HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER
LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION

Annexes : Séquençage haut débit ciblé d'un panel d'altérations moléculaires dans la prise en charge du myélome multiple

Validé par le Collège le 16 octobre 2025

Tables des annexes

Annexe 1. Equations de recherche bibliographique 3
Annexe 2. Sélection des documents 9
Annexe 3. Analyse des revues systématiques (RS) et meta-analyses avec la grille d'évaluation AMSTAR-2 13
Annexe 4. Altérations moléculaires à haut risque identifiés dans la littérature 19
Annexe 5. Les scores pronostiques du MM mentionnés dans les études retenues 20
Annexe 6. Utilité thérapeutique des altérations moléculaires dans la prise en charge du MM 22
Annexe 7. Techniques de détection d'anomalie moléculaires dans le Myélome multiple 26
Annexe 8. Analyses des études sur les performances diagnostiques à l'aide de grille QUADAS-2 27
Annexe 9. Réponses des experts sollicités 32
Annexe 10. Compte-rendu : la synthèse des réponses apportées au questionnaire par les experts consultés 47
Annexe 11. Opinions émises par les parties prenantes consultées 55
Annexe 12. Opinions émises par l'institut publique de santé 68

Annexe 1. Equations de recherche bibliographique

Bases de données bibliographiques

- *Medline*
- *Embase*
- *Inahta Database*
- *The Cochrane Library*
- *LiSSa*

Stratégie d'interrogation des bases et résultats

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et/ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française. Le Tableau 1 présentent de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans les bases de données Medline, Embase.

Le nombre total de références obtenues par la recherche dans les bases de données bibliographiques est 506. Les recherches complémentaires ont permis d'identifier 66 publications, soit 572 documents au total.

Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire dans les bases de données *Medline* et *Embase*.

Type d'étude / Sujet Termes utilisés		Période de recherche
SEQUENCAGE HAUT DEBIT		Janv. 2015 - 28 jul. 2025
Etape 1	MESH.EXACT.EXPLODE("Multiple Myeloma") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("multiple myeloma") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("myeloma") OR TI,AB,IF(myeloma)	
AND		
Etape 2	MESH.EXACT.EXPLODE("High-Throughput Nucleotide Sequencing") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("high throughput sequencing") OR TI,AB,IF(next-gen sequence* OR next-gen sequencing* OR next-generation sequence* OR next-generation sequencing* OR ngs) OR MESH.EXACT("Multiple Myeloma --genetics") OR MESH.EXACT.EXPLODE("genomics") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("oncogenomics") OR TI,IF(*genomic*) OR TI,AB,IF((high-throughput OR high-through-put) AND (nucleotide sequence* OR nucleotide sequencing* OR sequence analys* OR sequencing*)) OR MESH.EXACT.EXPLODE("mutation") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("mutation")	
AND		
Etape 3	TI,IF(recommendation[*1]) OR TI,IF(recommandation[*1]) OR TI,IF(guideline[*1]) OR TI,IF(best PRE/0 practice[*1]) OR TI,IF(statement[*1]) OR TI,IF(consensus) OR TI,IF(position PRE/0 paper) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR MJEMB.EXACT(consensus development) OR MJEMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(practice guideline) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH)	
OR		
Etape 4	TI,IF(metaanalys[*2]) OR TI,IF(meta PRE/0 analys[*2]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 review[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 overview[*3]) OR	

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche
	TI,IF(systematic[*4] PRE/1 search[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 research[*3]) OR TI,IF(pooled PRE/0 analysis) OR MESH.EXACT("Network Meta-Analysis") OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev OR "Cochrane database" OR "Cochrane review" OR "Cochrane Library") OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR EMB.EXACT("network meta-analysis") OR EMB.EXACT("umbrella review") OR TI,IF(umbrella PRE/1 review)	
OR		
Etape 5	TI,IF(review) OR DTYPE(review) OR EMB.EXACT(review) OR EMB.EXACT("rapid review") OR EMB.EXACT("scoping review")	
MALADIE RESIDUELLE MINIMALE		Janv. 2015 - 28 jul. 2025
Etape 1		
AND		
Etape 6	MESH.EXACT("Neoplasm, Residual") OR MJEMB.EXACT("minimal residual disease") OR TI,AB,IF(Minimal PRE residual PRE disease[*1]) OR TI,AB,IF(measurable PRE residual PRE disease[*1])	
AND		
Etape 3 OR Etape 4 OR Etape 5		
PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES		Janv. 2015 - 28 jul. 2025
Etape 1		
AND		
Etape 7	MESH.EXACT.EXPLODE("High-Throughput Nucleotide Sequencing") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("high throughput sequencing") OR TI,AB,IF(next-gen sequence* OR next-gen sequencing* OR next-generation sequence* OR next-generation sequencing* OR ngs) OR TI,AB,IF((high-throughput OR high-through-put) AND (nucleotide sequence* OR nucleotide sequencing* OR sequence analys* OR sequencing*))	
AND		
Etape 8	TI,IF(ability OR accuracy OR accurate OR reliability OR reliable OR reproducibility OR reproducible OR sensibility OR sensible OR sensitive OR sensitivity OR specific OR specificity OR useful OR usefulness) OR TI,AB,IF(diagnosis NEAR/2 performance OR diagnosis NEAR/2 accuracy OR test NEAR/2 accuracy OR test NEAR/2 performance OR false PRE/0 negative OR false PRE/0 positive OR predictive PRE/0 value) OR DTYPE(Evaluation Study) OR MESH.EXACT("False Negative Reactions") OR MESH.EXACT("False Positive Reactions") OR MESH.EXACT("Observer Variation") OR MESH.EXACT("Predictive Value of Tests") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Reproducibility of Results") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Sensitivity and Specificity") OR MESH.EXACT("Diagnostic Errors") OR MJEMB.EXACT("false negative result") OR MJEMB.EXACT("false positive result") OR MJEMB.EXACT("observer variation") OR MJEMB.EXACT("predictive value") OR MJEMB.EXACT("reproducibility") OR MJEMB.EXACT("sensitivity and specificity") OR MJEMB.EXACT("diagnostic error") OR MJEMB.EXACT("diagnostic accuracy") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Reference Standards") OR MJEMB.EXACT("standard")	

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche
AND		
Etape 3 OR Etape 4 OR Etape 5		
OR		
Etape 9	TI,IF(random*) OR TI,IF(single PRE/0 blind) OR TI,IF(double PRE/0 blind) OR TI,IF(cross PRE/0 over PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR DTYPE(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR DTYPE(Equivalence Trial) OR DTYPE(Pragmatic Clinical Trial)	
OR		
Etape 10	TI,IF(clinical PRE/0 trial*) OR TI,IF(comparative PRE/0 stud*) OR TI,IF(multicenter PRE/0 stud*) OR TI,IF(multicentre PRE/0 stud*) OR TI,IF(versus) OR TI,IF(comparative PRE/0 effectiv[*1]ness) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(comparative study) OR EMB.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(comparative study) OR MESH.EXACT("Comparative Effectiveness Research") OR EMB.EXACT("comparative effectiveness")	
OR		
Etape 11	TI,IF(cohort*) OR TI,IF(longitudinal PRE/0 stud*) OR TI,IF(follow PRE/0 up PRE/0 stud*) OR TI,IF(followup PRE/0 stud*) OR TI,IF(observational PRE/0 stud*) OR TI,IF(prospective PRE/0 stud*) OR TI,IF(retrospective PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(prospective studies) OR MESH.EXACT(Cross-Sectional Studies) OR MESH.EXACT(retrospective studies) OR DTYPE(Observational Study) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(retrospective study) OR EMB.EXACT("observational study")	
OR		
Etape 12	TI,IF,AB(case PRE/0 control PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(case-control studies) OR EMB.EXACT("case control study") OR TI,IF(case PRE/0 stud[*3]) OR TI,IF(case PRE/0 report[*1]) OR DTYPE(case reports) OR EMB.EXACT(case report)	
OR		
Etape 13	NOT (Etape 3 OR Etape 4 OR Etape 5 OR Etape 9 OR Etape 10 OR Etape 11 OR Etape 12	
ANOMALIES CHROMOSOMIQUES ET FISH		Janv. 2015 - 28 jul. 2025
Etape 1 AND Etape 7		
AND		
Etape 14	MESH.EXACT.EXPLODE("Chromosome Disorders") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Chromosome Aberrations") OR	

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche
	MJEMB.EXACT.EXPLODE("chromosome aberration") OR TI,AB,IF(cytogenetic PRE/1 abnormalit*) OR TI,AB,IF(genomic PRE/1 altera-tion*) OR TI,AB,IF(genomic PRE/1 aberration*) OR TI,AB,IF(molecular PRE/1 abnormalit*) OR TI,AB,IF(genetic PRE/1 abnormalit*) OR TI,AB,IF(chromosomal PRE/1 abnormalit*) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Translocation, Genetic") OR MJEMB.EXACT("gene translocation") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Sequence Deletion") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("deletion mutation") OR TI,AB,IF(translocation* OR deletion*)	
AND		
Etape 15	MESH.EXACT.EXPLODE("In Situ Hybridization, Fluorescence") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("fluorescence in situ hybridization") OR TI,AB,IF(FISH) OR TI,AB,IF(fluorescen* PRE/2 hybridization)	
AND		
Etape 3 OR Etape 4 OR Etape 5 OR Etape 9 OR Etape 10 OR Etape 11 OR Etape 12 OR Etape 13		

Tableau 2. Stratégie de recherche documentaire dans la base de données LiSSa.

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche
DONNEES FRANCOPHONES COMPLEMENTAIRES		Janv. 2015 - 28 jul.2025
Etape 7	((myelome.tl) OU (myélome multiple.tl) OU (myélome multiple.mc)) ET ((sé-quençage nucléotidique à haut débit.tl) OU (séquençage nucléotidique à haut débit.mc) OU (nouvelle generation.tl) OU (genom*.tl) OU (techniques géné-tiques.mc) OU (Maladie résiduelle.tl) OU (Maladie résiduelle.mc))	

Sites internet consultés

Dans le cadre de cette évaluation, les sites suivants vont être consultés :

- Académie nationale de médecine - http://www.academie-medecine.fr
- Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) - http://www.eaclf.org
- Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) - https://anpgm.fr/
- Catalogue et index des sites médicaux francophones (CISMeF) - http://www.cismef.org/
- Groupe des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes (GBMHM) - https://www.gbmhm.fr/
- Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO) - https://gfco.fr/
- Groupe francophone d'hématologie cellulaire (GFHC) - http://www.gfhc.fr
- Haute Autorité de Santé (HAS) - http ://www.has-sante.fr

- Institut national du cancer (INCA) - https://www.e-cancer.fr/
- Société française de médecine prédictive et personnalisée (SFMPP) - https://www.sfmpp.org/
- Société française d'hématologie (SFH) - sfh.hematologie.net
- Société française du cancer (SFC) - https://sfc.asso.fr/
- *Adelaide Health Technology Assessment* (AHTA) - http://www.adelaide.edu.au/ahta/
- *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) - http://www.ahrq.gov/
- *Alberta Health Services* - https://www.albertahealthservices.ca/
- *American Cancer Society* (ACS) - http://www.cancer.org/
- *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) - www.acmg.net
- *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) - http://www.cancerstaging.org/staging/index.html
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) - http://www.asco.org
- *American Society of Hematology* (ASH) - http://www.hematology.org/
- *Association for Clinical Genetic Science* (ACGS) - www.acgs.uk.com
- *Association for Molecular Pathology* (AMP) - https://www.amp.org
- *Austrian Institute for Health Technology Assessment* (AIHTA) - https://aihta.at/page/homepage/en
- BMJ *Best Practice* _ https://bestpractice.bmj.com
- *Bristish Columbia Cancer Agency* (BCCA) - http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/default.htm
- *Bristish Society for Haematology* (BSH) - https://b-s-h.org.uk/guidelines/guidelines
- *British Association of Surgical Oncology* (BASO) - http://www.baso.org.uk
- *British Society for Genetic Medicine* (BSGM) - https://www.bsgm.org.uk/
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) - https://www.cadth.ca/fr
- *Canadian College of Medical Geneticists* (CCMG) - www.ccmg-ccgm.org
- *Cancer Australia* - https://www.canceraustralia.gov.au/
- *Cancer Care Ontario* (CCO) - https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice
- *Cancer Council* https://www.cancer.org.au/
- *Cancer Research UK* https://www.cancerresearchuk.org/
- *Cancer Society New Zealand* - https://www.cancer.org.nz/
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) - https://kce.fgov.be/fr
- *Centre for Reviews and Dissemination databases* - http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/
- *Cochrane Library* - https://www.cochranelibrary.com/
- *European Hematology Association* (EHA) - https://ehaweb.org/
- *European Molecular Genetics Quality Network* (EMQN) - https://www.emqn.org/
- *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) - https://www.eortc.org/
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) - http://www.esmo.org/
- *European Society of Human Genetics* (ESHG) - https://www.eshg.org/home
- *Guidelines International Network* (GIN) - http://www.g-i-n.net/
- *Human Genetics Society of Australasia (HGSA)* - https://www.hgsa.org.au/
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) - https://www.inesss.qc.ca/
- *International Agency for Research on Cancer* (IARC) - http://www.iarc.fr/
- *International Myeloma Foundation* - https://www.myeloma.org

- *International Myeloma Society* (IMS) - https://www.myelomasociety.org/
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) - http://www.inahta.org/
- *Medical Services Advisory Committee* (MSAC) - http://www.msac.gov.au
- *Myeloma Australia* - https://myeloma.org.au
- *Myeloma Foundation of Australia* - https://myeloma.org.au/
- *National Cancer Institute* (NCI) - http://www.cancer.gov/
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) - http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp
- *National Health Services* (NHS) - http://www.nhs.uk/Pages/homepage.aspx
- *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) - https://www.nhlbi.nih.gov/
- *National Institute for Health and Care Research* (NIHR) - https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/#/
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) - http://www.nice.org.uk
- *National Society of Genetic Counselors* (NSGC) - https://www.nsgc.org
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) - http://www.sign.ac.uk
- Société canadienne du cancer (SCC) - https://cancer.ca/fr/
- *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (SBU) - https://www.sbu.se/en
- *Tripdatabase* - http://www.tripdatabase.com/index.html
- *UK Myeloma Society* - https://ukmyelomasociety.org. uk

Annexe 2. Sélection des documents

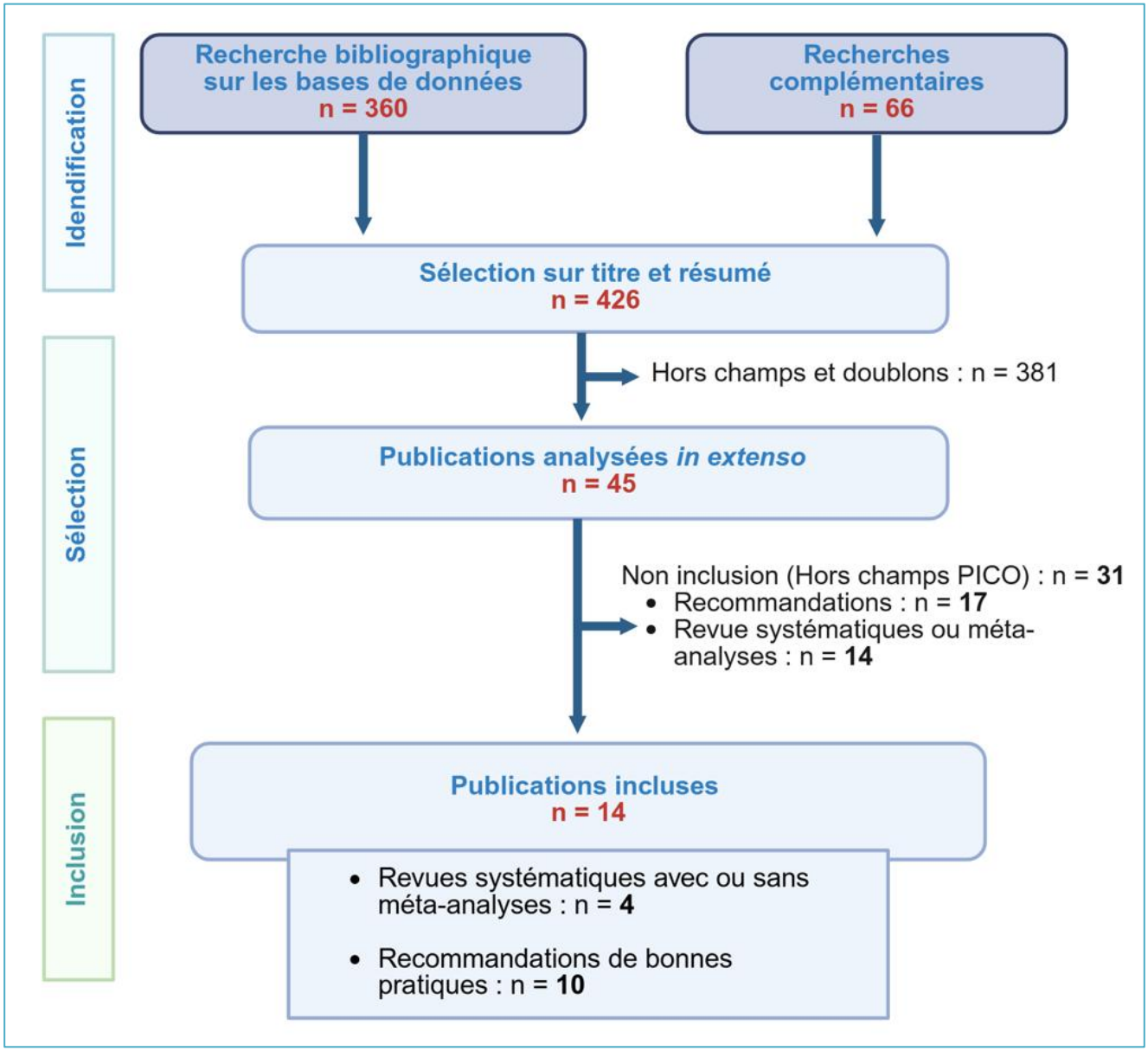

Figure 1. Flow chart de la littérature synthétique.

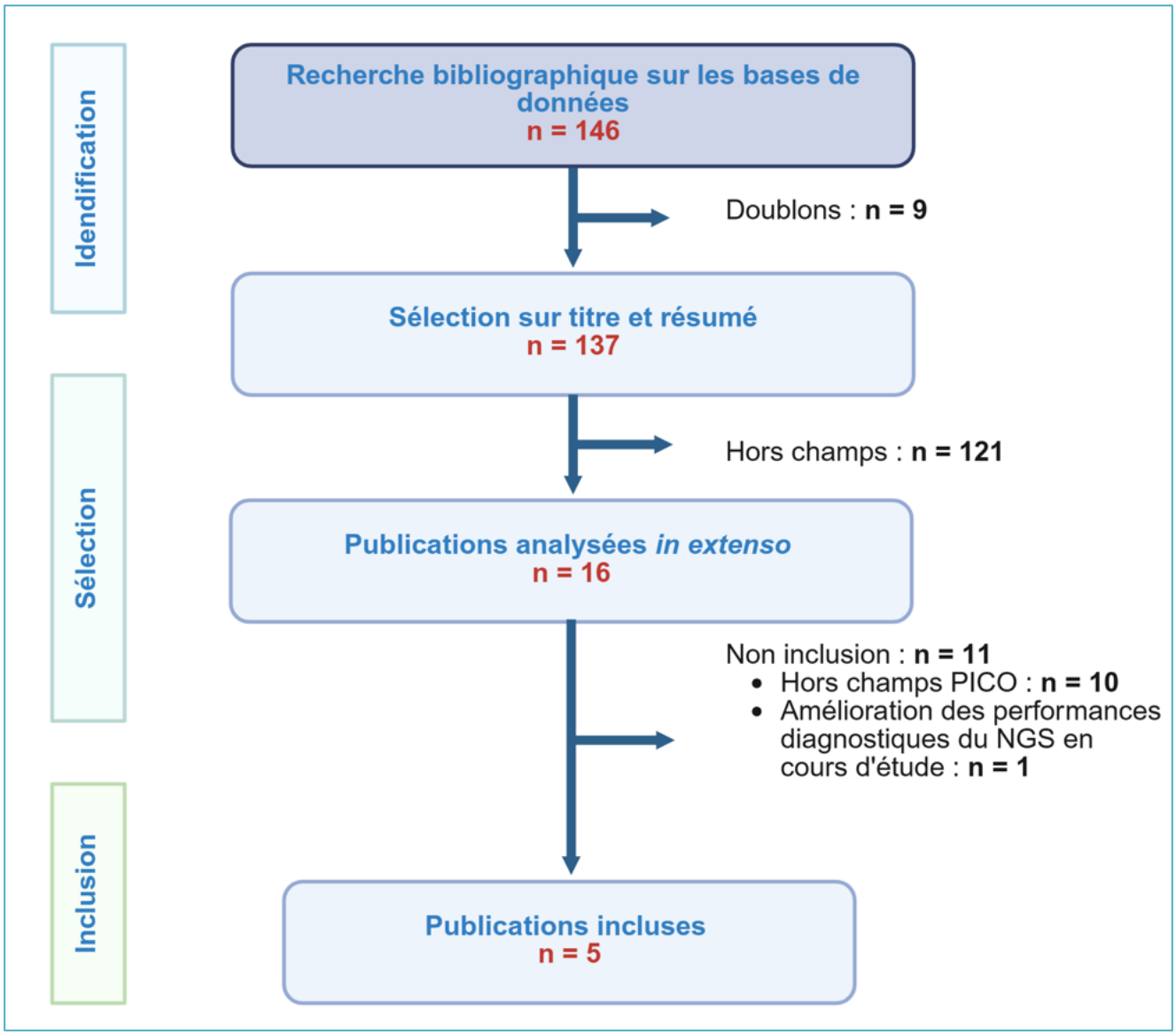

Figure 2. Flow chart de la recherche des études sur performances diagnostiques du SHD ciblé.

Tableau 3. Liste et motifs de non-inclusion des publications examinées *in extenso*.

