

À propos des autrices



Rintu Sharma, M.D.

La D^e Rintu Sharma est une boursière postdoctorale de recherche clinique spécialisée dans le myélome, le lymphome et l'autogreffe de cellules souches. Elle a terminé sa formation en médecine interne et en hématologie en Inde et est maintenant cheffe fellow du programme d'hématologie maligne. Ses domaines d'intérêt couvrent le myélome multiple, l'amyloïdose, les troubles lymphoprolifératifs et les thérapies cellulaires. Elle est particulièrement fascinée par le potentiel des immunothérapies dans le myélome et est impatiente de contribuer à ce domaine passionnant.

Établissement : Boursière postdoctorale clinique (fellow), *Princess Margaret Cancer Center*
Division de l'oncologie médicale et de l'hématologie, département de médecine,
Université de Toronto.



Karla Alexandra Sánchez Hernández, M.D.

La D^e Karla Alexandra Sánchez Hernández est une boursière postdoctorale (fellow) de clinique et de recherche sur le myélome multiple au *Princess Margaret Cancer Centre*. Elle a commencé sa formation médicale à l'Université nationale du Mexique. Elle a ensuite effectué sa médecine interne et sa formation de surspécialité en hématologie à l'Hôpital général de Mexico, à Mexico City. Elle a également fait un fellowship en greffe de cellules souches hématopoïétiques à l'Institut national du cancer de Mexico.

Établissement : *Princess Margaret Cancer Centre*, Toronto, Ontario



Guido Lancman, M.D., M. Sc.

Le D^r Lancman est associé clinique au *Princess Margaret Cancer Centre* et professeur associé adjoint au département de médecine de l'Université de Toronto. Avant son arrivée à Toronto, il a obtenu son doctorat en médecine à la *Icahn School of Medicine at Mount Sinai* à New York, et sa maîtrise en essais cliniques avec distinction à la *University College London* au Royaume-Uni. Il a effectué son internat et sa résidence en médecine interne, ainsi que son stage postdoctoral en hématologie et en oncologie médicale au *Mount Sinai*. Le D^r Lancman s'est impliqué dans la recherche tout au long de sa formation, recevant le prix du *Mount Sinai Summer Research Scholars Award* à l'école de médecine, le prix du *SOHO Young Investigator Travel Award* en résidence et obtenant un financement pour deux études à l'initiative du chercheur au cours de son stage postdoctoral (fellowship). Ses recherches se sont concentrées sur l'optimisation de l'efficacité et de l'innocuité des nouvelles thérapies dans le myélome multiple, avec un intérêt particulier pour les immunothérapies. Il participe au développement d'essais cliniques sur le myélome multiple au *Princess Margaret* et au sein du *Canadian Myeloma Research Group* (CMRG).

Le myélome multiple à haut risque : définitions et traitements

Rintu Sharma, M.D.

Karla Alexandra Sánchez Hernández, M.D.

Guido Lancman, M.D., M. Sc.

Introduction

Le myélome multiple se caractérise par une prolifération clonale de plasmocytes biologiquement hétérogènes, entraînant des présentations cliniques et des résultats variés. Bien que les issues des patients se soient nettement améliorées au cours de la dernière décennie grâce à l'évolution rapide du paradigme de traitement du myélome à risque standard, il reste un sous-ensemble de patients qui répondent mal au traitement et connaissent des rechutes précoces^{1,2}. Ces patients sont considérés comme étant à haut risque et peuvent être identifiés au moment du diagnostic en fonction de plusieurs facteurs et de leur réponse au traitement (**Tableau 1**). Il est donc important de considérer l'évaluation du statut à haut risque comme une évaluation dynamique.

Myélome Multiple à Haut Risque : Définition

A) Au moment du diagnostic :

