

## КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ИСХОДОВ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ВЫСОКОГО ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА

Ю. А. Заболотнева <sup>✉</sup>, К. Г. Гуревич

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия

По данным европейских авторов, у пациентов с множественной миеломой (ММ) с высоким цитогенетическим риском наблюдаются значительно более короткие значения беспрогрессивной (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) по сравнению со стандартным риском. Более частые госпитализации указывают на потенциально высокие расходы, связанные с ведением пациентов с неблагоприятным цитогенетическим риском. Стоимость и доступность лечения онкологических пациентов являются одним из актуальных этических вопросов. Другой важный аспект этой проблемы это эффективное применение существующих одобренных схем терапии у пациентов с различным прогнозом по выживаемости, что особенно критично в ранних линиях терапии. Доказано, что назначение более эффективных режимов как можно раньше в соответствии с индивидуальными особенностями и пациента и заболевания будет способствовать увеличению в итоге общей выживаемости больных. Как результат позволит сократить экономические ресурсы, которые тратятся на выбор новых схем у пациента с рецидивом заболевания, а также на коррекцию возможных побочных эффектов, госпитализации.

**Ключевые слова:** множественная миелома, цитогенетический риск, клинико-экономическая оценка, этические вопросы, общая выживаемость

**Вклад авторов:** Ю. А. Заболотнева — сбор, анализ и синтез материала, написание статьи; К. Г. Гуревич — идея статьи, написание.

✉ **Для корреспонденции:** Юлия Александровна Заболотнева  
ул. Делегатская, д. 20/1, г. Москва, 127473, Россия; ulia1984mail@gmail.com

**Статья поступила:** 19.07.2022 **Статья принята к печати:** 24.08.2022 **Опубликована онлайн:** 30.09.2022

**DOI:** 10.24075/medet.2022.053

## CLINICAL, ECONOMICAL AND ETHICAL ASPECTS ASSESSING THERAPY OUTCOMES IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMAS OF HIGH CYTOGENETIC RISK

Zabolotneva YA <sup>✉</sup>, Gurevich KG

Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

According to European authors, patients with multiple myeloma (MM) and high cytogenetic risk have shorter values of progression free survival (PFS) and overall survival (OS) as compared with standard hazard. More frequent hospitalizations mean potentially high expenses associated with management of patients with unfavorable cytogenetic risk. Cost and availability of treatment of oncological patients relate to one of pressing ethical issues. Another important aspect of this issue consists in an effective use of available approved modes of therapy in patients with various survival prognosis, which is especially critical for early lines of therapy. It has been proven that early administration of more effective modes based on individual characteristics both of a patient, and a disease will improve the total survival of patients. This will result in reduction of economic resources spent on selecting new modes of treatment in patients with a disease recurrence and correction of possible adverse effects and hospitalization.

**Key words:** multiple myeloma, cytogenetic risk, clinical and economical assessment, ethical issues, overall survival, hospitalizations

**Author contribution:** Zabolotneva YA — collection, analysis and synthesis of data, writing the article; Gurevich KG — idea of and writing the article.

✉ **Correspondence should be addressed:** Yulia A. Zabolotneva  
ul. Delegatskaya, d. 20/1, Moscow, Russia; ulia1984mail@gmail.com

**Received:** 19.07.2022 **Accepted:** 24.08.2022 **Published online:** 30.09.2022

**DOI:** 10.24075/medet.2022.053

На сегодняшний день множественная миелома (ММ) остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей кровеносной системы, и несмотря на значительное количество доступных терапевтических опций, исходы пациентов требуют улучшения [1].

Различные цитогенетические и молекулярно-генетические поломки в опухолевых клетках больных с ММ встречаются достаточно часто и определяются как наиболее важные факторы, влияющие на течение и прогноз ММ (табл. 1) [2]. В зависимости от влияния на сроки выживаемости выявляют цитогенетические нарушения высокого риска (приводят к сокращению общей выживаемости) [1].

Определение миеломы высокого риска со временем эволюционировало и включает в себя и цитогенетические, и клинические биомаркеры (табл. 2) [3].

Поскольку прогноз при заболевании высокого риска довольно плохой, до сих пор стоит цель разработки новых

методов лечения, направленных на группу пациентов высокого риска. Поэтому важно установить четкие рекомендации по лечению множественной миеломы высокого риска для улучшения общих результатов терапии. Самый простой подход к стратификации риска — Международная шкала стадирования (ISS), использующая два доступных лабораторных параметра (сывороточный  $\beta_2$  микроглобулин и сывороточный альбумин) (табл. 2) [3].

