

À PROPOS DES AUTEURS



Christopher Venner, M.D.

Le Dr Venner a fait sa formation médicale à l'Université de Calgary et à l'Université de l'Alberta. Il a ensuite fréquenté l'Université de la Colombie-Britannique pour faire sa résidence en hématologie. Il a poursuivi sa formation avec un stage postdoctoral sur les dyscrasies des cellules plasmatiques, conjointement avec le *Leukemia/Bone Marrow Transplant Program* de la Colombie-Britannique, le *St. Bartholomew's Hospital* et la *London School of Medicine*, ainsi que le *National Amyloidosis Centre*. Puis il obtenu un poste de médecin au *National Amyloid Centre* avant de retourner au Cross Cancer Institute d'Edmonton, où il dirige le Programme d'hématologie maligne et le Groupe sur le myélome et les maladies plasmocytaires. En 2021, il a intégré le *BC Cancer - Vancouver Centre* pour faire progresser le programme des maladies plasmocytaires. Outre sa participation active aux essais cliniques en hématologie, ses champs d'intérêt de recherche actuels portent sur les résultats cliniques des maladies plasmocytaires, en examinant l'évolution de la thérapie dans ces maladies et l'impact des nouvelles combinaisons sur la survie. Une grande partie de ce travail est effectué grâce au *Canadian Myeloma Research Group (CMRG)*, par le biais d'activités au niveau de la banque de données canadienne sur le myélome multiple du CMRG, qu'il a dirigé en tant que président (de 2014 à 2021), et dans le Groupe des essais cliniques du CMRG. Il est également coprésident du sous-comité sur le myélome du Groupe canadien d'essais sur le cancer.

Affiliations:

Université de la Colombie-Britannique
British Columbia Cancer Agency

Julia Varghese, M.D.

Julia Varghese est hématologue à Vancouver, en Colombie-Britannique. Elle a obtenu son doctorat en médecine dans le cadre du Northern Medical Program de l'Université de la Colombie-Britannique (UBC) et a poursuivi sa formation en médecine interne et en hématologie également, à l'Université de la Colombie-Britannique. Elle complète actuellement un stage postdoctoral sur le myélome à la British Columbia Cancer Agency (site de Vancouver) sous le mentorat du Dr Christopher Venner.



Affiliations:

Université de la Colombie-Britannique
British Columbia Cancer Agency

PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME MULTIPLE NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUÉ INADMISSIBLE À UNE GREFFE (MMNDIG) EN PREMIÈRE LIGNE DE TRAITEMENT

Introduction

Le myélome multiple (MM) est un cancer hématologique malin caractérisé par une prolifération clonale de plasmocytes dans la moelle osseuse entraînant un dysfonctionnement des organes, notamment une hypercalcémie, une anémie, un dysfonctionnement rénal et/ou des lésions lytiques osseuses¹. L'âge médian du diagnostic est de 69 ans et environ un tiers des patients nouvellement diagnostiqués ont plus de 75 ans². Par conséquent, une partie importante des patients présentant un MM nouvellement diagnostiqué sont considérés comme inadmissibles à une greffe (IG) en raison de leur âge chronologique, de leurs comorbidités ou de leur fragilité. Cette catégorie de patients représentant un groupe de patients largement hétérogène. Les options thérapeutiques en première ligne évoluent rapidement, les médecins doivent donc s'interroger sur la modalité de traitement optimale.

L'admissibilité des patients à l'autogreffe de cellules souches

Chez les populations plus jeunes et avec un bon état général, l'autogreffe de cellules souches (AGCS) demeure le traitement standard. En effet, plusieurs études ont démontré un bénéfice constant de la survie sans progression (SSP)^{3,4}. Cependant, la plupart de ces études excluaient les patients âgés de plus de 65 ans. L'essai Myeloma XI a tenté de combler cette lacune par une analyse de sous-groupes de patients âgés de 75 ans ou moins. Dans cet essai, la décision de la greffe a été laissée à la discrétion du clinicien. Les patients plus âgés ayant subi une AGCS ont bénéficié d'une amélioration de la SSP (RRI = 0,41, $p < 0,0001$), et de la SG (RRI = 0,51, $p < 0,0001$) par rapport à leur cohorte appariée selon l'âge, qui n'a pas subi d'AGCS⁵. Les patients âgés de 65 à 69 ans ont eu une SSP de 40 mois, alors qu'une SSP de 34,4 mois a été observée chez les patients âgés de 70 à 75 ans⁵. Ces résultats sont similaires à ceux observés avec de nouvelles thérapies non basées sur l'AGCS, remettant ainsi en question le rôle de la greffe dans ces groupes d'âge^{6,7}.