1. Les facteurs liés à la maladie et au patient :

i) La cytogénétique et la stadification : les patients étaient traditionnellement définis comme étant à haut risque sur la base du stade avancé du système international de stadification (ISS) et, plus tard, de l'ISS révisé (R-ISS), qui intègre la présence d'un taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH) et/ou de certaines anomalies cytogénétiques par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), notamment les t(4;14), t(14;16) et la délétion 17p, afin de mieux délimiter les chances de survie dans ce groupe. La survie globale (SG) à 5 ans d'un stade I R-ISS est estimée à 82 %, contre 40 % pour le stade III^{3,4}. D'autres anomalies génétiques, telles que la t(14;20) et la monosomie 13, ont également été identifiées comme présentant un haut risque, mais elles n'ont pas été incluses dans le R-ISS en raison de leur faible prévalence⁵. Les

classifications R2-ISS et mSMART intègrent le gain/amplification du chromosome 1q dans leur stadification puisque l'identification des altérations du nombre de copies du chromosome 1q ont été identifiées comme marqueur de mauvais pronostic. Ceci permet une meilleure stratification des patients en quatre groupe^{6,7}. La délétion de 1p est une autre caractéristique défavorable, mais elle n'a pas encore été intégrée dans le système R2-ISS actuel⁸. Les patients qui présentent la coexistence de plus d'une anomalie chromosomique à haut risque sont classés dans la catégorie des patients à très haut risque et ont des résultats de survie encore plus médiocres que leurs homologues qui ne présentent aucune ou une seule anomalie cytogénétique à haut risque^{9,10}.

ii) Des tests de profilage de l'expression génique comme SKY92 et GEP 70 utilisent l'expression de l'ARN messager pour identifier des signatures mutationnelles qui sont des marqueurs pronostiques indépendants permettant de prédire les rechutes précoces^{11,12}. De nombreux gènes impliqués dans les voies de réparation des lésions de l'ADN, la glycolyse, le stress oxydatif, la transition épithélio-mésenchymateuse et de nombreux facteurs du micro-environnement tumoral ont été reconnus comme des facteurs de risque de rechute précoce. Une discussion détaillée de ces facteurs dépasse malheureusement le cadre du présent article¹³.

iii) Les patients qui souffrent d'insuffisance rénale ont de moins bons résultats que ceux qui présentent une fonction rénale normale, même si la fonction rénale est restaurée¹⁴. Les plasmocytomes extramédullaires, les atteintes du système nerveux central et la leucémie plasmocytaire primitive (LPC) présentent également une biologie agressive. Ces conditions répondent mal au traitement et ont une survie sans progression (SSP) et une SG plus courtes, et constituent donc

une population à haut risque qui nécessite un traitement agressif^{15,16}.

iv) Les facteurs liés au patient : le groupe de travail international sur le myélome (IMWG) a identifié un impact significatif de l'évaluation gériatrique sur la survie et la prédiction de la toxicité chez les patients âgés atteints de myélome participant à plusieurs essais cliniques. Les patients fragiles avaient une durée de vie plus courte (57 % à 3 ans) que les patients en bon état de santé général (84 % à 3 ans), ce qui peut aider les médecins spécialisés dans le myélome à prendre de meilleures décisions¹⁷.

B) Sur la base de la réponse au traitement :

Le haut risque fonctionnel correspond : aux patients qui ne sont pas identifiés comme étant à haut risque au moment du diagnostic, mais qui progressent dans les 12 à 18 mois suivant le traitement, ou qui sont réfractaires au traitement malgré une thérapie initiale optimale. Ces patients ont une SSP et une SG significativement inférieures^{18,19}. L'incapacité à obtenir une très bonne réponse partielle (TBRP) ou mieux a aussi été signalée comme un facteur indépendant prédisant une rechute précoce dans les 12 mois suivants un traitement par chimiothérapie à haute dose, se traduisant par une SG nettement moins bonne^{20,21}. Ces études ont permis de

Au diagnostic :	
<p>Facteurs liés la maladie</p> <ul style="list-style-type: none"> o Charge tumorale élevée/ présentation clinique agressive o Anomalies cytogénétiques o Systèmes de classification : R-ISS et R2-ISS o Profil d'expression génique <p>Facteurs liés au patient</p> <ul style="list-style-type: none"> o Fragilité 	<p>LDH élevée, maladie extramédullaire, atteinte du système nerveux central, leucémie à plasmocytes primitive, insuffisance rénale</p> <p>Anomalies cytogénétiques primaires : t(4;14), t(14;16), t(14;20); anomalies cytogénétiques secondaires : délétion 17p, gain/amplification 1q, délétion 1p</p> <p>Le R-ISS III : taux de beta 2-microglobuline \geq 5,5 mg/L et soit une LDH élevée et/ou une del(17p), t(4;14) ou t(14;16) par FISH</p> <p>Le R2-ISS : Système de stadification incorporant un ISS II ou III, avec une del17p, une LDH élevée, une t(4;14), ou présence d'un gain/amplification de 1q avec un score additif de 3 à 5</p> <p>La classification mSmart : les anomalies à risque élevé incluent les t(4;14), t(14;16), t(14;20), la del17p, ou la mutation p53, les anomalies du chromosome 1q (gain 1q ou délétion 1p), un profil d'expression génique à risque élevé (Sky 92, UAMS/GEP 70)?</p> <p>Score de fragilité de l'IMWG R-MCI</p>
Après le traitement	
<p>Haut risque fonctionnel</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Patients réfractaires primaires • Patients qui progressent de 12 à 18 mois après avoir débuté la thérapie optimale.