Auteurs	Type de publications	Motif de non-inclusion
Références issues de la littérature synthétique et des recommandations de bonnes pratiques (RBP)		
Raus *et al*. 2020 (1)	RBP	Hors champ PICO
Devarakonda *et al*. 2020 (2)	RBP	Hors champ PICO
Anwer *et al*. 2019 (3)	Revue systématique	Hors champ PICO
Marcon *et al*. 2023 (4)	RBP	Hors champ PICO
Pan *et al*. 2022 (5)	Revue systématique	Hors champ PICO
Avet-Loiseau *et al*. 2020 (6)	Meta-analyse	Hors champ PICO
Daniele *et al*. 2022 (7)	Revue systématique	Hors champ PICO
Ficek *et al*. 2023 (8)	Meta-analyse	Hors champ PICO
Chng *et al*. 2023 (9)	Méta-analyse	Définition non homogène et incomplète du MM à haut risque.
Weinhold *et al*. 2021 (10)	Méta-analyse	Définition non homogène et incomplète du MM à haut risque.
Jakobsen *et al*. 2025 (11)	Revue systématique	Hors champ PICO
Ntanasis *et al*. 2025 (12)	Méta-analyse	Hors champ PICO
Kaiser *et al*. 2025 (13)	Méta-analyse	Définition non homogène et incomplète du MM à haut risque.
Shi *et al*. 2025 (14)	Méta-analyse	Hors champ PICO
Zhou *et al*. 2025 (15)	Méta-analyse	Définition non homogène et incomplète du MM à haut risque.
Gilioli da Costa *et al*. 2025 (16)	Méta-analyse	Hors champ PICO
Rehman *et al*. 2025 (17)	RBP	Hors champ PICO
Garcia-Heras *et al*. 2020 (18)	Revue non systématique	Hors champ PICO
NCCN (19-22)	RBP	Les anciennes RBP n'ont pas été retenues, seule la version la plus récente a été incluse dans cette évaluation.
EHA-ESMO, 2021 (23)	RBP	L'ancienne RBP n'a pas été retenue, la version récente a été incluse dans cette évaluation.
Carelon (24)	RBP	Hors champ PICO
BMJ Best Practice (25)	RBP	Hors champ PICO
ASCO / CCO (26)	RBP	Hors champ PICO
Alberta Health Services, 2023 (27)	RBP	Hors champ PICO
NCI (28, 29)	RBP	Les anciennes RBP n'ont pas été retenues, seule la version la plus récente a été incluse dans cette évaluation.
NICE (30)	RBP	Hors champ PICO
NICE (31)	RBP	Hors champ PICO
Références issues des études sur les performances diagnostiques		
Goldsmith *et al*. 2019 (32)	Étude comparative	Absence de performance diagnostique du SHD
Ikbal *et al*. 2021 (33)	Étude comparative	Absence de performance du SHD

Kumar *et al*. 2021 (34)	Étude comparative	Hors champ PICO
Locher et al. 2023 (35)	Étude	Absence de performance du SHD
Medina-Herrara *et al*. 2024 (36)	Étude	Hors champ PICO
Mishima *et al*. 2021 (37)	Étude observationnelle	Hors champ PICO
SREEJESH *et al*. 2024 (38)	Étude	Hors champ PICO
Bolli *et al*. 2016 (39)	Étude	Absence de performance du SHD
Kim *et al*. 2024 (40)	Étude	Hors champ PICO
Rack *et al*. 2016 (41)	Étude	Hors champ PICO
Rosa Rosa *et al*. 2022 (42)	Étude comparative	Amélioration des performances diagnostiques du SHD au cours de l'étude, sans précision concernent le panel qui a été utilisé pour évaluer les performances diagnostiques.

Annexe 3. Analyse des revues systématiques (RS) et meta-analyses (MA) avec la grille d'évaluation AMSTAR-2

Tableau 4. Analyse des RS et MA avec la grille AMSTAR-2.

Questions	Ye *et al.*, 2022 (43)	Landgren *et al.*, 2024 (44)	Munshi *et al.*, 2020 (45)	Khan *et al.*, 2024 (46)
Les questions de recherche et les critères d'inclusion de la revue comprenaient-ils les éléments de PICO ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Le rapport de la revue contenait-il un énoncé explicite selon lequel les méthodes de la revue ont été établies avant sa réalisation, et le rapport justifiait-il tout écart important par rapport au protocole ?	Non	Non	Non	Non
Les auteurs de la revue ont-ils expliqué leur choix des modèles d'étude inclus dans la revue ?	Oui	Oui	Partiellement	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils eu recours à une stratégie exhaustive pour leur recherche de littérature ?	Partiellement	Partiellement	Partiellement	Partiellement
Les auteurs de la revue ont-ils réalisé la sélection des études en double ?	Oui	Non précisé	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils effectué la récupération des données en double ?	Oui	Non précisé	Non précisé	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils fourni une liste des études exclues et une justification de leur exclusion ?	Non	Non	Non	Non
Les auteurs de la revue ont-ils décrit suffisamment en détail les études incluses ?	Oui	Oui	Partiellement	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils employé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de biais des études individuelles incluses dans la revue ?	Oui	Non précisé	Partiellement	Partiellement
Les auteurs de la revue ont-ils mentionné les sources de financement des études incluses ?	Non	Non	Non	Non

Questions	Ye *et al.*, 2022 (43)	Landgren *et al.*, 2024 (44)	Munshi *et al.*, 2020 (45)	Khan *et al.*, 2024 (46)
Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de la revue ont-ils utilisé des méthodes appropriées pour réaliser une combinaison statistique des résultats ?	Oui	Oui	Partiellement	NA
Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de la revue ont-ils évalué les effets potentiels du risque de biais des études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ou d'autres synthèses des données probantes ?	Oui	Non précisé	Partiellement	NA
Les auteurs de la revue ont-ils tenu compte du risque de biais dans les études primaires au moment d'interpréter ou de discuter des résultats de la revue ?	Oui	Non	Partiellement	Partiellement
Les auteurs de la revue ont-ils expliqué et analysé de façon satisfaisante toute hétérogénéité observée dans les résultats de la revue ?	Oui	Partiellement	Partiellement	Partiellement
S'ils ont réalisé une synthèse quantitative, les auteurs de la revue ont-ils effectué un examen adéquat du biais de publication (biais résultant de la petite taille des études) et abordé ses effets probables sur les résultats de la revue ?	Oui	Partiellement	Oui	NA
Les auteurs de la revue ont-ils déclaré toutes les sources potentielles de conflits d'intérêts, y compris le financement reçu pour réaliser la revue ?	Non	Oui	Oui	Oui

NA : non applicable

Tableau 5. Résumé des études incluses dans la revue systématique de Khan et al.

Auteurs	Caractéristiques de l'étude	Résultats	Effets secondaires
1. Kaufman *et al.* 2021	**Type d'étude** : Essais cliniques en ouvert de phase 1 et 2, multicentrique **Nombre médian de lignes de traitement antérieures :** – Phase 1 : **3** – Phase 2 : **4** **Nombre de patients :** – Phase 1 : **20** – Phase 2 : **32** **Schéma thérapeutique** : Vénétoclax par voie oral à 800 mg/jour + dexaméthasone tous les 21 jours.	**ORR** (CR, VGPR, PR) : – Phase 1 : **60 %** (5 %, 25 %, 30 %) – Phase 2 : **49 %** (7 %, 29 %, 13 %) **Temps médian de progression (IQR)** : – Phase 1 : **1,4 mois** (0,7-5,7) – Phase 2 : **0,7 mois** (0,6-1,5) PFS : NM	**Phase 1 :** – Insomnie : 45 % – Hypophosphatémie : 40 % – Diarrhée : 35 % – Hyperglycémie : 35 % – Effets indésirables hématologiques liés au traitement : ≥ 20 % **Phase 2 :** – Insomnie : < 30 % – Hypophosphatémie : < 30 % – Diarrhée : 36 % – Hyperglycémie : < 30 % – Effets indésirables hématologiques liés au traitement : ≥ 20 %
2. Bahlis *et al.* 2021	**Type d'étude** : Essai clinique de phase 1 **Nombre de patients** : **24** **Nombre médian de lignes de traitement antérieures** : **1** **Schéma thérapeutique** : Vénétoclax 400 mg/jour, puis à 800mg/jour après le premier cycle associé à la dexaméthasone/daratumumab en cycles de 28 jours.	**ORR** (CR, VGPR, PR) : **96 %** (58 %, 38 %, NM) Temps médian de progression : NM La **PFS** à **18 mois était de 91 %.**	– Insomnie : 42 % – Nausées : 50 % – Diarrhée : 63 % – Infection des voies respiratoires supérieures : 38 % – Effets indésirables hématologiques liés au traitement : 5 %
3. Costa *et al.* 2021	**Type d'étude** : Essai clinique de phase 2 **Nombre de patients** : **13** **Nombre médian de lignes de traitement antérieures** : **2** **Schéma thérapeutique** : Vénétoclax 400 ou 800 mg/jour en association à la carfilzomib/dexaméthasone.	**ORR** (CR, VGPR, PR) : **92 %** (53 %, 31 %, 8 %) **Temps médian de progression (IQR)** : 1,9 mois (1.0-13,8) **PFS** médiane : **24,8 mois**	– Nausées : 47 % – Diarrhée : 65 % – Asthénie : 47 % – Infection des voies respiratoires supérieures : 39 % – Lymphopénie : 35 %
4. Szita *et al.* 2022	**Type d'étude** : Etude rétrospective **Nombre de patients** : **37** **Nombre médian de lignes de traitement antérieures** : **4** **Schéma thérapeutique** : Vénétoclax en monothérapie 414 (400 à 800) mg/jour	**ORR** (CR, VGPR, PR) : **85 %** (18 %, 23 %, 44 %) Temps médian de progression : NM **PFS** médiane : **10 mois**	NM
5. Prenkumar *et al.* 2021	**Type d'étude** : Etude rétrospective **Nombre de patients** : **31**	**ORR** (CR, VGPR, PR) : **82 %** (41 %, 37 %, 4 %)	– Insomnie : 42 % – Nausées : 10 % – Diarrhée : 26 %

Auteurs	Caractéristiques de l'étude	Résultats	Effets secondaires
	Nombre médian de lignes de traitement antérieures : **3** **Schéma thérapeutique** : Vénétoclax et/ou glucocorticoïde/Inhibiteur du protéasome. La posologie du vénétoclax variait de 100 mg à 800 mg par jour.	Temps médian de progression : NM La **PFS** médiane à **12 mois de 90 %.**	– Infection des voies respiratoires supérieures : 13 % – Asthénie : 13 % – Effets indésirables hématologiques liés au traitement : 13 %
6. Kumar *et al.* 2020	**Type d'étude** : Essai clinique randomisé multicentrique de phase 3 **Nombre de patients** : **20** **Nombre médian de lignes de traitement antérieures** : **1** à **3** **Schéma thérapeutique** : Vénétoclax par voie orale 800 mg/jour associé au bortézomib/dexaméthasone en cycle 21 jours.	**ORR** (CR, VGPR, PR) : **90 %** (45 %, 25 %, 20 %) Temps médian de progression : NM PFS : NM	NM
7. Regidor *et al.* 2021	**Type d'étude** : Etude rétrospective monocentrique **Nombre de patients** : **5** **Nombre médian de lignes de traitement antérieures** : **7** **Schéma thérapeutique** : Vénétoclax par voie orale 100 mg/jour associé au daratumumab /bortézomib/dexaméthasone	**ORR** (CR, VGPR, PR) : **80 %** (20 %, 20 %, 40 %) Temps médian de progression : **8,9 mois** PFS : NM	**Grade 1** : – Asthénie (73 %) – Douleurs dorsales (68 %) – Myalgie (68 %) – Leucopénie (55 %) – Hyponatrémie (50 %) **Grade 2** : – Anémie (50 %) – Hypertension : 32 %, – Lymphopénie (23 %) – Leucopénie (14 %) – Hyponatrémie (9 %) **Grade 3** : – Lymphopénie (41 %) – Leucopénie (27 %) – Anémie (18 %) – Hypertension (14 %) – Thrombopénie (9 %) **Grade 4** : lymphopénie (18 %).
8. Nahi *et al.* 2021	**Type d'étude** : Etude rétrospective **Nombre de patients** : **17** **Nombre médian de lignes de traitement antérieures** : **3** **Schéma thérapeutique** : Vénétoclax en monothérapie par voie orale 100 mg/jour pendant 1 à 3 jours, puis 100 mg tous les jours jusqu'à atteindre 400 mg par jour.	**ORR** (CR, VGPR, PR) : **33 %** (NM, 11 %, 22 %) Temps médian de progression : **7,2 mois** PFS : NM	– Nausées : 32 % – Thrombopénie : 28 % – Neutropénie : 20 %
9. M. Hasib. 2021	**Type d'étude** : Etude transversale **Nombre de patients** : **42**	**ORR** (CR, VGPR, PR) : **44 %** (21 %, 8 %, 15 %)	NM

Auteurs	Caractéristiques de l'étude	Résultats	Effets secondaires
	Nombre médian de lignes de traitement antérieures : **6** **Schéma thérapeutique** : Augmentation des doses de vénétoclax de 400 à 1200 mg. Traitements utilisés : – Vénétoclax seul ; – Vénétoclax + dexaméthasone ; – Vénétoclax + Inhibiteur du protéasome + dexaméthasone – Association des quatre médicaments (quadrithérapie)	Temps médian de progression : NM **PFS** médiane : **8,5 mois**	
10. Kambhampatia *et al.* 2020	**Type d'étude** : Etude rétrospective monocentrique **Nombre de patients** : **47** **Nombre médian de lignes de traitement antérieures : 7** **Schéma thérapeutique :** Vénétoclax associé au bortézomib/ Carfilzomib/ dexaméthasone / pomalidomide	**ORR** (CR, VGPR, PR) : **71 %** (0 %, 24 %, 47 %) Temps médian de progression (IQR) : **1,1 mois** (0,4 – 5,2) PFS médiane : 5,8 mois	**Grade 1 et 2** : – Leucopénie (57 %) – Thrombopénie (49 %) – Asthénie (46 %) – Neutropénie (43 %) – Nausées (34 %) **Grade 3 et 4** : – Leucopénie (32 %) – Neutropénie (32 %) – Thrombopénie (30 %) – Anémie (15 %) – Infection des voies respiratoires supérieures (6 %) – Asthénie (6 %)

Grade 1,2,3 et 4 correspond à la classification de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (47) des effets indésirables utilisée dans les essais cliniques des traitements médicamenteux
ORR : Taux de réponse globale ; CR : réponse complète ; VGPR : Très bonne réponse partielle, PR : Réponse partielle ; NM : Non mentionné ; IQR : Intervalle Interquartile ; PFS : Survie sans progression.

Tableau 6. Résultats de l'association entre la MRD négative et la survie dans la MA de Munshi *et al*.

		Nombre d'études	PFS HR (IC 95 %), p value	OS HR (IC 95 %), p value
Contexte clinique	MMND éligible à la greffe	25	**0,3** (0,3-0,4), p < 0,001	**0,5** (0,4-0,6), p < 0,001
	MMND non éligible à la greffe	8	**0,3** (0,3-0,4), p < 0,001	**0,4** (0,3-0,5), p < 0,001
	MMRR	5	**0,3** (0,2-0,5), p < 0,001	**0,3** (0,2-0,5), p < 0,001
Seuil de sensibilité	10^{-4}	20	**0,4** (0,3-0,5), p < 0,001	**0,5** (0,4-0,6), p < 0,001
	10^{-5}	18	**0,3** (0,3-0,4), p < 0,001	**0,4** (0,3-0,5), p < 0,001
	10^{-6}	5	**0,2** (0,2-0,3), p < 0,001	**0,3** (0,13-0,51), p< 0,001
Risque moléculaire	Haut risque	6	**0,5** (0,4-0,6), p < 0,001	**0,7** (0,5-0,9), p= 0,01

		Nombre d'études	PFS HR (IC 95 %), p value	OS HR (IC 95 %), p value
	Risque standard	5	**0,4** (0,3-0,6), p = 0,001	**0,7** (0,6-0,8), p = 0,001
Technique de détection	Cytométrie en flux	9	**0,4** (0,3-0,5), p < 0,001	**0,5** (0,3-0,7), p < 0,001
	NGF	3	**0,2** (0,1-0,3), p < 0,001	-
	SHD	9	**0,3** (0,2-0,3), p < 0,001	**0,3** (0,3-0,5), p < 0,001
	PCR	8	**0,3** (0,2-0,4), p < 0,001	**0,47** (0,2-0,8), p = 0,01
Réponse au traitement	Réponse complète	13	**0,4** (0,3-0,5), p < 0,001	**0,3** (0,1-0,6), p < 0,001
	Très bonne réponse partielle	9	**0,3** (0,2-0,4), p < 0,001	**0,41** (0,3-0,6), p < 0,001
Mesure de la MRD avant et après le traitement d'entretien	Avant le traitement	4	**0,3** (0,2-0,5), p< 0.001	-
	12 mois après le traitement	4	**0,2** (0,2-0,3), p<0.001	-

MMND : Myélome multiple nouvellement diagnostiqué ; MMRR : Myélome multiple en rechute ou réfractaire ; NGF : Next Generation Flow Cytometry ; SHD : Séquençage Haut Débit *; PCR : Polymerase chain reaction*

Tableau 7. Résultats de l'association entre la MRD négative et la survie dans la MA de Landgren *et al*.

	PFS	OS
Chez les patients nouvellement diagnostiqués		
Eligibles à l'autogreffe	OR : **2,5** (IC 95 % 1,4 - 3,5)	OR : **3,8** (IC 95 % 0,8 - 6,8)
Non éligibles à l'autogreffe	OR : **6,2** (IC 95 % 4,3 - 8,0)	OR : **4,1** (IC 95 % 2,4 - 5,7)
Tous les patients	OR : **4,3** (IC 95 % 3,5 - 5,9)	OR : **4,0** (IC 95 % 2,6 - 5,5)
Chez les patients en rechute ou réfractaires au traitements		
Patients en rechute ou réfractaires aux traitements	OR : **7,7** (IC 95 % 4,2 - 11,1)	OR : **6,0** (IC 95 % 3,1 - 6,2)

À noter que dans l'étude de Landgren et al, les données temporelles ont été analysée sous forme d'OR plutôt que de HR. En l'absence de précision de la part des auteurs, il est supposé qu'une binarisation des données a été effectuée.

Annexe 4. Altérations moléculaires à haut risque identifiées dans la littérature

Tableau 8. Altérations moléculaires à haut risque identifiées dans les recommandations de bonnes pratiques.

		Del(17p)	t(4;14)	t(14;16)	t(14;20)	Gain(1q)	Amp(1q)	Del(1p32)*	Del(1p32)**	Mut.TP53
Australie	MSAG, 2019 (48)	✓	✓	✓	-	-	✓	-	-	-
France	GFCH, 2023 (49)	✓	✓	-	-	✓	-	✓	✓	-
France	GBMHM, 2022 (50)	✓	✓	✓	-	-	✓	-	-	✓
Europe	EHA-EMN, 2025 (51)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-
Europe	Rack et al, 2019 (52)	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	-
États-Unis	NCI, 2024 (29)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
États-Unis	NCCN, 2024 (22)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓
Royaume-Uni	BSH, 2021 (53)	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	-
Interna-tionale	OMS (54)	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	-	-
Interna-tionale	IMS-IMWG, 2025 (55)	✓	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*	✓	✓

BSH : British Society of Hematology ; EHA : European Hematology Association ; EMN : European Myeloma Network ; GFCH : Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique ; GBMHM : Groupe des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes ; NCCN : National Comprehensive Cancer Network ; MSAG : Medical Services Advisory Group ; NCI : National Cancer Institute ; IMS : International Myeloma Society ; IMWG : International Myeloma Working Group
Del(1p32) : délétion mono-allélique ; Del(1p32)** : délétion bi-allélique*
✓ : La del(1p32) mono-allélique : entraîne un haut risque uniquement si elle coexiste avec un gain(1q21) ou une amplification(1q21).*
✓ : Les translocations t(4 ;14), t(14 ;16) ou t(14 ;20) ne sont considérées comme des altérations à haut risque uniquement lorsqu'elles sont associées à un gain(1q21), une amplification(1q21) ou une del(1p32) mono-allélique.*

Annexe 5. Les scores pronostiques du MM mentionnés dans les études retenues

Tableau 9. Les scores pronostiques mentionnés dans les recommandations de bonnes pratiques.

		ISS, 2005	R-ISS, 2015	R2-ISS, 2022	IFM, 2019	mSMART 3.0	IMS-IMWG, 2025
Australie	MSAG, 2019 (48)	-	Oui	-	-	-	-
France	GFCH, 2023 (49)	-	Oui	Oui	Oui	-	-
France	GBMHM, 2022 (50)	-	Oui	-	Oui	-	-
Royaume-Uni	BSH, 2021 (53)	Oui	Oui	-	-	-	-
Europe	EHA-EMN, 2025 (51)	Oui	Oui	-	-	-	Oui
États-Unis	NCI, 2024 (29)	-	Oui	-	-	-	-
États-Unis	NCCN, 2025 (56)	Oui	Oui	Oui	-	-	Oui

BSH : British Society of Hematology ; EHA : European Hematology Association ; EMN : European Myeloma Network; GFCH : Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique ; GBMHM : Groupe des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes ; NCCN : National Comprehensive Cancer Network ; MSAG : Medical Services Advisory Group ; NCI : National Cancer Institute ; IMS : International Myeloma Society ; IMWG : International Myeloma Working Group.
ISS : International Staging System ; R-ISS : Revised international staging system for multiple myeloma ; R2-ISS : Second revision of the international staging system ; IFM : Intergroupe Francophone du Myélome ; mSMART : Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy

Tableau 10. Scores pronostiques identifiés dans la littérature.

