



HAL
open science

Prise en charge du patient greffé et éligible à la greffe : traitements d'entretien et bénéficiés associés

Cyrille Touzeau

► To cite this version:

Cyrille Touzeau. Prise en charge du patient greffé et éligible à la greffe : traitements d'entretien et bénéficiés associés. *Hématologie*, 2020, 26, pp.21-27. 10.1684/hma.2020.1509 . inserm-03498419

HAL Id: inserm-03498419

<https://inserm.hal.science/inserm-03498419>

Submitted on 21 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Prise en charge du patient greffé et éligible à la greffe : traitements d'entretien et bénéfiques associés

Cyrille Touzeau, Service d'hématologie clinique, CHU de Nantes, France. CRCINA, Inserm 1232, CNRS, Université de Nantes, France. Siric Iliad

Tirés à part : C. Touzeau
Cyrille.TOUZEAU@chu-nantes.fr

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Management of the transplant patient and eligible for transplant: maintenance treatments + associated benefits

Myélome multiple, greffe de cellules souches hématopoïétiques, autogreffe, lénalidomide, immunothérapie
Multiple myeloma, hematopoietic stem cell transplant, autograft, lenalidomide, immunotherapy

En dépit de l'amélioration continue du traitement de première ligne du myélome multiple, la rechute reste constante et des stratégies permettant de prolonger la période de rémission, et si possible la survie des patients, sont nécessaires. Le lénalidomide est actuellement le seul traitement approuvé pour le traitement de maintenance après autogreffe en première ligne du patient atteint de cette maladie, avec un bénéfice démontré en survie sans progression et en survie globale. Des tentatives ont été réalisées avec les inhibiteurs du protéasome, sans enregistrement pour le moment à la clé. L'immunothérapie s'est par ailleurs imposée, au cours des dernières années, dans le traitement du myélome multiple. En raison de leur tolérance, de leur efficacité et de leur action indirecte sur les cellules T antitumorales, les anticorps monoclonaux anti-CD38 sont de très bons candidats pour un schéma de maintenance et plusieurs essais de phase III évaluent actuellement cette stratégie. L'élotuzumab, anticorps monoclonal ciblant SLAMF7, est également évalué en stratégie de maintenance postautogreffe. Enfin, d'autres agents d'immunothérapie armée, notamment les anticorps bispécifiques, pourraient également être évalués dans cette situation.

Résumé

Abstract

Despite recent improvement in the treatment of myeloma, relapse constantly occurs and innovative strategies are warranted in order to improve patient survival. Lenalidomide has been approved for maintenance therapy after autologous stem cell transplantation and resulted in an overall survival benefit. In the past years, immunotherapy has become a new cornerstone for myeloma therapy. Due to their safety profile and their impact on antitumor immunity, anti-CD38 antibodies are good candidates for maintenance therapy and phase 3 studies are ongoing. Anti SLAMF7 monoclonal antibodies are also evaluated as maintenance therapy. New compounds, including bispecific T-cell engagers, are currently developed and could be integrated in post transplant strategies.

Pour citer cet article : Touzeau C. Prise en charge du patient greffé et éligible à la greffe : traitements d'entretien et bénéfiques associés. *Hématologie* 2020 ; 26(supplément 2) : 21-27. doi : 10.1684/hma.2020.1509



Les premières molécules ayant démontré un bénéfice significatif en traitement de maintenance postautogreffe sont le thalidomide et le bortézomib, développés suite à l'échec évident des corticoïdes et des alkylants. Ces stratégies ne se sont pas imposées, notamment en raison d'une toxicité limitante, essentiellement liée au risque de neuropathie périphérique pour le bortézomib, et peut-être d'un manque d'efficacité flagrante pour l'ixazomib. Le lénalidomide, de par son administration par voie orale ainsi que sa bonne tolérance sur le long cours, s'est imposé comme un candidat de choix pour le traitement de maintenance postautogreffe ; il est à ce jour la seule molécule ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ce domaine.

