

# RICHTLIJN BEHANDELING MULTIPEL MYELOOM 2017

*(Versie 6 oktober 2017)*

**Titel:** RICHTLIJN BEHANDELING MULTIPEL MYELOOM 2017

**Initiatiefnemer:** HOVON Myeloom werkgroep

**Geautoriseerd door:** Nederlandse Vereniging voor Hematologie

**Autorisatiedatum:** 10-10-2017

## **Samenstelling werkgroep MM:**

S. Zweegman, N.W.C.J van de Donk, M-D. Levin, G.M.J. Bos, P. Ypma, E. de Waal, M.J. Kersten, A. Croockewit, C.W. Choi, S.K. Klein, P.A. von dem Borne, A. Broyl, I. Nijhof, M.C. Minnema, P. Sonneveld, namens de Myeloom Werkgroep van HOVON.

## **Colofon**

RICHTLIJN BEHANDELING MULTIPEL MYELOOM 2017

©2017

Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

[www.hovon.nl](http://www.hovon.nl)

[s.zweegman@vumc.nl](mailto:s.zweegman@vumc.nl)

## Inhoudsopgave

<b>I. ALGEMEEN – DE UITGANGSPUNTEN VOOR DE RICHTLIJN .....</b>	<b>3</b>
1. AANLEIDING .....	3
2. DOEL EN DOELGROEP .....	4
3. KWALITEITSINDICATOREN .....	5
<b>II. DIAGNOSTIEK MM .....</b>	<b>5</b>
<b>III. BEHANDELING MM .....</b>	<b>5</b>
1. INITIËLE BEHANDELING BIJ PATIËNTEN DIE IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE (OVERWEGEN BIJ ALLE PATIËNTEN ≤70 JAAR) .....	6
1-I INDUCTIE THERAPIE .....	7
1-II STAMCELMOBILISATIE.....	7
1-III AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE .....	7
1-IV CONSOLIDATIETHERAPIE NA AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE .....	8
1-V ONDERHOUDSTHERAPIE NA AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE.....	8
1-VI ALLOGENE STAMCELTRANSPLANTATIE .....	9
2. INITIËLE BEHANDELING BIJ PATIËNTEN DIE NIET IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE (PATIËNTEN ≥66 JAAR NIET IN AANMERKING KOMEND VOOR EEN AUTOLOGE TRANSPLANTATIE EN PATIËNTEN ≥70 JAAR).....	9
2-I INDUCTIETHERAPIE .....	9
2-II ONDERHOUDSTHERAPIE NA INDUCTIETHERAPIE.....	10
3. BEHANDELING VAN RECIDIEF MM .....	11
3-I PATIËNTEN DIE IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN ALLOGENE STAMCELTRANSPLANTATIE.....	11
3-II PATIËNTEN DIE IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN (TWEDE) AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE.....	12
3-III PATIËNTEN DIE NIET IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN ALLOGENE EN/OF (TWEDE) AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE .....	12
4. SUPPORTIVE CARE.....	17
<b>IV. VERANTWOORDING .....</b>	<b>20</b>
1. INITIATIEF EN AUTORISATIE: .....	20
2. AUTORISATIEDATUM EN GELDIGHEID: .....	20
3. ALGEMENE GEGEVENS: .....	20
3-I Samenstelling en werkwijze richtlijnwerkgroep .....	20
3-II Ontwikkelfase:.....	21
3-III Procedure voor commentaar en autorisatie .....	22
<b>REFERENTIES .....</b>	<b>23</b>
<b>BIJLAGE 1 - ONDERBOUWING VAN DE RICHTLIJN EN DE AANBEVELINGEN .....</b>	<b>28</b>
1. INITIËLE BEHANDELING VAN PATIËNTEN DIE IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE – BEHORENDE BIJ III-1-I TM III-1-VI.....	28
2. INITIËLE BEHANDELING VAN PATIËNTEN DIE NIET IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE BEHORENDE BIJ 2-I TM 2-II .....	32
3. BEHANDELING VAN RECIDIEF MM BEHORENDE BIJ 3-I TM 3-III-E .....	37
4. AANBEVELINGEN VOOR ONDERSTEUNENDE THERAPIE BEHORENDE BIJ 4-1 TM 4-6 .....	42
<b>BIJLAGE 2 - THERAPIESCHEMA'S.....</b>	<b>45</b>

# I. Algemeen – de uitgangspunten voor de richtlijn

De laatste richtlijn voor de behandeling van het Multipel Myeloom (MM) is in 2016 gepubliceerd, namens de Myeloom Werkgroep (MWG) van stichting Hemato-Oncologie Volwassenen Nederland (HOVON). In de afgelopen tijd zijn verschillende grote gerandomiseerde studies gepubliceerd, die wijziging van de richtlijn rechtvaardigen. Deze herziene richtlijn is gebaseerd op informatie uit deze studies, alsmede op expert-opinies van de leden van de MWG.

Het uitgangspunt blijft dat behandeling van patiënten in (HOVON)studieverband essentieel is. Bij alle aanbevelingen is dit dan ook het primaire uitgangspunt. Alleen op deze wijze kan de waarde van nieuwe behandelingsmodaliteiten vastgesteld worden.

Voor HOVON-studies: overleg zo nodig met het consult-verlenend ziekenhuis en zie: <http://www.hovon.nl/studies/studies-per-ziektebeeld/mm.html>

Indien geen HOVON-studie beschikbaar zijn: overleg met het consult-verlenend ziekenhuis en zie: <http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html>

Deze richtlijn betreft tevens aanbevelingen voor patiënten die niet willen of kunnen participeren in studies. Bij deze aanbevelingen is, waar mogelijk, uitgegaan van overlevingsvoordeel als parameter. In geval er (nog) geen overlevingsvoordeel is aangetoond maar behandeling wel in een langere progressie-vrije overleving resulteert en gepaard gaat met een verwachte verbetering van de kwaliteit van leven is de werkgroep van deze parameter in haar aanbevelingen uitgegaan.

Zeker bij de behandeling van het recidief of resistent MM ontbreken niet zelden gegevens over de optimale duur van de behandeling. Dan is uitgegaan van de duur zoals beschreven in de grootste beschikbare studies.

De richtlijn begint met een samenvatting van de aanbevelingen. Vervolgens vindt u de onderbouwing alsmede de referenties (bijlage 1). Aan het eind van de richtlijn vindt u de verschillende behandelingschema's (bijlage 2).

Deze richtlijn dient als basis voor het regionale multidisciplinaire overleg (MDO). Gedurende dit MDO wordt een behandelplan vastgelegd en kan aangetoond worden dat er op goede indicatie, efficiënt en verantwoord gebruik gemaakt wordt van dure- en weesgeneesmiddelen. Dit ondersteunt het voorschrijven van deze middelen ook buiten het UMC. In deze richtlijn gaan we uit van de veiligheid en de noodzaak tot het voorschrijven van dure geneesmiddelen in alle ziekenhuizen ongeacht hun echelon status, dus in echelon A-D. Zijn er redenen om daarvan af te wijken, is dat specifiek aangegeven. Voor autologe en allogene stamceltransplantaties geldt dat deze onder de Wet op bijzondere medische verrichtingen valt en een JACIE accreditatie behoeft en derhalve alleen in geaccrediteerde centra met een wettelijke vergunning uitgevoerd mogen worden.

