérée comme la mesure la plus efficace pour garantir la tolérance à long terme du traitement chez les patients présentant des effets indésirables bucco-dentaires ou cutanés importants²¹. Dans une sous-cohorte de l'étude Monumental-1, les patients qui ont obtenu au moins une réponse partielle ont subi une réduction prospective de la dose de talquétamab ou un allongement de l'intervalle entre les traitements : malgré les réductions de dose, tous les patients ont maintenu leur réponse, avec une tendance à la réduction des toxicités cutanées et buccales²³. Le développement de systèmes

de classification des toxicités plus perfectionnés et de stratégies rationnelles de modification des doses est actuellement considéré comme une priorité absolue^{18,21}.

Sélinexor

Le sélinexor est un inhibiteur sélectif de l'export nucléaire, premier de sa catégorie, administré par voie orale, dont l'activité est établie dans le traitement du MM. Son mode d'action repose sur l'inhibition de l'exportine 1 (XPO1), une protéine d'export nucléaire responsable du transport de plus de 200 protéines « cargo » du noyau cellulaire vers le cytoplasme, ce qui entraîne la rétention des protéines suppressives de tumeurs dans le noyau et le blocage du transfert de l'ARNm des oncoprotéines vers le cytoplasme²⁴. Bien que son utilisation initiale ait été basée sur des études démontrant des TRO de 25 à 30 % (en association avec la dexaméthasone seule) chez des populations de patients ayant déjà reçu de nombreux traitements, le développement ultérieur du sélinexor s'est concentré sur une thérapie combinée à plusieurs médicaments avec une utilisation dans les premières lignes de traitement²⁴⁻²⁵. Dans l'essai de phase 3 BOSTON, le sélinexor hebdomadaire en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (SVd) a démontré, par rapport au traitement standard Vd (bortézomib et dexaméthasone), un TRO statistiquement plus élevé de 76 % contre 62 %, un taux TBRP ou mieux de 45 contre 32 % et une SSP médiane de 13 contre 9,5 mois; RRI : 0,7; $p = 0,0075$. Rappelons que l'essai BOSTON a été mené chez les patients atteints d'un MM R/R ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures²⁶. L'approbation actuelle de Santé Canada pour le sélinexor concerne l'utilisation du régime SVd pour cette indication.

Le sélinexor présente un profil de toxicité distinct qui comprend des effets indésirables hématologiques (thrombocytopénie, neutropénie), gastro-intestinaux (nausées, diarrhées) et constitutionnels (fatigue, anorexie, perte de poids), entraînant des taux élevés d'arrêt précoce du traitement dans les études initiales²⁴⁻²⁵. Alors que ces études utilisaient un schéma posologique plus intensif à raison de deux fois par semaine, l'utilisation ultérieure d'une dose hebdomadaire de sélinexor a été évaluée dans des schémas thérapeutiques combinés, ce qui a conduit à choisir la dose hebdomadaire de 100 mg de sélinexor dans l'étude de phase 3 BOSTON. De manière consensuelle, l'administration hebdomadaire de

sélinexor a réduit la gravité des effets indésirables²⁷, bien que les toxicités observées précédemment soient encore fréquentes. Dans l'étude BOSTON, les toxicités survenant plus fréquemment dans le groupe SVd comprenaient la thrombocytopénie (tous grades/grades 3-4 : 60/39 %), la neutropénie (35/9 %), les nausées (50/8 %), les vomissements (30/4 %), la diarrhée (32/6 %), la fatigue (42/13 %), l'anorexie (35/4 %) et la perte de poids (26/2 %)²⁶.