Для получения более точного прогноза необходимо оценить опухолевую нагрузку (стадию) и биологию заболевания (наличие молекулярно-генетических аномалий высокого риска или повышенного уровня лактатдегидрогеназы). Данные факторы оцениваются в пересмотренной системе стадирования (R-ISS) для создания единого прогностического индекса. Для обеспечения единообразия в R-ISS используются только широкодоступные цитогенетические маркеры: трисомии,

Таблица 1. Частота встречаемости различных цитогенетических аномалий (адаптировано Abdallah et al. 2020) [2]

Цитогенетические аномалии	N (число пациентов протестировано)	N (%) с цитогенетическими аномалиями
IgH транслокации с трисомией	1959	312 (16)
t (11;14)	1962	58 (3)
t (4;14)	1961	60 (3)
t (14;16)	1961	23 (1)
t (6;14)	1962	9 (<1)
t (14;20)	1962	6 (<1)
Неизвестная делеция IgH	1959	156 (8)
IgH транслокации без трисомии	1959	581 (30)
t (11;14)	1962	315 (16)
t (4;14)	1961	117 (6)
t (14;16)	1961	55 (3)
t (6;14)	1962	9 (<1)
t (14;20)	1962	14 (<1)
Неизвестная делеция IgH	1959	71 (4)
Трисомия без IgH транслокации	1959	791 (40)

Таблица 2. Стадирование MM по ISS и R-ISS (адаптировано Palumbo A et al. J Clin Oncol. 2015; 33 (26): 2863–2869) [3]

R-ISS	стадия I	стадия II	стадия III
ISS	Сывороточный β2-микроглобулин <3.5 мг/л; альбумин ≥3.5 г/дл)	Не R-ISS стадия I или III	Сывороточный β2-микроглобулин ≥5.5мг/л)
Цитогенетические нарушения (ЦН)	Стандартный риск*		Высокий риск ЦН** или Высокий ЛДГ (<выше интервала нормальных значений)
ЛДГ	Нормальный (<выше интервала нормальных значений)		
5-летняя ОВ (%)			
	82%†	62%†	40%†

\* Отсутствие мутации del(17p) и/или транслокации t(4;14)(p16;q32) и/или транслокации t(14;16)(q32;q23).

\*\* Наличие del(17p) и/или транслокации t(4;14)(p16;q32) и/или транслокации t(14;16)(q32;q23).

† Общая популяция 4445 пациентов, средний возраст 62 года, 60% получили ауто-ТГСК (большинство пациентов были ≤65 лет), 44% получили ингибиторы протеасом, 66% получили иммуномодуляторы, 5% не получили каких-либо новых агентов. У 871 пациентов (28%) R-ISS стадия I, у 295 пациентов (10%) R-ISS стадия III, и 1894 пациентов (62%) R-ISS стадия II.

Таблица 3. Классификация mSMART для MM [4]

Группа риска	Критерии стратификации	Подходы к лечению
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Генетические аномалии высокого риска t(4;14) t(14;16) t(14;20) Del 17p p53 мутация + 1q R ISS стадия 3</li> <li>– Высокое число плазматических клеток в S-фазе (синтеза)</li> <li>– Профиль экспрессии генов (GEP): высокий риск</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Необходимо лечение с агрессивной и продолжительной терапией</li> <li>– Трипл-комбинация</li> </ul>
Стандартный	Все остальное, включая: <ul style="list-style-type: none"> <li>– трисомии</li> <li>– t(11;14)d</li> <li>– t(6;14)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Могут быть полезны интервалы без лечения, чтобы свести к минимуму токсические эффекты терапии.</li> <li>– Предпочтение отдается тройной комбинированной терапии.</li> </ul>

Адаптировано: mSMART Mayo Stratification for Myeloma and Risk-adapted Therapy Newly Diagnosed Myeloma. V14. Accessed January 24, 2019. <https://www.msmart.org/mm-treatment-guidelines>.

t (11;14), t (6;14), t (4;14), t (14;16), t (14;20), del 17p, + 1q [4]. Также дополнительную информацию для получения прогноза и выбора терапевтической стратегии дает разработанная в клинике Мэйо модель стратификации риска, названная стратификацией Майо (mSMART), которая делит пациентов на две категории: высокий и стандартный риск (табл. 3) [5].