## 1. Aanleiding

- Aantal nieuwe patiënten per jaar in Nederland: 1117, waarvan 10% asymptomatisch ofwel tegenwoordig smouldering myeloom genaamd.
- Incidentie: ongeveer 65 patiënten per miljoen inwoners per jaar
- Mediane overleving sterk afhankelijk van mogelijkheid tot ondergaan autologe stamceltransplantatie en toegang tot nieuwe geneesmiddelen en dus is een eenduidig getal alhier niet te geven. In zijn algemeenheid is de mediane overleving voor patiënten die een

autologe stamceltransplantatie kunnen ondergaan (wordt overwogen tot 70 jaar) ongeveer 8-9 jaar, voor fitte oudere patiënten die opeenvolgende behandelingen kunnen ondergaan 5 jaar en voor de niet fitte oudere patiënten die in beperkte mate behandeld kunnen worden 2-3 jaar.

- Doel diagnostiek: Vaststellen van diagnose, behandelindicatie en respons. Zie hiervoor de separate richtlijn diagnostiek

De reden om de bestaande richtlijn te herzien is beschreven in de inleiding en komt voort uit de sterk toegenomen behandelingsmogelijkheden zowel in eerste lijn als bij terugkeer van de ziekte.

## 2. Doel en doelgroep

### Doel

De richtlijn is bedoeld om aanbevelingen te geven, daar waar in de dagelijkse praktijk de belangrijkste knelpunten bestaan en tracht daarmee een betere uniformiteit van behandeling en daarmee een betere overleving van deze patiënten in Nederland te bewerkstelligen.

De belangrijkste vragen in de dagelijkse praktijk ten tijde van schrijven van deze richtlijn waren:

1. Wat is de optimale behandeling van de nieuw gediagnosticeerde patiënt met MM, gegeven het recent beschikbaar komen van diverse klinische studies waarin de waarde van de huidige standaardbehandeling bij de jonge patiënt; een autologe perifere stamceltransplantatie, wordt beschreven – zie hiervoor module III-1-III en bijlage 1 ad module 1
2. Tot op heden werd 65 jaar als limiet gesteld om een autologe stamceltransplantatie te verrichten, echter tot welke leeftijd is een autologe stamceltransplantatie mogelijk gezien de resultaten behandeld onder punt 1 – zie hiervoor module III-1-III en bijlage 1 ad module 1
3. Wat zijn de standaardbehandelingen voor de patiënt die geen stamceltransplantatie kan ondergaan, gegeven de lange termijn data van studies met proteasoomremmers als backbone en van de studie waarin lenalidomide-dexamethason met de op dat moment geldende standaardbehandeling met melfalan-prednison-thalidomide werd vergeleken – zie hiervoor module III-2 en bijlage 1 ad module 2
4. Wat zijn de behandel mogelijkheden voor de behandeling van patiënten met een recidief MM, gezien de diverse ter beschikking gekomen nieuwe middelen naast bortezomib, lenalidomide en thalidomide; carfilzomib, ixazomib, pomalidomide, daratumumab, elotuzumab en panobinostat – zie hiervoor module III-3 en bijlage 1 ad module 3
5. In de voorgaande richtlijn was er slechts een beperkte module over supportive care die nu is uitgebreid met een paragraaf over preventie van infectieziekten en osteoporose – zie hiervoor module III-4 en bijlage 1 ad module 4

De richtlijn is om reden van leesbaarheid ingedeeld in een beknopte samenvatting met aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijke onderzoek te weten gerandomiseerde of niet gerandomiseerde klinische studies of consensus. Het niveau van bewijsvoering staat vermeld in de samenvatting. Daarna volgt een overzicht van de literatuur die ten grondslag ligt aan de richtlijn. Deze is vrij uitgebreid om het niveau van de bewijsvoering te onderbouwen en de lezer achtergrond informatie te verstrekken.

Als er in de richtlijn wordt gesproken over de patiënt, wordt ook de patiënte bedoeld. De richtlijn geeft aanbevelingen over, of kan worden gebruikt bij, het geven van voorlichting aan patiënten. De

richtlijn kan ook worden gebruikt voor het maken van patiënten informatiemateriaal. Op de website [www.hematologienederland](http://www.hematologienederland) wordt de patiëntinformatie aangepast aan de inhoud van deze richtlijn.

### Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de behandeling en begeleiding van patiënten met Multipel myeloom.

## 3. Kwaliteitsindicatoren

1. Voor diagnostische kwaliteitsindicatoren zie in de richtlijnen “Diagnostiek bij Multipel Myeloom; de rol van beeldvorming, chromosoomanalyse en multiflowcytometrie” en de richtlijn “Laboratoriumonderzoek bij monoclonale gammopathie; detectie van monoclonale immuunglobulinen” beide uit 2011 en die tevens beide in 2017 zullen worden herzien.

2. Het uiteindelijke doel is iedere patiënt in een multidisciplinair overleg waarbij een of meerdere niet-academische ziekenhuizen betrokken zijn in aanwezigheid van het consultverlenend ziekenhuis te bespreken (waarbij de vorm – vis a vis, via video-conferencing dan wel digitaal – vrij is, vooropgesteld dat er verslaglegging is).

Een kwaliteitsindicator is de *bespreking in MDO*.

3. Bij iedere patiënt boven de 70 jaar dient een frailty assessment volgens de International Myeloma Working Group of soortgelijke geriatrische assessment uitgevoerd te worden om de therapiekeuze te ondersteunen.

Een kwaliteitsindicator is *IMWG Frailty assessment of andere geriatrische assessment tool*.

## II. Diagnostiek MM

Zie hiervoor de separate richtlijn “Diagnostiek bij Multipel Myeloom; de rol van beeldvorming, chromosoomanalyse en multiflowcytometrie” uit 2011 en die tevens in 2017 zal worden herzien. En de richtlijn “Laboratoriumonderzoek bij monoclonale gammopathie; detectie van monoclonale immuunglobulinen” uit 2011 en die tevens in 2017 zal worden herzien.

## III. Behandeling MM

HIERONDER VINDT U DE SAMENVATTING VAN DE AANBEVELINGEN VOOR DE BEHANDELING VAN MM MET EEN KORTE ONDERBOUWING EN DE MATE VAN BEWIJSVOERING – ZIE VOOR DE BIJBEHORENDE THERAPIESCHEMA’S BIJLAGE 2

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen de diagnose MM en smouldering MM. De aanbevelingen voor behandeling zoals in deze module III zijn beschreven gelden voor MM, niet voor smouldering MM.

### MULTIPEL MYELOOM<sup>1</sup>

De diagnose MM wordt gesteld als voldaan wordt aan onderstaande criteria:

≥10% clonale plasmacellen in het beenmerg of biopsie-bewezen bot- of extramedullair plasmacytoom EN één of meer van de volgende myeloom definieerbare kenmerken\*.

\* Myeloom definiërende kenmerken:

*Orgaanschade die toegeschreven kan worden aan de onderliggende plasmacel proliferatie*

- a. serum calcium 0.25 mmol/l hoger dan bovenste limiet van normaal of hoger dan 2.75 mmol/l
- b. kreatinineklaring <40 ml/minuut of kreatinine >177 mmol/l
- c. hemoglobine meer dan 20 g/l of 1.2 mmol/l onder de onderste limiet van normaal of lager dan 100 g/l of 6.2 mmol/l
- d. 1 of meer osteolytische lesies op rontgenfoto's van gehele skelet, CT of PET-CT (indien het beenmergbiopsie < 10% clonale plasmacellen bevat, is er meer dan 1 botlaesie vereist om de ziekte te onderscheiden van een plasmacytoom met minimaal mergbetrokkenheid)

*Biomarkers van maligniteit*

- e. percentage clonale plasmacellen in het beenmerg  $\geq 60\%$
- f. aangedane/niet aangedane vrije licht keten ratio  $\geq 100$
- g. meer dan 1 focale lesies (dus 2 of meer, minimaal 5 mm) op MRI

#### SMOULDERING MULTIPLE MYELOOM<sup>1</sup>

Indien geen van de myeloom definiërende kenmerken aanwezig zijn is er sprake van de diagnose smouldering MM, indien er sprake is van beide onderstaande criteria