Au cours des dernières années, l'immunothérapie est devenue incontournable dans le traitement des patients atteints de myélome multiple. En oncohématologie, les principales armes apportées par l'immunothérapie nue (ou naïve) sont les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de *check-point*, et celles fournies par l'immunothérapie armée sont de type anticorps monoclonaux conjugués et anticorps bispécifique ou cellulaire de type cellules T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T). L'historique allogreffe de cellules souches ne s'est jamais imposée pour le traitement du myélome. À l'heure actuelle, seuls deux anticorps monoclonaux ont une AMM européenne pour le traitement du myélome : le daratumumab et l'élotuzumab. Le daratumumab est un anticorps monoclonal ciblant le CD38 ayant démontré son efficacité à la fois en première ligne et en rechute, en association avec les traitements standard [1-5]. L'élotuzumab est un anticorps monoclonal ciblant SLAMF7 (ou CS-1) qui a obtenu une AMM uniquement en situation de rechute [6, 7].

En dépit de l'amélioration continue des traitements de première ligne, la rechute reste constante et des stratégies permettant de prolonger la période de rémission, et si possible la survie des patients, sont nécessaires. Chez les patients éligibles à la greffe, plusieurs essais prospectifs randomisés ont confirmé l'intérêt d'un traitement de maintenance dans le myélome multiple, avec un avantage démontré à la fois en survie sans progression (SSP) et parfois en survie globale (SG). Cependant, un traitement de maintenance idéal doit non seulement être efficace pour prolonger la durée de réponse et si possible la survie des patients, mais être également tolérable sur le long terme.

L'immunothérapie, en offrant à la fois une activité antitumorale, une action sur le microenvironnement immunologique et un profil de tolérance satisfaisant, constitue un candidat solide pour un traitement de maintenance.

Traitement de maintenance du patient éligible à la greffe

Les premières molécules ayant démontré un bénéfice significatif en traitement de maintenance postautogreffe sont le thalidomide [8, 9] et le bortézomib [10, 11]. Ces stratégies ne se sont pas imposées, notamment en raison d'une toxicité limitante, essentiellement liée au risque de neuropathie périphérique. En ce qui concerne les essais de maintenance avec le bortézomib, qui avaient démontré un bénéfice en SSP plus marqué pour les patients de haut risque cytogénétique, il faut garder en mémoire qu'ils ont été réalisés à l'époque avec l'administration intraveineuse de cette molécule, plus neurotoxique.

Son administration par voie orale ainsi que sa bonne tolérance sur le long cours ont fait du lénalidomide un candidat de choix pour le traitement de maintenance postautogreffe. Trois importantes études prospectives randomisées contre placebo ont évalué l'intérêt d'un traitement de maintenance postautogreffe par lénalidomide [12-14]. Lors de leur publication initiale, dans le *New England Journal of Medicine*, ces trois études ont démontré un avantage très significatif



en SSP. Ces études ont récemment fait l'objet d'une importante méta-analyse [15]. Avec un suivi médian de plus de six ans, l'avantage en SSP d'une maintenance par lénalidomide est confirmé : 52,8 *versus* 23,5 mois, *hazard ratio* (HR) = 0,48, ainsi qu'un avantage important en SG confirmé à sept ans (62 *versus* 50 %, $p = 0,001$). Enfin, l'excès de risque de seconds cancers est également confirmé, avec un risque de 5 à 6 % pour les patients ayant reçu la maintenance. Cette méta-analyse a conduit à la seule AMM existante dans ce domaine : celle du lénalidomide en maintenance postautogreffe.

L'ixazomib est un inhibiteur oral du protéasome de nouvelle génération de type acide boronique validé pour le traitement du myélome multiple en rechute, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone [16]. Cette molécule utilisée par voie orale, occasionnant beaucoup moins de neuropathies périphériques que le bortézomib, est également un bon candidat pour un schéma de maintenance postautogreffe. L'essai de phase III randomisé contre placebo TOURMALINE-MM3 a évalué l'ixazomib dans cette indication [17]. Dans cet essai ayant inclus plus de 600 patients, la durée proposée de maintenance par ixazomib était limitée à deux ans. Après un suivi médian de 30 mois, les résultats de cette étude montrent un bénéfice modeste mais significatif en SSP (médiane : 26,4 *versus* 21,3 mois, HR = 0,72) en comparaison avec les patients du bras placebo. Il n'est pas retrouvé de différence significative en SG. En termes de tolérance, la maintenance ixazomib est très supportable avec moins de 10 % des patients ayant dû arrêter l'ixazomib pour effets secondaires.