Altérations moléculaire	Score R-ISS (IMWG), 2015	Score mSMART 3.0 (MAYO CLINIC), 2018	Score IFM, 2019	Score R2-ISS (EMN), 2022
t(4;14)	Haut risque	Haut risque*	– Haut risque – Poids pronostique = +0,4	– Haut risque – Poids pronostique = +1
t(14;16)	Haut risque	Haut risque*	-	-
t(14;20)	-	Haut risque*	-	-
t(11 ;14)	-	Risque standard	-	-
t(6 ;14)	-	Risque standard	-	-
del 17p	Haut risque	Haut risque*	– Haut risque – Poids pronostique = +1,2	– Haut risque – Poids pronostique = +1
del(1p32)	-	-	– Haut risque – Poids pronostique = +0,8	-
Gain(1q)	-	-	– Haut risque – Poids pronostique = +0,5)	– Haut risque – Poids pronostique = +0,5

Altérations moléculaire	Score R-ISS (IMWG), 2015	Score mSMART 3.0 (MAYO CLINIC), 2018	Score IFM, 2019	Score R2-ISS (EMN), 2022
Mutation TP53	-	Haut risque*	-	-
Hyperdi-ploïdie	-	Risque standard	– Risque standard – Trisomie 5 : poids pronostique = -0,3 – Trisomie 21 : poids pronostique =+0,3	-
Score	– Faible risque=ISS-I, absence altération à haut risque, LDH normal. – Risque intermédiaire = autres situation en dehors de faible ou du haut risque – Haut risque+ ISS-III, altérations à haut risque ou LDH élevé	– Le MM « Double Hit » survient lorsqu'un patient présente deux altérations à haut risque ; – Le MM « Triple Hit » survient lorsqu'un patient présente au moins trois altérations à haut risque.	– Faible risque ≤ 0 – Risque intermédiaire 0-1 – Haut risque> 1	– Faible risque = 0 – Risque intermédiaire 0,5-1 – Haut risque = 3-5
Données supplémentaires	-	-	Mentionner la fraction clonale du cancer.	Mentionner la fraction clonale du cancer

**mSMART : Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy ; IFM : Intergroupe Francophone du Myélome ; IMWG : International Myeloma Working Group ; EMN : European Myeloma Network*
**LDH : lactate déshydrogénase*
ISS : International Staging System ; R-ISS : Revised international staging system for multiple myeloma ; R2-ISS : Second revision of the international staging system
La RBP de IMS-IMWG 2025 portant sur les altérations moléculaires à haut risque figure parmi les documents retenus dans cette évaluation et n'a pas été reprise dans ce tableau.

Tableau 11. Score pronostique ISS, 2005.

Stade	Critères
I	Dosage dans le sérum : bêta 2-microglobuline < 3,5 mg/l et albumine ≥ 3,5g/dl.
II	Dosage dans le sérum : bêta 2-microglobuline < 3,5 mg/l et albumine < 3,5g/dl. Dosage dans le sérum : bêta 2-microglobuline ≥ 3,5 mg/l mais < 5,5mg/l (indépendamment du taux d'albumine).
III	Dosage dans le sérum : bêta 2-microglobuline ≥ 5,5 mg/l.

ISS : International Staging System

Annexe 6. Utilité thérapeutique des altérations moléculaires dans la prise en charge du MM

Tableau 12. Utilité thérapeutique des altérations moléculaires dans la prise en charge du MM.

	Utilité thérapeutique
La double autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	
MSAG, 2019 (48)	– Envisager une double autogreffe chez les patients présentant des anomalies cytogénétiques à haut risque (stade R-ISS 3) qui n'ont pas atteint une rémission complète après un traitement d'induction à base de bortézomib ou après une première autogreffe (recommandation de grade B, niveau de preuve 2A). – Envisager une double autogreffe chez les patients présentant des anomalies cytogénétiques à haut risque qui n'ont pas atteint une rémission complète après une première autogreffe (recommandation de grade B, niveau de preuve 1B).
GFCH, 2023 (49)	– Chez les patients porteurs d'une t(4 ;14), l'association inhibiteurs du protéasome/immunomodulateurs et dexaméthasone suivie d'une double autogreffe pourrait améliorer le pronostic.
GBMHM, 2022 (50)	– Envisager une double autogreffe chez les patients à haut risque cytogénétique.
NCI, 2024 (29)	– Une double autogreffe peut être recommandée chez les patients à haut risque cytogénétique.
EHA-EMN, 2025 (51)	– Une double autogreffe est recommandée chez les patients à haut risque cytogénétique [II, B].
BSH, 2021 (53)	– Une double autogreffe peut être envisagée chez les patients ayant des caractéristiques cliniques associées à un risque élevé (2A).
NCCN, 2025 (56)	– Une double autogreffe pourrait être envisager chez les patients à haut risque de progression de la maladie et/ou de rechute*.
L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	
GFCH, 2023 (49)	– L'autogreffe pourrait améliorer le pronostic des patients atteints de t(11;14).
L'utilisation du vénétoclax chez les patients en rechute ou réfractaire aux traitements atteints de t(11;14)	
GFCH, 2023 (49)	– le vénétoclax est une cible thérapeutique potentielle en présence de t(11;14).
GBMHM, 2022 (50)	– Le vénétoclax est recommandé en présence de t(11;14).
NCI, 2024 (29)	– Le vénétoclax est indiqué pour les patients avec t(11;14) (Niveau de preuve C3).
NCCN, 2025 (56)	– L'association vénétoclax/dexamethasone avec ou sans daratumumab ou inhibiteurs de protéasome chez les patients réfractaire ou en rechute porteur de t(11;14).
Autres traitements médicamenteux	
MSAG, 2019 (48)	Chez les patients à **haut risque (stade R-ISS 3)** : – considérer un traitement d'induction à base de bortézomib (Recommandation de grade A, niveau de preuve 1B). – l'association des immunomodulateurs et les IP est efficace (recommandation de grade 2B).
GBMHM, 2022 (50)	– Les **inhibiteurs MEK** sont indiqués en cas de mutations KRAS, NRAS ou BRAF.
NCI, 2024 (29)	– Les **inhibiteurs MEK** sont préconisés en cas de mutation BRAF (Niveau de preuve C3). – L'association du bortézomib avec la lenalidomide est recommandée pour le traitement d'entretien.

	Utilité thérapeutique
BSH, 2021 (53)	– Pour les patients à haut risque non éligible à la transplantation, un traitement à base de bortézomib et de dexaméthasone est recommandé (1B). – Le Bortézomib n'est pas systématiquement recommandé en traitement d'entretien après une autogreffe de CSH, mais peut être envisagé chez les patients à haut risque (2B).

BSH : British Society of Hematology ; EHA : European Hematology Association ;EMN : European Myeloma Network; GFCH : Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique ; GBMHM : Groupe des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes ; NCCN : National Comprehensive Cancer Network ; MSAG : Medical Services Advisory Group ; NCI : National Cancer Institute
**Les patients à haut risque de progression de la maladie et/ou de rechute mentionné dans la RBP comprend un stade III selon la classification R-ISS, une atteinte extramédullaire, des cellules plasmatiques circulantes, des anomalies cytogénétiques spécifiques (telles que la del(1p32), t(4 ;14), t(14 ;16), t(14 ;20), del(17p), gain(1q21), amplification(1q21), translocation MYC) ou un profil d'expression génique associé à un risque élevé.*
A noter que le BSH n'a pas précisé la définition des niveaux de preuves mentionnés dans ses recommandations.

Tableau 13. Niveau de preuve et grade des recommandations du MSAG.

Niveau de preuve des recommandations	
1A	Preuves issues de méta-analyse d'essais cliniques randomisés.
1B	Preuves issues d'au moins un essai clinique randomisé.
2A	Preuves issues d'au moins un essai clinique non randomisé bien conçu, y compris des essais de phase II et des études cas-témoins.
2B	Preuves issues d'au moins un type d'étude quasi expérimentale bien conçue, telle que des études observationnelles.
3	Preuves issues d'études descriptives non expérimentales bien conçues.
4	Preuves issues de rapports ou d'avis de comités d'experts et/ou d'autorités respectées.
Grade des recommandations	
A	Recommandation basée sur au moins un essai clinique randomisé de bonne qualité portant sur une recommandation spécifique (niveau de preuve 1A et 1B).
B	Recommandation fondée sur des études bien menées, mais aucun essai contrôlé randomisé sur le sujet de la recommandation (Niveaux de preuve 2A, 2B et 3).
C	Recommandation basée sur des avis ou des rapports d'experts (niveau de preuve 4)

Tableau 14. Niveau de preuves et consensus du NCCN.

Niveau de preuve et consensus	
Catégorie 1	Basée sur des preuves de haut niveau (≥ 1 essai randomisé de phase 3 ou méta-analyses robustes), il existe un consensus uniforme du NCCN (≥ 85 % des experts du Panel) selon lequel l'intervention est appropriée.
Catégorie 2A	Basée sur des preuves de niveau inférieur, il existe un consensus uniforme du NCCN (soutien ≥ 85 % des experts du panel) selon lequel l'intervention est appropriée.
Catégorie 2B	Basée sur des preuves de niveau inférieur, il existe un consensus du NCCN (≥ 50 %, mais < 85 % de soutien du Panel) selon lequel l'intervention est appropriée.
Catégorie 3	Quel que soit le niveau de preuve, il existe un désaccord majeur au sein du panel d'experts du NCCN quant au caractère approprié de l'intervention.

**Toutes les recommandations étaient de niveau 2A sauf indication contraire.*

Tableau 15. Niveau de preuve et grade des recommandations de EHA-EMN.

Grade des recommandations	
A	Des preuves solides d'efficacité et un bénéfice clinique qui justifient une recommendations d'utilisation. Doit toujours être proposée.
B	Des preuves modérées d'efficacité, ou des preuves solides mais avec un bénéfice clinique limité, soutiennent la recommandation d'utilisation. Devrait généralement être proposée.
C	Les preuves d'efficacité sont insuffisantes pour formuler une recommandation en faveur ou contre l'utilisation, ou bien les preuves d'efficacité ne pourraient pas l'emporter sur les effets indésirables ou sur le coût du traitement. Optionnel.
D	Preuves modérées d'absence d'efficacité ou de résultats indésirables, justifiant une recommandation contre l'utilisation. Ne devrait généralement pas être proposée.
E	Bonnes preuves d'absence d'efficacité ou de résultats indésirable justifiant une recommandation contre l'utilisation. Ne doit jamais être proposée.
Niveau de preuve des recommandations	
I	Preuves issues d'au moins un essai contrôlé randomisé de bonne qualité.
II	Preuves issues d'au moins une étude clinique bien conçue sans randomisation, d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins (de préférence dans plusieurs centres), ou de séries chronologiques multiples avec des résultats marqués provenant d'expériences non contrôlées.
III	Preuves basées sur l'avis d'experts reconnus, fondées sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comité d'experts.

Les niveaux de preuve et les grades de recommandation ont été déterminés selon le système de classification adapté de l'Infectious Diseases Society of America et du United States Public Health Service (57).

Tableau 16. Niveau de preuve des recommandations de la NCI.

Niveau de preuve	
A1	Essai clinique randomisé contrôlé (ECR), en double aveugle ou non, évaluant la survie globale (OS), à partir d'un moment défini, la mortalité totale ou la mortalité spécifique à une cause.
A2	Méta-analyses d'ECR évaluant l'OS à partir d'un moment défini, la mortalité totale ou spécifique à une cause.
A3	ECR (en double aveugle ou non) évaluant la qualité de vie, cliniquement pertinente et rigoureusement analysée.
B1	ECR (en double aveugle ou non) évaluant la survie sans évènement (EFS), la survie sans rechute (RFS), la survie sans maladie (DFS) ou la survie sans progression (PFS).
B2	Méta-analyse d'ECR évaluant l'EFS, la DFS, la PFS ou la qualité de vie rigoureusement évaluée.
B3	ECR (en double aveugle ou non) évaluant le taux de réponse tumorale ou la mesure de la qualité de vie ne répondant pas aux critères définis en A3.
B4	Essai clinique multicentrique, prospectif et contrôlé, mais non randomisé comparant l'efficacité sur des critères tels que l'OS, la mortalité totale ou spécifique, la qualité de vie rigoureusement évaluée, l'EFS, la DFS, la PFS ou le taux de réponse tumorale.
C1	Série de cas ou étude observationnelle incluant des cas non consécutifs, avec des critères de jugement tels que l'OS, la mortalité totale, la mortalité spécifique ou la qualité de vie rigoureusement évaluée.
C2	Série de cas ou étude observationnelle incluant des cas non consécutifs, avec des critères de jugement tels que l'EFS, la RFS, la DFS et la PFS

Niveau de preuve	
C3	Série de cas ou étude observationnelle incluant des cas non consécutifs, avec des critères jugement tels que le taux de réponse tumorale ou une mesure de la qualité de vie ne répondant pas aux critères définis en A3.
D	Expérience anecdotique ou avis d'experts.

Annexe 7. Techniques de détection des altérations moléculaires dans le Myélome multiple

Tableau 17. Techniques de détection des altérations moléculaires dans le MM.

		Type d'échantillon	Altérations moléculaires	MRD
Revues systématiques avec ou sans méta-analyses				
	Ye *et al*., 2022 (43)	Comparaison ADN circulant et MO	SHD, ASO-PCR	SHD, ASO-PCR et ddPCR pour l'ADN circulant. NGS et cytométrie en flux pour la MO
	Landgren *et al*., 2024 (44)	MO	NA	SHD et cytométrie en flux
	Munshi *et al*., 2020 (45)	MO	-	Cytométrie en flux, SHD, NGF et PCR
Recommandations de bonnes pratiques				
Pays / organisme / Références				
Australie	MSAG, 2019 (48)	MO	FISH	SHD, cytométrie en flux en multiparamétrique, PCR
France	GFCH, 2023 (49)	MO	FISH, SHD	SHD, cytométrie en flux
France	GBMHM, 2022 (50)	MO	FISH, SHD	SHD
Royaume-Uni	BSH, 2021 (53)	MO	FISH	
Europe	EHA-EMN, 2025 (51)	MO	Caryotype, FISH, SHD*	SHD, NGF
Europe	Rack *et al*, 2019 (52)	MO	FISH	-
États-Unis	NCI, 2024 (29)	MO	FISH	-
États-Unis	NCCN, 2024 (22)	– MO : altérations moléculaires – Sang périphérique : MRD.	FISH, SHD	NGS, profilage de l'expression génique
Internationale	IMS-IMWG (55)	MO	FISH, SHD	-
Internationale	OMS (54)		FISH, SHD	SHD, cytométrie en flux

BSH : British Society of Hematology ; EHA : European Hematology Association ;EMN : European Myeloma Network; GFCH : Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique ; GBMHM : Groupe des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes ; NCCN: National Comprehensive Cancer Network ; MSAG : Medical Services Advisory Group ; NCI : National Cancer Institute ; OMS : Organisation mondial de la santé ; IMS : International Myeloma Society ; IMWG : International Myeloma Working Group
SHD : Séquençage Haut Débit ; ASO-PCR : Allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction ; FISH : Fluorescence in situ hybridization ; ddPCR : Digital Droplet polymerase chain reaction ; NGF : Next generation flow cytometry ; MRD : Minimal Residual Disease
MO : Moelle osseuse
SHD= EHA-EMN a indiqué que le SHD est utilisé pour la recherche de la mutation TP53*

Annexe 8. Analyse des études sur les performances diagnostiques à l'aide de grille QUADAS-2

Tableau 18. Critères utilisés pour évaluer la qualité des études incluses (QUADAS-2).

Domaine 1 : processus de sélection	
Risque de biais	
1.1/ Les sujets ont-ils été inclus de manière consécutive ?	Oui : caractère consécutif des inclusions indiqué par les auteurs ou déduit de la description qu'ils ont publiée du processus de sélection.
	Non : caractère non consécutif des inclusions indiqué par les auteurs ou déduit de la description publiée du processus de sélection.
	Incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
1.2/ Le schéma d'essai diffère-t-il de celui de type cas-témoin ?	Oui : si la présence d'altérations moléculaires était pas connue à l'inclusion.
	Non : si la présence d'altérations moléculaires était connue à l'inclusion.
	Incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
1.3/ L'étude a-t-elle évité des exclusions inappropriées ?	Oui : si les patients exclus de l'étude représentaient moins de 10 % des effectifs retenus.
	Non : si les patients exclus de l'étude représentaient plus de 10 % des effectifs retenus.
	Incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
Applicabilité	
1.4/ Y a-t-il un risque que les patients sélectionnés ne correspondent pas à la question de recherche ?	Oui : si les patients inclus étaient atteints de pathologies non plasmocytaires telles que le MM, la GMSI ou le MMI.
	Non : si tous les patients inclus étaient atteints uniquement de MM.
	Incertain : si les patients inclus étaient atteints de pathologies plasmocytaires telles que le MM, la GMSI ou le MMI.
Domaine 2 : test à évaluer	
Risque de biais	
2.1/ Le résultat du test évalué ont-ils été interprétés sans avoir connaissance des résultats du test de référence ?	Oui : si les auteurs l'ont précisé dans l'étude.
	Non : si les auteurs ne l'ont pas précisé dans l'étude.
	Incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
2.2/ Si un seuil de détection a été utilisé, a-t-il été spécifié ?	Oui : si les auteurs ont fixé un seuil de détection des altérations avant l'étude.
	Non : si les auteurs n'ont pas fixé de seuil de détection des altérations avant l'étude.
	Incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

2.3/ La réalisation ou l'interprétation du SHD ciblé a-t-elle pu introduire un biais ?	Oui : si les étapes de réalisation et d'interprétation du SHD ne correspondent pas à ceux de la pratique clinique.
	Non : si les étapes de réalisation et d'interprétation du SHD correspondent à ceux de la pratique clinique.
	Incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
Applicabilité	
2.4/ Y a-t-il une préoccupation quant au fait que le SHD ciblé, dans sa réalisation, interprétation, diffère de la question de recherche ?	Oui : si les critères techniques du SHD ne sont pas respectées, telles qu'une profondeur suffisante pour détecter les altérations avec un panel unique.
	Non : si les critères techniques du SHD, telles que la profondeur assure une détection fiable des altérations avec un panel unique.
	Incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
Domaine 3 : examens de référence	
Risque de biais	
3.1/ Le test de référence est-il susceptible de détecter avec précision les altérations moléculaires recherchées ?	Oui : s'il s'agit du test de référence reconnu dans la littérature pour détecter avec précision les altérations moléculaires.
	Non : s'il ne s'agit pas du test de référence reconnu dans la littérature pour détecter avec précision les altérations moléculaires.
	Incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
3.2/ Les résultats du test de référence ont-ils été interprétés sans avoir connaissance des résultats du SHD ciblé ?	Oui : si les auteurs l'ont précisé dans l'étude.
	Non : si les auteurs ne l'ont pas précisé dans l'étude.
	Incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
3.3/ La réalisation ou l'interprétation du test du référence a-t-elle pu introduire un biais ?	Oui : si le test de référence n'a pas été utilisé pour rechercher les altérations moléculaires appropriées.
	Non : si le test de référence a été utilisé pour rechercher les altérations moléculaires appropriées. A titre d'exemple, l'utilisation de la FISH pour la détection des translocations.
	Incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
Applicabilité	
3.4/ Y a-t-il une préoccupation quant au fait que le test référence, dans sa réalisation, interprétation, diffère de la question de recherche ?	Oui : si le test de référence a été réalisé différemment de la pratique clinique actuelle.
	Non : si le test de référence a été réalisé de la même façon que la pratique clinique actuelle.
	Incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
Domaine 4 : Conduite des études	
Risque de biais	

4.1/ Un seul et même panel de SHD ciblé a-t-il été utilisé pour analyser tous les échantillons ?	Oui : si tous les échantillons n'ont été pas été analysés avec le même panel de SHD ciblé.
	Non : si tous les échantillons ont été analysés avec le même panel de SHD ciblé.
	Incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
4.2/ Tous les échantillons ont-ils été analysés avec le même test de référence, c'est-à-dire la FISH pour la détection des translocations et les puces à ADN pour la détection des anomalies du nombre de copies ?	Oui : si tous les échantillons n'ont pas été analysés avec le même test de référence.
	Non : si tous les échantillons ont été analysés avec le même test de référence.
	Incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
4.3/ Tous les échantillons analysés ont-ils été inclus dans l'évaluation des performances diagnostiques ?	Oui : si plus de 10 % d'échantillons analysés ont été exclus des analyses sur les performances diagnostiques.
	Non : si moins de 10 % d'échantillons analysés ont été exclus des analyses sur les performances diagnostiques.
	Incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

Tableau 19. Analyse des études sur les performances diagnostiques avec la grille QUADAS-2.

	Domaine 1		Domaine 2		Domaine 3		Domaine 4
	Biais	Applicabilité	Biais	Applicabilité	Biais	Applicabilité	Biais
Yellapantula *et al.*, 2019 (58)	✓	?	?	✓	?	✓	✓
Sudha *et al.*, 2022 (59)	✓	?	?	✗	?	✓	✗
Avet-Loiseau *et al.*, 2024 (60)	?	✓	?	✓	?	✓	✓
Jiménèz *et al.*, 2017 (61)	✓	✓	?	?		✓	✓
Pelotti *et al.*, 2025	✓	?	?	✓		✓	✗

Tableau 20. Performances diagnostiques du SHD ciblé dans l'étude de Yellapantula *et al.*

Altérations moléculaires	Fréquence	Sensibilité	Spécificité
t(4 ;14)	8 %	**100 %** (75-100)	**100 %** (97-100)
t(11 ;14)	31 %	**100 %** (93-100)	**100 %** (97-100)
t(14 ;16)	1 %	**100 %** (16-100)	**100 %** (98-100)
t(14 ;20)	1 %	**100 %** (16-100)	**100 %** (98-100)
Del(1p)	18 %	**97 %** (82-100)	**100 %** (97-100)
Gain(1q)	36 %*	**98 %** (90-100)	**100 %** (96-100)

Altérations moléculaires	Fréquence	Sensibilité	Spécificité
Amplification(1q)*	5 %	-	-
Del(17p)	17 %	**100 %** (87-100)	**98 %** (95-100)

**Les prélèvement de moelle osseuse de 154 patients ont été analysés par SHD ciblé pour toutes les anomalies, par la FISH pour les translocations et par puces à ADN (SNP) pour les anomalies du nombre de copie.*
**Amp(1q) : Parmi les 55 patients qui avaient un gain(1q), 8 présentaient une copie supplémentaire du chromosome 1q.*

Tableau 21. Performances diagnostiques du SHD ciblé dans l'étude de Sudha at al.