- a. serum M-proteïne IgG of IgA  $\geq 30$  g/l of urine M-proteïne  $\geq 500$  mg per 24 uur en/of 10-60% clonale plasmacellen in het beenmerg
- b. geen myeloom definieerbare kenmerken

Patiënten die voorheen voldeden aan de definitie smouldering myeloom worden sinds de IMWG in 2014 gedefinieerd als patiënten met multipel myeloom, met ongeveer 80% om in de eerste 2 jaar CRAB criteria te ontwikkelen, en daarmee een behandelindicatie. Voor smouldering multipel myeloom volgens de huidige definitie zoals boven aangegeven, is er geen directe behandelindicatie. Deze groep patiënten is echter niet homogeen, er zijn patiënten die ongeveer 80% kans hebben om in 5 jaar MM te ontwikkelen met daarbij behorende symptomatologie, maar er is ook een grote groep patiënten, minimaal 25% die nimmer MM ontwikkeld. De MWG is van mening dat terughoudendheid aangaande behandeling op zijn plaats is, omdat de groep patiënten met een hoge kans op ontwikkeling van MM niet duidelijk te identificeren is en er een kans van ongeveer 25% is dat onterechte behandeling geïnitieerd wordt. De MWG adviseert deze patiënten in klinische studies te includeren.

## 1. Initiële behandeling bij patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie (overwegen bij alle patiënten $\leq 70$ jaar)

### VOOR PATIËNTEN DIE BINNEN STUDIEVERBAND WORDEN BEHANDELD GELDT DE VOLGENDE AANBEVELING:

De MWG is van mening dat patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie behandeld dienen te worden binnen studieverband; de HOVON 131 studie, waarin de waarde van daratumumab als onderdeel van inductietherapie en consolidatietherapie met bortezomib-thalidomide-dexamethason en als onderdeel van onderhoudstherapie wordt onderzocht, is ten tijde van autorisatie van de richtlijn net gesloten. Een studie waarin dezelfde vraag wordt gesteld maar nu met een carfilzomib, in plaats van bortezomib, bevattende inductie- en consolidatietherapie, zal in 2018 starten.

### VOOR PATIËNTEN DIE BUITEN STUDIEVERBAND WORDEN BEHANDELD GELDEN DE VOLGENDE AANBEVELINGEN:

## 1-I INDUCTIE THERAPIE

### Aanbevelingen

1. De MWG is van mening dat inductietherapie voor een autologe stamceltransplantatie een bortezomib-bevattend regime moet zijn, bestaande uit drie middelen. Vanwege een gerandomiseerde studie en een retrospectieve case matched analyse die beide een hogere respons toonden met bortezomib/thalidomide/dexamethason (VTD) dan met bortezomib/cyclofosfamide/dexamethason (VCD) adviseert de MWG inductietherapie bestaande uit bortezomib/thalidomide/dexamethason (VTD 4 kuren) (SORT A).
2. De MWG adviseert subcutane toediening van bortezomib gezien gelijke effectiviteit en minder bijwerkingen dan intraveneuze toediening, hetgeen is aangetoond in een gerandomiseerde studie (SORT A).

### Nadere overwegingen

In geval van thalidomide-gerelateerde bijwerkingen is inductietherapie VCD een alternatief (SORT A).

Bortezomib/adriamycine/dexamethason (PAD) verdient niet de voorkeur gezien meer therapie-gerelateerde bijwerkingen dan VCD, terwijl de effectiviteit gelijk was, hetgeen werd aangetoond in een gerandomiseerde studie (SORT A).

In geval van bortezomib-geïnduceerde polyneuropathie is carfilzomib een alternatief (niet geregistreerd voor behandeling in eerste lijn, niet vergoed)(SORT C).

## 1-II STAMCELMOBILISATIE

### Aanbevelingen

1. De MWG adviseert cyclofosfamide te gebruiken als mobilisatieschema. Indien cyclofosfamide in een dosering van 2 g/m<sup>2</sup> wordt gegeven, zoals in de HOVON 95 studie, is toediening van mesna (Natrium-2-mercapto-ethaansulfonaat) een vereiste (hetgeen poliklinisch kan worden toegediend). Cyclofosfamide 1000-1250 mg/m<sup>2</sup> kan tevens overwogen worden (SORT B).
2. Aanbevolen wordt een dubbele hoeveelheid stamcellen (minimaal  $\geq 4 \times 10^6$  CD34/kg) te verzamelen en op te slaan zodat een tweede transplantatie bij recidief of in voorkomende gevallen een dubbeltransplantatie mogelijk is (SORT C).

## 1-III AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE

### Aanbevelingen

1. De MWG adviseert hoge dosis chemotherapie gevolgd door een autologe stamceltransplantatie in de eerste lijn van de behandeling na de hiervoor beschreven inductietherapie, gezien het feit dat drie internationale gerandomiseerde studies, waaronder de HOVON 95 studie, een substantieel langere progressie-vrije overleving aantonen met hoge dosis chemotherapie gevolgd door een autologe stamceltransplantatie versus voortzetting van inductietherapie zonder hoge dosis therapie en een autologe stamceltransplantatie (SORT A).

2. De toediening van 200 mg/m<sup>2</sup> melfalan is de standaard conditioneringstherapie (SORT A). Bij een GFR < 40 ml/min is de aanbevolen dosering melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> (SORT B).

3. Er is geen standaardindicatie voor een dubbeltransplantatie. Een dubbeltransplantatie dient overwogen te worden bij patiënten die bij diagnose een hoog-risico classificatie hebben, gedefinieerd als de aanwezigheid van del(17p), en/of t(4;14), en/of t(14;16) bij FISH analyse van gezuiverde plasmacellen, gezien het feit dat een eerste analyse van de gerandomiseerde HOVON 95 studie verbetering toont in progressie-vrije overleving met een dubbeltransplantatie versus een enkele transplantatie. De tweede transplantatie dient 2-3 maanden na de eerste transplantatie te worden verricht en alleen mits na de eerste stamceltransplantatie minimaal een partiele respons is bereikt (SORT B).

## 1-IV CONSOLIDATIETHERAPIE NA AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE

### Advies

1. De MWG adviseert buiten studieverband geen standaard consolidatietherapie omdat er geen *gepubliceerde* gerandomiseerde studies zijn die een verbetering in progressie-vrije overleving of algehele overleving tonen (SORT A).

### Nadere overwegingen

De winst in progressie-vrije overleving door consolidatietherapie met bortezomib/lenalidomide-dexamethason (VRD) zoals is gebleken uit een eerste analyse van de gerandomiseerde HOVON 95 studie was beperkt en er was geen overlevingsvoordeel. Een subgroep analyse ondersteunt geen differentiatie op basis van risicostratificatie. Of de respons na de autologe stamceltransplantatie het effect van consolidatie beïnvloedt, is onbekend. Wel neemt de respons toe na consolidatietherapie, hetgeen ook zo is na consolidatietherapie met VTD, derhalve is consolidatietherapie met VRD of VTD te overwegen bij het bereiken van minder dan een VGPR na de stamceltransplantatie indien er na inductietherapie met VTD minimaal een partiele remissie werd bereikt (SORT C).

## 1-V ONDERHOUDSTHERAPIE NA AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE

### Aanbevelingen

1. De MWG adviseert onderhoudstherapie met lenalidomide (10 mg gedurende dag 1-21 per 28 dagen) tot aan progressie na een autologe stamceltransplantatie bij alle patiënten, gezien vier gerandomiseerde studies die allen een sterke verbetering van de progressie-vrije overleving toonden en een meta-analyse van drie van deze studies (de vierde was nog niet beëindigd tijdens deze analyse) die een overlevingsvoordeel toonde. De onderhoudstherapie kan worden gestart na hematologisch herstel, binnen drie maanden (SORT A).