Des soins de soutien énergiques et une réduction généreuse de la dose constituent les piliers de la prise en charge de la toxicité du sélinexor. Le fait que les médecins soient à l'aise avec ces deux stratégies est susceptible d'être associé à une meilleure observance du traitement et à de meilleurs résultats²⁷⁻²⁸. Les principales mesures de soutien sont décrites ci-dessous. Bien que la dose initiale de sélinexor dans l'étude BOSTON ait été de 100 mg par semaine, la majorité des patients du groupe SVd (65 %) ont nécessité une réduction de la dose, ce qui a conduit à une dose médiane réelle de sélinexor de 80 mg par semaine dans cette étude. Dans une analyse post hoc, les patients traités par SVd et ayant subi une réduction de la dose de sélinexor ont obtenu de meilleurs résultats que ceux qui n'en ont pas subi (SSP médiane : 16,6 vs 9,2 mois)²⁹. En pratique clinique, des doses hebdomadaires plus faibles de sélinexor (c.-à-d. 40 à 80 mg par semaine) sont généralement efficaces et peuvent être justifiées comme traitement initial chez la majorité des patients. Il est à noter que des études plus récentes sur des associations avec la pomalidomide ou le carfilzomib ont utilisé des doses hebdomadaires de sélinexor comprises entre 40 et 80 mg, avec une efficacité prometteuse³⁰⁻³¹.

La thrombocytopénie représente la toxicité hématologique la plus courante associée au sélinexor et a été attribuée à l'inhibition de la voie de signalisation de la thrombopoïétine au cours de la mégacaryopoïèse précoce. La cinétique de la thrombocytopénie associée au sélinexor est unique : elle survient généralement 2 à 3 semaines après le traitement, entraîne une réduction d'environ 50 % du nombre de plaquettes et disparaît dans les 1 à 2 semaines suivant l'arrêt du traitement^{24,27}. L'utilisation d'agonistes de la thrombopoïétine ou de transfusions de plaquettes a été nécessaire chez environ un quart des patients de l'étude BOSTON, mais les événements hémorragiques cliniquement significatifs ont été rares²⁶. Les lignes directrices actuelles recommandent une réduction de la dose pour les patients dont le nombre de plaquettes est < 50 000 et une interruption du

traitement pour ceux dont le nombre de plaquettes est < 25 000, bien qu'une prudence accrue puisse être nécessaire chez les patients présentant des risques de saignement supplémentaires, tels que l'utilisation concomitante d'anticoagulants²⁷.

Les nausées associées au sélinexor seraient liées aux effets sur le système nerveux central du passage du médicament à travers la barrière hématoencéphalique et nécessitent une prophylaxie antiémétique agressive au début du traitement. Une prophylaxie de routine avec un inhibiteur NK-1 en plus d'un antagoniste 5-HT3 (p. ex., aprépitant et ondansétron, nélipitant et palonosétron) doit désormais être considérée comme le standard. Chez les patients souffrant de nausées persistantes ou ayant un accès limité aux inhibiteurs NK-1, une prophylaxie avec l'olanzapine (2,5 à 5 mg le soir pendant 1 à 3 jours après le sélinexor) peut également être utilisée²⁷. L'incidence des nausées diminue considérablement après les deux premiers mois de traitement, ce qui peut permettre de réduire progressivement le traitement antiémétique.

L'anorexie et la fatigue, qui peuvent être de grade élevé, font partie des autres toxicités non hématologiques fréquentes. La réduction de l'apport alimentaire peut être associée à une perte de poids et à une déshydratation. Il est donc recommandé de surveiller étroitement l'état nutritionnel du patient, de lui administrer des compléments alimentaires riches en calories et de veiller à ce qu'il shydrate suffisamment (au moins 2 litres par jour)²⁷. L'hyponatrémie est fréquente et nécessite une surveillance étroite des paramètres biologiques pendant les premiers cycles, et doit être corrigée par des comprimés de chlorure de sodium si nécessaire. La fatigue peut répondre à une optimisation nutritionnelle et au traitement des toxicités gastro-intestinales, mais si la fatigue est persistante, l'utilisation du méthylphénidate a montré des bénéfices.