Прогностическое значение цитогенетических аномалий (высокого риска) при MM очевидно (табл. 4) [5, 6], однако в настоящее время доступны ограниченные данные реальной практики (в основном европейские), описывающие клинико-экономические модели лечения и исходы пациентов с MM высокого цитогенетического риска. Опубликованы результаты международных

Таблица 4. Сравнение исследований, использующих прогностические модели на основе ISS и FISH [5, 6]

	IMWG	MRC	Немецкое исследование
Лечение	Включает как молодых пациентов (кандидаты на трансплантацию), так и пожилых пациентов (только химиотерапия)	Young (intensive) and older patients (non-intensive) with thalidomide-based combination at induction and thalidomide maintenance on MRC IX trials	Chemo-based induction followed by HD Mel ASCT and maintenance
N	2637	629	315
Низкий риск			
Параметр	ISS I/II, нет нежелательных FISH аномалий <sup>†</sup>	ISS I/II, нет нежелательных FISH аномалий <sup>‡</sup> ; ISS I, 1 нежелательная FISH аномалия	ISS I, нет нежелательных FISH аномалий <sup>†</sup>
% пациентов	51%	38%	42%
ОВ	76% в течение 4 лет	медиана 67.8 месяцев	72% в течение 5 лет
Промежуточный риск			
Параметр	ISS III, нет нежелательных FISH аномалий; ISS I, t(4;14)/del(17p13)	ISS I, >1 нежелательная FISH аномалия; ISS II/III, 1 нежелательная FISH аномалия; ISS III, нет нежелательных FISH аномалий	ISS II/III, нет нежелательных FISH аномалий; ISS I, t(4;14)/del(17p13)
% пациентов	29%	48%	44%
ОВ	45% в течение 4 лет	медиана 41.3 месяцев	62% в течение 5 лет
Высокий риск			
Параметр	ISS II/III, t(4;14)/del(17p13)	ISS II/III, >1 нежелательных FISH повреждений	ISS II/III, t(4;14)/del(17p13)
% пациентов	20%	14%	14%
ОВ	33% в течение 4 лет	Медиана 19.4 месяцев	41% в течение 5 лет

\* ISS стадия I, β2микроглобулин <3.5 мг/л и альбумин ≥3.5 г/дл; ISS стадия III, β2 микроглобулин ×5.5 мг/л; ISS стадия II, не ISS или ISS III.

<sup>†</sup> Неблагоприятные FISH перестройки t(4;14) и/или del(17p13).

<sup>‡</sup> Неблагоприятные FISH неблагоприятные IgH транслокации [t(4;14) или t(14;16) или t(14;20)], del(17p13), и/или 1q2

Таблица 5. Исходы пациентов в зависимости от цитогенетического риска при впервые выявленной MM (адаптировано Caro J. et al. 2021) [7]

Исследование	Режим	Дизайн	Изученный риск	Число пациентов с высоким риском	Первичный критерий эффективности	Результаты
SWOG-1211 [21]	Elotuzumab-VRd vs VRd	Фаза II, только высокий риск, не кандидаты на ауто-ТГСК	Экспрессия генов высокого риска, t(14;16), t(14;20), del (17p), amp (1q21), высокий уровень ЛДГ, ПКЛ	100 (100)	ВБП	31.5 vs 33.6 мес. p=0.45
SWOG S077 [22,23]	VRd vs Rd	Фаза III, не кандидаты на ауто-ТГСК	t(4;14), t(14;16), del (17p)	44 (8)	ВБП	38 vs 16 мес. P=0.19
ALCYONE [24]	Dara-VMP vs VMP	Фаза III, не кандидаты на ауто-ТГСК	t(4;14), t(14;16), del (17p)	98 (14)	ВБП	18 vs 18.1 (не значимо)
MAIA [25]	Dara-Rd vs Rd	Фаза III, не кандидаты на ауто-ТГСК	t(4;14), t(14;16), del (17p)	92 (12)	ВБП	Не оценивалось, не значимо
CASSIOPEIA [26]	Dara-VTd vs VTd	Фаза III, кандидаты на ауто-ТГСК	t(4;14), del (17p)	168 (15)	сПО через 100 дней после ауто-ТГСК	24% vs 28%, не значимо
GRIFFIN [27]	Dara-VRd vs VRd	Фаза III, кандидаты на ауто-ТГСК	t(4;14), t(14;16), del (17p)	30 (14)	сПО после консолидации	18,8% vs 30,8%, не значимо
STAMINA [28,29]	Ауто-ТГСК +Rd поддерж.+ VRd консолидация+Rd поддер. vs тандемная ауто-ТГСК +Rd поддерж.	Фаза III, кандидаты на ауто-ТГСК	B2>5,5 мг/л, t(4;14), t(14;16), del (17p), t (14,20), del (13) или анеуплоидия	223(29)	ВБП через 38 месяцев	57,6% vs 61,6% vs 62,9%, p значение не доступно
EMN 02/H095 [30,31]	VCD, VMP vs ауто-ТГСК (одиночная или двойная)	Фаза III, кандидаты на ауто-ТГСК	t(4;14), t(14;16), del (17p)	225 (19)	ВБП	20,3 vs 37,3 мес, HR 0,63 (95CI, 046–0,88)