2. De MWG adviseert geen standaard onderhoudstherapie met bortezomib of een andere proteasoomremmer omdat er nog onvoldoende data is uit gerandomiseerde studies over onderhoudstherapie met een proteasoomremmer na autologe stamceltransplantatie (SORT A).

### Nadere overwegingen

Bij patiënten die bij diagnose een hoog-risico classificatie hebben, gedefinieerd als de aanwezigheid van del(17p), en/of t(4;14), en/of t(14;16) bij FISH analyse van gezuiverde plasmacellen, adviseert de



MWG, daar waar mogelijk, behandeling binnen studieverband waar de standaardtherapie met lenalidomide onderhoud wordt vergeleken met lenalidomide plus een experimenteel middel. Dit gezien het feit dat lenalidomide onderhoudstherapie weliswaar de progressie-vrije overleving verbeterde, maar de negatieve invloed van hoog risico op de progressie-vrije overleving niet geheel teniet deed in de genoemde gerandomiseerde studies. Tevens toonde de meta-analyse geen overlevingsvoordeel in deze groep (SORT A).

## **1-VI ALLOGENE STAMCELTRANSPLANTATIE**

### **Aanbevelingen**

1. De MWG is van mening dat er, behoudens voor patiënten met een primaire plasmacelleukemie, in eerste lijn geen standaard indicatie is voor een allogene stamceltransplantatie.
2. Patiënten met een primaire plasmacelleukemie dienen bij voorkeur te worden behandeld in de HOVON 129 studie, waarin bij een beschikbare donor een allogene stamceltransplantatie in eerste lijn wordt verricht na inductie met carfilzomib en lenalidomide en een autologe stamceltransplantatie. Na de allogene stamceltransplantatie volgt consolidatie en onderhoudstherapie. Indien geen donor beschikbaar is wordt de allogene stamceltransplantatie vervangen door een tweede autologe stamceltransplantatie.

## **2. Initiële behandeling bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie (patiënten $\geq 66$ jaar niet in aanmerking komend voor een autologe transplantatie en patiënten $\geq 70$ jaar)**

### **2-I INDUCTIETHERAPIE**

#### VOOR PATIËNTEN DIE BINNEN STUDIEVERBAND WORDEN BEHANDELD GELDT DE VOLGENDE AANBEVELING:

De MWG is van mening dat patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie behandeld dienen te worden binnen studieverband: in de HOVON 143 voor niet-fitte en frail patiënten wordt de effectiviteit en de bijwerkingen van ixazomib in combinatie met daratumumab onderzocht. Voor fitte oudere patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie wordt een studie ontwikkeld, echter deze is momenteel nog niet open voor inclusie.

#### VOOR PATIËNTEN DIE BUITEN STUDIEVERBAND WORDEN BEHANDELD GELDEN DE VOLGENDE AANBEVELINGEN:

### **Aanbevelingen**

1. De MWG is van mening dat voor aanvang van de therapie de IMWG frailty score of een andere geriatrische assessment van de patiënt vastgesteld moet worden bij patiënten van 70 jaar of ouder, gezien de prognostische waarde met betrekking tot therapie-gerelateerde toxiciteit en algehele overleving (SORT B).
2. De MWG is van mening dat voor patiënten, gedefinieerd als fit volgens de IMWG frailty score (zie tabel 1 in de onderbouwing van deze richtlijn), buiten studieverband, de onderstaande behandelingen de voorkeur verdienen als eerstelijns therapie (SORT A):

- a. Melfalan-prednison-bortezomib (MPV – 9 cycli à 6 weken, gedurende 12 maanden) of
- b. Lenalidomide-dexamethason (Rd – 18 cycli à 4 weken, gedurende 18 maanden).

3. Behandeling met lenalidomide-dexamethason (Rd) tot aan progressie in plaats van 18 maanden kan overwogen worden bij het minimaal bereiken van een very good partial respons (VGPR) en het ontbreken van klinisch significante bijwerkingen, gezien het feit dat, hoewel er vooralsnog geen overlevingsvoordeel werd aangetoond, deze relatief milde continue behandeling bij patiënten met minimaal een VGPR de tijd tot de volgende behandeling met 30 maanden verlengde, hetgeen bij patiënten met een partiele respons 18 maanden was (SORT B).

4. De MWG adviseert subcutane toediening van bortezomib gezien gelijke effectiviteit en minder bijwerkingen aangetoond in een gerandomiseerde studie (SORT A).

5. Voor patiënten, die niet-fit of frail zijn volgens de IMWG frailty score, is het advies de dosering of het interval van de therapie met MPV of Rd aan te passen zoals beschreven in tabel 1 in de paragraaf met therapieschema's in bijlage 2 (SORT C).

### **Nadere overwegingen**

Bij de keuze tussen MPV of Rd zijn de volgende parameters van belang a. ziekte-gerelateerde kenmerken (bij een nierfunctiestoornis, gedefinieerd als een kreatinineklaring < 30 ml/minuut wordt MPV geadviseerd, bij hoog risico classificatie gedefinieerd als del(17p), en/of t(4;14), en/of t(14;16) bij FISH analyse van gezuiverde plasmacellen is er een voorkeur voor MPV) b. co-morbiditeit (bij het bestaan van polyneuropathie heeft Rd de voorkeur) c. voorkeur voor geheel orale therapie (Rd) versus gedeeltelijk subcutane therapie (MPV) en d. duur van therapie (gelimiteerd tot 9 cycli gedurende 12 maanden in geval van MPV versus 18 cycli Rd gedurende 18 maanden, of tot aan progressie in geval van Rd tot aan progressie. Zie voor uitgebreide overwegingen onder "MPV of Rd?").

Melfalan-prednison-thalidomide (MPT) heeft, gezien de slechtere overleving ten opzichte van Rd in de First trial en de hoge toxiciteit ten opzichte van MPR-R in de HOVON 87 studie, niet de voorkeur (SORT A).

## **2-II ONDERHOUDSTHERAPIE NA INDUCTIETHERAPIE**

### **Aanbevelingen**

De MWG is van mening dat er buiten studie verband geen standaard indicatie is voor onderhoudstherapie met

1. Bortezomib, omdat er geen gerandomiseerde studies waarin bortezomib onderhoudstherapie wordt vergeleken met een placebo/geen onderhoudstherapie, na conventionele inductietherapie met MPV. Op basis van een eerste analyse van de HOVON 123 studie bij patiënten ouder dan 75 jaar en twee niet-gerandomiseerde studies waarin bortezomib onderhoudstherapie werd gegeven na 6 cycli inductietherapie met bortezomib in plaats van 9, kan therapie met 6 cycli MPV gevolgd door onderhoudstherapie met bortezomib, 1 cyclus per 3 maanden gedurende 3 jaar of 1 gift per 2 weken gedurende 2 jaar, overwogen worden in plaats van 9 cycli MPV zonder onderhoudstherapie (SORT C).

2. Lenalidomide, omdat er geen gerandomiseerde studies zijn gepubliceerd waarin lenalidomide onderhoudstherapie (met een lagere dosering dan therapeutisch) wordt vergeleken met een placebo/geen onderhoudstherapie na conventionele inductietherapie met Rd. In plaats van onderhoudstherapie kan behandeling met Rd tot aan progressie in plaats van 18 maanden overwogen worden bij het minimaal bereiken van een VGPR en het ontbreken van klinisch significante bijwerkingen (SORT B).