Il n'existe pas de seuil d'âge universellement accepté pour l'admissibilité à la greffe. Les lignes directrices européennes recommandent un seuil d'âge de 70 ans pour l'admissibilité à l'autogreffe⁸, alors que celles du *National Comprehensive Cancer Network* ne présentent aucun seuil d'âge officiel⁹. Sachant cela, la majorité des cliniciens canadiens évaluent les options thérapeutiques en fonction de l'état de performance. Plusieurs outils ont

été validés pour la stratification des patients selon leur état de santé global; soit en bon état de santé global (*fit*) ou non (*frail*), incluant l'outil d'évaluation de la fragilité de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) et le Revised Myeloma Comorbidity Index (R-MCI)^{10,11}. Ces outils sont utiles pour évaluer l'admissibilité à la greffe et la façon dont les patients peuvent tolérer la chimiothérapie en général. Indépendamment de l'admissibilité à la greffe, l'objectif du traitement est d'obtenir la meilleure réponse possible avec un minimum de toxicité et de maximiser le contrôle de la maladie à long terme.

Modalités de traitement pour le myélome multiple nouvellement diagnostiqué inadmissible à une greffe

Selon l'examen le plus récent de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS/CADTH), les six régimes actuellement approuvés et financés pour le traitement de première ligne des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué inadmissible (MMNDIG) à une greffe au Canada sont présentés ci-dessous et décrits plus en détail dans le **Tableau 1**¹².

- Daratumumab, légalidomide, dexaméthasone (DRd)
- Bortézomib, légalidomide, dexaméthasone (VRd)
- Légalidomide, dexaméthasone (Rd)
- Daratumumab, cyclophosphamide, bortézomib, dexaméthasone (Dara+CyBorD)
- Daratumumab, bortézomib, melphalan, prednisone (Dara+VMP)
- Cyclophosphamide, bortézomib, dexaméthasone (CyBorD)

Bien que le CyBorD n'ait jamais fait l'objet d'un essai clinique de phase III, il est largement utilisé au Canada. Le CyBorD a été adopté à la suite d'un essai de phase II chez des patients admissibles à la greffe qui a démontré son efficacité en tant que régime d'induction¹⁷. Compte tenu de son efficacité et de sa tolérabilité, ce régime a été appliqué à la population inadmissible à la greffe, avec des résultats similaires à ceux de VMP^{18,19}.

En examinant les données canadiennes en contexte réel de soins du *Canadian Myeloma Research Group* (CMRG) sur les différents régimes de première ligne, elles semblent indiquer un avantage supérieur de SSP pour les régimes contenant de la légalidomide, en particulier la trithérapie VRD¹⁹. Les données de la base de données du CMRG

INDIQUÉ DANS LA MW, LE LCM ET LE LZM

BRUKINSA EN SERVICE, LA BTK HORS SERVICE

MW MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM JT ET R/R

LCM LYMPHOME À CELLULES DU MANTEAU R/R

LZM LYMPHOME DE LA ZONE MARGINALE R/R

Pendant 24 heures, l'inhibition de la BTK a été de 100 % dans les cellules sanguines mononucléées périphériques (PMBC) et de 94 % à 100 % dans les ganglions lymphatiques après l'administration de la dose quotidienne totale recommandée de 320 mg. L'importance clinique d'une inhibition de 100 % n'a pas été établie^{1,2}.