	Sensibilité (IC 95%)	Spécificité (IC 95%)
t(11;14)	**100%** (90-100)	**94%** (85,3-98,9)
t(4;14)	**94 %** (71,3-99,9)	**98 %** (92,8-99,9)
t(14;16)	**100 %** (29,2-100)	**100 %** (95,9-100)
t(14;20)	N/A	**98 %** (94,1-99,9)
Del(1p)	**100 %** (71,5-100)	**100 %** (96,5-100)
Gain(1q) / amplification(1q)	**98 %** (88,7-100)	**98,6 %** (92,2-100)
Del(17p)	**100 %** (83,9-100)	**99 %** (94,1-100)

**Les translocations ont été recherchées par la FISH et les anomalies du nombre de copie par le WGS*
FISH : Fluorescence in situ hybridization ; WGS : Whole Genome Sequencing

Tableau 22. Caractéristiques techniques du SHD ciblé rapportées dans les études.

	Patients/échantillons - Altérations	Taille du panel	Matériel de départ	Longueur de lecture	Profondeur	Taille totale du panel séquencé par échantillon
Avet *et al.* 2024 (60)	**130** prélèvements Altération recherchée : – **t(11 ;14)**	-	Echantillon séquencé : > 80 % de plasmocytes	-	-	Chrom. 11 : **68 000** à **69 800** Kb Chrom. 14 : **105 000** à **106 900** Kb
Sudha *et al.* 2022 (59)	**233** prélèvements Altérations recherchées : – Translocations IGH – Translocations MYC – CNV	**4,32 Mbp** (translocations) + **1,19 Mbp** (CNV et mutations)	**100 ng d'ADN**	75 bp	Panel translocation : **252 X** Panel CNV + mutation : **867 X** Total : **344 X**	-
Yellapentula *et al.* 2019 (58)	**154** patients Altérations recherchées : – Translocations IGH – CNV – Mutations	-	**100 à 200 ng** ADNg	**101 bp**	**651 X**	**2,06 Mb**

	Patients/échantillons - Altérations	Taille du panel	Matériel de départ	Longueur de lecture	Profondeur	Taille totale du panel séquencé par échantillon
Jimenez *et al.* 2017 (61)	**48** patients Altérations recherchées : – Translocations IGH – Réarrangements VDJ – Mutations (6 gènes)	**208 Kbp**	**500 ng** ADNg	**350 bp**	**>23,000 X**	-
Pelotti *et al.* 2025 (62)	**209** prélèvements Altérations recherchées : – Translocations IGH – CNV – Mutations	**460 Kbp**	**100 ng**	**200 bp**	**233 X**	**107 Mbp**

ng= nanogrammes ; ADNg : ADN génénomique ; Chrom. : chromosome ; pb :paires de bases ;Mbp : Mégabase pairs ; Kbp :Kilobase pairs

Annexe 9. Réponses des experts sollicités

➔ Modalités de recueil d'expertise

Principes généraux

- Un rapport provisoire menée par la HAS a été adressé aux experts. Ce rapport a été accompagné d'un questionnaire comprenant des questions ouvertes.
- Cette consultation a permis aux experts d'exprimer leur opinion sur chaque champ évalué.
- Cette consultation s'est déroulée de mars à avril 2025.
- Quatre experts ont été sollicités, trois ont retourné le questionnaire complété, tandis qu'un expert a fourni une réponse libre.

➔ Retranscription des réponses au questionnaire apportées par les experts professionnels consultés

CONCERNANT LE RAPPORT DANS SON ENSEMBLE

Q1	Avez-vous des commentaires sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?
Expert 1	Rapport clair et succinct
Expert 2	Non
Expert 3	Méthodologie du rapport provisoire bien présentée et claire qui positionne bien la problématique de l'étude des facteurs pronostiques dans la prise en charge des MM au diagnostic et la nécessité de disposer d'un outil d'étude de la maladie résiduelle. De plus pointe la problématique de la mise en évidence des anomalies génétiques rapportées comme péjoratives et la construction des scores pronostiques conditionnant la prise en charge thérapeutique.

Q2	Avez-vous des remarques sur les éléments de contexte fournis dans le rapport ?
Expert 1	Méthodologie OK
Expert 2	Non
Expert 3	Le MM touchant dans un tiers des cas des patients âgés de plus de 75 ans, il serait important d'évaluer la proportion de patients « fit » pouvant bénéficier d'un traitement efficace pour lequel l'étude des facteurs pronostiques est indispensable afin de pouvoir estimer une réelle volumétrie des techniques de SHD et de la MRD.

CONCERNANT L'ANALYSE DE LA LITTERATURE

Q3	Selon vous, y a-t-il des publications pertinentes qui répondent aux critères de sélection mentionnés dans le rapport (chapitre 2.2) mais qui n'ont pas été prises en compte ?
Expert 1	RAS
Expert 2	Oui mais parce que non publié au moment du rapport, mais probablement à prendre en compte « International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma » Journal of Clinical Oncology 2025
Expert 3	La bibliographie est centrée sur l'apport du NGS dans les MM pour les anomalies que le NGS est en capacité d'identifier. Le champ des anomalies complexes type chromoanagénésis est trop peu analysé or ces anomalies font partie des facteurs génétiques défavorables. Les premières séries rapportées de chromothripsis étudiés par puce à ADN type SNParray datent de 2011, ces résultats péjoratifs sur la survie ont été confirmés par des techniques plus précises. De plus ces anomalies complexes sont souvent présentes dès le diagnostic et restent stables au cours de l'évolution du MM, elles doivent donc être identifiées dès le début de la prise en charge. Pour la recherche de la t(11 ;14) le remaniement peut être complexe avec des points de cassure qui échappent au NGS ciblé, ce point doit donc être intégré au work flow et s'appuyer sur une technique alternative pour affirmer la présence d'une t(11 ;14) qui a un intérêt théranostique. **Magrangeas F**, Avet-Loiseau H, Munshi NC, Minvielle S. Chromothripsis identifies a rare and aggressive entity among newly diagnosed multiple myeloma patients. Blood. 2011 Jul 21;118(3):675-8. doi: 10.1182/blood-2011-03-344069. Epub 2011 May 31. PMID: 21628407 **Lagunas-Rangel FA**. Chromothripsis in hematologic malignancies. Exp Hematol. 2024 Apr;132:104172. doi: 10.1016/j.exphem.2024.104172. Epub 2024 Feb 1. PMID: 38309572. **Maura F**, Rajanna AR, Zicchedu B, Poos AM, Derkach A, Maclachlan K, Durante M, Diamond B, Papadimitriou M, Davies F, Boyle EM, Walker B, Hultcrantz M, Silva A, Hampton O, Teer JK, Siegel EM, Bolli N, Jackson GH, Kaiser M, Pawlyn C, Cook G, Kazandjian D, Stein C, Chesi M, Bergsagel L, Mai EK, Goldschmidt H, Weisel KC, Fenk R, Raab MS, Van Rhee F, Usmani S, Shain KH, Weinhold N, Morgan G, Landgren O. Genomic Classification and Individualized Prognosis in Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2024 Apr 10;42(11):1229-1240. doi: 10.1200/JCO.23.01277. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38194610 **Rustad EH**, Yellapantula VD, Glodzik D, Maclachlan KH, Diamond B, Boyle EM, Ashby C, Blaney P, Gundem G, Hultcrantz M, Leongamornlert D, Angelopoulos N, Agnelli L, Auclair D, Zhang Y, Dogan A, Bolli N, Papaemmanuil E, Anderson KC, Moreau P, Avet-Loiseau H, Munshi NC, Keats JJ, Campbell PJ, Morgan GJ, Landgren **Maura F**. Revealing the impact of structural variants in multiple myeloma. Blood Cancer Discov. 2020 Nov;1(3):258-273. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0132. Epub 2020 Sep 15. PMID: 33392515 **Maclachlan KH**, Rustad EH, Derkach A, Zheng-Lin B, Yellapantula V, Diamond B,

	Hultcrantz M, Ziccheddu B, Boyle EM, Blaney P, Bolli N, Zhang Y, Dogan A, Lesokhin AM, Morgan GJ, Landgren O, Maura F. Copy number signatures predict chromothripsis and clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma. Nat Commun. 2021 Aug 27;12(1):5172. doi: 10.1038/s41467-021-25469-8. PMID: 34453055 **Zou Y**, A comprehensive approach to evaluate genetic abnormalities in multiple myeloma using optical genome mapping. Blood Cancer Journal (2024) 14:78 ; https://doi.org/ 10.1038/s41408-024-01059-x **Guermouche H**, Roynard P, Servoli F, Lestringant V, Quilichini B, Terré C, Defasque S, Roche-Lestienne C, Penther D, Daudignon A. Deciphering Genomic Complexity of Multiple Myeloma Using Optimized Optical Genome Mapping J Mol Diagn. 2025 Apr;27(4):306-322. doi: 10.1016/j.jmoldx.2025.01.003.PMID: 40148066
Q4	**Pensez-vous que le document (version provisoire du rapport d'évaluation) reflète justement l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant :**
Expert 1	OUI
Expert 2	Pas de réponse
Expert 3	Manque les références sur les remaniements complexes de pronostic défavorable, les techniques à utiliser pour les mettre en évidence. Ces anomalies étant intégrées dans des scores pronostiques elles doivent être recherchées (cf réponses et références indiquées à la question Q3)
Q4a)	**les altérations moléculaires à inclure dans les panels ?**
Expert 1	del17p, t(4 ;14) ; t(14 ;16) ; t(11 ;14), del1p32 ; gain 1q21, ampl1q21 ; t(14 ;20), mut p53, del13q
Expert 2	Il manque la del(1p32), de très haut risque quand elle est bi alléliques, et souvent très focale donc non détectable par FISH mais détectable par le NGS, la t(14 ;20) (inclus dans la définition des myélomes de haut risque selon l'IMS) et la mutation de TP53
Expert 3	Dans la mesure des possibilités de conception du panel NGS ciblé les altérations à inclure sont : mutations et délétion de TP53, délétion 1p32, gain ou amplification 1q avec évaluation de la région 1q impliquée dans les gains (gain localisé ou bras chromosomique entier), translocation impliquant des gènes d'immunoglobulines, t(4 ;14), t(16 ;14), t(14 ;20), t(11 ;14), t(8 ;22) IGL ::MYC
Q4b)	**L'utilité clinique de la recherche de la MRD ?**
Expert 1	Biais dans les études ne permettant pas une réponse définitive, bien qu'une MRD négative soit associée dans la plupart des études à un meilleur pronostic
Expert 2	Oui
Expert 3	Il est nécessaire d'évaluer la MRD par des techniques sensibles pour des patients traités avec des thérapeutiques adaptées au score pronostic. Les adaptations thérapeutiques vont se faire en fonction de la MRD. Il est prouvé que la profondeur de la réponse (MRD) évaluée par une technique sensible est corrélée à l'OS et à la PFS.

Q4c)	La place du NGS ciblé dans la prise en charge du MM ?
Expert 1	Parait concordant avec les techniques de FISH et moins chronophage
Expert 2	Oui
Expert 3	Le NGS ciblé est une technique pouvant répondre les anomalies stratifiantes mais les t(11 ;14) sont parfois difficiles à mettre en évidence du fait de remaniements complexes aux points de cassure ou avec des points de cassure très télomériques en IGH, de plus les chromoanagénésis ne sont pas recherchés par SHD ciblé. Le NGS ciblé doit pouvoir avec précision répondre les VAF des anomalies en fonction des attendus des scores pronostiques (TP53 20%).
Q4d)	Les conditions de réalisations spécifiques au MM rapportées dans la littérature ?
Expert 1	**Prélèvement de MO envoyé en moins de 24h dans le laboratoire, avec nécessité de tri des plasmocytes si la concentration est faible.** **Les conditions décrites dans le document sont les conditions de référence**
Expert 2	Tri CD138+ recommandé pour tous les prélèvements de moelle osseuse, tube EDTA, pas de « culture de MO » (pour caryotype conventionnel). Le NGS analysant de l'ADN et non des cellules fraîches, le prélèvement peut attendre d'avantage que 24h
Expert 3	Les anomalies moléculaires doivent être recherchées sur une population enrichie en plasmocytes post tri CD138 positif, étape nécessaire pour pouvoir détecter les anomalies présentes et affiner les VAF des anomalies. Il manque dans les études des données sur la proportion de prélèvements médullaires suffisamment riches pour obtenir une quantité de cellules post tri CD138 répondants aux exigences de la technique de NGS.

CONCERNANT LES ALTERATIONS MOLECULAIRES A RECHERCHER DANS LE MM

Q5	Selon vous, la synthèse provisoire reflète-t-elle correctement la valeur pronostique et l'utilité thérapeutique des altérations moléculaires ?
Expert 1	Oui
Expert 2	Oui
Expert 3	La synthèse provisoire rapporte de façon précise les valeurs pronostiques des différentes anomalies et leur intérêt thérapeutique tout en pointant les différences attribuées à certaines anomalies selon les scores pronostiques. La valeur théranostique de la t(11 ;14) est bien rapportée soulignant la nécessité de la mettre en évidence pour que les patients puissent bénéficier du vénétoclax.
Q6	Avez-vous des commentaires sur les résultats de l'analyse de la littérature concernant les altérations moléculaires candidates à inclure dans le panel de prise en charge du MM ?
Expert 1	Méthodologie adaptée et analyse correcte
Expert 2	Non, en dehors du fait que le rapport a été réalisé juste avant que ne soient publiées les nouvelles recommandations internationales sur la définition génomique du haut risque, qui appuient l'utilisation de panels NGS.
Expert 3	Les altérations moléculaires à inclure dans le panel de prise en charge sont bien rapportées, manquent les anomalies type chromoanagénésis.

Q7	**Selon vous, la présence d'une seule altération à haut risque suffit-elle à considérer un patient comme présentant un risque élevé ? Si oui, quelles sont les altérations concernées ?**
Expert 1	Oui si del17p et t(4 ;14)
Expert 2	del(17p), mutation TP53, double délétion 1p32
Expert 3	Si les différentes études pointent bien les anomalies historiques de haut risque telles que la t(4 ;14) et les délétions de TP53, les autres anomalies : gain ou amplification 1q, délétions 1p, t(14 ;16), mutations de TP53 sont intégrées de manière différente dans les scores pronostiques des différents groupes. La présence d'anomalies définissant les MM double hit ou triple hit sont variables selon les études. De plus les études des facteurs pronostiques ne sont pas toutes comparables car réalisées sur des cohortes de patients traités de manière non homogène En fonction des nouvelles thérapeutiques des anomalies initialement considérées comme HR sont nuancées. Néanmoins il existe un consensus actuel sur la valeur péjorative isolée de la délétion TP53 et de la t(4 ;14). Donc la présence de ces anomalies de manière isolée classe le MM en HR.
Q7a)	**Pouvez-vous classer les altérations moléculaires à haut risque (chapitre 4.2) selon leur valeur pronostique, en allant de plus élevé au plus faible ?**
Expert 1	del17p +/-mut p53 ; t(4 ;14)+ anomalies du 1 Del1p
Expert 2	del(17p), double délétion 1p32, mutation TP53
Expert 3	*1-* Altérations TP53 : délétion TP53 avec une VAF de la délétion fixée à 20% selon le dernier consensus de l'IMWG, l'inactivation bi alléliques par mutation et/ou délétion de TP53 est particulièrement défavorable à considérer comme ultra HR. Les mutations de TP53 sont défavorables et probablement sous estimées en termes de fréquence car peu recherchées en pratique de routine *2-* Délétion 1p32 rare mais très défavorable, la délétion 1p32 bi allélique est très défavorable *3-* Remaniement complexe type chromoanagénésis, non visualisé par les techniques classiques type fish et dont les mécanismes précis ne peuvent pas être complètement analysés par SNParray. *4-* T(4 ;14) *5-* T(14 ;16) *6-* T(14 ;20) anomalie très rare mais rapportée comme HR, probablement sous-estimée dans sa fréquence car peu recherchée par les techniques classiques type FISH *7-* Amplification 1q (plus de 3 copies par rapport à un génome diploide) surtout si elles concernent le bras long du 1 dans son entièreté *8-* Gain 1q surtout si elles concernent le bras long du 1 dans son entièreté *9-* T(11 ;14) classée en risque intermédiaire mais à valeur théranostique Cette classification des anomalies génétiques est à nuancer car il faut différencier les anomalies primaires type translocation impliquant un gène d'immunoglobuline t(4 ;14), t(14 ;16), t(14 ;20) qui peuvent être isolée au diagnostic et les anomalies secondaires qui sont rarement isolées. On observe dans la plupart du temps des associations de ces différentes anomalies.
Q7b)	**Certaines recommandations considèrent que l'amplification(1q21) et le gain(1q21) ne sont pas, à eux seuls, des altérations moléculaires à haut risque (chapitre 4.2).** **Partagez-vous cet avis ?**
Expert 1	Pas de réponse
Expert 2	Oui

Expert 3	Non. L'amplification 1q est rapportée comme étant HR, le simple gain 1q semble être moins défavorable. Néanmoins tant qu'un consensus sur un score pronostic international précis évaluant la valeur de ces différentes anomalies n'est pas fixé, il est nécessaire de continuer à considérer les anomalies 1q comme défavorables.
Q7c)	**Selon vous, la présence d'au moins deux altérations à haut risque rapportées en chapitre 4.2 suffit-elle à définir un MM multi-hit ?**
Expert 1	Oui
Expert 2	Non. La définition de MM mutli-hit est ambigüe car dépend du hit : par exemple, un gain 1q + t(4 ;14) = deux hits mais haut risque, équivalent à une del(17p) seule. Cependant la del(17p) + mutation TP53 = deux hits mais ultra haut risque
Expert 3	Oui, l'ensemble des scores pronostiques considère que 2 anomalies HR définissent un MM multi-hit. Mais les différents scores n'attribuant pas la même valeur pronostique à toutes les anomalies la définition précise d'un MM multi-hit reste à définir.
Q8a)	**Une RBP préconise de rechercher la t(11 ;14) chez les patients en rechute, bien qu'il s'agisse d'une anomalie primaire (EHA-ESMO, 2021).** **Êtes-vous en accord avec cet avis ?**
Expert 1	Oui
Expert 2	Oui si et seulement si elle n'a pas été recherchée avant.
Expert 3	Oui car l'indication thérapeutique du vénétoclax s'applique aux MM avec t(11 ;14) mais la recherche de la t(11 ;14) devrait être faite au diagnostic pour changer de traitement si une non-réponse rapide aux traitements classiques est observée.
Q8b)	**Les RBP s'accordent sur l'intérêt de rechercher la t(11 ;14) en vue de l'utilisation du vénétoclax chez les patients en rechute ou réfractaires aux traitements.** **Utilisez-vous le vénétoclax en soins courants chez les patients en rechute porteurs de cette translocation ?**
Expert 1	Oui
Expert 2	NA
Expert 3	Oui

Q9	**Une RBP préconise de rechercher la translocations MYC au moment du diagnostic (NCCN, 2024). Êtes-vous en accord avec cet avis ?**
Expert 1	Oui, intérêt thérapeutique, à réévaluer sur les rechutes
Expert 2	Non, hétérogénéité de la valeur pronostique. Non inclus dans recommandations IMS
Expert 3	Non, cette anomalie est très rare et elle fait partie du champ des anomalies secondaires qui apparaissent lors des rechutes. Et seule la valeur pronostique de la t(8 ;22) IGL ::MYC est reconnue comme défavorable. De plus cette anomalie n'est pas isolée et s'intègre dans un spectre d'anomalies complexes qui de facto classe le MM en HR et conditionne ainsi sa prise en charge thérapeutique. Néanmoins lors d'un diagnostic initial de forme agressive de MM type leucémie à plasmocytes ou de MM très agressif il peut être utile de la mettre en évidence afin d'avoir une meilleure évaluation du caractère multi-hit du MM.
Q10	**Selon vous, faut-il utiliser un panel distinct au moment du diagnostic et un autre lors de la rechute, ou un panel commun pour les deux situations, sachant que les translocations IGH sont des anomalies primaires ?**
Expert 1	Même panel, même si on peut observer une hétérogénéité clonale. Informations moléculaires importante. Facilitation du workflow et diminution des coûts.
Expert 2	Non. Permet d'avoir des contrôles internes. La t(8 ;14) peut être acquise.
Expert 3	Le même panel doit être utilisé afin d'uniformiser les techniques et le diagnostic du MM pouvant être fait lors d'une présentation agressive il est utile de rechercher l'ensemble des anomalies potentielles. Si une analyse NGS ciblée est faite lors d'une rechute et que pour le diagnostic une anomalie primaire translocation IGH était mise en évidence l'analyse des résultats lors de la rechute va se focaliser sur la recherche d'anomalies secondaires.
Q11	**À combien estimez-vous le nombre de patient nécessitant une recherche d'altérations moléculaires en cas de rechute ou de résistance aux traitements ?**
Expert 1	Pas de réponse.
Expert 2	Patients ayant déjà eu un panel au diagnostic ? Un patient de risque standard au diagnostic peut devenir haut risque, à évaluer. Par ailleurs certains panels contiennent des cibles thérapeutiques donc potentiellement tous ceux qui sont éligibles à un traitement de rechute.
Expert 3	Tout patient RR doit bénéficier d'une recherche d'anomalies dans la mesure où il peut supporter des traitements adaptés à la rechute.
Q12	**Quels traitements préconisez-vous chez les patients en rechute ou réfractaires aux traitements, présentant des altérations moléculaires à haut risque ?**
Expert 1	En dehors de mon champ d'expertise en tant que pathologiste
Expert 2	NA
Expert 3	Sans opinion

Q13	Avez-vous d'autres commentaires concernant la recherche des altérations moléculaires ?
Expert 1	RAS
Expert 2	Non
Expert 3	L'ensemble des anomalies primaires et secondaires ne pouvant être mis en évidence par la seule technique de NGS ciblé, il est nécessaire de pouvoir disposer d'autres alternatives techniques afin d'explorer l'ensemble du champ des anomalies de haut risque.