Tableau 1 : Définition du myélome multiple à haut risque; avec l'aimable autorisation de Guido Lancman, M.D., M. Sc., Rintu Sharma, M.D. et Karla Alexandra Sánchez Hernández, M.D.

Abréviations : FISH : fluorescence in situ hybridization (hybridation in situ fluorescente); IMWG : international myeloma working group; LDH : lactate déshydrogénase; mSMART : Mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy; R-ISS : revised international staging system; R-MCI : revised myeloma comorbidity index.

constater que près de 25 à 50 % des patients à haut risque fonctionnel ont été identifiés, à tort, comme étant à risque standard parce qu'ils appartenaient aux sous-groupes ISS de stade I ou II avec une cytogénétique de risque standard. Différents systèmes de classification ont été mis au point pour identifier les rechutes précoces et le haut risque fonctionnel. Ils intègrent différentes combinaisons de caractéristiques dont l'âge, l'état de performance, des marqueurs de charge tumorale élevée (taux élevé de LDH, d'albumine, de plasmocytes dans la moelle osseuse), de stades ISS et d'état de la maladie au moment de l'autogreffe de cellules souches (AGCS), et qui pourraient être intégrés dans la pratique clinique quotidienne²²⁻²⁴.

Une négativité soutenue de la maladie résiduelle minimale (MRM) est un meilleur marqueur pronostique que le taux de TBRP. Son utilisation systématique dans la pratique clinique reste cependant à être établie²⁵. Ainsi, la définition des patients à haut risque nécessite une évaluation initiale complète avec un suivi longitudinal de la réponse. Il s'agit donc d'un processus dynamique qui ne doit pas se limiter au classement R-ISS et aux anomalies cytogénétiques initiales.

Que fait-on aujourd'hui pour traiter le myélome multiple à risque élevé?

Au Canada, le traitement standard actuel pour les patients nouvellement diagnostiqués avec un myélome multiple (MM) admissible à une greffe est le schéma VRd (bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone), indépendamment de la présence de caractéristiques à risque élevé au moment du diagnostic. L'essai DETERMINATION a montré que le traitement d'induction par VRd, suivi d'une AGCS, d'un traitement de consolidation par VRd et d'un traitement d'entretien à la lénalidomide, a permis d'obtenir une SSP médiane de 67,5 mois. En revanche, la SSP est tombée à 55,5 mois dans le sous-groupe de patients présentant au moins une anomalie cytogénétique à haut risque (HR), et à 35,9 mois pour les patients présentant un ISS III au moment du diagnostic²⁶.

Dans d'autres pays, les quadrithérapies sont désormais utilisées comme première ligne de traitement pour le MM nouvellement diagnostiqué, avec l'ajout d'anticorps monoclonaux anti-CD38 à la thérapie VRd. Dans l'essai de phase 3 PERSEUS, le daratumumab en sous-cutané a été ajouté au traitement VRd (D-VRd) pendant l'induction, la consolidation et l'entretien chez les patients admissibles à une greffe. Après un suivi médian de

47,5 mois, la SSP a été significativement améliorée à 84,3 % avec le D-VRd contre 67,7 % pour le VRd²⁷.