DES RÉPONSES PUISSANTES

Démontrées auprès d'un large éventail de patients, indépendamment des mutations ou de leurs sous-types¹

UN PROFIL D'INNOCUITÉ DÉMONTRÉ

Une tolérabilité constante dans tous les essais cliniques, y compris de faibles taux de fibrillation/flutter auriculaires¹

POSOLOGIE UNE FOIS PAR JOUR

Le seul inhibiteur de la BTK qui peut être administré UNE FOIS par jour ou DEUX FOIS par jour

^{Pr}Brukinsa® peut être coadministré avec des agents réducteurs de l'acidité gastrique¹

myBeiGene® Programme de soutien aux patients

Pour inscrire vos patients BRUKINSA au programme de soutien aux patients myBeiGene, veuillez consulter la section Soutien aux patients au www.BRUKINSA.ca/fr/ ou composer le 1-833-234-4366.

POUR EN APPRENDRE D'AVANTAGE, CONSULTEZ LE www.BRUKINSA.ca/fr/

BTK = *Bruton's tyrosine kinase* (tyrosine kinase de Bruton); JT = jamais traité; PMBC = *peripheral blood mononuclear cell* (cellule sanguine mononucléée périphérique); R/R = récidivant/réfractaire.

Renseignements importants sur l'innocuité¹

Indications et utilisation clinique :

BRUKINSA (zanubrutinib) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de la macroglobulinémie de Waldenström (MW). Il est également indiqué pour le traitement des patients adultes atteints du lymphome à cellules du manteau (LCM) ayant reçu au moins un traitement antérieur et pour le traitement des patients adultes atteints du lymphome de la zone marginale (LZM) ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anti-CD20.

Enfants et adolescents (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de BRUKINSA chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Contre-indications :

BRUKINSA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au zanubrutinib, ou à l'un des ingrédients de la préparation, incluant à l'un des ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants de son contenant.

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Supervision par un médecin qualifié : Le traitement par BRUKINSA doit être instauré et supervisé par un médecin ayant de l'expérience dans l'utilisation des anticancéreux.

Hémorragie grave : Des événements hémorragiques graves et fatals sont survenus chez des patients atteints de cancers hématologiques traités avec BRUKINSA en monothérapie.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

Deuxième cancer primitif : Suivre les patients pour la détection d'un cancer de la peau et conseiller aux patients d'utiliser une protection solaire.

Fibrillation auriculaire et flutter : Rechercher et suivre les signes et symptômes de fibrillation auriculaire et de flutter auriculaire et les gérer en conséquence.

Capacité de conduire et de faire fonctionner des machines : De la fatigue, des étourdissements et de l'asthénie ont été signalés par quelques patients prenant BRUKINSA et doivent être pris en compte quand la capacité d'un patient de conduire ou de faire fonctionner des machines est évaluée.

Cytopénies : Surveiller la numération sanguine régulièrement durant le traitement.

Infections : Suivre les patients pour la détection de signes et symptômes d'infection, à être traités rapidement et de manière adaptée.

Considérations péri-opératoires : Tenir compte du rapport risque/avantage de l'interruption de traitement avec BRUKINSA pendant 3 à 7 jours en phases préopératoire et postopératoire, en fonction du type de chirurgie et du risque de saignement.

Fertilité : Aucune donnée n'est disponible sur les effets de BRUKINSA sur la fertilité humaine.

Risque tératogène : Informer les femmes sur les risques pour un fœtus et leur conseiller de ne pas devenir enceintes pendant le traitement et pendant au moins une (1) semaine après la prise de la dernière dose de BRUKINSA. Conseiller aux hommes d'éviter de concevoir un enfant pendant qu'ils reçoivent BRUKINSA et pendant au moins 3 mois après la prise de la dernière dose de BRUKINSA.

Allaitement : Conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par BRUKINSA et pendant au moins deux semaines après la prise de la dernière dose.

Maladie pulmonaire interstitielle (MPI) : Surveiller les patients pour détecter les signes et symptômes de MPI.

Hémorragies : Surveiller les patients pour détecter les signes de saignements.

Pour de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la monographie de produit au www.brukinsa.ca/Monographie%20de%20Produit%20Brukina.pdf pour obtenir des renseignements importants au sujet des effets indésirables et des interactions médicamenteuses, qui n'ont pas été discutés dans le présent document.