À l'heure actuelle, seul le lénalidomide est recommandé en traitement de maintenance après traitement intensif en première ligne de traitement du myélome multiple.

Intérêt de l'immunothérapie pour le traitement de maintenance

De par son activité conjointe à la fois sur la cellule tumorale et sur le microenvironnement dans la niche tumorale, l'immunothérapie s'avère une approche prometteuse pour le traitement de maintenance. Les principaux essais cliniques ayant évalué l'immunothérapie en maintenance dans le contexte de l'autogreffe sont résumés dans le *tableau 1*.

Anticorps monoclonal anti-SLAMF7 : l'élotuzumab

L'élotuzumab est un anticorps humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1) dirigé contre SLAMF7 (ou CS1) [18]. SLAMF7 est une glycoprotéine fortement exprimée par les plasmocytes normaux ou anormaux, ainsi que par les cellules *natural killer* (NK), mais pas par les autres cellules hématopoïétiques ni les autres tissus [19]. Le principal mécanisme d'action de l'élotuzumab est la destruction des cellules myélomateuses par ADCC (pour *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*), médiée par les cellules NK [18, 19]. L'élotuzumab active aussi directement les cellules NK via la voie SLAMF7 et leur fragment constant [20]. L'élotuzumab a obtenu une AMM, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, chez les patients souffrants de myélome multiple en rechute [7]. Il n'y a actuellement pas de données de l'utilisation de l'élotuzumab en situation de maintenance post-traitement intensif. Cependant, deux essais de phase II évaluent actuellement un schéma de première ligne intégrant l'élotuzumab en maintenance après un schéma d'induction associant élotuzumab, bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone (NCT02375555) ou élotuzumab, carfilzomib, lénalidomide et dexaméthasone (NCT02969837) chez des patients éligibles au traitement intensif. Un essai de phase III du groupe allemand va notamment comparer un schéma de maintenance par lénalidomide à un schéma par lénalidomide plus élotuzumab (NCT02495922) [21]. Les résultats de ces essais seront donc importants pour appréhender l'intérêt de l'élotuzumab en maintenance chez ces patients.



Tableau 1

Principaux essais évaluant l'immunothérapie nue (naïve) l'élotuzumab ou le daratumumab en maintenance dans le contexte de l'autogreffe

Étude	Design	Schéma de maintenance	Durée de maintenance
CASSIOPEIA NCT02541383	Phase III	Daratumumab <i>versus</i> surveillance	2 ans
LYRA NCT02951819	Phase II	Daratumumab	1 an
PERSEUS NCT03710603	Phase III	Lénalidomide + daratumumab <i>versus</i> lénalidomide	2 ans (si MRD négative) ou jusqu'à progression jusqu'à progression
NCT02375555	Phase II	Élotuzumab lénalidomide bortézomib dexaméthasone	Jusqu'à progression
NCT02969837	Phase II	Élotuzumab lénalidomide dexaméthasone	Jusqu'à progression
GMMG-HD6 NCT02495922	Phase III	Lénalidomide + élotuzumab (1 injection/mois) <i>versus</i> lénalidomide	2 ans 2 ans
GMMG-HD7 NCT03617731	Phase III	Lénalidomide + isatuximab (1 injection/semaine pendant un mois puis une injection tous les 15 jours) <i>versus</i> lénalidomide	3 ans