### 3. BEHANDELING VAN RECIDIEF MM

#### VOOR ALLE PATIËNTEN MET EEN RECIDIEF MM GELDEN DE VOLGENDE AANBEVELINGEN:

Gezien de zeer snelle ontwikkelingen in de behandeling van het recidief MM en het daarmee gepaard gaande grote aantal HOVON en niet-HOVON studies is het advies van de MWG voor de behandeling altijd contact op te nemen met het consult-verlenend ziekenhuis om de meest actuele informatie aangaande de niet-HOVON studies te verkrijgen.

Zie tevens; <http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html>

De MWG is van mening dat er geen standaardtherapie bij recidief van de ziekte is vast te stellen, maar o.b.v. patiënt- en ziekte-gerelateerde karakteristieken en de kwaliteit en de duur van de respons van de voorgaande therapie is er wel een voorkeur voor therapie bij recidief of refractaire ziekte. In het algemeen wordt, indien het bijwerkingenprofiel dit toelaat, gekozen voor een medicament van een andere 'klasse'.

In de navolgende paragrafen wordt een algemene leidraad gegeven voor patiënten die in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie (3-I), een autologe stamceltransplantatie (3-II) en voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een allogene of autologe stamceltransplantatie (3-III).

#### 3-I PATIËNTEN DIE IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN ALLOGENE STAMCELTRANSPLANTATIE

##### VOOR PATIËNTEN DIE BINNEN STUDIEVERBAND WORDEN BEHANDELD GELDT DE VOLGENDE AANBEVELING:

###### **Advies**

De MWG is van mening dat een allogene stamceltransplantatie bij het (eerste) recidief MM alleen in geval van "hoog risico ziekte" (zie onder nadere overwegingen in bijlage I de omschrijving van hoog risico in deze setting) en binnen studieverband moet plaatsvinden waarin een specifieke vraagstelling voor MM gesteld wordt.

Hiertoe is ten tijde van autorisatie van de richtlijn een haplo-identieke allogene donor transplantatie studie met NK allo-reactieve donoren ontwikkeld en open in MUMC, VUmc, LUMC, Erasmus MC en UMC Radboud voor wie geen geschikte familie- of matched 10/10 unrelated donor beschikbaar is.

Daarnaast zijn er prospectieve (evaluatie)studies in LUMC en VUmc. In samenwerking met de HOVON stamceltransplantatie werkgroep, zal gezien worden of een landelijk protocol ontwikkeld kan worden, echter ten tijde van autorisatie van de richtlijn was dit nog niet ontwikkeld.

###### **Nadere overwegingen**

Bij de keuze voor een allogene stamceltransplantatie zijn het risicoprofiel, de tijdspanne tussen de initiële therapie en het recidief, de middelen die gebruikt zijn tijdens de initiële therapie en de te verwachten transplantatie-gerelateerde mortaliteit leidend.

In het algemeen betreft het patiënten die reeds inductietherapie met een proteasoomremmer en/of IMiDs gevolgd door een autologe stamceltransplantatie hebben ondergaan en die na een aanvankelijke respons na 6 tot 18 maanden reeds een recidief hebben. Zie voor uitgebreide overwegingen de tekst, de HOVON website voor het vigerende protocol en neem bij een snel recidief na autologe stamceltransplantatie altijd contact op met het consult-verlenend centrum.

### **3-II PATIËNTEN DIE IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN (TWEEDE) AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE**

#### **VOOR PATIËNTEN DIE BINNEN STUDIEVERBAND WORDEN BEHANDELD GELDT DE VOLGENDE AANBEVELING:**

Indien patiënten die *binnen* het HOVON 95 protocol zijn behandeld, en een recidief hebben of refractair zijn tijdens of na de laatste behandeling, adviseert de MWG inclusie in de HOVON 114 studie, waarin een combinatie van carfilzomib, pomalidomide en dexamethason wordt toegepast. *Patiënten die nog geen autologe stamceltransplantatie hebben ondergaan, mogen deze als deel van het protocol alsnog ondergaan.*

#### **VOOR PATIËNTEN DIE BUITEN STUDIEVERBAND WORDEN BEHANDELD GELDEN DE VOLGENDE AANBEVELINGEN:**

##### **Aanbevelingen**

1. De MWG is van mening dat bij patiënten die nog geen autologe stamceltransplantatie hebben ondergaan een eerste autologe stamceltransplantatie overwogen moet worden, gezien drie internationale gerandomiseerde studies, waaronder de HOVON 95 studie, een substantieel langere progressie-vrije overleving aantonen met hoge dosis chemotherapie gevolgd door een autologe stamceltransplantatie versus voortzetting van inductietherapie met proteasoomremmers en/of IMiDs zonder hoge dosis therapie en een autologe stamceltransplantatie. De waarde van een uitgestelde autologe stamceltransplantatie is derhalve minder dan een autologe stamceltransplantatie direct bij aanvang, echter verwacht hoger dan in het geheel geen autologe stamceltransplantatie, mede gezien het feit dat het merendeel van de patiënten in deze studies alsnog een stamceltransplantatie kregen en de OS gelijk was (SORT C).
2. Bij patiënten die minimaal 24 (36 indien er onderhoudstherapie met lenalidomide werd gegeven) maanden in remissie zijn geweest na een autologe stamceltransplantatie kan een tweede autologe stamceltransplantatie overwogen worden. De waarde van hoge dosis therapie en een tweede autologe stamceltransplantatie versus lagere dosis chemotherapie bij een recidief is maar in één gerandomiseerde studie aangetoond, waarbij niet werd vergeleken met de huidige standaardtherapie met proteasoomremmers, IMiDs en/of monoclonale antistoffen (SORT C).
3. Zie voor de keuze van re-inductietherapie voor deze autologe stamceltransplantatie hieronder.

### **3-III PATIËNTEN DIE NIET IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN ALLOGENE EN/OF (TWEEDE) AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE**

#### **VOOR PATIËNTEN DIE BINNEN STUDIEVERBAND WORDEN BEHANDELD GELDT DE VOLGENDE AANBEVELING:**

Indien patiënten *binnen* het HOVON 95 protocol zijn behandeld, en een recidief hebben of refractair zijn tijdens of na de laatste behandeling, adviseert de MWG inclusie in de HOVON 114 studie, waarin een combinatie van carfilzomib, pomalidomide en dexamethason wordt toegepast.

#### VOOR PATIËNTEN DIE BUITEN STUDIEVERBAND WORDEN BEHANDELD GELDEN DE VOLGENDE AANBEVELINGEN:

### 3-III-A Patiënten met een recidief *tijdens* (onderhouds)behandeling met lenalidomide

#### Aanbevelingen

1. De MWG adviseert een proteasoom remmer-gebaseerd regime als er in het verleden nog geen proteasoomremmer gegeven werd of als er respons op een proteasoom remmer was. Dit kan een twee-drug regime (carfilzomib-dexamethason) of een drie-drug regime (bortezomib-dexamethason plus panobinostat, elotuzumab of daratumumab) zijn.

- a) Het twee-drug regime carfilzomib-dexamethason resulteert, vergeleken met bortezomib-dexamethason, in een langere progressie-vrije overleving en een langere algehele overleving. Behandeling met carfilzomib-dexamethason verdient derhalve de voorkeur boven bortezomib-dexamethason (SORT A).
- b) Een drie-drug regime bestaande uit bortezomib-dexamethason en een derde drug resulteert, vergeleken met bortezomib-dexamethason in een langere progressie-vrije overleving, maar, met overigens een korte follow up duur, niet in een langere algehele overleving. Een combinatie met drie middelen verdient derhalve de voorkeur boven bortezomib-dexamethason bij klinisch van belang-zijnde ziekteverschijnselen (SORT A).
- c) Tevens kan bij een niet-agressief recidief overwogen worden de dosering lenalidomide te verhogen tot de therapeutische dosering indien het recidief tijdens onderhoudsdosering met lenalidomide optreedt (SORT C).