Références : 1. Monographie de Brukina (zanubrutinib), BeiGene Canada, 17 février 2022. 2. Tam C, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*. 2019;134(11):851-859.

BRUKINSA, BeiGene et myBeiGene sont des marques déposées détenues par BeiGene, Ltd.
© BeiGene, Ltd. 2022. Tous droits réservés. 0422-BRU-PRC-028



Essai	Thérapie	N ^{bre} de patients	SSPm	SGm
MAIA ¹³ (DRd)	DRd vs Rd	737	61,9 mois vs 34,4 mois avec Rd	66,7 % à 60 mois vs 53,7%
ALCYONE ¹⁴ (DVMP)	DVMP vs VMP	706	36,4 mois vs 19,3 mois avec VMP	78 % à 36 mois vs 67,9%
SWOG-S0777 ⁶ (VRd)	VRd vs Rd	525	43 mois vs 30 mois avec Rd	75 mois vs 64 mois
FIRST ¹⁵ (Rd)	Rd vs MPT	1623	25,5 mois vs 21,2 mois avec MPT	70 % à 3 ans vs 62 % mois avec MPT
VISTA ¹⁶ (VMP)	VMP vs MP	682	19,9 mois (délai avant la progression) vs 13,1 mois avec MP	Non rapportée

Tableau 1. Comparaison de la SSP et de la SG des régimes de première ligne actuellement approuvés par l'ACMTS pour les patients inadmissibles à la greffe, basée sur les données d'essais de phase III.

examinant les patients entre 2007 et 2021 ont montré au moment de l'analyse une SSP médiane de 23,5 mois pour le VMP (n = 460), de 22,9 mois pour le CyBorD (n = 932), de 34 mois pour le Rd (n = 472) et une SSP médiane non encore atteinte pour le VRD (n = 115)⁹.

Ces résultats sont comparables aux données d'essais récents, qui ont mené aux approbations respectives, telles que les données de l'essai FIRST qui a comparé le Rd en continu au MPT et qui a démontré une amélioration de la SSP (25,5 mois contre 21 mois) et de la SG¹⁵. Également comparable aux bras contrôles d'autres essais récents dans lesquels le Rd constituait la base du régime^{6,13,20}. Ce bénéfice a été amélioré encore davantage par l'ajout du bortézomib au Rd dans l'essai SWOG S0777 qui a montré une SSP améliorée (43 vs 30 mois) et une SG médiane (75 vs 64 mois) dans les bras de l'étude⁶. En raison de préoccupations liées à la tolérabilité de la lénalidomide de même qu'au bortézomib administré deux fois par semaine, un essai de phase II a été mené pour évaluer l'efficacité du *RVD-lite* chez 53 patients non admissibles à une greffe (âge médian de 73 ans). Ce schéma thérapeutique a étudié une dose plus faible de lénalidomide (15 mg) et une administration hebdomadaire du bortézomib. La SSP médiane de ce schéma était de 35,1 mois; la SG globale n'a pas été atteinte après un suivi médian de 30 mois. Le régime a été bien toléré²¹. Le taux de neuropathie périphérique était de 62 %; et un seul patient (2 %) a présenté un grade 3 ou supérieur. Le taux d'abandon du traitement lié aux effets indésirables a été faible (4 %) ²². Cet essai clinique a démontré l'efficacité et la tolérabilité du schéma RVd chez les patients âgés non greffés, même à des doses réduites.