Conclusion

Le bélantamab mafodotin, le talquétamab et le sélinexor sont de nouvelles thérapies ciblées dont l'activité a été prouvée dans le myélome multiple récidivant et qui constituent des options thérapeutiques intéressantes chez les patients présentant une récidive après un traitement par IMID, par IP et/ou par AcM anti-CD38. Bien que ces agents soient associés à des profils d'effets indésirables distincts, l'arrêt du traitement en raison de la toxicité n'est nécessaire que

chez une minorité de patients. L'optimisation de la posologie après l'approbation initiale et l'expérience accrue des cliniciens avec ces agents permettent également d'améliorer l'administration du traitement et les résultats. L'utilisation de ces agents pourrait encore évoluer avec l'étude de nouvelles associations de médicaments, de leur utilisation dans des lignes de traitement plus précoces et de l'exploration d'approches à durée fixe.

Auteur correspondant

Jesse Shustik, M.D., FRCPC

Courriel : jshustik@bccancer.bc.ca

Divulgations des liens financiers

J.S. : Aucune à déclarer.

Références

1. Malard F, Neri P, Bahlis NJ, Terpos E, Moukalled N, Hungria VTM, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers. 2024;10(1):45. doi: 10.1038/s41572-024-00529-7.
2. Visram A, De La Torre A, White D, Su J, Masih-Khan E, Chu M, et al. Real world data on outcomes of anti-CD38 antibody treated, including triple class refractory, patients with multiple myeloma: a multi-institutional report from the Canadian Myeloma Research Group (CMRG) Database. Blood Cancer J. 2023;13(1):181. doi: 10.1038/s41408-023-00946-z.
3. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. Locomotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Leukemia. 2022;36(5):1371-1376. doi: 10.1038/s41375-022-01531-2.
4. Van de Donk NWCJ, Zweegman S. T-cell-engaging bispecific antibodies in cancer. Lancet. 2023;402(10396):142-158. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00521-4..
5. Neri P, Leblay N, Lee H, Gulla A, Bahlis NJ, Anderson KC. Just scratching the surface: novel treatment approaches for multiple myeloma targeting cell membrane proteins. Nat Rev Clin Oncol. 2024;21(8):590-609. doi: 10.1038/s41571-024-00913-y.
6. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21(2):207-221. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30788-0.
7. Dimopoulos MA, Hungria VTM, Radinoff A, Delimpasi S, Mikala G, Masszi T, et al.. Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study. Lancet Haematol. 2023;10(10):e801-e812. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00243-0.