CONCERNANT L'UTILITE CLINIQUE DE LA RECHERCHE DE LA MRD

Q14	Avez-vous des commentaires sur les résultats de l'analyse de la littérature concernant la MRD ?
Expert 1	Non, bonne méthodologie.
Expert 2	Non
Expert 3	L'analyse de la littérature montre bien l'importance de l'évaluation de la MRD dans la prise en charge thérapeutique du MM. Il est bien précisé qu'il faut disposer d'un outil de MRD reproductible et de grande sensibilité.
Q15	**Selon vous, la synthèse provisoire reflète-t-elle correctement l'utilité clinique de la recherche de la MRD en soins courants ?**
Expert 1	Oui
Expert 2	Oui, utilisation de la MRD en soin courant au cas par cas (gestion de toxicité…), pas de recommandations reconnues
Expert 3	Oui si les points de contrôle de la MRD sont uniformisés par rapport aux étapes du traitement et à la profondeur de la réponse attendue
Q16a)	**Selon les RBP, la MRD n'est pas encore utilisée à des fins thérapeutiques pour guider la prise de décision (arrêt, modification ou poursuite du traitement). Êtes-vous en accord avec cet avis ?**
Expert 1	À ce jour pas utilisé en routine diagnostique en dehors des essais cliniques
Expert 2	Oui
Expert 3	Non. Il faut différencier les patients inclus dans des protocoles thérapeutiques pour lesquels une MRD moléculaire centralisée est effectuée et conditionne la poursuite de la prise en charge thérapeutique des patients de soins courants non inclus dans des protocoles pour lesquels la réponse ne va pas être évaluée par la MRD moléculaire.
Q16b)	**Quels critères de réponses aux traitements utilisez-vous actuellement en soins courants pour l'arrêt, la modification ou la poursuite du traitement ?**
Expert 1	Pas de réponse.
Expert 2	Critères IMWG (réponse complète : myélogramme, protéine monoclonale).
Expert 3	Pic d'Immunoglobuline, ratio chaines légères, NFS, plasmocytose médullaire, nombre de lésions osseuses.
Q16c)	**Selon vous, faudrait-il identifier le réarrangement V(D)J dès le diagnostic chez tous les patients ?**
Expert 1	Non, sauf si on va sur le suivi de la MRD, fait actuellement quand essai thérapeutique

Expert 2	Non
Expert 3	Oui pour tous les patients en intention de traitement et qui peuvent supporter un traitement efficace (patients « fit »)
Q16d)	**Selon vous, faudrait-il conserver le prélèvement de moelle osseuse en vue d'une identification ultérieure du réarrangement V(D)J ?**
Expert 1	Non
Expert 2	Oui
Expert 3	Oui il faut effectuer une conservation de la moelle osseuse soit moelle totale soit cellules post tri CD138. Le réarrangement V(D)J est la signature du MM, Au cours de l'évolution qui peut se faire de manière linéaire ou branchée, la signature V(D)J reste présente. L'intérêt de la MRD moléculaire étant prouvée, même si un patient n'a pas pu bénéficier d'une étude du réarrangement V(D)J au diagnostic, lors de l'évolution du MM il peut bénéficier de nouvelles approches thérapeutiques et la cinétique de la MRD a toute son importance en suivant le réarrangement initial.
	Si votre réponse à la question précédente est oui, pendant combien de temps peut-on conserver les prélèvements de moelle osseuse et dans quelles structures sont-ils conservés ?
Expert 1	Pas de réponse
Expert 2	Plusieurs années, CRB
Expert 3	Selon les capacités des laboratoires, congélation de moelle totale ou cellules post triCD138, ADN extrait du tri CD138. La conservation des prélèvements doit se faire dans un laboratoire de soins courants prenant en charge les MM pendant toute la phase de prise en charge du patient. Les collections peuvent ensuite migrer dans les collections biologiques des CRB en vue d'études ultérieures
Q17	**Avez-vous d'autres commentaires concernant la recherche de la MRD ?**
Expert 1	Non
Expert 2	Non
Expert 3	Si la MRD V(D)J moléculaire par NGS semble à l'heure actuelle la technique la plus précise et la plus sensible et la plus uniformisée, il faut envisager des études comparatives de MRD avec d'autres outils techniques comme la CMF médullaire (NGF) ou la spectrométrie de masse qui a l'avantage se faire à partir d'un simple prélèvement sanguin. Ces études comparatives doivent être menées par des groupes de travail nationaux ou internationaux afin d'établir un comparatif sur une large cohorte uniforme.

CONCERNANT LA PLACE DU NGS CIBLE DANS LA PRISE EN CHARGE DU MM

Q18	**Avez-vous des commentaires sur les résultats de l'analyse de la littérature concernant la place du NGS ciblé dans la stratégie de prise en charge du MM ?**
Expert 1	Non
Expert 2	Non
Expert 3	Les facteurs pronostiques du MM sont nombreux et ne peuvent pas tous être mis en évidence par les techniques classiques type Fish. Le NGS ciblé peut pallier ce manque et fournir les renseignements attendus pour la stratification des patients. Néanmoins le NGS ciblé ne peut à lui seul mettre en évidence toutes les anomalies (remaniements complexes, translocation IG complexes) et s'il se positionne comme un outil

	performant il doit s'intégrer dans un ensemble de techniques complémentaires qui permettrait de visualiser avec précision l'ensemble des anomalies stratifiantes et théranostiques.
Q19	**Parmi les altérations moléculaires à inclure dans le panel, à l'exception de la mutation TP53, existe-t-il d'autres altérations détectables uniquement par le NGS ?** **Si oui, pourriez-vous nous fournir les références ?**
Expert 1	Non
Expert 2	Certaines del1p32 bi-alléliques focales ou double délétions del17p
Expert 3	A l'heure actuelle seules les mutations de TP53 ont une valeur pronostique confirmée. Les anomalies de MEK rapportées par le GBMHM pourraient avoir un intérêt thérapeutique mais nécessitent d'être confirmées par des études cliniques. D'autres mutations ont été rapportées mais leur valeur pronostique reste à définir sur de larges séries. Oben B, Froyen G, Maclachlan KH, Leongamornlert D, Abascal F, Zheng-Lin B, *et al.* Whole-genome sequencing reveals progressive versus stable myeloma precursor conditions as two distinct entities. Nat Commun 2021;12:1861 Rosa-Rosa JM, Cuenca I, Medina A, V´ azquez I, S´ anchez-delaCruz A, Buenache N, *et al.* NGS-based molecular karyotyping of multiple myeloma: results from the GEM12 clinical trial. Cancers 2022;14:5169
Q20	**Quel est le test le plus utilisé dans votre pratique courante pour la prise en charge du MM : le NGS, la FISH ou un autre test, et pour quelle raison ?**
Expert 1	FISH
Expert 2	NA
Expert 3	La Fish est utilisée en pratique courante au laboratoire ciblant t(4 ;14), t(11 ;14), gain ou amplification 1q, délétion 1p et délétion TP53 pour l'ensemble des patients. L'accessibilité à la Fish est simple et les tests sont pris en charge par la nomenclature. De plus les techniques de fish se font au fil de l'eau et permettent de donner des résultats dans des délais adaptés à la prise en charge thérapeutique. Néanmoins le nombre de cibles moléculaires à renseigner pour stratifier au mieux les patients dépasse les capacités de la Fish par manque de matériel et par manque de sondes appropriées. Afin de pallier ce manque la technologie OGM (Optical génome mapping) est développée au laboratoire car sa faisabilité s'insère dans une prise en charge de soins courants et permet de renseigner toutes les anomalies stratifiantes hormis les mutations de TP53 qui peuvent être réalisées à partir de l'ADN utilisé pour l'OGM et étudié par le panel NGS TP53 mis en place au laboratoire pour les pathologies lymphoïdes.
Q21	**Quels sont les délais du rendu des résultats de la FISH et le NGS ?**
Expert 1	10 à 15 jours
Expert 2	FISH 5 jours, NGS 3 semaines
Expert 3	Un laboratoire de soins courants prenant en charge les MM doit rendre les résultats en moins de 21 jours pour une prise en charge optimale sauf en cas d'urgence thérapeutique à discuter entre le clinicien et le laboratoire. Le NGS étant chronophage en termes de temps technique et de temps d'analyse biologique, il doit s'intégrer dans une réorganisation de laboratoire afin de respecter les délais de prise en charge.
Q22	**Quel est le degré d'urgence de l'initiation du traitement au moment du diagnostic et en cas de rechute, est-il possible de différer le traitement jusqu'à l'obtention des résultats des analyses moléculaires ?**
Expert 1	Dépend de la présentation clinique, si hypercalcémie et insuffisance rénale plus urgent.
Expert 2	La plupart du temps oui.

Expert 3	Un traitement ne doit pas être différé en cas d'urgence et reste à l'appréciation du clinicien mais il est toujours possible de commencer par un traitement classique adapté au patient et d'ajuster ensuite les cures suivantes en fonction des résultats des analyses génétiques. Néanmoins afin d'optimiser la réponse thérapeutique il est nécessaire de disposer des résultats génétiques en moins de 21 jours.
Q23	**Selon vous, le NGS est-il actuellement en mesure de remplacer la FISH ou tout autre test pour la détection des altérations moléculaires dans le MM ?**
Expert 1	Il faudrait comparer mieux le NGS et la FISH en termes de rendement, de timing et d'efficience technique au sein des laboratoires (temps de rendu, temps de techniques, etc…..)
Expert 2	Oui (1 test pour tout détecter)
Expert 3	Oui si le NGS ciblé est accessible facilement en soins courant mais à l'heure actuelle le SHD ciblé est une technique qui est effectuée dans très peu de laboratoires en France qui peuvent difficilement absorber l'ensemble des patients et représente un coût supérieur à la Fish. Le SHD ciblé doit se concevoir dans un ensemble de techniques validées et pouvant répondre dans des délais adaptés sans surcout majeur pour les laboratoires.
Q24	**Avez-vous d'autres commentaires concernant la place du SHD dans la stratégie de prise en charge du myélome multiple ?**
Expert 1	Non
Expert 2	Intérêt d'inclure des cibles thérapeutiques (BCMA, …)
Expert 3	Actuellement le NGS ciblé est fait par des laboratoires centralisés ce qui représente des contraintes organisationnelles. De plus la centralisation des techniques ne permet pas aux autres laboratoires d'exploiter et de valoriser leurs données pour publication.

CONCERNANT LES CONDITIONS DE REALISATION SPECIFIQUES DU MM

Q25	**Pensez-vous que les conditions de réalisation spécifiques du NGS dans le MM mentionnées dans le rapport reflètent bien la pratique actuelle au niveau des laboratoires concernant :**
Expert 1	Pour l'instant la FISH est plus utilisée dans le soin, le NGS est plus intéressant dans les rechutes afin de regarder les mutations spécifiques des thérapeutiques ciblées (type BCMA) Mais sinon oui
Expert 2	Pas parfaitement
Expert 3	Pas de réponse
Q25a)	**Le type d'échantillon utilisé ?**
Expert 1	Oui
Expert 2	EDTA, pas de culture
Expert 3	Manquent dans les études des notions sur la qualité du prélèvement médullaire initial, quantité nécessaire, concentration cellulaire totale, pourcentage de plasmocytes, qualités de l'ADN médullaire extrait du tri CD138+.
Q25b)	**Les conditions de réalisation pré-analytiques ?**

Expert 1	Oui
Expert 2	Tri plasmocytaire à réaliser systématiquement
Expert 3	Le délai d'acheminement du prélèvement peut altérer la qualité des cellules et donc de l'ADN extrait, ce point est à préciser pour une pratique de soins courants
Q25c)	**Le compte rendu des résultats ?**
Expert 1	Oui
Expert 2	Oui
Expert 3	Les anomalies sont à rendre en précisant la VAF et en fonction des scores pronostiques et doivent permettre au clinicien de décider de la thérapeutique la plus adaptée
Q26	**Selon vous, est-il possible de réaliser toutes les analyses moléculaires sur un seul prélèvement de moelle osseuse par NGS ?**
Expert 1	Oui
Expert 2	Oui
Expert 3	Oui si la quantité est suffisante en termes de quantité de moelle totale et de pourcentage de plasmocytes, ces conditions doivent être précisées dans la partie pré analytique de la description de l'acte

Q27	**Selon vous, quelles doivent être la qualification et la formation des professionnels en charge du prélèvement de MO, du tri des plasmocytes et de l'analyse par NGS dans le cadre du MM ?**
Expert 1	Dans le cadre des plateformes NGS INCA et des services d'hématopathologie et d'hématologie biologiques spécialisés.
Expert 2	Biologiste médical spécialisé en hématologie et en biologie moléculaire et /ou cytogénétique.
Expert 3	Prélèvement par praticien habilité aux ponctions de MO, tri par technicien habilité de laboratoire, réalisation technique du NGS par un technicien habilité, analyse biologique par praticien expert en NGS avec support bio-informatique.
Q28	**Selon vous, quelles sont les qualifications requises pour que les laboratoires soient habilités à réaliser le NGS dans le cadre du MM ?**
Expert 1	Activité de diagnostic avec plateforme de séquençage de tumeurs solides et d'hématologie, le nombre de cas analysé par an parait important pour la qualification
Expert 2	LABM avec démarche d'accréditation COFRAC
Expert 3	Laboratoire ayant déjà développé une activité de NGS pour d'autres hémopathies malignes lymphoïdes. Activité de biologie moléculaire NGS habilitée par le COFRAC selon la norme applicable aux laboratoires de biologie médicale.
Q29	À **l'heure actuelle combien de laboratoires sur l'ensemble du territoire sont en mesure d'effectuer les analyses moléculaires dans le MM ?**
Expert 1	Tous les laboratoires bénéficiant d'une plateforme de séquençage diagnostic
Expert 2	2 en public, privé ?
Expert 3	2 laboratoires sont identifiés comme effectuant déjà du NGS ciblé MM, d'autres laboratoires avec des laboratoires de NGS développés sur plusieurs pathologies seraient sans doute en mesure de développer

	le NGS ciblé MM mais leur nombre n'est pas communiqué. Le GBMHM devrait pouvoir fournir cette réponse.

Q30	Avez-vous d'autres commentaires concernant les conditions de réalisation spécifiques au MM ?
Expert 1	Non
Expert 2	Les panels qui ne détectent pas les anomalies de nombres et les translocations n'ont aucun intérêt pour le patient
Expert 3	Non

COMMENTAIRES LIBRES

Q31	Avez-vous d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?
Expert 1	Le NGS apportera surtout dans la prise en charge des rechutes actuellement avec les nouvelles cibles qui apparaissent sur le plan thérapeutique
Expert 2	Non
Expert 3	Hormis une bibliographie non exhaustive sur les remaniements complexes à valeur pronostique (cf références + haut) cette version du rapport d'évaluation met bien en avant la nécessité de disposer d'un outil moléculaire capable de mettre en évidence en une seule technique à partir d'un seul prélèvement médullaire la plupart des anomalies génétiques spécifiques et stratifiantes des MM afin de pouvoir instaure une thérapeutique adaptée au patient.

L'un des experts sollicités a fourni une réponse libre, sans remplir le questionnaire. Le contenu de son retour est présenté ci-dessous.

1- NGS ciblé

Aspects technologiques

Ce document de synthèse est très bien documenté. Il faudra ajouter une publication majeure récemment acceptée dans le *Journal of Clinical Oncology*, qui est une recommandation de *consensus* international sur la définition des patients de haut risque moléculaire. Ce *consensus* recommande vivement l'utilisation du NGS pour la définition de ce risque. Sont considérés de haut risque les patients avec :

- Del17p dans plus de 20% des plasmocytes
- Mutation TP53
- Del1p32 bi-allélique
- T(4;14) ou t(14;16), ou t(14;20) **ET** del1p32 monoallélique ou gain 1q
- Del1p32 monoallélique **ET** gain 1q

Certaines de ces anomalies ne sont pas détectables par FISH : bien entendu les mutations TP53, mais aussi la majorité des del1p32 bi alléliques, celles-ci étant généralement de petites tailles, non détectables en FISH. J'ajouterais que la détermination des points de cassure en 4p16 affectant le gène

NSD2 va rapidement devenir également primordiale, celui-ci déterminant l'impact pronostic variable de la t(4;14). Ces points de cassure sont identifiables par NGS, pas par FISH.

En pratique, l'analyse de ces anomalies au diagnostic, mais aussi à la rechute est aujourd'hui indispensable à l'évaluation du pronostic des patients, mais aussi à leur prise en charge thérapeutique (cf infra). Le NGS ciblé apparait comme la technique idéale à cette fin. Le panel ciblé doit bien entendu comporter l'ensemble des gènes définissant le haut risque. A ce titre, il faut noter que ce panel doit inclure la totalité de la séquence du gène IGH pour identifier les translocations 14q32, ce qui, du fait de sa taille, a des répercussions financières. En effet, le panel myélome recommandé a une taille > 3 Mb, qui ne correspond à aucune des classes RIHN actuelles.

Aspects cliniques

La prise en charge des patients de haut risque relève de considérations pratiques. Tout d'abord dans l'information du patient quant à son pronostic. Mais surtout dans sa prise en charge thérapeutique. Les patients « jeunes » (moins de 70 ans) relèvent d'une indication à une double intensification avec greffes. Leur traitement ultérieur (consolidation/entretien) peut également être adapté en fonction de ce risque. L'approbation récente par l'EMA d'une consolidation/entretien par Dara-VRD (en attente d'évaluation par la CT) pourrait logiquement conduire à proposer ce traitement prolongé aux patients de haut risque.

Pour les patients plus âgés, un haut risque moléculaire devrait conduire à l'utilisation d'une quadruplette (dara ou Isa-VRD) lorsque ceux-ci seront approuvés sur la base des essais CEPHEUS et IMROZ, en lieu et place du classique Dara-RD.

2- MRD

Aspects techniques

Deux techniques sont aujourd'hui disponibles : la cytométrie en flux (CMF) et le NGS ciblant les gènes d'immunoglobulines. La première est largement disponible en France, mais sa sensibilité se limite à un plasmocyte sur 100.000 cellules médullaires (10^{-5}). La seconde repose actuellement sur un kit commercial (Clonoseq 2.0), disponible en France, avec une sensibilité de 10^{-6}. Elle a l'inconvénient de nécessiter l'accès au prélèvement initial pour identifier les cibles Ig.

Aspects cliniques

Comme justement souligné par votre revue de la littérature, la MRD n'a pas d'implication thérapeutique reconnue aujourd'hui. Cependant, force est de constater que les demandes cliniques existent déjà en routine. Différents exemples peuvent les justifier. Chez les patients de haut risque la seconde intensification est-elle vraiment nécessaire lorsque la première s'est mal passée si le patient n'a plus de maladie détectable ? Faut-il continuer l'entretien lorsque celui-ci est grevé de toxicités si la MRD est négative ? Si la CT approuve l'entretien Dara-VRD, faudra-t-il le proposer indéfiniment à tous les patients, ou seulement aux patients gardant une MRD positive ? Dans ces 3 exemples, une sensibilité de 10^{-6} me parait être le seuil optimal.

Conclusions

Pour le NGS ciblé, son indication (et son remboursement) me parait indiscutable. Tout comme dans les LAM ou les MDS, ce NGS doit devenir l'examen de routine systématique pour définir le risque génomique, indispensable à la prise en charge des patients. Les outils existent déjà en France et ce NGS est prescrit en routine chez > 75% des patients via les RIHN.

Pour la mesure de la MRD, les indications aujourd'hui sont plus restreintes, mais nul doute qu'elles vont rapidement s'étendre à une majorité de patients, entrainant potentiellement une moindre toxicité, et un moindre coût pour la société en interrompant précocement certaines molécules onéreuses.

Annexe 10. Compte-rendu : la synthèse des réponses apportées au questionnaire par les experts consultés

1.1. Le rapport dans son ensemble

- Trois experts ont trouvé le rapport clair, bien structuré et bien documenté.
- Un expert a souligné la nécessité d'estimer la proportion de patients « *fit* » pouvant bénéficier d'un traitement efficace pour lequel la recherche des altérations pronostiques est indispensable afin d'évaluer précisément le recours au NGS et l'évaluation de la MRD.

1.2. L'analyse de la littérature

- Deux des experts consultés ont souligné l'importance d'inclure parmi les documents retenus, la recommandation de la *International Myeloma Society/International Myeloma Working Group*, un *consensus* international sur la définition des patients à haut risque moléculaire. Ce *consensus* préconise fortement l'utilisation du NGS pour la définition de ce risque. Sont considérés comme à haut risque :
  - La présence de la del17p dans plus de 20 % des plasmocytes ;
  - La mutation TP53 ;
  - La délétion 1p32 bi-allélique ;
  - Les translocations t(4 ;14), t(14 ;16) ou t(14 ;20) associée à une délétion 1p32 monoallélique ou à un gain 1q ;
  - La délétion 1p32 monoallélique associée à un gain 1q.
- Un des deux experts a précisé que cette recommandation a été récemment acceptée pour publication dans le *Journal of Clinical Oncology* 2025 et n'était pas encore publiée au moment de la sollicitation.
- Un autre expert a indiqué que la bibliographie est centrée sur les altérations moléculaires identifiables par le NGS ciblé. Les anomalies chromosomiques complexes comme la chromoanagénésis sont peu prises en comptes, pourtant présentent dès le diagnostic et associées à un pronostic défavorable.

1.3. Les altérations moléculaires à rechercher dans le MM

- Trois experts ont indiqué que le document présente de manière précise l'intérêt pronostique mais surtout thérapeutique, de la recherche des altérations moléculaires, en particulier celles associées à un haut risque ;
- Un expert a précisé qu'une double autogreffe est recommandée chez les patients de moins de 70 ans qui présentent des altérations moléculaires à haut risque. Par ailleurs, le même expert a indiqué qu'un traitement de consolidation ou d'entretien peut également être adapté en fonction du profil moléculaire ;
- Un expert a indiqué que les altérations moléculaires à inclure dans le panel de prise en charge sont bien rapportées et note l'absence d'anomalies complexes telles que la chromoanagénésis ;
- Trois experts considèrent que la présence isolée de la del17p suffit à classer le MM en haut risque ;

- En plus de la del17p :
  - Un expert estime que la présence isolée de la mutation TP53 ainsi que la del 1p32 permettent également de définir un MM à haut risque ;
  - Un autre expert considère que la présence isolée de la t(4 ;14) suffit à définir un haut risque ;
  - Un expert a indiqué qu'il existe un *consensus* sur la valeur pronostique défavorable de la del17p et de la mutation TP53, mais la prise en compte de la délétion 1p, du gain 1q ou de l'amplification 1q varie selon les scores pronostiques.