Сокращения: VRd, бортезомиб, леналидомид, дексаметазон; ПКЛ, плазмочелочная лейкемия; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ВБП, выживаемость без прогрессии; Rd леналидомид, дексаметазон; Dara, даратумумаб; VMP, бортезомиб, мелфалан, преднизолон; VTd, бортезомиб, талидомид, дексаметазон; сПО, строгий полный ответ; ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация стволовых клеток; B2 — бета2 микроглобулин; VCD — бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон; HR — отношение рисков

рандомизированных клинических исследований, описывающих эффективность новых препаратов, а также комбинаций на их основе у пациентов с различным цитогенетическим риском (табл. 5) [7]. Показано, что ряд режимов способен преодолевать высокий цитогенетический риск и увеличивать общую выживаемость пациентов с ММ.

Опубликованы результаты ретроспективного анализа 200 пациентов с РР ММ во Франции [8]. После первого рецидива оценивались исходы пациентов во второй линии лечения. 192 пациента (96%) получали терапию второй линии после рецидива: наиболее назначаемыми были схемы на основе леналидомида (>50%). Частота госпитализаций среди пациентов с высоким риском была приблизительно вдвое больше, чем у пациентов со стандартным риском. По оценке Каплана–Мейера, медиана (95% ДИ) беспродвинутой выживаемости (ВБП) второй линии составила 21,4 (17,5, 25,0) месяцев (по сравнению со стандартным риском: 10,6 [6,4, 17,0] против 28,7 [22,1, 37,3] месяцев). Медиана общей выживаемости (ОВ) второй линии составила 59,4 (38,8, NE) месяцев (высокий риск по сравнению со стандартным: 36,5 [17,4, 50,6] против 73,6 [66,5, NE] месяцев).

Среди пациентов, начинающих курс лечения на основе бортезомиба во второй линии, режим на основе леналидомида был наиболее распространенным режимом лечения третьей линии. Относительно небольшое число пациентов затем получали бортезомиб в третьей линии после отмены леналидомида во второй. Большинство пациентов прекратило лечение ( $n = 176$ , 92%) к тому моменту, когда завершалось исследование. Основные причины — прогрессирование заболевания (37%), отсутствие максимального ответа без ожидаемой дополнительной выгоды (33%), потеря ответа (13%). Продолжительность лечения второй линией обычно составляла менее года, что указывает на неудовлетворительные результаты терапии в этой линии и необходимость подбора схем терапии для каждого конкретного пациента с учетом цитогенетического риска, уже начиная с первой линии.

Таким образом, у пациентов с высоким по сравнению со стандартным цитогенетическим риском наблюдались значительно более короткие значения ВБП и ОВ. Более частые госпитализации указывали на потенциально высокие расходы, связанные с ведением пациентов с высоким цитогенетическим риском. Эти данные свидетельствуют о необходимости системного сбора и анализа результатов российской реальной клинической практики лечения пациентов с ММ для дальнейшей клинико-экономической оценки исходов терапии больных с высоким цитогенетическим риском РР ММ для возможной корректировки режимов лечения первой линии.

Множественная миелома — неизлечимое заболевание. С внедрением новых препаратов в практику значительно увеличилась выживаемость пациентов при множественной миеломе. Это связано с внедрением в клиническую практику новых агентов (ингибиторы протеасом — карфилзомиб и иксазомиб; моноклональные антитела — даратумумаб и элутузумаб) [9–13]. В дополнение к появлению новых лекарственных схем с двумя лекарствами, используемые в течение ограниченного периода времени, все чаще заменяются схемами с тремя или четырьмя препаратами, используемыми непрерывно до прогрессирования, что еще больше улучшает выживаемость больных [14]. Ожидаемая выживаемость за пять лет почти удвоилась с 38% в 1989–2000 гг. до 64% в 2008–2016 гг.