Des études cliniques plus récentes ont évalué les anticorps monoclonaux anti-CD38 en association avec les traitements standards. L'étude ALCYONE a fait état d'un avantage pour le Dara-VMP par rapport au VMP en matière de SSP et de SG (**Tableau 1**)¹⁴. Les données les plus prometteuses

ont toutefois été obtenues avec le DRd dans le cadre de l'étude MAIA¹³. Cet essai de phase 3 comparant DRd à Rd a démontré une SSP supérieure (SSPm 61,9 contre 31,9 mois). Les données de suivi récentes de l'étude MAIA ont montré une proportion plus élevée de patients atteignant une maladie résiduelle minimale (MRM) négative (32,1 % contre 11,1 %; $p < 0,0001$), avec une proportion significative de patients atteignant une négativité de la MRM soutenue pendant > 18 mois, après un suivi médian de 64,5 mois (16,8 % contre 3,3 %); $p < 0,0001$)¹³. Ceci est notable, car de nombreuses études cliniques ont démontré une amélioration de l'évolution de la maladie pour les patients qui atteignent une MRM négative soutenue²². Dans l'essai MAIA, la SG a été améliorée pour l'ensemble du groupe, mais également pour les patients ayant atteint une négativité de la MRM comparée à ceux ayant une MRM positive, quel que soit le bras (DRd ou Rd). L'amélioration des paramètres de survie avec le triplet contenant un anticorps monoclonal (AcM) peut s'expliquer par l'augmentation du nombre de patients DRd qui ont obtenu une négativité de la MRM.

Le bénéfice de SSP avec le DRd par rapport au Rd a également été démontré dans plusieurs groupes de l'analyse de sous-groupes^{7,23}. Notamment chez les patients présentant 1 anomalie cytogénétique de haut risque (ACHR) (SSP 61,4 vs 31,2 mois), un âge > 75 ans (SSP de 54,3 vs 31,4 mois), une maladie de stade III selon l'*International Staging System* (ISS) (SSP de 42,4 vs 24,2 mois), une insuffisance rénale (56,7 vs 29,7 mois) et des plasmocytomes extramédullaires (SSP de 57,5 vs 19,4 mois). Aucune différence significative n'a été rapportée chez les patients présentant 2 ACHR ou plus (SSP de 24,9 vs 24 mois), bien que le nombre de patients dans chaque groupe soit faible, ce qui rend difficile de tirer des conclusions à partir de ces données²³. Il est intéressant de noter que pour les patients âgés de 70 à 75 ans et de 65 à 70 ans, la médiane de la SSP était de 61,9 mois et non encore atteinte (NA), respectivement⁷.

Dans l'analyse de sous-groupe de la fragilité de l'étude MAIA, 341 patients ont été jugés frêles (172 dans le groupe DRd contre 169 dans le groupe Rd). Après un suivi médian de 36,4 mois, les patients non frêles ($n = 396$) avaient une SSP plus longue que les patients frêles ($n = 341$)²⁵. Cependant, indépendamment de la fragilité, le bénéfice de la SSP du DRd persistait par rapport à celui du Rd (SSPm non atteinte vs 30,4 mois; $p = 0,003$). Sans surprise, les taux d'événements indésirables survenus au cours du traitement (EIST) étaient plus élevés dans la population frêle que dans la population ayant un bon état de santé général (*fit*). La neutropénie était le principal EIST de grade 3 ou 4 pour les patients frêles du groupe DRd ([DRd] 57,7 % vs [Rd] 33,1 %). Les infections (la pneumonie et les infections des voies respiratoires supérieures [IVRS] principalement) étaient l'EIST non hématologique grave le plus fréquent et il était plus élevé dans le groupe DRd (41,7 % vs 27,7 %). Cependant, le DRd a été globalement mieux toléré et moins de patients frêles ont arrêté le DRd par rapport au Rd (45,3 % contre 67,5 %)²⁵.

La toxicité de la dexaméthasone peut être un facteur limitant pour de nombreux patients, et l'efficacité d'un régime exempt de dexaméthasone a été récemment évaluée. Dans cette étude clinique, 295 patients âgés (âge médian de 81 ans) ont été randomisés entre le daratumumab, la lénalidomide et la dexaméthasone (administrée chaque semaine pendant 8 semaines, puis interrompue) ou la lénalidomide et la dexaméthasone à 20 mg par semaine²⁶. Le taux de réponse global était plus élevé pour le DR vs le Rd (89 % contre 77 %; $p = 0,025$). Les patients du groupe DR ont présenté des taux plus élevés de neutropénie (44 % contre 15 %; $p < 0,001$), mais des taux similaires d'infections de grade 3 (13 % contre 17 %; $p = 0,38$) et des taux similaires d'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables (13 % contre 16 %; $p = 0,64$)²⁶.