Hiérarchisation des altérations moléculaires à haut risque selon leur valeur pronostique

- Trois experts considèrent que certaines altérations du fait de leur impact pronostique très défavorable, justifient une classification en haut ou ultra haut risque.

➔ Les altérations de TP53 :
  - La del17p est mentionnée en premier comme étant l'une des altérations la plus défavorable ;
  - La del17p associée à la mutation TP53 est considérée comme particulièrement péjorative et est classée en ultra haut risque ;
  - La mutation TP53, bien que moins fréquemment recherchée, est également défavorable.

➔ La délétion 1p32 est très défavorable en particulier lorsqu'elle est bi-allélique.

➔ Deux experts ont également mentionné la t(4 ;14) en tant qu'altération à haut risque.

Un expert a indiqué que ce classement doit être nuancé, en distinguant les anomalies primaires, comme les translocations impliquant un gène d'immunoglobuline t(4 ;14), t(14 ;16), t(14 ;20) qui peuvent être isolées au diagnostic, des altérations secondaires qui sont rarement isolées et généralement associées à d'autres altérations.

➔ Les anomalies 1q :

- un expert a mentionné que l'amplification 1q21 et le gain 1q21 ne sont pas à eux seuls des altérations à haut risque ;
- un autre expert a indiqué que l'amplification 1q21 est rapportée comme étant une altération à haut risque et le gain 1q21 est moins défavorable. L'expert a toutefois précisé qu'en l'absence d'un *consensus* international, il est nécessaire de continuer à considérer les anomalies 1q comme défavorables.

La définition du MM multi-hit

Le MM multi-hit est définie par la présence d'au moins deux altérations à haut risque (voir le chapitre 4.2)

- Deux experts estiment que la présence de deux altérations moléculaires à haut risque suffit à définir un MM multi-hit. L'un d'eux souligne, cependant, que les scores n'attribuant pas la même valeur pronostique à chaque anomalie et précise que la définition du MM multi-hit n'est pas encore clairement établie ;
- Un autre expert a précisé que cette définition est ambiguë, car elle dépend du type d'altérations : à titre d'exemple, un gain 1q plus une t(4 ;14) correspond à un haut risque, équivalent au risque associé à la présence isolée de la del17p. Tandis que l'association de la del17p et de la mutation TP53 correspond à un ultra haut risque ;

- Un expert a précisé que la définition du « double » ou « triple hit » diffère selon les études. La comparaison des résultats est compliquée par l'hétérogénéité des cohortes, de nouvelles thérapies amènent à reconsidérer certaines anomalies auparavant jugées à haut risque.

La translocation t(11 ;14)

- Trois experts estiment que la t(11 ;14) doit être recherchée au moment de la rechute. L'un des experts a précisé que cela n'est justifié uniquement que si elle n'a pas été recherchée auparavant, tandis qu'un autre recommande de rechercher la t(11 ;14) dès le diagnostic, afin d'adapter rapidement le traitement en cas non-réponse aux traitements classiques.
- Deux experts ont indiqué que le vénétoclax est utilisé en soins courants chez les patients qui présentent une t(11 ;14).

Translocation MYC

- Deux experts sont en désaccord avec la recommandation du NCCN qui préconise la recherche de la translocation MYC au moment du diagnostic. L'un des experts a mentionné la valeur pronostic hétérogène de cette anomalie, absente du score de la *International Myeloma Society* (IMS) et l'autre expert a précisé qu'il s'agit d'une anomalie rare, secondaire survenant principalement à la rechute.
- Un expert a indiqué que seule la valeur pronostique de la t(8 ;22) IGL-MYC est reconnue comme défavorable. Elle s'intègre généralement dans un contexte d'anomalies complexes associées à un haut risque. Toutefois, en cas de myélome très agressif dès le diagnostic, sa détection peut aider à mieux évaluer le caractère multi-hit.
- Un expert préconise de rechercher la translocation MYC pour son intérêt thérapeutique, notamment au moment de la rechute.

Choix du panel d'altération moléculaire : différenciation entre un panel diagnostic et un panel de rechute ?

- Deux experts recommandent l'utilisation d'un panel commun pour le diagnostic et la rechute, afin d'uniformiser et de simplifier les procédures techniques, ainsi que de réduire les coûts. L'un des deux experts a précisé qu'en cas de rechute, si une anomalie primaire IGH a déjà été identifiée, l'analyse pourra alors se focaliser sur les altérations secondaires.
- Un autre expert propose d'utiliser deux panels distincts, afin d'assurer des contrôles internes et de mieux détecter certaines anomalies, comme la t(8 ;14), qui peut être acquise au cours de l'évolution de la maladie.

1.4. Utilité clinique de la recherche de la MRD

- Deux experts sont en accord avec la méthodologie utilisée, un des experts a souligné l'importance de l'évaluation de la MRD dans le MM, en précisant la nécessité de disposer d'un test à la fois sensible et reproductible.
- L'ensemble des experts sont d'accord avec la synthèse provisoire sur l'utilité clinique de la recherche de la MRD en soins courants.
- L'ensemble des experts ont indiqué que la MRD n'a pas d'implication thérapeutique en soins courants reconnue à ce jour, elle est principalement recherchée dans les essais cliniques :

- ➔ Toutefois, un expert a souligné que malgré l'absence d'implication thérapeutique en soins courants, des demandes cliniques sont déjà présentes en routine dans les situations suivantes lorsqu'il s'agit :
  - de décider s'il convient de proposer une seconde intensification chez des patients à haut risque, notamment lorsque la première a été mal tolérée et qu'aucune maladie résiduelle détectable n'est présente.
  - de s'interroger sur la poursuite du traitement d'entretien en cas d'effets secondaires importants, alors que les résultats de la MRD sont négatifs.
  - de déterminer si le traitement d'entretien par Dara-VRD doit être administré à tous les patients ou uniquement à ceux présentant une MRD positive, une fois que cette stratégie aura été validée par la Commission de la Transparence (CT).
- Un expert a indiqué que la MRD est utilisée en soins courants, au cas par cas, pour la gestion de la toxicité des traitements et a souligné qu'il n'existe pas de recommandation reconnue pour cette indication.

Critères de réponse aux traitements utilisés en soins courants

Deux experts ont mentionné les critères de réponses aux traitements qui sont actuellement utilisés en soins courants :

- un expert a mentionné la réponse complète (myélogramme, protéine monoclonale) ;
- l'autre expert a mentionné le pic d'immunoglobuline, le ratio chaines légères, la NFS, la plasmocytose médullaire, nombre de lésions osseuses.

L'identification du réarrangement V(D)J dès le diagnostic chez tous les patients

- Deux experts estiment qu'il n'est pas nécessaire de rechercher le réarrangement V(D)J au moment du diagnostic. L'un des deux experts a précisé que cette recherche doit être réalisée uniquement si un suivi de la MRD est prévu, ce qui est actuellement réservé aux essais thérapeutiques.
- A l'inverse, un autre expert recommande de rechercher le réarrangement V(D)J chez tous les patients éligibles à un traitement intensif.

La conservation de la moelle osseuse (MO) pour une recherche ultérieure du réarrangement V(D)J

- Deux experts estiment qu'il est important de conserver le prélèvement de moelle osseuse (MO) pour une recherche ultérieure du réarrangement V(D)J. L'un des deux experts a précisé qu'il faudrait conserver soit la moelle osseuse totale, soit les cellules après un tri CD138, en soulignant que le réarrangement représente la signature du MM et reste stable tout au long de l'évolution de la maladie. Cet expert précise également que, même si la recherche du réarrangement V(D)J n'a pas été réalisée au diagnostic, elle pourrait être utile ultérieurement pour évaluer la MRD.
- Un autre expert estime qu'il n'est pas nécessaire de conserver la moelle osseuse pour une recherche ultérieure du réarrangement V(D)J.

Durée de conservation des prélèvements de moelle osseuse

- Un expert a indiqué que les prélèvements de MO peuvent être conservés plusieurs années dans les Centres de ressources biologiques (CRB).

- Un autre expert a précisé que cette conservation va dépendre de la capacité des laboratoires, que ce soit par congélation de moelle totale, de cellules triées CD138, ou d'ADN extrait après le tri CD138. Les prélèvements doivent être conservés dans un laboratoire en soins courants qui prend en charge le MM, avant de pouvoir être transférés vers les CRB pour des analyses ultérieures.

Autres commentaires sur la MRD

- Un expert a souligné que le NGS, bien qu'actuellement considéré comme la technique la plus précise, sensible et standardisé pour évaluer la MRD, des études comparatives avec d'autres méthodes telles que le NGF ou la spectrométrie de masse sur prélèvement sanguin sont nécessaires. Ces études comparatives doivent être menées par des groupes nationaux et internationaux sur de larges cohortes.
- Un expert a mentionné que deux techniques sont actuellement utilisées en France pour évaluer la MRD :
  - la cytométrie en flux, largement disponible mais avec une sensibilité à 10^{-5} ;
  - le NGS, plus sensible (10^{-6}), mais nécessite un prélèvement initial pour identifier les cibles Ig.

1.5. La place du NGS ciblé dans la prise en charge du MM

Les résultats de l'analyse de la littérature

Un expert a souligné que les facteurs pronostiques du MM sont nombreux et ne peuvent être entièrement détectés par les techniques classiques comme la FISH. Le NGS ciblé peut pallier les limites de la FISH, cependant ne suffit pas à lui seul à détecter toutes les anomalies, notamment les remaniements complexes et les translocations IG complexes. Bien que le NGS soit un outil performant, il doit être utilisé en complément d'autres techniques pour permettre une identification complète et précise de l'ensemble des anomalies pronostiques et théranostiques.

Les altérations moléculaires en dehors de la mutation TP53, uniquement détectables par le NGS

Trois experts ont indiqué qu'en dehors de la mutation TP53, d'autres altérations sont détectables par le NGS, et non par la FISH :

- Deux experts ont cité la del1p32 bi-allélique qui est difficilement détectable par la FISH en raison de leur petite taille.
- Un expert a mentionné la double délétion de 17p.
- Un expert a mentionné que le point de cassure 4p16 affectant le gène NSD2 qui détermine l'impact pronostique de t(4 ;14) est uniquement identifiable par le NGS.
- Un expert a mentionné que les anomalies MEK, ainsi que d'autres mutations ne sont pas identifiables par la FISH, en précisant que leur intérêt thérapeutique reste à être confirmer par des essais cliniques.

Les tests les plus utilisés en soins courants dans la prise en charge du MM

Deux experts ont indiqué que la FISH est actuellement la technique la plus utilisée en soins courants pour la prise en charge du MM, en raison de son accessibilité, de sa prise en charge par la nomenclature et des délais de résultats rapides. Toutefois, ses capacités sont limitées pour détecter toutes les anomalies pronostiques, faute de matériel et de sondes adaptées. Pour remédier aux limites de la FISH, l'OGM *(Optical génome mapping)* est en cours de développement, cette technique permet une détection plus compète des anomalies, à l'exception des mutations TP53.

Les délais de rendu des résultats de la FISH et du NGS

- D'après trois experts, le délai de rendu des résultats est de 5 jours pour la FISH et d'environ 21 jours pour le NGS.
- Un expert a précisé que ce délai de 21 jours est généralement compatible avec une prise en charge optimale, sauf en cas d'urgence thérapeutique nécessitant une concertation entre le clinicien et le laboratoire.

Délais d'initiation du traitement au moment du diagnostic et lors de la rechute

- Un des experts consultés a précisé que l'urgence thérapeutique est déterminée par la présentation clinique, un traitement rapide est nécessaire en présence d'une hypercalcémie et d'une insuffisance rénale.
- Un autre expert estime que dans la majorité des cas, le traitement peut être différé jusqu'à l'obtention des résultats des analyses moléculaires.
- Tandis qu'un autre expert indique qu'il est possible de débuter par un traitement classique, et d'ajuster par la suite le traitement en fonction des résultats génétiques.

Capacité actuelle du SHD ciblé à remplacer la FISH pour la détection des altérations moléculaires en soins courants dans le MM

- Un expert considère qu'il faudrait comparer le NGS et la FISH en termes de délais de rendu des résultats et d'efficience technique au sein des laboratoires.
- Un autre expert estime que le NGS peut, d'ores et déjà, remplacer la FISH, dans la mesure où il permet de détecter l'ensemble des altérations en une seule analyse.
- Un troisième expert souligne que cette substitution de la FISH par le NGS dépend de son accessibilité en soins courants. Actuellement, le NGS ciblé est limité à quelques laboratoires en France et son coût reste élevé. Le NGS doit donc s'intégrer à une stratégie combinant plusieurs techniques validées, permettant des résultats rapides sans surcoût majeur pour les laboratoires.
- Un expert a indiqué que la t(11 ;14) peut échapper au NGS ciblé, ce qui justifie l'utilisation d'une technique alternative pour affirmer sa présence qui a un intérêt théranostique.

Autres commentaires concernant la place du NGS ciblé dans la stratégie de prise en charge du MM

- Un expert a mentionné l'intérêt d'inclure les cibles thérapeutiques BCMA.
- Un autre a mentionné les contraintes organisationnelles liées à la centralisation du NGS ciblé dans le MM.
- Un autre expert a souligné l'importance du NGS ciblé pour évaluer le pronostic et orienter la prise en charge thérapeutique au moment du diagnostic et aussi à la rechute. L'expert a précisé que le panel doit inclure toutes les altérations à haut risque et doit couvrir la totalité de la séquence du gène IGH afin de détecter les translocations 14q32. Cette détection nécessite un panel de grande taille (> 3 Mb), ce qui entraîne des répercussions financières car elle ne correspond à aucun des libellés du RIHN.

1.6. Conditions de réalisation

- Un expert a indiqué que les conditions de réalisation du NGS mentionnées dans le rapport ne reflètent pas parfaitement la pratique actuelle au niveau des laboratoires.
- Un autre expert a indiqué que les conditions de réalisations mentionnées dans le rapport reflètent bien la pratique actuelle en dehors du fait que la FISH est plus utilisée en soins courants et que le NGS est plus intéressant dans les rechutes, afin de détecter les mutations spécifiques des thérapies ciblées (type BCMA).

Le type d'échantillon utilisé

- Un expert était en accord avec le rapport.
- Un autre a indiqué que le prélèvement de MO est réalisé sur un tube EDTA et qu'il n'y a pas de culture du prélèvement.
- L'ensemble des experts considèrent qu'il est possible de réaliser toutes les analyses moléculaires sur un prélèvement de moelle osseuse. L'un des experts a toutefois précisé que la quantité du prélèvement de MO doit être suffisante en termes de quantité de moelle totale et de pourcentage de plasmocytes. L'expert a également précisé que ces conditions doivent être précisées dans la partie pré-analytique de la description de l'acte.

Les conditions de réalisation pré-analytique

- Un expert était en accord avec le rapport.
- Un expert a indiqué que le tri des plasmocytes doit être réalisé systématiquement.
- Un autre expert estime que le délai d'acheminement du prélèvement peut altérer la qualité des cellules et donc de l'ADN extrait, ce point est à préciser pour une pratique en soins courants.

Le compte rendu des résultats

- Deux experts étaient en accord avec le rapport.
- Un expert a précisé que les anomalies sont à rendre en précisant la VAF et en fonction des scores pronostiques et doivent permettre au clinicien de décider de la thérapeutique la plus adaptée.

Qualifications des professionnels de santé en charge du prélèvement de MO, du tri des plasmocytes et de l'analyse par NGS

- Un expert estime que les analyses moléculaires dans la prise en charge du MM doivent être réalisées par les plateformes NGS labélisées par l'INCa et les services d'hématopathologie et d'hématologie biologiques spécialisés.
- Un autre expert indique que l'acte doit être réalisé par un biologiste médical spécialisé en hématologie et en biologie moléculaire et/ou cytogénétique.
- Un autre expert indique que le prélèvement doit être réalisé par un praticien habilité à pratiquer des ponctions de MO, le tri par un technicien de laboratoire habilité, la réalisation technique du NGS par un technicien habilité et l'analyse biologique par praticien expert en NGS avec un support bio-informatique.

Qualifications requises par les laboratoires pour la réalisation du NGS dans le MM

- Un expert a indiqué que la qualification d'un laboratoire pourrait s'appuyer sur une activité diagnostique existante, avec une plateforme de séquençage dédiée aux tumeurs solides et hémopathies malignes, ainsi qu'un volume annuel d'analyse suffisamment élevé.
- Un expert a indiqué que ce sont les laboratoires d'analyses biomédicales (LABM) accrédités par le COFRAC qui sont habilités à réaliser le NGS dans le MM.
- Un expert a indiqué qu'une expérience en NGS sur d'autres hémopathies lymphoïdes et une accréditation par le COFRAC en biologie moléculaire sont des critères de qualification pertinents.

Nombre actuel de laboratoires en mesure d'effectuer les analyses moléculaires dans le MM

- Un expert considère que tous les laboratoires bénéficiant d'une plateforme de séquençage sont en mesure de réaliser les analyses moléculaires dans le MM.
- Deux experts ont indiqué que deux laboratoires ou plateformes dans le public réalisent déjà le NGS ciblé pour le MM. Un des experts a précisé que d'autres laboratoires disposant d'une activité de NGS établie sur plusieurs pathologies, pourraient également réaliser des analyses moléculaires dans le MM.

Commentaires libres

- Un expert a mentionné que le NGS ciblé est surtout utile dans la prise en charge des rechutes, notamment avec l'apparition de nouvelles cibles thérapeutiques.
- Un autre expert a indiqué que malgré une bibliographie incomplète sur les remaniements complexes, le rapport souligne l'importance du NGS qui permet à partir d'un seul prélèvement médullaire de détecter les principales anomalies génétiques du MM afin d'adapter la prise en charge thérapeutique.
- Un expert a mentionné que le NGS devrait devenir un examen de routine pour évaluer le risque génomique, précisant qu'il est prescrit en routine chez plus de 75 % des patients via le RIHN. Concernant la MRD, l'expert a souligné que bien que ces indications soient encore limitées, elles devraient rapidement s'élargir, permettant d'ajuster les traitements plus tôt, avec des bénéfices en termes de toxicité et de coûts.

Annexe 11. Opinions émises par les parties prenantes consultées

Modalité de consultation

Un rapport provisoire présentant l'analyse réalisée par la HAS et l'opinion exprimée par les experts a été adressé aux parties prenantes consultées. Ce rapport a été accompagné d'une fiche permettant aux parties prenantes d'exprimer leur opinion sur chaque champ évalué ainsi que sur les conclusions et perspectives provisoires formulées avec et à l'issue de la consultation des experts. La consultation des parties prenantes a été conduite de juin à juillet 2025.

Opinions émises par les conseils nationaux professionnels (CNP)

Cinq CNP ont été consultés (*cf*. 2.2.3 du rapport ; CNP d'hématologie, CNP de biologie médicale (CNPBM), CNP d'oncologie (CNPO), CNP des pathologistes (CNPath) et CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire (CNP-GCCM)). Le CNP-GCCM et le CNPO n'ont pas répondu à cette sollicitation.

Six sociétés savantes ont été consultées, dont trois du CNP d'hématologie (Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes (GBMHM), Société française d'hématologie (SFH) et Inter-groupe Francophone du Myélome (IFM)) et trois du CNP-GCCM (Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM), Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) et Groupe Francophone des cytogénéticiens hématologique (GFCH)). L'ACLF a indiqué par courrier que le GFCH, rattaché à sa structure, assurera la réponse à la sollicitation de la HAS.

Opinions émises par les associations de patients et d'usagers

Deux associations ont été consultées (cf 2.2.2 du rapport, la Ligue contre le cancer et l'Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M)). La Ligue contre le cancer n'a pas répondu à cette sollicitation.

Réponse du Conseil national professionnel d'hématologie

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES OU DE L'INSTITUTION PUBLIQUE

Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge du myélome multiple

Fiche à nous retourner par courrier avant le 10 juillet 2025

par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☒ Oui ☐ Oui, sous réserve de modifications ☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

- Pages 7 et 44 : les aspirations médullaires sont le plus souvent effectuées par les médecins hématologues, voire les internes. Les biologistes interviennent seulement dans quelques villes. ...
- « Les prélèvements doivent être conservés dans un laboratoire en soins courants qui prend en charge le MM, avant de pouvoir être transférés vers les CRB pour des analyses ultérieures ». C'est plutôt l'inverse ou alors la phrase n'est pas claire
- Remarque mineure : les gènes (sauf IG et TR) doivent être indiqués en italique (ex. *TP53*).....

Nom de la structure :

CNP d'Hématologie

Date et Signature :

A Paris, le 07/07/2025

Réponse du Conseil national professionnel des pathologistes

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES OU DE L'INSTITUTION PUBLIQUE

Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge du myélome multiple

Fiche à nous retourner par courrier avant le 10 juillet 2025

par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☐ Oui ❹ Oui, sous réserve de modifications ☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

- Pour le panel NGS, il n'est pas précisé quelles sont les zones d'intérêt minimales devant être couvertes par un panel utilisable en pratique, ni quelle couverture est requise. L'analyse de l'utilisation et de la faisabilité du NGS n'est pas suffisamment détaillée.
- Le sujet du type de panel à utiliser pour le diagnostic et la rechute n'est pas abordé dans la conclusion. Nous pensons qu'il serait pertinent de recommander l'utilisation d'un panel unique, complet, pour la prise en charge des myélomes multiples, aussi bien au moment du diagnostic qu'en cas de rechute.
- Dans la partie « Recommandations provisoires de la HAS », vous n'avez pas inclus la translocation t(11;14), qui devrait faire partie des altérations à rechercher au moment du diagnostic ainsi qu'au moment de la rechute.
- Le chapitre sur les inhibiteurs de MAK devrait être mieux développé, en précisant quels sont les gènes cibles afin d'optimiser la prise en charge des prélèvements et de permettre aux institutions de se préparer en amont.