Ряд новых препаратов и их комбинаций показывают высокие результаты эффективности у особенно сложной

группы пациентов — с высоким цитогенетическим риском. Однако отсутствие рекомендаций по назначению различных режимов терапии в зависимости от цитогенетического риска является серьезной проблемой как для врачей, так и для пациентов с миеломой.

Вместе с внедрением новых препаратов и увеличением общей выживаемости, увеличились и расходы на лечение онкологических пациентов [15, 16].

Рост расходов лишь частично вызван ростом заболеваемости [17]. По сравнению с лекарственными препаратами для других показаний, препараты для лечения онкозаболеваний имеют высокие цены в абсолютном и относительном выражении [18]. Эти растущие расходы вызывают беспокойство, поскольку они ставят под угрозу доступность эффективной терапии для пациентов.

Например, затраты на здравоохранение в расчете на одного пациента в месяц среди впервые выявленных пациентов с ММ в США увеличились с 3263 долларов США в 2000 г. до 14 656 долларов США в 2014 г. [19].

Клинико-экономические аспекты лечения пациентов с ММ затрагивают ряд этических вопросов. Одним из них является стоимость терапии. В основе любой системы здравоохранения лежит задача обеспечения лечения населения с ограниченными ресурсами. Рост стоимости лекарственной терапии онкологических заболеваний во всем мире в сочетании с недостаточной эффективностью результатов терапии ставит вопросы о том, насколько эффективно распределяются ресурсы. Это же справедливо и для лечения пациентов с множественной миеломой: насколько эффективно применяются существующие схемы терапии у пациентов с различным прогнозом по выживаемости, что особенно актуально для ранних линий терапии, так как назначение более эффективных режимов в соответствии с индивидуальными особенностями как пациента, так и его заболевания как можно раньше будет способствовать увеличению и общей выживаемости больных. В будущем это позволит сократить экономические ресурсы, затрачиваемые на подбор новых схем для пациента с рецидивом заболевания, а также на коррекцию возможных побочных эффектов и госпитализации.

Так, например, на вопрос об эффективности затрат средний предполагаемый порог экономической эффективности среди онкологов составлял 280 000 долларов на год жизни с поправкой на качество (QALY), что намного выше стандартных 50 000 долларов на QALY, используемых экспертами по политике здравоохранения [20]. В этом же исследовании по крайней мере один онколог ответил, что добавление одного дня жизни оправдало бы затраты в размере 70 000 долларов в год, что эквивалентно 25 млн. долларов за QALY.

Оценка прогностических факторов (в том числе цитогенетического риска) в самом начале заболевания у пациента с ММ должно иметь решающее значение при выборе терапии и будет способствовать в итоге повышению общей выживаемости больного. Также это позволит снизить частоту госпитализаций и затрат на коррекцию побочных явлений. Внедрение новых агентов в клиническую практику и увеличение в связи с этим стоимости ведения пациентов с онкологическими заболеваниями (в том числе с множественной миеломой) поднимают этические вопросы доступности терапии и необходимости обеспечения нуждающихся больных наиболее эффективными режимами в соответствии с их индивидуальными особенностями и особенностями заболевания.