Bien que le traitement par quadruplet ait montré des avantages constants pour la population à haut risque par rapport au bras VRd, la comparaison des résultats entre les patients avec un ISS III ou une cytogénétique à HR par rapport à des ISS I et II ou une cytogénétique à risque standard a montré des résultats légèrement inférieurs dans le groupe D-VRd. Les patients avec un ISS III ont obtenu un taux de rémission complète (RC) ou mieux de 80 %, tandis que les groupes avec des ISS I et II ont obtenu un taux de 89,8 % et 88,6 %, respectivement. De même, les patients avec une cytogénétique de HR ont obtenu un taux de RC ou mieux de 82,9 %, tandis que les patients avec une cytogénétique de risque standard ont obtenu un taux de 88,6 %. Il faudra attendre le suivi prolongé pour déterminer la SSP obtenue avec ce schéma thérapeutique dans ces groupes de patients²⁸. Pour l'instant, l'ajout du daratumumab au VRd est recommandé pour les patients canadiens à haut risque qui peuvent y avoir accès par le biais d'une assurance privée, car il n'est pas encore financé par les provinces.

Le melphalan à haute dose associé à une AGCS améliore les résultats chez les patients atteints de MM. L'AGCS reste donc la norme de soins chez tous les patients dont l'état de performance permet de subir cette approche. Les patients qui reçoivent le RVd seul ont un risque de 53 % plus élevé de subir des événements tels que la progression de la maladie ou le décès, par rapport à ceux qui subissent une AGCS après une induction du RVd²⁶.

L'efficacité des greffes en tandem, en revanche, n'est pas encore totalement établie. Dans l'étude EMN02/HO95, les greffes en tandem ont donné de meilleurs résultats en termes de prolongation de la SSP et de la SG, tant dans la population générale de patients que dans les sous-groupes à mauvais pronostic²⁸. L'étude STaMINA n'a pas montré de différence entre une seule greffe et les greffes en tandem dans la population générale, mais il semble que la SSP soit significativement plus longue chez les patients à haut risque recevant des greffes en tandem par rapport à une seule greffe²⁹.

La transplantation en tandem demeure une option appropriée pour traiter les patients à haut risque, bien qu'elle ne soit pas universellement adoptée. Notre centre (le *Princess Margaret Cancer Centre* à Toronto) a mené une étude

rétrospective qui a révélé que les patients atteints d'une maladie à haut risque qui ont subi des greffes en tandem ont bénéficié d'une amélioration significative de la SSP et de la SG par rapport à ceux qui ont reçu une seule AGCS³⁰. La SSP médiane pour les patients qui ont subi l'approche en tandem était de 45 mois et la SG médiane était de 68,5 mois. Par contre, les patients ayant reçu une seule AGCS ont eu une SSP médiane de 24,9 mois et une SG médiane de 29,3 mois. Il convient de noter que cette analyse a été réalisée avant que le VRd ou le D-VRd ne soient établis comme schémas d'induction. On ne peut donc pas évaluer pleinement les résultats des greffes en tandem en association avec le VRd ou les thérapies par quadruplets.

Le traitement d'entretien joue un rôle crucial dans le traitement des patients atteints de MM, en particulier chez les patients à haut risque qui peuvent obtenir des réponses profondes, mais non durables. L'essai clinique Total Therapy 3 (TT3) mené en 2007 a été pionnier dans le fait de combiner un inhibiteur du protéasome (IP), le bortézomib, à un agent immunomodulateur (IMiD), la thalidomide, dans le cadre d'un traitement d'entretien. Les patients âgés de moins de 65 ans et ceux présentant un MM à haut risque défini par le profil d'expression génique (PEG) ont montré une amélioration significative de la survie sans événement (SSE) et de la SG à 2 ans avec l'ajout du bortézomib, lorsque comparé aux résultats de l'essai Total Therapy 2 (TT2). Le groupe TT3 avait une SSE à 2 ans de 68 % et une SG de 75 %, tandis que le groupe TT2 avait une SSE à 2 ans de 30 % et une SG de 50 %³¹. L'utilisation d'un double entretien (IP/IMiD) est maintenant une pratique standard dans le traitement du MM à haut risque. Un essai randomisé de phase 3 n'a cependant démontré aucun avantage à ajouter l'ixazomib à la lénalidomide en traitement d'entretien, y compris dans le sous-groupe des patients à haut risque³².

Plusieurs essais cliniques menés chez des patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué ont ajouté des anticorps monoclonaux anti-CD38 à la lénalidomide pendant le traitement d'entretien. Ces études n'ont pas été spécifiquement conçues pour évaluer l'efficacité de ces anticorps pendant le traitement d'entretien et, bien qu'il s'agisse d'une alternative viable, davantage d'informations sont nécessaires avant qu'elle puisse être incorporée dans la pratique clinique quotidienne.