Alors que le DRd en première ligne de traitement améliore déjà l'évolution de la maladie pour les patients, plusieurs nouvelles approches thérapeutiques sont présentement évaluées dans des essais cliniques et pourraient permettre d'améliorer encore davantage la situation à l'avenir. Des quadrithérapies à base d'anticorps monoclonaux anti-CD38 sont actuellement évaluées chez des patients atteints de MMNDIG dans le but d'améliorer la profondeur et la durée de la réponse. Les thérapies de réorientation des cellules T, telles que les récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T) ciblant l'antigène de maturation des cellules B (BCMA) et les molécules mobilisatrices des lymphocytes T bispécifiques (BiTE), sont également en cours d'évaluation en première ligne de traitement pour cette population.

Résumé

L'examen des patients atteints d'un MMNNIG et traités au Canada entre 2007 et 2018, soit avant la disponibilité du daratumumab, a montré que la SG médiane était de 54 mois²⁷. Des gains supplémentaires ont été obtenus avec de nouveaux schémas thérapeutiques tels que le RVd, mais les avancées les plus significatives ont été rapportées avec les anticorps monoclonaux anti-CD38. En particulier, les données prometteuses obtenues avec le DRd montrent une SSP médiane de 61,9 mois¹³ dépassant la SG médiane des schémas thérapeutique de l'ère précédente. De plus, le DRd est bien toléré et procure un bénéfice indépendamment de l'âge, du risque cytogénétique, de la fragilité ou de la fonction rénale.

Bien qu'il existe plusieurs options de premières lignes approuvées par l'ACMTS pour les patients inadmissibles à la greffe, le DRd reste le régime le plus largement applicable pour le traitement de première ligne du MMNDIG et il servira de base pour les progrès futurs.

Correspondance :

D^r Christopher Venner

Courriel : christopher.venner@bccancer.bc.ca

Divulgations des intérêts financiers :