Anticorps monoclonaux anti-CD38 : daratumumab et isatuximab

Le daratumumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le CD38, une glycoprotéine constamment exprimée par les plasmocytes. L'expression du CD38 n'est pas restreinte aux plasmocytes et est aussi observée, à un moindre niveau, dans d'autres cellules hématopoïétiques (cellules T et B, précurseurs myéloïdes et globules rouges) ou non hématopoïétiques (cerveau, pancréas et muscles) [22]. Le daratumumab induit la mort des plasmocytes via l'activation de la cytotoxicité dépendante du complément (CDC), de la cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps (ADCC) et de la phagocytose dépendante de l'anticorps (ADCP) [23, 24]. De plus, la liaison du daratumumab à son récepteur induit directement l'apoptose du plasmocyte via la modulation des fonctions enzymatiques du CD38. Le daratumumab induit également une activité antitumorale indirecte via l'élimination des cellules immunosuppressives exprimant le CD38 (cellules T et B régulatrices, cellules myéloïdes suppressives [MDSC]), favorisant l'activité effectrice des cellules T CD8 [25].

Le daratumumab a initialement été utilisé en monothérapie chez des patients atteints de myélome avancé, avec des résultats modestes [1]. Le daratumumab est maintenant utilisé essentiellement en association avec les traitements standard dès la première rechute [2, 3]. Dans cette indication, l'efficacité du daratumumab est particulièrement marquée en association avec les immunomodulateurs (IMiD). En effet, dans l'essai de phase III POLLUX, la SSP médiane des patients du bras daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone est de 44 mois, contre 17 dans le bras lénalidomide-dexaméthasone [26]. De manière intéressante, près du quart des patients du bras daratumumab des deux essais CASTOR (bortézomib et dexaméthasone avec ou sans daratumumab) et POLLUX ayant obtenu une



maladie résiduelle (MRD) négative en cours de traitement ont atteint ce résultat après un an de traitement. Cette conversion « tardive » en MRD négative plaide en faveur d'une mise en jeu de l'immunité antitumorale induite par le daratumumab et constitue un atout important en situation de maintenance.

Le daratumumab est actuellement approuvé aux États-Unis et en Europe pour le traitement de première ligne du patient non éligible à la greffe, sur la base des essais de phase III ALCYONE (bortézomib, melphalan et prednisone ± daratumumab) et MAIA (lénalidomide et dexaméthasone ± daratumumab) [5, 27]. L'essai ALCYONE évaluant un schéma de maintenance par daratumumab jusqu'à progression démontre un avantage significatif en SSP et – avec maintenant un suivi suffisant – un bénéfice en SG [28]. L'association au long cours lénalidomide-daratumumab, évaluée par l'essai MAIA, montre des résultats clairement supérieurs en termes de SSP à un traitement de maintenance par daratumumab seul (ALCYONE), avec une tolérance très acceptable, soulignant à nouveau l'intérêt d'un traitement continu par IMiD et anticorps anti-CD38, mais surtout la faisabilité au long cours de cette association.

Pour les patients éligibles à la greffe, l'essai de phase III CASSIOPEIA a récemment confirmé l'intérêt du daratumumab en association avec le schéma bortézomib-thalidomide-dexaméthasone en induction et en consolidation de l'autogreffe [4]. Dans cet essai, une deuxième randomisation après la consolidation évaluait un traitement de maintenance par daratumumab pendant deux ans contre une attitude de surveillance. Le suivi de l'essai est encore trop court pour évaluer les résultats de cette deuxième randomisation. Plus récemment, l'essai de phase II LYRA, construit avec une induction par bortézomib, cyclophosphamide, dexaméthasone et daratumumab, a également évalué un schéma de maintenance par daratumumab pendant un an postautogreffe. Les résultats préliminaires de cet essai montrent que la maintenance par daratumumab améliore très nettement le taux de réponse complète : de 5 % en prémaintenance à 49 % en post-maintenance [32]. Il faudra bien sûr attendre les résultats de SSP et de SG.

L'essai de phase III PERSEUS évalue actuellement un schéma de maintenance par lénalidomide jusqu'à progression *versus* lénalidomide plus daratumumab, avec une durée de deux ans si obtention d'une MRD négative, ou jusqu'à progression (NCT03710603). Cet essai important est une des premières études à proposer un traitement de maintenance dont la durée sera adaptée à la MRD. Cela pose les jalons d'études devant répondre à des questions primordiales sur l'impact de la durée de traitement sur la qualité de vie des patients, l'effet sur une éventuelle sélection clonale et bien sûr les questions pharmacoéconomiques.