Qu'est-ce qui est à l'étude pour les patients atteints de MM à haut risque?

Le traitement du myélome est en constante évolution, ce qui permet d'améliorer les résultats pour les patients dans tous les sous-groupes. Malheureusement, il subsiste une différence entre les patients présentant un haut risque et ceux présentant un risque standard. C'est pourquoi diverses initiatives visent à surmonter ces différences.

Le carfilzomib et le bortézomib sont tous deux des IP. En dépit de leurs similitudes, il existe des différences subtiles dans leurs mécanismes d'action. Le carfilzomib est un inhibiteur irréversible du complexe protéasome 26S, tandis que le bortézomib est un inhibiteur réversible. Une comparaison directe de ces médicaments a notamment démontré une amélioration significative de la SG avec le carfilzomib par rapport au bortézomib chez les patients atteints de MM en rechute ou réfractaire (MMRR)³³.

Ce constat a conduit à l'inclusion du carfilzomib comme traitement de première intention pour les patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué à haut risque. L'efficacité du D-KRd (carfilzomib, lénalidomide, dexaméthasone et daratumumab) pour le traitement d'induction/de consolidation a été étudiée dans divers essais cliniques de phase 2, tels que les études MASTER et IFM 2018-04, qui ont démontré une amélioration des résultats et la faisabilité au sein de cette population de patients^{34,35}. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer son utilisation en dehors du cadre des essais cliniques.

Des traitements par quintuplet (5 agents) en première intention ont également été étudiés en tant qu'approche alternative pour les patients atteints de MM à très haut risque. Le protocole de traitement de l'essai de phase 2 OPTIMUM comprenait une induction au D-CVRd (cyclophosphamide, bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone, daratumumab), une AGCS augmentée de V, une consolidation étendue par D-VRd, et finalement, un entretien au daratumumab-lénalidomide (D-R). Cet essai a utilisé les patients à très haut risque de l'essai Myéloma XI comme groupe comparateur externe. Les résultats ont montré une amélioration significative de la SSP et de la SG, avec une SSP de 77 % contre 39 % et une SG de 83,5 % contre 73,5 % à 30 mois de suivi, pour les patients traités

avec ce schéma thérapeutique par rapport aux patients de l'essai Myéloma XI, respectivement³⁶.

Les immunothérapies, telles que les cellules CAR-T anti-BCMA (*anti-B cell maturation antigen* - antigène de maturation des lymphocytes B) et les anticorps bispécifiques, ont montré une efficacité impressionnante chez les patients lourdement prétraités atteints de MMRR. Les sous-groupes à haut risque restent cependant un défi. Dans le suivi à 2 ans de l'étude de phase 1b/2 CARTITUDE-1 sur le cilta-cel (CAR-T anti-BCMA), la SSP était plus courte chez les patients présentant un ISS III, une cytogénétique à haut risque, des plasmocytomes et une charge tumorale élevée par rapport à l'ensemble de la population de l'étude³⁷. On a également observé une efficacité moindre avec des anticorps bispécifiques dans ces sous-groupes^{38,39}. Il reste à voir si l'utilisation de ces thérapies plus tôt dans l'évolution de la maladie peut annuler ou atténuer certaines caractéristiques à haut risque. Dans le cadre de l'étude de phase 3 CARTITUDE-4, le cilta-cel est apparu supérieur au standard de traitement pour tous les sous-groupes à haut risque, mais des données supplémentaires sont nécessaires pour comprendre la durabilité de cette réponse par rapport aux patients à risque standard⁴⁰.

Conclusions

Lors du traitement des patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué, la détection précoce des caractéristiques à haut risque est cruciale pour fournir des traitements qui peuvent entraîner des rémissions profondes et durables. Il reste encore à développer une méthode uniforme pour définir les patients atteints de MM à haut risque, car il existe une hétérogénéité significative au sein de ce groupe. Il est évident que l'identification adéquate de cette population nécessite l'évaluation d'autres facteurs que la cytogénétique, et que la maladie à haut risque est une entité dynamique qui ne peut être déterminée seulement au moment du diagnostic.