8. Hungria V, Robak P, Hus M, Zherebtsova V, Ward C, Ho PJ, et al. Belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2024;391(5):393-407. doi: 10.1056/NEJMoa2405090.
9. Dimopoulos MA, Beksać M, Pour L, Delimpasi S, Vorobyev V, Quach H, et al. Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and dexamethasone in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2024;391(5):408-421. doi: 10.1056/NEJMoa2403407..
10. Hungria V, Robak P, Hus M, Zherebtsova V, Ward C, Ho PJ, et al. Belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone vs daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: overall survival analysis and updated efficacy outcomes of the phase 3 Dreamm-7 trial. *Blood* 2024;144(Supplement 1):772.
11. Lee V, Hultcrantz M, Petrone S, Lewis EW, Banna H, Lichtman E, et al. Characterization of belantamab mafodotin-induced corneal changes in patients with multiple myeloma. *JAMA Ophthalmol.* 2025;143(6):507-514. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2025.1008.
12. Trudel S, McCurdy A, Louzada ML, Parkin S, White D, Chu MP, et al. Belantamab mafodotin, pomalidomide and dexamethasone in refractory multiple myeloma: a phase 1/2 trial. *Nat Med.* 2024;30(2):543-551. doi: 10.1038/s41591-023-02703-y.
13. Terpos E, Trudel S, Mateos MV, Alejandre N, Colby K, Dimopoulos MA, et al. Practical guidance on clinical management of belantamab mafodotin-associated ocular events. *Am J Hematol.* 2025;100(10):1839-1850. doi: 10.1002/ajh.70015.
14. Mateos MV, Trudel S, Quach H, Robak P, Beksać M, Pour L, et al. Modification of belantamab mafodotin dosing to balance efficacy and tolerability in the DREAMM-7 and DREAMM-8 trials. *Blood Adv.* 2025:bloodadvances.2025016949. doi: 10.1182/bloodadvances.2025016949. Epub ahead of print.
15. E. Terpos, M. Gavriatopoulou, I. Ntanasis- Stathopoulos, et al., Evaluation of a novel method guiding belantamab mafodotin dosing in multiple myeloma based on a patient-reported questionnaire. 2024 ASCO Annual Meeting; Abstract 7530.
16. BLENREP Product Monograph; Date of Authorization: September 26th, 2025; <https://ca.gsk.com/media/j3dnbae/blenrep.pdf>
17. Terpos E, Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Malandrakis P, Fotiou D, Migkou M, et al. Belantamab mafodotin, lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: part 1 results of a phase I/II study. *Haematologica.* 2024;109(8):2594-2605. doi: 10.3324/haematol.2023.284347.
18. Rodriguez-Otero P, van de Donk NWCJ, Pillarisetti K, Cornax I, Vishwamitra D, Gray K, et al. GPRC5D as a novel target for the treatment of multiple myeloma: a narrative review. *Blood Cancer J.* 2024;14(1):24. doi: 10.1038/s41408-023-00966-9.
19. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, et al. Talquetamab, a T-cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2232-2244. doi: 10.1056/NEJMoa2204591.
20. Chari A, Touzeau C, Schinke C, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, et al. Safety and activity of talquetamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MonumenTAL-1): a multicentre, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Haematol.* 2025;12(4):e269-e281. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00385-5.
21. Chari A, Krishnan A, Rasche L, Ye JC, Garfall A, Popat R, et al. Clinical management of patients with relapsed/ refractory multiple myeloma treated with talquetamab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2024;24(10):665-693. e14. doi: 10.1016/j.clim.2024.05.003.
22. Rodriguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD, van de Donk NWCJ, Leleu X, Gállego Pérez-Larraya J, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2024;25(5):e205-e216. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00043-3.
23. Chari A, Oriol A, Krishnan A, et al. Efficacy and safety of less frequent/lower intensity dosing of talquetamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: results from the phase 1/2 MonumenTAL-1 study. *Blood* 2023;142(suppl 1):1010.
24. Gavriatopoulou M, Chari A, Chen C, Bahls N, Vogl DT, Jakubowiak A, et al. Integrated safety profile of selinexor in multiple myeloma: experience from 437 patients enrolled in clinical trials. *Leukemia.* 2020;34(9):2430-2440. doi: 10.1038/s41375-020-0756-6.
25. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, et al. Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2019;381(8):727-738. doi: 10.1056/NEJMoa1903455.
26. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M, 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.* 2020;396(10262):1563-1573. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32292-3.
27. Nooka AK, Costa LJ, Gasparetto CJ, Richardson PG, Siegel DS, Chari A, 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.* 2022;22(7):e526-e531. doi: 10.1016/j.clim.2022.01.014.
28. Mikhael J, Noonan KR, Faiman B, Gleason C, Nooka AK, Costa LJ, et al. Consensus recommendations for the clinical management of patients with multiple myeloma treated with selinexor. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(6):351-357. doi: 10.1016/j.clim.2019.12.026.
29. Jagannath S, Delimpasi S, Grosicki S, Van Domelen DR, Bentur OS, Špička I, et al. Association of selinexor dose reductions with clinical outcomes in the BOSTON study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023;23(12):917-923.e3. doi: 10.1016/j.clim.2023.08.018.
30. Gasparetto C, Schiller GJ, Tuchman SA, Callander NS, Baljevic M, Lentzsch S, et al. Once weekly selinexor, carfilzomib and dexamethasone in carfilzomib non-refractory multiple myeloma patients. *Br J Cancer.* 2022;126(5):718-725. doi: 10.1038/s41416-021-01608-2.
31. White DJ, Chen CI, Baljevic M, et al. Once weekly oral selinexor, pomalidomide, and dexamethasone in relapsed refractory multiple myeloma. *Blood* 2021;138:2748.