#### Nadere overwegingen

De risicoreductie in progressie van de ziekte met carfilzomib-dexamethason ten opzichte van bortezomib-dexamethason is 47% (HR 0.53). Daarnaast toonde een recente geplande analyse een overlevingsvoordeel van 7.6 maanden aan; 47.6 maanden voor carfilzomib-dexamethason versus 40.0 maanden voor bortezomib-dexamethason, HR=0.79; 95% CI: 0.65-0.96; p=0.01.

De drie verschillende drie-drug regimes met een bortezomib backbone zijn allen in patiënten met een terugkeer van de ziekte na 1 tot 3 lijnen voorgaande therapie getest (met uitzondering van de Castor trial met daratumumab; na 1 lijn voorgaande therapie), echter niet head-to-head vergeleken. Een niet head-to-head vergelijking van de resultaten verkregen met panobinostat (geregistreerd en vergoed), elotuzumab (niet geregistreerd en niet vergoed) en daratumumab (wel geregistreerd, niet vergoed) toont een risico reductie in progressie van de ziekte ten opzichte van bortezomib-dexamethason met respectievelijk 37%, 28% en 61% (HR 0.63, 0.72 en 0.39).

De MWG heeft een lichte voorkeur voor combinatie van bortezomib-dexamethason met daratumumab, mede in het licht van de minimale bijwerkingen en het feit dat bij langere follow up een eerste preliminaire analyse, net zoals carfilzomib-dexamethason, een langere algehele overleving toont ten opzichte van bortezomib-dexamethason. Vergoeding is een vereiste voordat dit advies geïmplementeerd kan worden. Tot die tijd heeft carfilzomib-dexamethason de voorkeur.

Bij de keuze tussen een combinatie met twee of een drie-middelen dient tevens betrokken te worden;

- a. risico-classificatie (bij hoog risico, gedefinieerd als del17p, t(4;14) en t(14;16), heeft een combinatie van drie middelen de voorkeur, gezien het ten dele teniet doen van de negatieve invloed van het hoge risico)
- b. kinetiek van het recidief (bij een indolent biochemisch recidief kan een combinatie van twee middelen overwogen worden)
- c. te verwachten toxiciteit in relatie tot patiëntkarakteristieken zoals leeftijd, co-morbiditeit (cave bij hartfalen toxiciteit van carfilzomib en streef naar normale bloeddruk teneinde toxiciteit te limiteren, cave relatieve contra-indicatie voor daratumumab bij obstructief longlijden), performance status en frailty index.
- d. de noodzaak tot het bereiken van een zo'n diep mogelijke respons, zoals bijvoorbeeld als re-inductietherapie voor een allogene stamceltransplantatie

### **3-III-B Patiënten met een recidief tijdens of na een direct aan het recidief voorafgaande behandeling met bortezomib**

#### **Aanbevelingen**

1. De MWG adviseert een IMiD-gebaseerd regime als er in het verleden nog geen IMiD gegeven werd. Indien er tevens behandeling met een IMiD werd gegeven, zie 3-III-C

Er is data uit gerandomiseerde studies met IMiD-gebaseerde regimes (lenalidomide-dexamethason vergeleken met lenalidomide-dexamethason plus carfilzomib of ixazomib of elotuzumab of daratumumab) bij patiënten die niet refractair zijn voor lenalidomide. Zie voor overwegingen aangaande onderstaande aanbevelingen de tekst.

- a) Een drie-drug regime bestaande uit lenalidomide-dexamethason en een derde drug resulteert, vergeleken met lenalidomide-dexamethason, in een langere progressie-vrije overleving. De combinatie met carfilzomib en elotuzumab leiden tevens tot een langere algehele overleving (carfilzomib; 48.3 versus 40.4 maanden, HR 0.79 (95% CI: 0.67-0.95) en elotuzumab; 43.7 versus 39.6, HR 0.77 (95% CI: 0.61–0.97)). Voor daratumumab is de follow up duur nog te kort om een uitspraak te doen over de overleving. Een combinatie met drie middelen verdient derhalve de voorkeur boven lenalidomide-dexamethason bij klinisch van belang-zijnde ziekteverschijnselen (SORT A).
- b) Indien er tussen de voorgaande behandeling met bortezomib en het recidief meer dan 6 maanden zit, kan tevens een behandeling met carfilzomib-dexamethason of een bortezomib-bevattende combinatie met drie middelen overwogen worden (SORT B).

#### **Nadere overwegingen**

De vier verschillende drie-drug regimes zijn allen in patiënten met een terugkeer van de ziekte na 1 tot 3 lijnen voorgaande therapie getest (met uitzondering van de Pollux trial met daratumumab; na 1 lijn voorgaande therapie), echter niet head-to-head vergeleken. Een niet head-to-head vergelijking van de resultaten verkregen met carfilzomib, ixazomib, elotuzumab en daratumumab toont een risico reductie in progressie van de ziekte ten opzichte van lenalidomide-dexamethason met respectievelijk 31%, 26%, 30% en 63% (HR 0.69, 0.74, HR 0.70 en 0.37). De risicoreductie in progressie van de ziekte met carfilzomib-dexamethason ten opzichte van bortezomib-dexamethason in patiënten die voorgaand met bortezomib werden behandeld is 44% (HR 0.56). De MWG heeft om die reden een voorkeur voor combinatie van lenalidomide-dexamethason met daratumumab. Mede in het licht van de minimale bijwerkingen.

Bij de keuze tussen een combinatie met twee of een drie-middelen dient tevens betrokken te worden;

- a. risico-classificatie (bij hoog risico, gedefinieerd als del17p, t(4;14) en t(14;16), heeft een combinatie van drie middelen de voorkeur, gezien het ten dele teniet doen van de negatieve invloed van het hoge risico met daratumumab, carfilzomib en elotuzumab en het geheel teniet doen met ixazomib)
- b. kinetiek van het recidief (bij een indolent biochemisch recidief kan een combinatie van twee middelen overwogen worden)
- c. te verwachten toxiciteit in relatie tot patiëntkarakteristieken zoals leeftijd, co-morbiditeit (cave bij hartfalen toxiciteit van carfilzomib en streef naar normale bloeddruk teneinde toxiciteit te limiteren, cave relatieve contra-indicatie voor daratumumab bij obstructief longlijden), performance status en frailty index.
- d. de noodzaak tot het bereiken van een zo'n diep mogelijke respons, zoals bijvoorbeeld als re-inductietherapie voor een allogene stamceltransplantatie

### **3-III-C Patiënten met een recidief na behandelingen met een proteasoominhibitor en IMiDs met aangetoonde respons op deze middelen**

#### **Advies**

De MWG adviseert behandeling met een proteasoom remmer- of lenalidomide-gebaseerd regime afhankelijk van waar de hoogste respons mee werd bereikt. Zie voor de Aanbevelingen en overwegingen aangaande in welke combinatie respectievelijk paragraaf 3-III-A en 3-III-B (SORT C).

### **3-III-D Patiënten met een bortezomib- OF lenalidomide refractaire recidief**

#### **Aanbevelingen**

1. De MWG adviseert carfilzomib of bortezomib bij lenalidomide-refractaire patiënten. Zie voor de Aanbevelingen en overwegingen aangaande in welke combinatie paragraaf 3-III-A (SORT B).
2. De MWG adviseert lenalidomide bij bortezomib-refractaire patiënten. Zie voor de Aanbevelingen en overwegingen aangaande in welke combinatie paragraaf 3-III-B (SORT B).

#### **Overweging**

Het twee-drug regime carfilzomib-dexamethason resulteert, vergeleken met bortezomib-dexamethason, in een langere progressie-vrije overleving en een langere algehele overleving. Behandeling met carfilzomib-dexamethason verdient derhalve de voorkeur boven bortezomib-dexamethason (SORT A).