Lors du choix d'un traitement, il est important de prendre en compte non seulement l'efficacité, mais aussi les effets secondaires potentiels du régime choisi. Il faudra aussi examiner attentivement les caractéristiques et les préférences du patient, la biologie de la maladie, les comorbidités, les traitements disponibles et les traitements de soutien. Ces facteurs sont essentiels pour déterminer le traitement le plus approprié dans chaque cas. Les patients à haut risque devraient, si possible, être orientés vers des études cliniques.

Recommandation finale :

- La maladie à haut risque est un concept dynamique. L'identification des caractéristiques à haut risque au moment du diagnostic et tout au long de l'évolution de la maladie est cruciale pour une prise en charge appropriée.
- La charge tumorale, les anomalies cytogénétiques, la stadification de l'ISS, le profil d'expression génétique, la réponse sous-optimale au traitement et la fragilité sont autant de composantes de la maladie à haut risque.
- Les régimes d'induction à base d'un quadruplet sont préférés aux triplets lorsqu'ils sont accessibles.
- L'AGCS reste essentielle dans le traitement des patients atteints de MM et les greffes en tandem peuvent potentiellement offrir de meilleurs résultats par rapport à l'AGCS simple.
- De nouvelles approches pour le traitement d'entretien sont à l'étude, notamment les anticorps anti-CD38 et les approches immunothérapeutiques (les cellules CAR-T et les mobilisateurs bispécifiques de cellules T).
- De nouvelles immunothérapies, tel que les cellules CAR-T anti-BCMA et les mobilisateurs de cellules T bispécifiques, ont montré des résultats positifs dans le traitement des patients atteints de MM à haut risque. Elles ne sont actuellement utilisées que pour les cas de maladie en récurrence ou réfractaire. L'avènement de ces thérapies en première intention de traitement pourrait aider à surmonter le mauvais pronostic de ce groupe de patients.

Auteur correspondant :

Guido Lancman, M.D, MSc

Courriel : guido.lancman@uhn.ca

Divulgations des liens financiers :

G.L.: Aucune.

R.S.: Aucune.

K.A.S.H.: Aucune.

Références :

1. Moore, K.L.F., Turesson, I., Genell, A., Klausen, T.W., Knut-Bojanowska, D., Redder, L., et al. (2022). Improved survival in myeloma patients—a nationwide registry study of 4,647 patients ≥75 years treated in Denmark and Sweden. *Haematologica*, 108(6), 1640–1651. doi: 10.3324/haematol.2021.282251.
2. Kazmi, S.M., Nusrat, M., Gunaydin, H., Cornelison, A.M., Shah, N., Kebriaei, P., et al. (2015). Outcomes Among High-Risk and Standard-Risk Multiple Myeloma Patients Treated with High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia*, 15(11), 687–693.