## Литература

- Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016; 127: 2955–2962.
- Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P, Kapoor P, Gertz MA, Dispenzieri A, Baughn LB, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, Go RS, Hwa YL, Fonder A, Hobbs M, Lin Y, Leung N, Kourelis T, Warsame R, Siddiqui M, Lust J, Kyle RA, Bergsagel L, Ketterling R, Kumar SK. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J*. 2020 Aug 11; 10 (8): 82. DOI: 10.1038/s41408-020-00348-5. PMID: 32782240; PMCID: PMC7419564.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 3412–3420.
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Bringhen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orłowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BG, Anderson KC, Sonneveld P, San Miguel J, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10; 33 (26): 2863–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26240224; PMCID: PMC4846284.
- Mayo Clinic. (2021). Mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy: relapsed myeloma. Available from mSMART: A clear and simple guide for treating patients with multiple myeloma — Mayo Clinic (Accessed 9 December 2021).
- Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, Munshi N, Palumbo A, Miguel JS, Sonneveld P, Cavo M, Usmani S, Durie BG, Avet-Loiseau H; International Myeloma Working Group. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014 Feb; 28 (2): 269–77. DOI: 10.1038/leu.2013.247. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23974982.
- Caro J, Al Hadidi S, Usmani S, Yee A, Raju N, Davies F. How to Treat High-Risk Myeloma at Diagnosis and Relapse DOI: 10.1200/EDBK\_320105. American Society of Clinical Oncology Educational Book. May 19, 2021; 41: 291–309.
- Lin HM, Davis KL, Kaye JA, Luptakova K, Nagar SP, Mohty M. Real-World Treatment Patterns, Outcomes, and Healthcare Resource Utilization in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Evidence from a Medical Record Review in France. *Adv Hematol*. 2019 Jan 29; 2019: 4625787. DOI: 10.1155/2019/4625787. PMID: 30838045; PMCID: PMC6374830.
- Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, Goldschmidt H, Yang Z, Kimball AS, Dimopoulos M. Carfilzomib-Dexamethasone versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019; 19: 522–530.e1.
- Dimopoulos M, Quach H, Mateos M.V, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Yang H, Klippel Z, Zahlten-Kumeli A, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): Results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2020, 396, 186–197.
- Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, Sandhu I, Ganly P, Baker BW, et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021; 39: 2430–2442.
- Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Ho PJ, Kim K, Takezako N, Moreau P, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020; 34: 1875–1884.
- Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, Brun A, Signorovitch JE, Makenbaeva D, Mekan S, Sy O, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer*. 2018; 124: 4032–4043.
- Roy A, Kish J.K, Bloudek L, Siegel D.S, Jagannath S, Globe D, Kuriakose E.T, Migliaccio-Walle K. Estimating the Costs of Therapy in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Model Framework. *Am. Health Drug Benefits*. 2015, 8, 204–215.
- International Monetary Fund (IMF). SDRs per Currency Unit for July 2021. Available online: [https://www.imf.org/external/np/fin/data/rms\\_mth.aspx? SelectDate=2021-07-31&reportType=SDRCV](https://www.imf.org/external/np/fin/data/rms_mth.aspx? SelectDate=2021-07-31&reportType=SDRCV) (accessed on 13 August 2021).
- Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N, Jönsson B. The cost of cancer in Europe 2018. *Eur J Cancer*. 2020; 129: 41–49.
- World Health Organization. Pricing of Cancer Medicines and Its Impacts; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018. Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277190/9789241515115-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed on 10 April 2020).
- Cook R. Economic and clinical impact of multiple myeloma to managed care. *J Manag Care Plus Spec Pharm*. 2008; 14: 19–25.
- Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, Richardson P. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014. *Leukemia*. 2017; 31: 1915–1921.
- Nadler E, Eckert B, Neumann P. Do oncologists believe new cancer drugs offer good value? *The Oncologist*. 2006; 11: 90–5.
- Usmani SZ, Hoering A, Ailawadhi S, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021; 8: e45–e54.
- Durie BGM, Hoering A, Sexton R, et al. 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 J*. 2020; 10: 53.
- Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389: 519–527.
- Mateos M–V, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 518–528.
- Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2104–2115.
- 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*. 2019; 394: 29–38.
- Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020; 136: 936–945.
- Hari P, Pasquini MC, Stadtmayer EA, et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STAMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol*. 2020; 38(suppl; abstr 8506).
- Stadtmayer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 589–597.
- Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomiblenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020; 7: e456–e468.
- Sonneveld P, Beksac M, Van Der Holt B, et al. Consolidation treatment with VRD followed by maintenance therapy versus maintenance alone in newly diagnosed, transplant-eligible patients with multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 trial of the European Myeloma Network (EMN02/HO95). *Blood*. 2020; 136(suppl): 46–48.