C.V. Honoraires : Janssen, Sanofi, Pfizer, Abbvie, BMS, Forus Therapeutics, GSK

J.V. n'a rien à déclarer

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology*. 2014 Nov 1;15(12):e538-48.
2. Myeloma - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [cited 2023 Jan 31]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
3. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, Arnulf B, Macro M, Belhadj K, Garderet L, Roussel M. IFM 2009 Study. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1311-20.
4. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, Hassoun H, Lonial S, Raje NS, Medvedova E, McCarthy PL, Libby EN, Voorhees PM, Orlowski RZ. Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jul 14;387(2):132-47.
5. Pawlyn C, Cairns DA, Menzies T, Jones JR, Jenner MW, Cook G, Boyd KD, Drayson MT, Kaiser MF, Owen RG, Gregory W. Autologous stem cell transplantation is safe and effective for fit, older myeloma patients: exploratory results from the Myeloma XI trial. *haematologica*. 2022 Jan 1;107(1):231.
6. Durie BG, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kahanic SP, Thakuri MC, Reu FJ, Reynolds CM. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood cancer journal*. 2020 May 11;10(5):53.
7. Facon T, Kumar SK, Weisel K, Usmani S, Moreau P, Plesner T, Orlowski RZ, Bahlis NJ, Basu S, Nahi H, Hulin C. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Transplant-ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: MAIA Age Subgroup Analysis. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):10133-6.
8. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021 Mar 1;32(3):309-22.
9. Kumar SK, Callander NS, Hillengass J, Liedtke M, Baljevic M, Campagnaro E, Castillo JJ, Chandler JC, Cornell RF, Costello C, Efebera Y. NCCN guidelines insights: Multiple myeloma, version 1.2020: Featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019 Oct 1;17(10):1154-65.
10. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, Offidani M, McCarthy P, Evangelista A, Lonial S, Zweegman S. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015 Mar 26;125(13):2068-74.
11. Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, Ihorst G, Reinhardt H, Zober A, Hieke S, Baayen C, Müller SJ, Einsiele H, Sonnefeld P. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017 May;102(5):910.
12. Provisional Funding Algorithm on Multiple Myeloma.
13. Kumar SK, Moreau P, Bahlis NJ, Facon T, Plesner T, Orlowski RZ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 Maia Study. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):10150-3.
14. Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, Doyen C, Lucio P, Nagy Z, Pour L. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020 Jan 11;395(10218):132-41.
15. Dimopoulos MA, Cheung MC, Roussel M, Liu T, Gamberi B, Kolb B, Derigs HG, Eom H, Belhadj K, Lenain P, Van der Jagt R. Impact of renal impairment on outcomes with lenalidomide and dexamethasone treatment in the FIRS trial, a randomized, open-label phase 3 trial in transplant-ineligible patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2016 Mar;101(3):363.
16. Miguel JFS, Khuageva NK, Shpilberg O, Petrucci MT, Dmoszynska A, Schots R, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2008.
17. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, Noble B, Pirooz NA, Spong JE, Piza JG, Zepeda VH. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*. 2009 Jul;23(7):1337-41.
18. Jimenez-Zepeda VH, Duggan P, Neri P, Tay J, Bahlis NJ. Bortezomib-containing regimens (BCR) for the treatment of non-transplant eligible multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2017 Mar;96(3):431-9.
19. Kaedhey R, Yenner C, McCurdy A, Masih-Khan E, Karjadjai M, Chu M, et al. P-201: Outcomes of transplant-ineligible myeloma patients using bortezomib/lenalidomide-containing regimens in the real world: a report from the Canadian Myeloma Research Group Database. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022 Aug;22:S145-6.
20. Dimopoulos MA, Richardson PG, Bahlis NJ, Grosicki S, Cavo M, Beksaç M, Legiec W, Liberati AM, Goldschmidt H, Belch A, Magen H. Addition of elotuzumab to lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed, transplantation ineligible multiple myeloma (ELOQUENT-1): An open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2022 Jun 1;9(6):e403-14.
21. O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, Chen T, Huff CA, Basile FG, Wade PM, Paba-Prada CE, Ghobrial IM, Schlossman RL, Burke JN. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2018 Jul;182(2):222-30.
22. San-Miguel J, Avez-Loiseau H, Paiva B, Kumar S, Dimopoulos MA, Facon T, Mateos MV, Touzeau C, Jakubowiak A, Usmani SZ, Cook G. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. *Blood*. 2022 Jan 27;139(4):492-501.
23. Moreau P, Facon T, Usmani SZ, Bahlis N, Raje N, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Clinical Assessment of Key Subgroups of the Phase 3 MAIA Study.
24. Cherniawsky HM, Kukreti V, Reece D, Masih-Khan E, McCurdy A, Jimenez-Zepeda VH, Sebag M, Song K, White D, Stakiw J, LeBlanc R. The survival impact of maintenance lenalidomide: an analysis of real-world data from the Canadian Myeloma Research Group national database. *haematologica*. 2021 Jun 6;106(6):1733.
25. Facon T, Cook G, Usmani SZ, Hulin C, Kumar S, Plesner T, Touzeau C, Bahlis NJ, Basu S, Nahi H, Goldschmidt H. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia*. 2022 Apr;36(4):1066-77.
26. Manier S, Corre J, Hulin C, Laribi K, Araujo C, Pica GM, Touzeau C, Godmer P, Slama B, Karlin L, Orsini-Piocele F. A Dexamethasone Sparing-Regimen with Daratumumab and Lenalidomide in Frail Patients with Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: Efficacy and Safety Analysis of the Phase 3 IFM2017-03 Trial. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):1369-70.
27. Jimenez-Zepeda V, Reece DE, Arleigh MR, Masih-Khan E, Atenafu EG, Sebag M, Stakiw J, Song K, Leblanc R, Reiman T, Louzada ML. Real-World outcomes with bortezomib-containing regimens and lenalidomide plus dexamethasone for the treatment of transplant ineligible MM patients: a multi-institutional report from the National Myeloma Canada Research Network (MCRN) database. *Blood*. 2018 Nov 29;132:2008.