Nom de la structure : CNP d'anatomie et cytologie pathologiques (CNPath)

Date et Signature : Pr JC Sabourin, Dr R Pirlog, Dr MP Wissler pour le CNPath

A Rouen, le 16 juin 2025

Réponse du Conseil national professionnel de Biologie Médicale

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES OU DE L'INSTITUTION PUBLIQUE

Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge du myélome multiple

Fiche à nous retourner par courrier avant le 10 juillet 2025

par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☒ Oui ☐ Oui, sous réserve de modifications ☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

-prévoir un seul panel commun (diagnostic et suivi) et non pas deux

-ne pas mettre que le biologiste médical en réalisateur de la ponction médullaire (acte de ponction : clinicien ou biologiste médical)

-intégrer le réarrangement VDJ dans le panel commun (plutôt qu'une conservation de l'échantillon pour réalisation ultérieure)

-demande d'évaluation du dosage des chaines légères kappa lambda dans le sang qui sont toujours HN (et utiles dans le suivi des MM mais aussi des MGUS (signe de passage à la malignité)

-fautes de frappe (manque des mots de transition : en, des…)

Nom de la structure : Conseil National Professionnel de Biologie Médicale

Date et Signature : Pons Jean louis – président

A Paris , le 13 juillet 2025

Réponse de l'Intergroupe Francophone du Myélome

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES OU DE L'INSTITUTION PUBLIQUE

Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge du myélome multiple

Fiche à nous retourner par courrier avant le 10 juillet 2025

par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☐ Oui ❹ Oui, sous réserve de modifications ☐ Non

Si nécessaire, commentaires/ précisions à apporter (joindre références bibliographiques/ document si besoin):

Depuis ce rapport, un consensus international émanant de l'International Myeloma Society et de l'International Myeloma Working Group a été publié dans **Journal of Clinical Oncology** (DOi 2025 Jun 9:JCO2401893. doi: 10.1200/JC0-24-01893) : il s'agit du Genomic Consensus Staging spécifiant la définition du myélome de haut risque, qui doit répondre à un moins 1 critère :

- Critère de haut risque 1 : Del17p présente dans plus de 20% des plasmocytes
- Critère de haut risque 2 : Mutation TP53
- Critère de haut risque 3 : Délétion 1p32 bi-allélique
- Critère de haut risque 4 : Translocations t(4 ;14) ou t(14 ;16) ou t(14 ;20) associée à un gain/amplification 1q ou une délétion 1p32 mono-allélique
- Critère de risque 5 : Gain/Amplification 1q associé à une délétion 1p32 mono-allélique

Cette définition est basée sur l'utilisation d'un panel NGS ciblé permettant la détection de l'ensemble de ces anomalies (à noter que l'utilisation de panels commerciaux ne détectant que certaines mutations mais ni les anomalies de nombre, ni les translocations, n'ont aucun intérêt).

Selon ce consensus les preuves sont insuffisantes pour considérer l'amplification 1q comme plus péjorative que le gain 1q, ces deux anomalies devant donc être considérées de la façon identique d'un point de vue pronostique. Néanmoins, le risque évoluant avec les traitements, il est utile de spécifier si un patient présente un gain ou une amplification pour des études futures.

Lorsqu'un panel est conçu pour détecter les translations t(4 ;14), t(14 ;16), t(14 ;20), il l'est aussi pour détecter la t(11 ;14) qui a une valeur pronostique neutre, mais qui est un marqueur de sensibilité au Venetoclax. Il semble donc nécessaire d'inscrire la recherche de cette translocation t(11 ;14) soit dès le diagnostic, soit à la rechute (les panels utilisés étant les mêmes).

Concernant le prélèvement de moelle osseuse, il peut certes être réalisé par un biologiste spécialisé mais aussi par un clinicien habitué aux prélèvements de moelle osseuse. Le tri plasmocytaire CD138 permet de s'affranchir d'un pourcentage parfois relativement faible de plasmocytes : le point crucial est qu'un volume suffisant de moelle osseuse doit être prélevé si possible (au moins 5mL). Le tri doit être réalisé idéalement dans les 48h (mais pour certains échantillons il est possible d'aller bien au-delà).

Attention, il n'est pas possible (et inutile) d'identifier un clonotype VDJ par NGF. Il s'agit du NGS uniquement (biologie moléculaire, et non cytométrie en flux).

Nom de la structure : Intergroupe Francophone du Myélome

Date et Signature :

A Toulouse, le 08/07/2025

Réponse du Groupe des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes

Le GBMHM a fourni une réponse libre, sans remplir la fiche transmise par la HAS. Leur retour est présenté ci-dessous.

ASSOCIATION GBMHM
SIRET : 538 135 617 00016

Hôpital Saint-Louis
1 avenue Claude Vellefaux
75010 PARIS

contact-asso@gbmhm.fr
Tel: 01 42 49 40 29

www.gbmhm.fr

PRESIDENT
Olivier KOSMIDER
olivier.kosmider@aphp.fr

VICE-PRESIDENTE
Pascale FLANDRIN GRESTA
pascale.flandrin-gresta@chu-st-etienne.fr

VICE-PRESIDENT
Pierre SUJOBERT
pierre.sujobert@chu-lyon.fr

SECRETAIRE
Stéphanie DULUCQ
stephanie.dulucq@chu-bordeaux.fr

TRESORIER
Damien LUQUE PAZ
Damien.LuquePaz@chu-angers.fr

TRESORIER AJOINT
Cédric PASTORET
cedric.pastoret@chu-rennes.fr

CHARGEE DE COMMUNICATION
Anne-Sophie ALARY
ALARYA@ipc.unicancer.fr

Paris, le 20 juillet 2025

Madame, Monsieur

Nous remercions la Haute Autorité de Santé d'avoir sollicité l'avis du GBMHM sur le document de travail intitulé "Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge du myélome multiple". Ce document de grande qualité reprend l'état de la littérature scientifique concernant les biomarqueurs moléculaires, altérations génétiques somatiques et maladie résiduelle, permettant de préciser le pronostic des patients et d'ajuster leur prise en charge. Nous avons aussi pris connaissance de la publication des recommandations de l'*International Myeloma Society* publiées récemment ; "The Panel proposes the following Consensus Genomic Staging (CGS) of HRMM which relies upon the presence of at least one of these abnormalities: (1) del(17p), with a cutoff of >20% clonal fraction, and/or *TP53* mutation; (2) an IgH translocation including t(4;14), t(14;16), or t(14;20) along with 1q+ and/or del(1p32); (3) monoallelic del(1p32) along with 1q+ or biallelic del(1p32); or (4) β2 microglobulin ≥5.5 mg/L with normal creatinine (<1.2 mg/dL)."
Nous souhaiterions souligner 5 points majeurs concernant ce rapport, et une série de points mineurs.

Points majeurs :

1/ Actuellement, très peu de laboratoires français utilisent le séquençage à haut débit dans la prise en charge du myélome, la plupart des centres utilisant uniquement la FISH sur plasmocytes triés. Les anomalies d'intérêt clinique rappelées dans le rapport sont de trois types différents :

-1/ anomalies de structure (t(4;14), t(14;16), t(14;20), t(11;14))

-2/ anomalies de nombre (CNV : del(17p), del(1p32), délétion 1p32 bi-allélique, gain(1q21), amplification(1q21)

- 3/ anomalies de séquence (mutation TP53)

Il semble important de clarifier un point : les biomarqueurs des deux premières catégories peuvent être détectés par des techniques de séquençage à haut débit, mais peuvent aussi être détectés par d'autres approches : FISH, MLPA, cartographie optique du génome, séquençage long-read low pass. Aussi, il nous semble

Association GBMHM – Hopital Saint Louis - 1 avenue Claude Vellefaux 75010 PARIS
www.gbmhm.fr

important de distinguer l'intérêt clinique de ces biomarqueurs de celui des techniques mises en œuvre pour les analyser. Concernant les mutations du gène TP53, seul le séquençage à haut débit permet l'analyse suffisamment précise et sensible de ce gène.
Il serait également intéressant de savoir si ces marqueurs pronostiques ont été étudiés et validés en dehors des essais cliniques, dans les études « de vraie vie », afin de s'assurer qu'il n'y a pas de biais lié aux critères d'inclusion des patients dans les essais. Notamment, existe-t-il une limite d'âge raisonnable pour la recherche de ces anomalies ? Leur impact pronostique concerne-t-il aussi les patients de plus de 75/80/85 ans?

2/ Un autre point mériterait d'être précisé : **quelle est la prévalence des diverses anomalies citées, et surviennent-elles de manière indépendante les unes des autres ? De telles données pourraient permettre de proposer des approches séquentielles (d'abord une technique ciblée pour rechercher les anomalies les plus fréquentes, puis en cas de négativité une deuxième technique, etc.), ce qui permettrait de réaliser de substantielles économies, à l'image de ce qui est pratiqué dans les syndromes myéloprolifératifs**.

3/ Comme expliqué dans le rapport, l'identification de ces anomalies de haut risque a un impact thérapeutique (double autogreffe chez les sujets jeunes, traitement d'entretien par bortezomib chez tous), mais **ces stratégies ont-elles été évaluées rigoureusement par l'HAS ? Si oui, alors l'évaluation des biomarqueurs est indispensable ; si non, il serait nécessaire d'obtenir cette évaluation pour se prononcer sur l'intérêt d'étudier ces biomarqueurs**. En particulier, avec les progrès thérapeutiques continus et accélérés de ces dernières années (associations thérapeutiques, bispécifiques et CART-cells en seconde ligne), il apparaît important de vérifier que les anomalies génétiques restent décisionnelles dans le choix thérapeutique de première ligne puis de rechute.

4/ **Existe-t-il des données sur la stabilité de ces biomarqueurs entre le diagnostic et la rechute, et sur leur valeur pronostique en situation de rechute ou réfractaires ?** Cela devrait être précisé pour justifier la phrase suivante : "recherche des altérations del(17p), del(1p32), délétion 1p32 bi-allélique, gain(1q21), l'amplification (1q21) et la mutation TP53 chez les patients en rechute ou réfractaires aux traitements". L'intérêt pronostique des ces anomalies en situation de rechute doit aussi être précisé.
5/ Concernant l'utilisation de la maladie résiduelle hors essai clinique, "Un expert a souligné que malgré l'absence d'implication thérapeutique en soins courants, des demandes cliniques sont déjà présentes en routine" (p.31). Si cette démarche semble relever du bon sens clinique, notamment dans la pratique d'un centre expert, elle comporte aussi des risques de sur- ou sous- traitement tant qu'elle n'est pas validée rigoureusement. Voir à ce sujet Chin Yee et al, Lancet Hematol 2025 (doi: 10.1016/S2352-3026(25)00002-X.)

Association GBMHM – Hopital Saint Louis - 1 avenue Claude Vellefaux 75010 PARIS
www.gbmhm.fr

Points mineurs

1/ Concernant la sensibilité du NGS (p.33), elle est effectivement de l'ordre de 1% pour la détection de mutations ponctuelles, mais elle est plutôt de l'ordre de 20% pour les anomalies de nombre (CNV)

2/ Concernant l'avis d'expert qui propose de conserver des prélèvements au diagnostic pour une éventuelle étude ultérieure du réarrangement VDJ (p.32), il faut prendre en compte aussi l'impact financier et environnemental du biobanking, qui pourrait compenser le bénéfice attendu qui reste théorique.

3/ Concernant l'utilité du tri CD138 (p.6 et p.11), elle est discutable : dans les myélomes avec envahissement médullaire important, il est tout à fait envisageable de travailler sur du matériel non trié, si le laboratoire maitrise l'impact de cette procédure. La phrase (p.11) " Un bon prélèvement de MO devrait contenir entre 10 à 15 % de plasmocytes" n'a pas de sens : certains myélomes ont plus de 50% de plasmocytes tumoraux dans la moelle... Il serait également utile d'expliciter la conduite à tenir en cas d'échec du tri plasmocytaire, et de préciser les seuils acceptables de pureté post-tri (fondés sur des publications scientifiques).

4/ Concernant l'aspiration médullaire (p.7) : sa réalisation n'est pas restreinte aux biologistes médicaux, elle peut être réalisée par tout clinicien formé à ce geste

5/ Concernant la phrase "des techniques alternatives à la FISH, comme les puces à ADN (SNParray, CGHarray) sont utilisées pour détecter les CNV (1, 3)" (p.12): il existe d'autres alternatives à la FISH pour évaluer les CNV qui devraient être mentionnées : cartographie optique du génome, séquençage whole genome low pass (long read ou short read), séquençage d'exome, MLPA.

6/ Pour chercher des CNV par NGS, l'utilisation d'ARN n'est pas une stratégie optimale (p.12) : "Plusieurs parties du génome peuvent être séquencées simultanément à partir d'un seul échantillon, à condition de disposer d'une quantité suffisante de matériel d'ADN ou d'ARN." De même, la figure 5 est un peu simpliste et pas forcément nécessaire dans ce document.

7/ Qu'est-ce que le NGF (next generation flow cytometry) exactement ? En quoi cela diffère-t-il de la cytométrie en flux ? (p.13)

8/ erreur typographique p.9 : (Error! Reference source not found.).

9/ Qu'est-ce qui est fait chez nos voisins européens ?

Nous espérons que ces remarques contribueront utilement aux réflexions de l'HAS, et restons à votre disposition pour tout échange complémentaire.

Le bureau du GBMHM

Association GBMHM – Hopital Saint Louis - 1 avenue Claude Vellefaux 75010 PARIS
www.gbmhm.fr

Réponse du Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES OU DE L'INSTITUTION PUBLIQUE

Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge du myélome multiple

Fiche à nous retourner par courrier avant le 10 juillet 2025

par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☐ Oui ❹ Oui, sous réserve de modifications ☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

L'objectif de ce dossier repose sur l'évaluation de la technique de séquençage haut débit ciblé (NGS ciblé) pour détecter les altérations moléculaires somatiques des myélomes (myélomes multiples ou MM), en vue de sa prise en charge par l'assurance maladie. Le GFCH (Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique) en tant que société savante a été mandatée par la HAS pour évaluer ce dossier.

Une technique d'étude des anomalies génétiques des MM doit répondre à plusieurs exigences :
(i) La première est d'améliorer la précision de détection et d'augmenter le nombre d'anomalies génétiques à renseigner par rapport à la FISH, afin de répondre aux exigences des différents scores pronostiques publiés :

- L' IMWG 2025 définissant les MM de haut risque ou HRMM (Avet-Loiseau *et al.,* J Clin Oncol 2025)
- Le score pronostique individualisé incluant de nouvelles anomalies (Maura *et al.*, J Clin Oncol 2024)

(ii)La seconde est de dépister les anomalies à conséquences théranostiques : t(11;14)(q13;q32)/IGH*::CCND1* et les CNVs prédictifs de résistances aux traitements (incluant les CAR-T cells).

Le tout dans des délais compatibles avec la prise en charge thérapeutique du patient.

L'HAS propose de recommander le NGS ciblé dans la prise en charge du MM pour un certain nombre de marqueurs cités en encart p7 et p44 :

1. Notre première réserve concerne cette liste qui nous paraît juste cibler les anomalies décrites pour définir le groupe pronostique très défavorable en référence à l'article d'Avet-Loiseau *et al*. publié en juin 2025, mais n'inclut pas la t(11;14) qui est théranostique (juste citée dans les perspectives), ni la détection d'autres anomalies associées à un pronostic défavorable, comme les chromothripsis (facteur pronostique défavorable indépendant), intégrés dans un score pronostique individualisé publié en 2024, article non pris en compte dans l'étude présentée ici (Rustad *et al*., Blood Cancer Discov 2020 ; Maura *et al.*, J Clin Oncol 2024). Sont également concernés les réarrangements

MYC qui dans le contexte de MM à cytogénétique favorable sont indicatifs d'évolution clinique défavorable (Misund *et al*., Leukemia 2020 ; Cardona-Benavides *et al*., Cells 2021). On notera également les variants structuraux de type CNV impliqués dans la résistance aux traitements (CART-cells) (Trugers *et al*., Blood Adv 2021 ; Lee *et al*., Blood 2024).

Cette liste reste évolutive, notamment en raison des récentes validations de cohortes par des techniques pangénomiques, dont la plasticité reste majeure et qui met en exergue de nouveaux groupes pronostiques, non présentés dans cette revue bibliographique. Le dernier score pronostique publié en avril 2025 reste fondé sur la détection des marqueurs FISH (liste non exhautive) (supplemental data table 1, Avet-Loiseau *et al.*, J Clin Oncol 2025).

Le NGS ciblé MM tel que présenté dans ce rapport répond à certaines des exigences sus mentionnées mais certains points méritent d'être discutés.

- Détection des anomalies de structure : si les t(4;14), t(14;16), t(14;20) sont identifiables en NGS, la t(11;14) IGH::CCND1 qui a un intérêt théranostique (indication du Venetoclax en rechute) peut échapper au NGS, dans une proportion non négligeable de cas, du fait de sa complexité et d'une présentation déséquilibrée (Guermouche *et al.*, J Mol Diagn 2025). A ce titre, il existe un biais dans de nombreuses études comparatives au sein desquelles la concordance a été établie sur une vérification en FISH de la t(11;14) après NGS MM, et non l'inverse (Bolli *et al.*, Front Oncol 2020 ; Rosa-Rosa *et al.*, Cancers 2022).

- Nous relevons une inexactitude dans la synthèse du rapport HAS (p44) : il est indiqué que la sensibilité de détection du NGS est de 1%, or ce point n'est valable que pour la recherche de mutations et non pour la détection des CNVs. Le seuil de détection des CNVs par NGS dépend de la technique utilisée, de la profondeur de séquençage et des outils bioinformatiques déployés. En fonction de ces paramètres, les seuils atteints sont a minima de l'ordre de 20% à 30% (Duncavage *et al.*, N Engl J Med 2021 ; Akkari *et al.*, Blood 2022). Cette sensibilité peut limiter la capacité du NGS à détecter les délétions sous clonales du locus TP53 dont le seuil définissant un impact pronostique défavorable est établi par FISH à 20%, par l'IMWG2025 (Avet-Loiseau *et al.*, J Clin Oncol 2025). Le NGS MM peut donc être moins sensible que la FISH ou que d'autres technologies innovantes. La pratique courante veut que la FISH TP53 soit maintenue dans les cas limites.

- La technique NGS ne permet pas la description précise des chromothripsis, à valeur pronostique défavorable, à distinguer des autres remaniements complexes (chromoplexy ou autres chromoanagenesis) sans valeur pronostique indépendante (Rustad *et al.*, Blood Cancer Discov 2020 ; Maura *et al.*, J Clin Oncol 2024). Le NGS sous-estime la fréquence de ces remaniements complexes (Rustad *et al.*, Blood Cancer Discov 2020 ; Daudignon *et al.*, Curr Res Transl Med 2023 ; Pellestor *et al.*, Int J Mol Sci 2025).

Une technologie permettant la mise en évidence de l'ensemble des anomalies pronostiques conditionnant la stratégie thérapeutique doit se concevoir pour une population de patients pouvant supporter des thérapeutiques lourdes (autogreffe, CAR-T cells) ayant fait la preuve de leur efficacité dans les HRMM.

Concernant la population cible : la médiane d'âge des patients NDMM (MM nouvellement diagnostiqués) en France étant de 74 ans, il nous semble nécessaire d'évaluer, dans la population de plus de 75 ans, la proportion de patients « fit » pouvant bénéficier de thérapeutiques lourdes adaptées aux HRMM et donc devant bénéficier de la recherche de ces facteurs de risques génomiques.

Un expert du rapport annonce que 70% des NDMM en France sont étudiés en NGS MM, ce chiffre ne nous semble pas refléter la réalité. Le Registre des Hémopathies identifiait en 2018 un total annuel de 5442 NDMM (Le Guyader-Peyrou *et al.*, 2019) : actuellement, seuls 2 centres en France effectuent du NGS MM. Et le bilan d'activité annuel du GFCH recense pour l'année 2024, un total de 6739 patients porteurs d'un MM évalués par FISH au diagnostic dans 22 centres.

En conclusion,

Si la FISH n'apparaît plus être suffisante à elle seule pour détecter l'ensemble des anomalies cytogénétiques du MM, il nous semble que la comparaison des différents apports de la technologie NGS dans le MM devrait être revue en fonction des nouvelles technologies pangénomiques de plus grande adaptabilité, disponibles dans les laboratoires tels que la cartographie optique du génome ou le séquençage génome entier.

Nous pensons également que toute technologie innovante déployée dans le cadre d'une demande de remboursement de droit commun, devrait pouvoir être accessible à tous les patients dont la stratégie thérapeutique dépend du résultat de ces technologies sur le territoire sans contrainte organisationnelle.

Bibliographie :

Akkari YMN, Baughn LB, Dubuc AM, Smith AC, Mallo M, Dal Cin P, *et al.*
Guiding the global evolution of cytogenetic testing for hematologic malignancies.
Blood. 2022 Apr 14;139(15):2273-2284. https://doi.org/10.1182/blood.2021014309 PMID: 35167654

Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, Corre J, D'Agostino M, Kaiser MF, et al
International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma.
J Clin Oncol. 2025 Jun. https://doi.org/10.1200/JCO-24-01893 PMID: 40489728

Bolli N, Genuardi E, Ziccheddu B, Martello M, Oliva S, Terragna C.
Next- Generation Sequencing for Clinical Management of Multiple Myeloma: Ready for Prime Time?
Front Oncol. 2020 Feb 25;10:189. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00189 PMID: 32181154

Cardona-Benavides IJ, de Ramon ´ C, Guti´errez NC.
Genetic abnormalities in multiple myeloma: prognostic and therapeutic implications.
Cells 2021;10:336. https://doi.org/10.3390/cells10020336. PMID: 33562668

Daudignon A, Cuccuini W, Bracquemart C, Godon C, Quilichini B, Penther D.
Cytogenetics in the management of multiple Myeloma: The guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH).
Curr Res Transl Med. 2023 Oct-Dec;71(4):103427. https://doi.org/10.1016/j.retram.2023.103427. PMID: 38035476.