## References

1. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016; 127: 2955–2962.
2. Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P, Kapoor P, Gertz MA, Dispenzieri A, Baughn LB, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, Go RS, Hwa YL, Fonder A, Hobbs M, Lin Y, Leung N, Kourelis T, Warsame R, Siddiqui M, Lust J, Kyle RA, Bergsagel L, Ketterling R, Kumar SK. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J*. 2020 Aug 11; 10 (8): 82. DOI: 10.1038/s41408-020-00348-5. PMID: 32782240; PMCID: PMC7419564.
3. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 3412–3420.
4. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Bringhen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orlowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BG, Anderson KC, Sonneveld P, San Miguel J, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10; 33 (26): 2863–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26240224; PMCID: PMC4846284.
5. Mayo Clinic. (2021). Mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy: relapsed myeloma. Available from mSMART: A clear and simple guide for treating patients with multiple myeloma — Mayo Clinic (Accessed 9 December 2021).
6. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, Munshi N, Palumbo A, Miguel JS, Sonneveld P, Cavo M, Usmani S, Durie BG, Avet-Loiseau H; International Myeloma Working Group. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014 Feb; 28 (2): 269–77. DOI: 10.1038/leu.2013.247. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23974982.
7. Caro J., Al Hadidi S, Usmani S, Yee A, Raje N, Davies F. How to Treat High-Risk Myeloma at Diagnosis and Relapse DOI: 10.1200/EDBK\_320105 American Society of Clinical Oncology Educational Book. May 19, 2021; 41: 291–309.
8. Lin HM, Davis KL, Kaye JA, Luptakova K, Nagar SP, Mohty M. Real-World Treatment Patterns, Outcomes, and Healthcare Resource Utilization in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Evidence from a Medical Record Review in France. *Adv Hematol*. 2019 Jan 29; 2019: 4625787. DOI: 10.1155/2019/4625787. PMID: 30838045; PMCID: PMC6374830.
9. Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, Goldschmidt H, Yang Z, Kimball AS, Dimopoulos M. Carfilzomib-Dexamethasone versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019; 19: 522–530.e1.
10. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Yang H, Klippel Z, Zahiten-Kumeli A, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): Results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2020; 396: 186–197.
11. Richardson P.G.; Kumar, S.K.; Masszi, T.; Grzasko, N.; Bahlis, N.J.; Hansson, M.; Pour, L.; Sandhu, I.; Ganly, P.; Baker, B.W.; et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off. J Am Soc Clin Oncol*. 2021; 39: 2430–2442.
12. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Ho PJ, Kim K, Takezako N, Moreau P, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* 2020; 34: 1875–1884.
13. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, Brun A, Signorovitch JE, Makenbaeva D, Mekan S, Sy O, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer*. 2018; 124: 4032–4043.
14. Roy A, Kish JK, Bloudek L, Siegel DS, Jagannath S, Globe D, Kuriakose ET, Migliaccio-Walle K. Estimating the Costs of Therapy in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Model Framework. *Am Health Drug Benefits*. 2015; 8: 204–215.
15. International Monetary Fund (IMF). SDRs per Currency Unit for July 2021. Available online: [https://www.imf.org/external/np/fin/data/rms\\_mth.aspx?SelectDate=2021-07-31&reportType=SDRCV](https://www.imf.org/external/np/fin/data/rms_mth.aspx?SelectDate=2021-07-31&reportType=SDRCV) (accessed on 13 August 2021).
16. Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N, Jönsson B. The cost of cancer in Europe 2018. *Eur J Cancer*. 2020; 129: 41–49.
17. World Health Organization. Pricing of Cancer Medicines and Its Impacts; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018. Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277190/9789241515115-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed on 10 April 2020).
18. Cook R. Economic and clinical impact of multiple myeloma to managed care. *J. Manag. Care Plus Spec Pharm*. 2008; 14: 19–25.
19. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, Richardson P. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014. *Leukemia*. 2017; 31: 1915–1921.
20. Nadler E, Eckert B, Neumann P. Do oncologists believe new cancer drugs offer good value? *The Oncologist*. 2006; 11: 90–5.
21. Usmani SZ, Hoering A, Ailawadhi S, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021; 8: e45–e54.
22. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, et al. 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 J*. 2020; 10: 53.
23. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389: 519–527.
24. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 518–528.
25. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2104–2115.
26. 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*. 2019; 394: 29–38.
27. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020; 136: 936–945.
28. Hari P, Pasquini MC, Stadtmauer EA, et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STAMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol*. 2020; 38(suppl; abstr 8506).
29. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 589–597.
30. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomiblenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020; 7: e456–e468.
31. Sonneveld P, Beksac M, Van Der Holt B, et al. Consolidation treatment with VRD followed by maintenance therapy versus maintenance alone in newly diagnosed, transplant-eligible patients with multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 trial of the European Myeloma Network (EMN02/HO95). *Blood*. 2020; 136(suppl): 46–48.