L'isatuximab, autre anticorps monoclonal ciblant le CD38, est actuellement approuvé en rechute et développé dès la première ligne du traitement du myélome. L'essai de phase III allemand GMMG-HD7 (NCT03617731) évalue actuellement un traitement de maintenance par isatuximab plus lénalidomide en comparaison avec lénalidomide seul.

Perspectives

L'arsenal de l'immunothérapie du myélome multiple s'est récemment étoffé avec le développement d'anticorps conjugués, d'anticorps bispécifiques et les immunothérapies armées cellulaires, les CAR-T cells.

Le belantamab mafodotin est un anticorps monoclonal ciblant BCMA, conjugué à l'auristatine (mafodotin ou MMAF) [29]. Cet anticorps a démontré des taux de réponse importants chez des patients avancés. Une toxicité oculaire y est cependant associée (dépôts de noyaux cellulaires en apoptose au niveau de la cornée en périphérie, puis, progressivement, vers le centre, chez certains patients responsables des troubles visuels pouvant être rapportés), certes le plus souvent réversible, mais rendant difficile son utilisation dans un schéma de maintenance pour lequel la tolérance est une condition *sine qua non*.



L'AMG-701, un anticorps bispécifique ciblant BCMA (sur la cellule tumorale) et CD3 (sur la cellule effectrice cytotoxique de l'immunité antitumorale), est en cours de développement avec des résultats préliminaires encourageants et qui se rapprochent de ce qui a été rapporté avec son « grand frère » l'AMG 420, abandonné du fait de son administration en perfusion continue, démontrant une efficacité importante chez des patients en rechute [30]. Le risque infectieux décrit avec ces immunothérapies armées, certes chez des patients avancés, en font peut-être un candidat difficile pour un schéma de maintenance postautogreffe. Un autre anticorps bispécifique BCMA/CD3, le CC93269, a récemment montré un profil d'efficacité très prometteur avec une administration en perfusion discontinue [33]. Cet anticorps s'avère un meilleur candidat pour une stratégie de maintenance, le risque de syndrome de relargage cytokinique devant être négligeable une fois la masse tumorale réduite par le traitement d'induction et l'autogreffe.

Pour ce qui est de l'immunothérapie armée cellulaire, les CAR-T ciblant BCMA ont montré des taux de réponse sans précédents chez des patients atteints de myélome très avancé. Le CAR-T bb2121 a en effet permis l'obtention d'un taux de réponse global de 90 % dont près de 50 % de réponse complète chez des patients lourdement prétraités [31]. Certains essais imaginent déjà l'utilisation des CAR-T dès la première ligne de traitement, après induction avec ou sans traitement intensif. Les cellules CAR-T persistant quelques mois chez le patient, cette approche s'avérerait être ainsi une stratégie de maintenance « vivante ».

Limites et interrogations

L'utilisation de l'immunothérapie en situation de maintenance soulève bien sûr des limites et des interrogations. Nous avons besoin de recul sur l'utilisation de l'immunothérapie en maintenance après traitement intensif pour s'assurer de l'absence d'excès de risque d'infection. Il faudra également étudier l'impact de l'immunothérapie en maintenance sur les mécanismes de sélection clonale et sur un risque éventuel de rechute plus difficile à traiter. Pour les patients qui auront eu un traitement de maintenance par anti-CD38, le bénéfice d'un retraitement par cette classe thérapeutique sera-t-il maintenu à la rechute ? Enfin, l'utilisation de l'immunothérapie en maintenance aura bien sûr un impact sur l'économie de la santé, qui rendra nécessaire une évaluation du rapport coût/bénéfice.