Duncavage EJ, Schroeder MC, O'Laughlin M, Wilson R, MacMillan S, Bohannon A, *et al.*
Genome Sequencing as an Alternative to Cytogenetic Analysis in Myeloid Cancers.
N Engl J Med. 2021 Mar 11;384(10):924-935. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024534 PMID: 33704937.

Guermouche H, Roynard P, Servoli F, Lestringant V, Quilichini B, Terré C, *et al.*
Deciphering Genomic Complexity of Multiple Myeloma Using Optimized Optical Genome Mapping.
J Mol Diagn. 2025 Apr;27(4):306-322. https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2025.01.003 PMID: 40148066

Lee H, Neri P, Bahlis NJ.
BCMA- or GPRC5D-targeting bispecific antibodies in multiple myeloma: efficacy, safety, and resistance mechanisms.
Blood 2024, 143:1211 e1217. https://doi.org/10.1182/blood.2023022499 PMID: 38194680

Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E, Mounier M, Cornet E, Uhry Z, *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 169 p

Maura F, Rajanna AR, Ziccheddu B, Poos AM, Derkach A, Maclachlan K, *et al.*
Genomic Classification and Individualized Prognosis in Multiple Myeloma.
J Clin Oncol. 2024 Apr 10;42(11):1229-1240. https://doi.org/10.1200/JCO.23.01277. PMID: 38194610

Misund K, Keane N, Stein CK, Asmann YW, Day G, Welsh S, *et al.*
MYC dysregulation in the progression of multiple myeloma.
Leukemia 2020;34:322–6. https://doi.org/10.1038/s41375-019-0543-4 PMID:31439946

Pellestor F, Ganne B, Gaillard JB, Gatinois V.
Chromoplexy : A Pathway to Genomic Complexity and Cancer Development.
Int J Mol Sci. 2025 Apr 18;26(8):3826. https://doi.org/10.3390/ijms26083826 PMID: 40332527

Rosa-Rosa JM, Cuenca I, Medina A, Vázquez I, Sánchez-delaCruz A, Buenache N, *et al.*
NGS-Based Molecular Karyotyping of Multiple Myeloma: Results from the GEM12 Clinical Trial.
Cancers (Basel). 2022 Oct 21;14(20):5169. https://doi.org/10.3390/cancers14205169 PMID: 36291952

Rustad EH, Yellapantula VD, Glodzik D, Maclachlan KH, Diamond B, Boyle EM, *et al.*
Revealing the impact of structural variants in multiple myeloma.
Blood Cancer Discov 2020;1:258–73. https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-20-0132 PMID: 33392515

Truger MS, Duell J, Zhou X, Heimeshoff L, Ruckdeschel A, John M, *et al.*
Single- and doublehit events in genes encoding immune targets before and after T cellengaging antibody therapy in MM.
Blood Adv 2021, 5:3794e3798. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004418 PMID: 34471932

Nom de la structure : **Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH)**

Date et Signature :

A Paris, le 10/07/2025

Pr Florence Nguyen Khac, présidente du GFCH, pour le bureau (Dr Audrey Bidet, Dr Agnès Daudignon, Dr Marina Lafage-Pochitaloff, Dr Christine Lefebvre, Dr Dominique Penther, Dr Lauren Véronèse)

Réponse de l'Association Française des Malades du Myélome

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES OU DE L'INSTITUTION PUBLIQUE

Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge du myélome multiple

Fiche à nous retourner par courrier avant le 10 juillet 2025

par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☒ Oui ☐ Oui, sous réserve de modifications ☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

Tout d'abord nous tenons à remercier les équipes de la HAS pour la qualité du rapport présenté, tout en ne manquant pas de noter les contributions majeures apportées par les experts de l'Intergroupe Francophone sur le Myélome (/FM) et le SIRIC IL/AD de Nantes Angers

Pour l'AF3M, identifier chez un patient nouvellement diagnostiqué ou en rechute les altérations moléculaires qui sont à l'origine de son myélome est essentiel, notamment pour lui proposer la stratégie de traitement la mieux adaptée à sa situation.

Toutefois, ne disposant pas de l'expertise nécessaire, nous ne pouvons-nous prononcer sur le choix de la méthode d'analyse, ni sur les altérations à rechercher, sachant qu'eu égard aux avancées de la recherche, il nous paraît essentiel que cette liste d'altérations puisse être régulièrement actualisée.

D'autre part concernant la recherche de la MRD, l'AF3M peut comprendre que dans l'état actuel des connaissances l'évaluation de la MRD ne s'impose pas pour tous les malades.

Toutefois, il nous semblerait intéressant de rappeler dans ce rapport, qu'au-delà du suivi de la MRD qui peut être réalisé dans le cadre des essais cliniques, il serait intéressant d'évaluer statistiquement au travers d'une étude adoc, la MRD atteinte chez des patients bénéficiant d'un traitement standard non positionnés à haut risque.

En effet, sauf erreur de notre part ce paramètre a un réel impact tant sur la survie avant nouvelle progression de la maladie que sur la survie globale.

Enfin, à notre connaissance il est également intéressant de noter que des méthodes d'analyse de la MRD à partir d'une analyse de sang sont en cours de développement, ce qui sera de nature dans le futur à faciliter son évaluation après traitement.

Nom de la structure : Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M)

Date et Signature : Bernard DELCOUR - administrateur

A Paris, le 10 juillet 2025

AF3M
30 rue Pasquier
75008 PARIS
www.af3m.org

A renvoyer par courriel à la HAS - Service Evaluation des Actes Professionnels
5, avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
has.seap.secretariat@has-sante.fr

Annexe 12. Opinions émises par l'institut publique de santé

Réponse de l'Institut National du Cancer

Remarques (Institut national du cancer) :

De façon générale, le document est bien construit (méthodologie décrite et explicite) et répond à la saisine avec l'analyse de la comparaison de l'utilisation du NGS versus d'autres techniques.

Nous pouvons cependant regretter le trop faible nombre d'experts avec notamment l'absence d'un expert en biologie moléculaire (même si 2 anatomopathologistes ont été consultés). Par ailleurs, et considérant les disciplines des 4 experts, il serait intéressant de le préciser quand les avis de ces derniers sont différents.

Quelques remarques supplémentaires à celles incluses dans le document :

- A plusieurs reprises la confusion est faite entre « test » et « technique ». Bien revoir dans tout le document.
- Les recommandations de traitements risquent de devenir très vite obsolètes et ne sont pas dans le champ de la saisine.
- L'apport de la MRD pourrait être évalué spécifiquement en tenant compte de la littérature récente (cf. document joint), et en consultant un groupe d'experts dédié à ce sujet.
- P21 paragraphe 4.1, seule la méthodologie pour l'analyse des RBP est explicitée. Quid des revues systématiques avec méta-analyses, ce d'autant qu'il est fait mention de 10 documents (parmi les 12 nous supposons) au paragraphe 4.2.
- P45 : la figure 6 a pour objectif de préciser la place du NGS pour la recherche des altérations moléculaires. Considérant l'iconographie, nous en déduisons que les cadres bleus « altérations à rechercher » sont les étapes pour lesquelles il faut utiliser le NGS. Peut-être écrire « altérations à rechercher par NGS » ou bien expliciter le code couleur.

Références bibliographiques

1. Raus N, Karam M, Chebel R, Dantin C, Pereira M, Wallart A*, et al.* Modalités de capture des anomalies cytogénétiques et moléculaires pour la leucémie aiguë, le myélome multiple, le syndrome myélodysplasique, le syndrome myéloprolifératif et le syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (Paris) 2020;107(1, Supplement):S52-S61.
https://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.07.007

2. Devarakonda S, Jethava Y. Minimal residual disease in multiple myeloma: are we there yet? International Journal of Hematologic Oncology 2020;9(4).
https://dx.doi.org/10.2217/ijh-2020-0018

3. Anwer F, Gee KM, Iftikhar A, Baig M, Russ AD, Saeed S*, et al.* Future of personalized therapy targeting aberrant signaling pathways in multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019;19(7):397-405.
https://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2019.03.017

4. Marcon C, Simeon V, Deias P, Facchin G, Corso A, Derudas D*, et al.* Experts' consensus on the definition and management of high risk multiple myeloma. Front Oncol 2023;12:1096852.
https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.1096852

5. Pan D, Richter J. Where we stand with precision therapeutics in myeloma: prosperity, promises, and pipedreams. Front Oncol 2022;11.
https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.819127

6. Avet-Loiseau H, Ludwig H, Landgren O, Paiva B, Morris C, Yang H*, et al.* Minimal residual disease status as a surrogate endpoint for progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma studies: a meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020;20(1):e30-e7.
https://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2019.09.622

7. Daniele P, Mamolo C, Cappelleri JC, Bell T, Neuhof A, Tremblay G*, et al.* Response rates and minimal residual disease outcomes as potential surrogates for progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma. PLoS ONE 2022;17(5):e0267979.
https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0267979

8. Ficek J, Kalaitzaki E, Yuan SS, Tosolini A, Du L, Kremer BE*, et al.* Association of minimal residual disease negativity rates with progression free survival in frontline therapy trials for newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2023;23(5):e213-e21.
https://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2023.02.005

9. Chng W-J, Lonial S, Morgan GJ, Iida S, Moreau P, Kumar SK*, et al.* A pooled analysis of outcomes according to cytogenetic abnormalities in patients receiving ixazomib- vs placebo-based therapy for multiple myeloma. Blood cancer journal 2023;13(1):14.
https://dx.doi.org/10.1038/s41408-022-00768-5

10. Chromosome 1q21 abnormalities refine outcome prediction in patients with multiple myeloma – a meta-analysis of 2,596 trial patients [Letter]. Haematologica 2021;106(10).

11. Jakobsen MZ, Brøndum RF, Gregersen H, Due H, Dybkær K. A systematic literature review on clonal evolution events preceding relapse in multiple myeloma. Crit Rev Oncol Hematol 2025;205:104560.
https://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104560

12. Ntanasis-Stathopoulos I, Filippatos C, Ntanasis-Stathopoulos A, Malandrakis P, Kastritis E, Tsitsilonis OE*, et al.* Evaluating minimal residual disease negativity as a surrogate endpoint for treatment efficacy in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Hematol 2025;100(3):427-38.
https://dx.doi.org/10.1002/ajh.27582

13. Kaiser MF, Sonneveld P, Cairns DA, Raab MS, San-Miguel Izquierdo J, Zhang R*, et al.* Co-occurrence of cytogenetic abnormalities and high-risk disease in newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 2025:JCO2401253.
https://dx.doi.org/10.1200/JCO-24-01253

14. Shi Q, Paiva B, Pederson LD, Dimier N, Talpes E, Prior TJ*, et al.* Minimal residual disease-based end point for accelerated assessment of clinical trials in multiple myeloma: a pooled analysis of individual patient data from multiple randomized trials. J Clin Oncol 2025;43(11):1289-301.
https://dx.doi.org/10.1200/JCO-24-02020

15. Zhou H, Chen W. The efficacy of new drug regimens in treating newly diagnosed high-risk cytogenetic multiple myeloma patients: a systematic literature review and meta-analysis. Front Med 2025;12:1575914.
https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2025.1575914

16. Gilioli da Costa Nunes G, Cezar Aquino de Moraes F, Carvalho de Almeida AB, Goes Costa F, Duarte de Andrade Junior LF, Sabino Hupp MV*, et al.* Single-nucleotide polymorphisms related to multiple myeloma risk: a systematic review and meta-analysis. Int J Mol Sci 2025;26(7).
https://dx.doi.org/10.3390/ijms26073369

17. Rehman AU, Ayoobkhan FS, Shahzad M, Amin MK, Shatnawi S, Irfan S*, et al.* Attitudes and perspectives of oncologists about measurable residual disease testing in multiple myeloma: initiative for standardizing guidelines. Bone Marrow Transplant 2025.
https://dx.doi.org/10.1038/s41409-025-02604-3

18. Garcia-Heras J. Delineating the complex genomic landscape of multiple myeloma using next-generation sequencing (NGS): progress and potential to supersede traditional genetic testing. Journal of the Association of Genetic Technologists 2020;46(3):131-4.

19. National Comprehensive Cancer Network. Multiple myeloma. Version 2.2024. Plymouth Meeting: NCCN; 2024.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

20. National Comprehensive Cancer Network. Multiple myeloma. Version 3.2024. Plymouth Meeting: NCCN; 2024.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

21. National Comprehensive Cancer Network. Multiple myeloma. Version 4.2024. Plymouth Meeting: NCCN; 2024.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

22. National Comprehensive Cancer Network. Multiple Myeloma. Version 1.2025. Plymouth Meeting: NCCN; 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

23. European Hematology Association, European Society for Medical Oncology, Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, *et al.* Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†). Ann Oncol 2021;32(3):309-22. https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014

24. Carelon. Molecular testing of solid and hematologic tumors and malignancies. clinical appropriateness guidelines. Chicago: AIM Specialty Health; 2022. https://providers.carelonmedicalbenefitsmanagement.com/geneticstesting/wp-content/uploads/sites/15/2021/10/GT04-Molecular-Testing-of-Solid-and-Hematologic-Tumors-March-6-2022.pdf

25. Multiple myeloma. Straight to the point of care. Last updated: Jul 18, 2025 ; 2025. https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/179/pdf/179/Multiple%20myeloma.pdf

26. American Society of Clinical Oncology, Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, *et al.* Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. J Clin Oncol 2019;37(14):1228-63. https://dx.doi.org/10.1200/jco.18.02096

27. Cancer Care Alberta. Multiple myeloma: transplant eligible. Clinical practice guideline version 1. 2023.

28. National Cancer Institute. Plasma cell neoplasms (including multiple myeloma) treatment (PDQ®)–Health professional version. Updated: June 30, 2023 [En ligne]. Bethesda: NCI; 2023. https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq

29. National Cancer Institute. Plasma cell neoplasms (including multiple myeloma) treatment (PDQ®)–Health professional version. Updated: November 26, 2024. Bethesda: NCI; 2024. https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq

30. National Institute for Health and Care Excellence. Myeloma: diagnosis and management. NICE guideline. Last updated: 25 October 2018. London: NICE; 2016. https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-pdf-1837394042821

31. National Institute for Health and Care Excellence. clonoSEQ for minimal residual disease assessment in multiple myeloma, acute lymphoblastic leukaemia and chronic lymphocytic leukaemia. Medtech innovation briefing. London: NICE; 2021. https://www.nice.org.uk/advice/mib278

32. Goldsmith SR, Fiala MA, Dukeman J, Ghobadi A, Stockerl-Goldstein K, Schroeder MA, *et al.* Next generation sequencing-based validation of the revised international staging system for multiple myeloma: an analysis of the MMRF CoMMpass study. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2019;19(5):285-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2019.01.003

33. Ikbal Atli E, Gurkan H, Onur Kirkizlar H, Atli E, Demir S, Yalcintepe S, *et al.* Pros and cons for fluorescent in situ hybridization, karyotyping and next generation sequencing for diagnosis and follow-up of multiple myeloma. Balkan Journal of Medical Genetics 2021;23(2):59-64. https://dx.doi.org/10.2478/bjmg-2020-0020

34. Kumar A, Adhikari S, Kankainen M, Heckman CA. Comparison of structural and short variants detected by linked-read and whole-exome sequencing in multiple myeloma. Cancers 2021;13(6):1-22. https://dx.doi.org/10.3390/cancers13061212

35. Locher M, Jukic E, Vogi V, Keller MA, Kröll T, Schwendinger S, *et al.* Amp(1q) and tetraploidy are commonly acquired chromosomal abnormalities in relapsed multiple myeloma. Eur J Haematol 2023;110(3):296-304. https://dx.doi.org/10.1111/ejh.13905

36. Medina-Herrera A, Vazquez I, Cuenca I, Rosa-Rosa JM, Ariceta B, Jimenez C, *et al.* The genomic profiling of high-risk smoldering myeloma patients treated with an intensive strategy unveils potential markers of resistance and progression. Blood cancer journal 2024;14(1):74. https://dx.doi.org/10.1038/s41408-024-01053-3

37. Mishima Y, Mishima Y, Shirouchi Y, Nishimura N, Yokoyama M, Okabe T, *et al.* The clonal evolution during long-term clinical course of multiple myeloma. Int J Hematol 2021;113(2):279-84. https://dx.doi.org/10.1007/s12185-020-02979-7

38. Sreedharanunni S, Singla S, Balakrishnan A, Singh A, Jamwal M, Singh N, *et al.* The frequency and clinical outcome of mono-hit and multi-hit TP53 aberrations in newly diagnosed multiple myeloma. Pathology (Phila) 2024;56(4):556-64. https://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2023.12.415

39. Bolli N, Li Y, Sathiaseelan V, Raine K, Jones D, Ganly P, *et al.* A DNA target-enrichment approach to detect mutations, copy number changes and immunoglobulin translocations in multiple myeloma. Blood Cancer J 2016;6(9):e467. https://dx.doi.org/10.1038/bcj.2016.72

40. Kim JJ, Kim SJ, Lim S, Lee ST, Choi JR, Shin S, Hwang DY. Enhancing mutation detection in multiple myeloma with an error-corrected ultra-sensitive NGS assay without plasma cell enrichment. Cancer Cell Int 2024;24(1):282. https://dx.doi.org/10.1186/s12935-024-03470-7

41. Rack K, Vidrequin S, Dargent J-L. Genomic profiling of myeloma: the best approach, a comparison of cytogenetics, FISH and array-CGH of 112 myeloma cases. J Clin Pathol 2016;69(1):82. https://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203054

42. Rosa-Rosa JM, Cuenca I, Medina A, Vázquez I, Sánchez-delaCruz A, Buenache N, *et al.* NGS-based molecular karyotyping of multiple myeloma: results from the GEM12 clinical trial. Cancers 2022;14(20). https://dx.doi.org/10.3390/cancers14205169

43. Ye X, Li W, Zhang L, Yu J. Clinical significance of circulating cell-free DNA detection in multiple myeloma: a meta-analysis. Front Oncol 2022;12. https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.852573

44. Landgren O, Prior TJ, Masterson T, Heuck C, Bueno OF, Dash AB, *et al.* EVIDENCE meta-analysis: evaluating minimal residual disease as an intermediate clinical end point for multiple myeloma. Blood 2024;144(4):359-67. https://dx.doi.org/10.1182/blood.2024024371

45. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, *et al.* A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. Blood advances 2020;4(23):5988-99.

https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002827

46. Khan WJ, Ali M, Hashim S, Nawaz H, Hashim SN, Safi D, Inayat A. Use of venetoclax in t(11;14) positive relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review. J Oncol Pharm Pract 2024;30(3):552-61. https://dx.doi.org/10.1177/10781552231218999

47. U.S. Department of health and human services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 5.0. Washington: DCTD; 2017. https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-5x7.pdf

48. Myeloma Australia, Medical Scientific Advisory Group. Multiple myeloma. Clinical practice guideline. Burnely: MA; 2019.

49. Daudignon A, Cuccuini W, Bracquemart C, Godon C, Quilichini B, Penther D. Cytogenetics in the management of multiple myeloma: the guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH). Curr Res Transl Med 2023;71(4):103427. https://dx.doi.org/10.1016/j.retram.2023.103427

50. Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes. Place du séquençage à haut débit (SHD) dans la prise en charge des hémopathies malignes en 2022. Paris: GBMHM; 2022. https://www.gbmhm.fr/wp-content/uploads/2022/09/Recommandations-GBMHM_SHD.pdf

51. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos MV, Zweegman S, *et al.* EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol 2025. https://dx.doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x

52. Rack KA, van den Berg E, Haferlach C, Beverloo HB, Costa D, Espinet B, *et al.* European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. Leukemia 2019;33(8):1851-67. https://dx.doi.org/10.1038/s41375-019-0378-z

53. British Society for Haematology, Sive J, Cuthill K, Hunter H, Kazmi M, Pratt G, Smith D. Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. Br J Haematol 2021;193(2):245-68. https://dx.doi.org/10.1111/bjh.17410

54. International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours online [En ligne]. Geneva: WHO; 2024.

55. Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, Corre J, D'Agostino M, Kaiser MF, *et al.* International Myeloma Society/International Myeloma Working Group consensus recommendations on the definition of high-risk multiple myeloma. J Clin Oncol 2025:Jco2401893. https://dx.doi.org/10.1200/jco-24-01893

56. National Comprehensive Cancer Network. Multiple myeloma. Version 2.2026. Plymouth Meeting; 2025.

57. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2001;33(2):139-44. https://dx.doi.org/10.1086/321805

58. Yellapantula V, Hultcrantz M, Rustad EH, Wasserman E, Londono D, Cimera R, *et al.* Comprehensive detection of recurring genomic abnormalities: a targeted sequencing approach for multiple myeloma. Blood cancer journal 2019;9(12):101. https://dx.doi.org/10.1038/s41408-019-0264-y

59. Sudha P, Ahsan A, Ashby C, Kausar T, Khera A, Kazeroun MH, *et al.* Myeloma genome project panel is a comprehensive targeted genomics panel for molecular profiling of patients with multiple myeloma. Clin Cancer Res 2022;28(13):2854-64. https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3695

60. Avet-Loiseau H, Thiébaut-Millot R, Li X, Ross JA, Hader C. t(11;14) status is stable between diagnosis and relapse and concordant between detection methodologies based on fluorescence in situ hybridization and next-generation sequencing in patients with multiple myeloma. Haematologica 2024;109(6):1874-81. https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2023.284072

61. Jimenez C, Jara-Acevedo M, Corchete LA, Castillo D, Ordonez GR, Sarasquete ME, *et al.* A next-generation sequencing strategy for evaluating the most common genetic abnormalities in multiple myeloma. J Mol Diagn 2017;19(1):99-106. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.08.004

62. Poletti A, Taurisano B, Mazzocchetti G, Lionetti M, Martello M, Vuong VM, *et al.* Unique molecular assay (UMA): a next-generation sequencing targeted panel for efficient and comprehensive genomic profiling and risk stratification of multiple myeloma. Haematologica 2025. https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2025.287559

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social

© Haute Autorité de santé – octobre 2025 – ISBN : 978-2-11-179593-8