3. Greipp, P.R., San Miguel, J., Durie, B.G.M., Crowley, J.J., Barlogie, B., Bladé, J., et al. (2005). International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 23(15), 3412–3420.
4. Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H.M., Goldschmidt, H., Rosinol, L., et al. (2015). Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*, 33(26), 2863–2869.
5. Stewart, A.K., Bergsagel, P.L., Greipp, P.R., Dispenzieri, A., Gertz, M.A., Hayman, S.R., et al. (2007). A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia*, 21(3), 529–534.
6. D'Agostino, M., Cairns, D.A., Lahuerta, J.J., Wester, R., Bertsch, U., Waage, A., et al. (2022). Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *Journal of Clinical Oncology*, 40(29), 3406–3418.
7. mSMART [Internet]. [cited 2024 Apr 17]. mSMART. Available from: <https://www.msmaart.org>
8. Schavougulidze, A., Talbot, A., Perrot, A., Cazaubiel, T., Leleu, X., Manier, S., et al. (2023). Biallelic deletion of 1p32 defines ultra-high-risk myeloma, but monoallelic del(1p32) remains a strong prognostic factor. *Blood*, 141(11), 1308–1315.
9. Costa, L.J., Chhabra, S., Medvedova, E., Dholaria, B.R., Schmidt, T.M., Godby, K.N., et al. (2022). Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 40(25), 2901–2912.
10. Kaiser, M.F., Sonneveld, P., Cairns, D., Raab, M.S., Larocca, A., Brown, S.R., et al. (2022). Co-Occurrence of High-Risk Lesions Is a Consistent Predictor of Ultra-High Risk Multiple Myeloma in Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Patients - Meta-Analysis of 5,808 Trial Patients. *Blood*, 140(Supplement 1), 1556–1558.
11. Kuiper, R., Zweegman, S., van Duin, M., van Vliet, M.H., van Beers, E.H., Dumee, B., et al. (2020). Prognostic and predictive performance of R-ISS with SKY92 in older patients with multiple myeloma: the HOVON-87/NMSG-18 trial. *Blood Advances*, 4(24), 6298–6309.
12. Shah, V., Sherborne, A.L., Johnson, D.C., Ellis, S., Price, A., Chowdhury, F., et al. (2020). Predicting ultrahigh risk multiple myeloma by molecular profiling: an analysis of newly diagnosed transplant eligible myeloma XI trial patients. *Leukemia*, 34(11), 3091–3096.
13. Banerjee, R., Cicero, K.I., Lee, S.S., Cowan, A.J. (2023). Definers and drivers of functional high-risk multiple myeloma: insights from genomic, transcriptomic, and immune profiling. *Frontiers in Oncology*, 13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.1240966/full>
14. Gonsalves, W.I., Leung, N., Rajkumar, S.V., Dispenzieri, A., Lacy, M.Q., Hayman, S.R., et al. (2015). Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*, 5(3), e296.
15. Bladé, J., Beksac, M., Caers, J., Jurczyszyn, A., von Lilienfeld-Toal, M., Moreau, P., et al. (2022). Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. *Blood Cancer Journal*, 12(3), 1–10.
16. Mina, R., Joseph, N.S., Kaufman, J.L., Gupta, V.A., Heffner, L.T., Hofmeister, C.C., et al. (2019). Survival outcomes of patients with primary plasma cell leukemia (pPCL) treated with novel agents. *Cancer*, 125(3), 416–423.
17. Palumbo, A., Bringhen, S., Mateos, M.V., Larocca, A., Facon, T., Kumar, S.K., et al. (2015). Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*, 125(13), 2068–2074.
18. Bygrave, C., Pawlyn, C., Davies, F., Craig, Z., Cairns, D., Hockaday, A., et al. (2021). Early relapse after high-dose melphalan autologous stem cell transplant predicts inferior survival and is associated with high disease burden and genetically high-risk disease in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 193(3), 551–555.
19. Kumar, S.K., Dispenzieri, A., Fraser, R., Mingwei, F., Akpek, G., Cornell, R., et al. (2018). Early relapse after autologous hematopoietic cell transplantation remains a poor prognostic factor in multiple myeloma but outcomes have improved over time. *Leukemia*, 32(4), 986–995.
20. Corre, J., Montes, L., Martin, E., Perrot, A., Caillot, D., Leleu, X., et al. (2020). Early relapse after autologous transplant for myeloma is associated with poor survival regardless of cytogenetic risk. *Haematologica*, 105(9), e480–e483.
21. D'Agostino, M., Zaccaria, G.M., Ziccheddu, B., Rustad, E.H., Genuardi, E., Capra, A., et al. (2020). Novel Relapse Risk in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Characterized by Next-generation Sequencing. *Clinical Cancer Research*, 26(18), 4832–4841.
22. Dhakal, B., D'Souza, A., Callander, N., Chhabra, S., Fraser, R., Davila, O., et al. (2020). Novel Prognostic Scoring System for Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *British Journal of Haematology*, 191(3), 442–452.
23. Zaccaria, G.M., Bertamini, L., Petrucci, M.T., Offidani, M., Corradini, P., Capra, A., et al. (2021). Development and Validation of a Simplified Score to Predict Early Relapse in Newly Diagnosed Multiple Myeloma in a Pooled Dataset of 2,190 Patients. *Clinical Cancer Research*, 27(13), 3695–3703.
24. Beksac, M., Iacobelli, S., Koster, L., Cornelissen, J., Griskevicius, L., Rabin, N.K., et al. (2023). An early post-transplant relapse prediction score in multiple myeloma: a large cohort study from the chronic malignancies working party of EBMT. *Bone Marrow Transplantation*, 58(8), 916–923.
25. Munshi, N.C., Avet-Loiseau, H., Anderson, K.C., Neri, P., Paiva, B., Samur, M., et al. (2020). A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Advances*, 4(23), 5988–5999.
26. Richardson, P.G., Jacobus, S.J., Weller, E.A., Hassoun, H., Lonial, S., Raju, N.S., Medvedova, E., McCarthy, P.L., Libby, E.N., Voorhees, P.M., Orlowski, R.Z., Anderson, L.D. Jr, Zonder, J.A., Milner, C.P., Gasparetto, C., Agha, M.E., Khan, A.M., Hurd, D.D., et al.; DETERMINATION Investigators. (2022). Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 387(2), 132–147. doi: 10.1056/
27. Sonneveld, P., Dimopoulos, M.A., Boccadoro, M., Quach, H., Ho, P.J., Beksac, M., et al.; PERSEUS Trial Investigators. (2024). Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 390(4), 301–313. doi: 10.1056/NEJMoa2312054.
28. Cavo, M., Gay, F., Beksac, M., Pantani, L., Petrucci, M.T., Dimopoulos, M.A., et al. (2020). Autologous hematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation

- therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Haematology*, 7(6), e456–e468. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30099-5.
29. Hari, P., et al. (2020). Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). *Journal of Clinical Oncology*, 38, 8506–8506. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8506
 30. De La Torre, A., Atenafu, E.G., Smith, A.C., Kukreti, V., Prica, A., Bhella, S., et al. (2021). Myeloma Patients with Deletion of 17p: Impact of Tandem Transplant and Clone Size. *Blood*, 138(Supplement 1), 460. doi:10.1182/blood-2021-153011.
 31. Barlogie B, Anaissie E, Van Rhee F, Haessler J, Hollmig K, Pineda-Roman M, Cottler-Fox M, Mohiuddin A, Alsayed Y, Tricot G, Bolejack V, Zangari M, Epstein J, Petty N, Steward D, Jenkins B, Gurley J, Sullivan E, Crowley J, Shaughnessy JD Jr. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *Br J Haematol*. 2007 Jul;138(2):176-185. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06639.x
 32. Rosiñol L, Oriol A, Ríos R, et al. Lenalidomide and dexamethasone maintenance with or without ixazomib, tailored by residual disease status in myeloma. *Blood* 2023; 142 (18): 1518–1528.
 33. Dimopoulos, M.A., Moreau, P., Palumbo, A., Joshua, D., Pour, L., Hájek, R., et al. (2016). Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*, 17(1), 27–38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7.
 34. Costa, L.J., Chhabra, S., Medvedova, E., Dholaria, B.R., Schmidt, T.M., Godby, K.N., et al. (2023). Minimal residual disease response-adapted therapy in newly diagnosed multiple myeloma (MASTER): final report of the multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Haematology*, 10(11), e890–e901. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00236-3.
 35. Touzeau, C., Perrot, A., Hulin, C., Manier, S., Macro, M., Chretien, M.-L., et al. (2023). Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Induction and Consolidation with Tandem Transplant in High-Risk Newly Diagnosed Myeloma Patients: Final Results of the Phase 2 Study IFM 2018-04. *Blood*, 142(Supplement 1), 207. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-174044>
 36. Kaiser, M.F., Hall, A., Walker, K., Sherborne, A., De Tute, R.M., Newnham, N., et al. (2023). Daratumumab, Cyclophosphamide, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone as Induction and Extended Consolidation Improves Outcome in Ultra-High-Risk Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 41(23), 3945–3955. doi: 10.1200/JCO.22.02567.
 37. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, Stewart AK, Hari P, Htut M, Lesokhin A, Deol A, Munshi NC, O'Donnell E, Avigan D, Singh I, Zudaire E, Yeh TM, Allred AJ, Olyslager Y, Banerjee A, Jackson CC, Goldberg JD, Schechter JM, Deraedt W, Zhuang SH, Infante J, Geng D, Wu X, Carrasco-Alfonso MJ, Akram M, Hossain F, Rizvi S, Fan F, Lin Y, Martin T, Jagannath S. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021 Jul 24;398(10297):314-324. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8. Epub 2021 Jun 24. Erratum in: *Lancet*. 2021 Oct 2;398(10307):1216. PMID: 34175021.
 38. Moreau, P., Garfall, A.L., van de Donk, N.W.C.J., Nahi, H., San-Miguel, J.F., Oriol, A., et al. (2022). Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 387(6), 495–505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478.
 39. Lesokhin, A.M., Tomasson, M.H., Arnulf, B. et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* 29, 2259–2267 (2023).
 40. San-Miguel, J., et al. (2023). Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 389(4), 335–347. doi: 10.1056/NEJMoa2303379.