Conclusion

Le lénalidomide est actuellement le seul traitement approuvé pour le traitement de maintenance après autogreffe en première ligne du traitement atteint de myélome multiple, avec un bénéfice démontré en SSP et en SG. En raison de leur tolérance, de leur efficacité et de leur action indirecte sur les cellules T antitumorales, les anticorps monoclonaux anti-CD38 sont de très bons candidats pour un schéma de maintenance. Plusieurs essais de phase III évaluent actuellement cette stratégie, notamment en association avec le lénalidomide. Enfin, d'autres agents d'immunothérapie, notamment les anticorps bispécifiques pourraient également être évalués en maintenance après traitement intensif. Au-delà de l'éventuel enregistrement futur de l'immunothérapie pour le traitement de maintenance, des questions majeures restent ouvertes, telles la durée optimale du traitement, l'impact de l'immunothérapie prolongée sur le microenvironnement et les mécanismes de sélection clonale, et bien sûr l'impact sur l'économie de la santé.

Références

[1] Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised,

phase 2 trial. *Lancet Lond Engl* 2016 ; 387 (10027) : 1551-60.

[2] Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib and dexa-

methasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016 ; 375 (8) : 754-66.

[3] Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexame-

- thasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016 ; 375 (14) : 1319-31.
- [4] Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl* 2019 ; 394 : 29-38.
- [5] Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan and prednisone for untreated multiple myeloma. *N Engl J Med* 2018 ; 378 (0) : 518-28.
- [6] Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2018 ; 379 (19) : 1811-22.
- [7] Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015 ; 373 (7) : 621-31.
- [8] Attal M, Harousseau J-L, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006 ; 108 (10) : 3289-94.
- [9] Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006 ; 354 (10) : 1021-30.
- [10] Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pre-transplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012 ; 120 (8) : 1589-96.
- [11] Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 (24) : 2946-55.
- [12] Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012 ; 366 (19) : 1782-91.
- [13] McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012 ; 366 (19) : 1770-81.
- [14] Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014 ; 371 (10) : 895-905.
- [15] McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (29) : 3279-89.
- [16] Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016 ; 374 (17) : 1621-34.
- [17] Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2019 ; 393 : 25-264.
- [18] Tai Y-T, Dillon M, Song W, et al. Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu. *Blood* 2008 ; 112 (4) : 1329-37.
- [19] Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 (9) : 2775-84.
- [20] Pazina T, James AM, MacFarlane AW, et al. The anti-SLAMF7 antibody elotuzumab mediates NK cell activation through both CD16-dependent and -independent mechanisms. *Oncoimmunology* 2017 ; 6 (9) : e1339853.
- [21] Salwender H, Bertsch U, Weisel K, et al. Rationale and design of the German-speaking myeloma multicenter group (GMMG) trial HD6: a randomized phase III trial on the effect of elotuzumab in VRD induction/consolidation and lenalidomide maintenance in patients with newly diagnosed myeloma. *BMC Cancer* 2019 ; 19 (1) : 504.
- [22] Malavasi F, Deaglio S, Funaro A, et al. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiol Rev* 2008 ; 88 (3) : 841-86.
- [23] de Weers M, Tai Y-T, van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol Baltim Md* 2011 ; 186 (3) : 1840-8.
- [24] Overdijk MB, Verploegen S, Bögels M, et al. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma. *mAbs* 2015 ; 7 (2) : 311-21.
- [25] Krejcik J, Casneuf T, Nijhof I S, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood* 2016 ; 128 (3) : 384-94.
- [26] Bahlis N, Dimopoulos M, White D, Benboubker L. Three-year follow up of the phase 3 pollux study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood* 2019 ; 132 (Suppl 1) : 1996.
- [27] Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated multiple myeloma. *N Engl J Med* 2019 ; 380 (22) : 2104-15.
- [28] Mateos M-V, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020 ; 395 : 132-41.
- [29] Trudel S, Lendvai N, Popat R, et al. Targeting B-cell maturation antigen with GSK2857916 antibody-drug conjugate in relapsed or refractory multiple myeloma (BMA117159): a dose escalation and expansion phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 : 1641-53.
- [30] Topp MS, Duell J, Zugmaier G, et al. Anti-B-cell maturation antigen BiTE molecule AMG 420 induces responses in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2020 ; JCO1902657.
- [31] Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2019 ; 380 (18) : 1726-37.
- [32] Rifkin, et al. Abstract 863 ASH 2019.
- [33] Costa, et al. Abstract 143 ASH 2019.