### **3-III-D Patiënten met een bortezomib- EN lenalidomide refractaire recidief**

#### **Aanbevelingen**

1. De MWG adviseert contact op te nemen met het consult-verlenend ziekenhuis om voor patiënten die zowel lenalidomide- als bortezomib-refractair zijn de meest optimale therapie vast te stellen en met name te beoordelen of participatie in klinische studies mogelijk is, gezien de slechte prognose. Voor een actueel overzicht van deze studies kunt u terecht op de HOVON website (<http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html>).
2. Buiten deze studies kan monotherapie met alkylerende middelen, alkylerende middelen in combinatie met prednison of de additie van alkylerende therapie aan lenalidomide (REP) overwogen worden (SORT B).
3. Buiten deze studies en na (toevoegen van) alkylerende therapie (aan reeds voorgeschreven therapie), kan behandeling met pomalidomide (SORT A) of daratumumab (SORT B) overwogen worden. De

indicatie hiertoe moet in het multidisciplinair overleg met het HOVON consult-verlenend ziekenhuis worden vastgesteld en vastgelegd.

### **Nadere overwegingen**

Pomalidomide en daratumumab zijn beide bij uitgebreid voorbehandelde patiënten onderzocht en niet head-to-head vergeleken. Beide resulteren in een respons in ongeveer 30-35% van de patiënten. Bij die patiënten die een respons verkregen was de mediane duur van de respons 8 maanden bij gebruik van pomalidomide en 65% van de patiënten met een respons op daratumumab was na 12 maanden nog vrij van progressie. Bij beide middelen is de respons op korte termijn vast te stellen. Vandaar dat de MWG adviseert pomalidomide en daratumumab te staken indien er a. na 2, 3 of 4 kuren sprake is van progressieve ziekte, b. na 4 kuren stabiele ziekte is zonder klinische verbetering, en c. indien er na 6 kuren minder dan partiele respons is zonder klinische verbetering (SORT C). Voor pomalidomide is op basis hiervan een pay for performance model ontwikkeld, hetgeen de reden is dat de behandeling met pomalidomide vooralsnog alleen mogelijk is in HOVON echelon A, B en C ziekenhuizen..

### **3-III-E Patiënten die in de loop van de behandeling agressieve/extramedullaire ziekte ontwikkelen**

De behandeling is sterk afhankelijk van het doel van de behandeling; trachten nog langdurige respons te bereiken dan wel palliatie. In het eerste geval is een combinatie met adriamycine gegeven, ofwel bortezomib-adriamycine-dexamethason (PAD) ofwel lenalidomide-adriamycine-dexamethason (RAD) te overwegen (SORT C).



## 4. SUPPORTIVE CARE

### 1 - Botziekte

#### a. bisfosfonaten

1. De MWG is van mening dat iedere patiënt met MM behandeld moet worden met een bisfosfonaat ofwel pamidronaat 30 mg ofwel zoledronaat 4 mg in een frequentie van eenmaal per maand (SORT A).
2. Bij patiënten met botziekte bij aanvang kan overwogen worden zoledronaat i.p.v. pamidronaat toe te dienen, gezien het gerapporteerde overlevingsvoordeel, overigens zonder verlenging van de progressie vrije overleving (SORT B).
3. Overwogen kan worden zoledronaat met een frequentie van 1 maal per 3 maanden toe te dienen in plaats van 1 maal per maand (SORT B).
4. De behandeling met bisfosfonaten dient gedurende 2 jaar gegeven te worden. Voor het beleid nadien is er geen data bij MM beschikbaar. Er zijn twee overwegingen. Ten eerste kan bij nog actieve ziekte overwogen worden na twee jaar de therapie met bisfosfonaten met een frequentie van 1 maal per drie maanden voort te zetten tot aan complete remissie. Indien complete remissie is bereikt en minder dan 5 jaar therapie werd gegeven, kan overwogen worden, conform de CBO consensus osteoporose het fractuurrisico te berekenen. Is het risico  $\geq 4$  kan overwogen vervolgens een botdichtheidsmeting te verrichten middels een DEXA scan plus een wervelhoogtemeting en afhankelijk van de uitslagen (osteoporose of osteopenie met een hoge FRAX score) nog tot 5 jaar te behandelen met bisfosfonaten. Hiervoor wordt verwezen naar de CBO richtlijn osteoporose en de endocrinoloog (SORT C).

Bij progressie of recidief van de ziekte wordt aanbevolen deze behandeling te hervatten in een frequentie van eenmaal per 3 maanden (SORT C).

Patiënten dienen voor start van de behandeling met bisfosfonaten tandheelkundige sanering te ondergaan. Indien tijdens behandeling met bisfosfonaten een tandheelkundige ingreep moet plaatsvinden, moet sterk overwogen worden antibiotische profylaxe (gericht op o.a. actinomyces, bv clindamycine of amoxicilline/clavulaanzuur) te geven. Bij extractie van elementen dienen de bisfosfonaten bij voorkeur 3 maanden voor tot 3 maanden na de extractie gestaakt te worden (beide SORT C).

#### b. Radiotherapie

Radiotherapie wordt ingezet in het geval van een solitair plasmacytoom, symptomatische compressie op het ruggenmerg, een persisterend pijnlijke lytische laesie ondanks antimyloom therapie en ter preventie van pathologische fracturen indien sprake van een dreigende pathologische fractuur (SORT B).

#### c. Kyfoplastiek

Kyfoplastiek wordt weinig toegepast bij multipel myeloom. Het valt te overwegen voor de behandeling van pijnlijke vertebrale compressiefracturen, onvoldoende reagerende op pijnstilling. Een grote fase III studie laat zien dat in deze specifieke groep multipel myeloom patiënten 80% van deze patiënten afname van pijn ervaart tgv kyfoplastiek (SORT A).

#### d. Orthopedische chirurgie

Orthopedische chirurgie kan worden ingezet in de volgende situaties: ter fixatie van een pathologische fractuur in pijpbeenderen, ter stabilisatie van het axiale skelet in het geval van een instabiele axiale fractuur en in het geval van compressie op het myelum tgv botfragmenten (SORT B).

## 2 - Tromboseprofylaxe

1. De MWG adviseert carbasalaatcalcium (Ascal®) 100 mg/dag vanaf de start tot 2 maanden na einde van een IMiD-bevattende therapie (SORT B).
2. Bij trombose in de voorgeschiedenis, combinatie van een IMiD met doxorubicine of hoge dosis dexamethason (>480 mg/maand of equivalent) adviseert de MWG profylaxe met LMWH vanaf de start tot het staken van de behandeling (SORT B).

## 3 - Infecties

### a. profylaxe

1. De MWG adviseert herpes profylaxe met valaciclovir tweemaal daags 500 mg, vanaf de start tot 3 weken na het staken van een proteasoomremmer (bortezomib, ixazomib of carfilzomib) of daratumumab (SORT B).
2. De MWG adviseert antibioticaprofylaxe ter preventie van met name gram-positieve coccen en pneumocystis jirovecii bij therapie waar corticosteroiden (dexamethason  $\geq$  20 mg/week of equivalent) deel van uitmaken. Bij ouderen, patiënten met co-morbiditeit of bij therapieschema's waar neutropenie te verwachten is, moet tevens overwogen worden antibioticaprofylaxe ter preventie van gram-negatieve microorganismen (SORT C).

### b. vaccinaties

1. Influenza vaccinatie wordt geadviseerd bij iedere patiënt en tevens zijn of haar huisgenoten (SORT B).
2. Pneumococcon en Haemophilus Influenzae vaccinatie wordt geadviseerd bij iedere patiënt volgens het volgende schema:
  - a. Polyvalent pneumokokkenvaccin: eerste dosis met conjugaat vaccin (Prevenar®), booster dosis na 60 – 90 dagen met polysaccharidevaccin (Pneumovax®). Elke 5 jaar herhalen.
  - b. Haemophilus vaccinatie: Haemophilus influenzae B conjugaatvaccin (Act-Hib® vaccin) (bij niet eerder gevaccineerde patiënten) (SORT B).
3. Volledige bescherming is echter niet gegarandeerd gezien de vaak suboptimale immunrespons. Derhalve wordt monitoring van antistofrespons aanbevolen (SORT B).
4. Bovenstaande vaccinaties worden bij voorkeur in een vroeg stadium aanbevolen, dus bij MGUS en asymptomatisch MM (SORT C).
5. Vaccins met levende pathogenen dienen vermeden te worden (SORT B).

### c. IntraVeneuze ImmunoGlobulinen (IVIg) bij recidiverende infecties

1. IVIg wordt geadviseerd bij multipel myeloompatiënten met hypogammaglobulinemie (serumwaarden IgG en IgA lager dan normaal, met variabele serumwaarden IgM) en frequente (>2 infecties/jaar) of ernstig verlopende infecties (SORT B).
2. De dosering 0.4 gram/kg per 3 weken, tot het bereiken van een totaal IgG tussen de 5-7 gram/l, waarna 0.4 g/kg per 5 weken (SORT C).

#### 4 – Erythropoietine

1. Behandeling met erythropoëtine-stimulerende agentia kunnen worden overwogen indien anemie persisteert ondanks respons op antimyeloomtherapie mits het Hb-gehalte bij herhaling <6.2 mmol/L is en andere oorzaken van anemie zijn uitgesloten (SORT C).
2. De adviesdosis/standaarddosis erythropoëtine (SORT C):
  - epoëtine-alfa (eprex) 40.000U/week,
  - epoëtine-beta (neorecormon) 30.000U/week
  - darbepoëtine (aranesp) 150µg/week of 500 µg elke 3 weken
3. Erythropoëtine suppletie dient gestaakt te worden indien er na 4 weken geen adequate Hb-respons wordt bereikt (gedefinieerd als een minimale stijging van 0.6 mmol/L) (SORT A).
4. IJzersuppletie wordt aanbevolen indien de transferrine saturatie verlaagd is.
5. Het advies is het hemoglobinegehalte mbv erythropoëtine niet hoger te laten stijgen dan 7.4 mmol/L.

#### 5 - G-CSF

1. G-CSF kan ter ondersteuning worden gestart bij patiënten met lenalidomide-geïnduceerde neutropenie CTC graad 4 (ANC<0.5 x10e9/L) of indien CTC graad 2-3 (neutrofielen 0.5-1.0 x10e9/L), gecompliceerd door koorts en/of infectie (SORT C).

#### 6 - Colestyramine of colesevelam bij lenalidomide-geïnduceerde diarree

1. Bij lenalidomide-geïnduceerde diarree, die veroorzaakt kan zijn door galzuormalabsorptie, adviseert de MWG vermindering van de intake van vet (tot 20% van de totale calorie-intake) en het starten van een galzuurbindend hars, zoals colestyramine (Questran<sup>®</sup>) 4 maal daags 4 g (= 1 sachet) >4 uur voor en na lenalidomide-inname.
2. de dosering individualiseren op geleide van het effect; verlagen bij obstipatie en bij persisterende diarree, de dosering eventueel ophogen naar maximaal 24 g (= 6 sachets) per dag
3. een alternatief voor colestyramine is colesevelam (Cholestagel<sup>®</sup>) tot maximaal 6 maal daags 625 mg >4 uur voor en na lenalidomide-inname, ingenomen samen met voeding.

## IV. Verantwoording

### 1. Initiatief en autorisatie:

Initiatief: vertegenwoordigers uit de HOVON myeloom werkgroep – zie auteurslijst  
[Geautoriseerd door: HOVON myeloom werkgroep en de Nederlandse Vereniging voor Hematologie]

### 2. Autorisatiedatum en geldigheid:

Uiterlijk in 2019 bepaalt de HOVON Myeloom werkgroep of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. Stichting HOVON is als houder van deze richtlijn de eerst verantwoordelijke wat betreft de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerst-verantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

### 3. Algemene gegevens:

#### 3-1 Samenstelling en werkwijze richtlijnwerkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is een werkgroep ingesteld, bestaande uit leden van de HOVON Multipel Myeloom werkgroep. Een lid van de werkgroep is door de Nederlandse Vereniging voor Hematologie gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende een half jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

In deze richtlijn worden de patiënten vertegenwoordigd door een afgevaardigde van Hematon.

#### a) Belangenverklaringen

Alle werkgroepleden hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn en hebben belangenverklaringen ingevuld waarbij is aangegeven welke betrekkingen zij onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. De belangenverklaringen kunt u inzien bij de Nederlandse Vereniging voor Hematologie.

Leden van de richtlijnwerkgroep zijn allen lid van de HOVON Myeloom werkgroep.

HOVON studies multipel myeloom worden gefinancierd met gelden van KWF en de farmaceutische industrie.

In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven met de belangen van bij de ontwikkeling van deze richtlijn betrokken personen.

Naam	Belangen
S. Zweegman	Extern gefinancierd onderzoek: principal investigator van diverse HOVON studies voor de behandeling van patiënten met multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie. Hiertoe is financiële ondersteuning verkregen van KWF en farmaceutische industrie (Celgene, Takeda, Janssen-Cilag) Reputatiemanagement: Vice-voorzitter HOVON Myeloom Werkgroep; Lid medische adviesraad patiëntenvereniging multipel myeloom en myeloproliferatieve neoplasmata; lid bestuur Nederlandse Vereniging voor Hematologie.

N.W.C.J van de Donk	Extern gefinancierd onderzoek: research support van Janssen, Celgene, BMS, AMGEN, Novartis. Reputatiemanagement: secretaris HOVON Myeloom Werkgroep
M-D. Levin	Persoonlijke financiële belangen: adviesraad voor: Celgene, Amgen, Janssen.
G.M.J. Bos	Extern gefinancierd onderzoek: Celgene (Phase IV onderzoek). Kennissvalorisatie: CEO, CiMaas. CiMaas richt zich op vaccin ontwikkeling, natural killer cellen en de ontwikkeling van antistoffen op het gebied van kanker. Reputatiemanagement: Voorzitter Beleidsadviesgroep Kankeronderzoekfonds Limburg.
P. Ypma	Persoonlijke financiële belangen: lid adviesraad "plerixafor"fa Sanofi; lid adviesraad "carfilzomib" multiple myeloom Amgen. Extern gefinancierd onderzoek: deelname carfilzomib postmarketisch studie (fase IV).
E. de Waal	Geen
M.J. Kersten	Persoonlijke financiële belangen: honoraria advisory boards Janssen, Amgen, Mundipharma Extern gefinancierd onderzoek: research support: Celgene, Millennium/Takeda
A. Croockewit	Geen
C.W. Choi	Geen
S.K. Klein	Geen
P.A. von dem Borne	Geen
A. Broyl	volgt
I. Nijhof	Geen
M.C. Minnema	Persoonlijke financiële belangen: advisory boards: Amgen, Serner, Celgene Takeda, Janssen Extern gefinancierd onderzoek: Celgene Reputatiemanagement: Lid medische adviescommissie Hematon
P. Sonneveld	Persoonlijke financiële belangen: Advisory Boards and honoraria: Amgen, Celgene, Janssen, Karyopharm, SkylineDx, Takeda Extern gefinancierd onderzoek: research support: Amgen, Celgene, Janssen, Karyopharm, SkylineDx

### 3-II Ontwikkelfase:

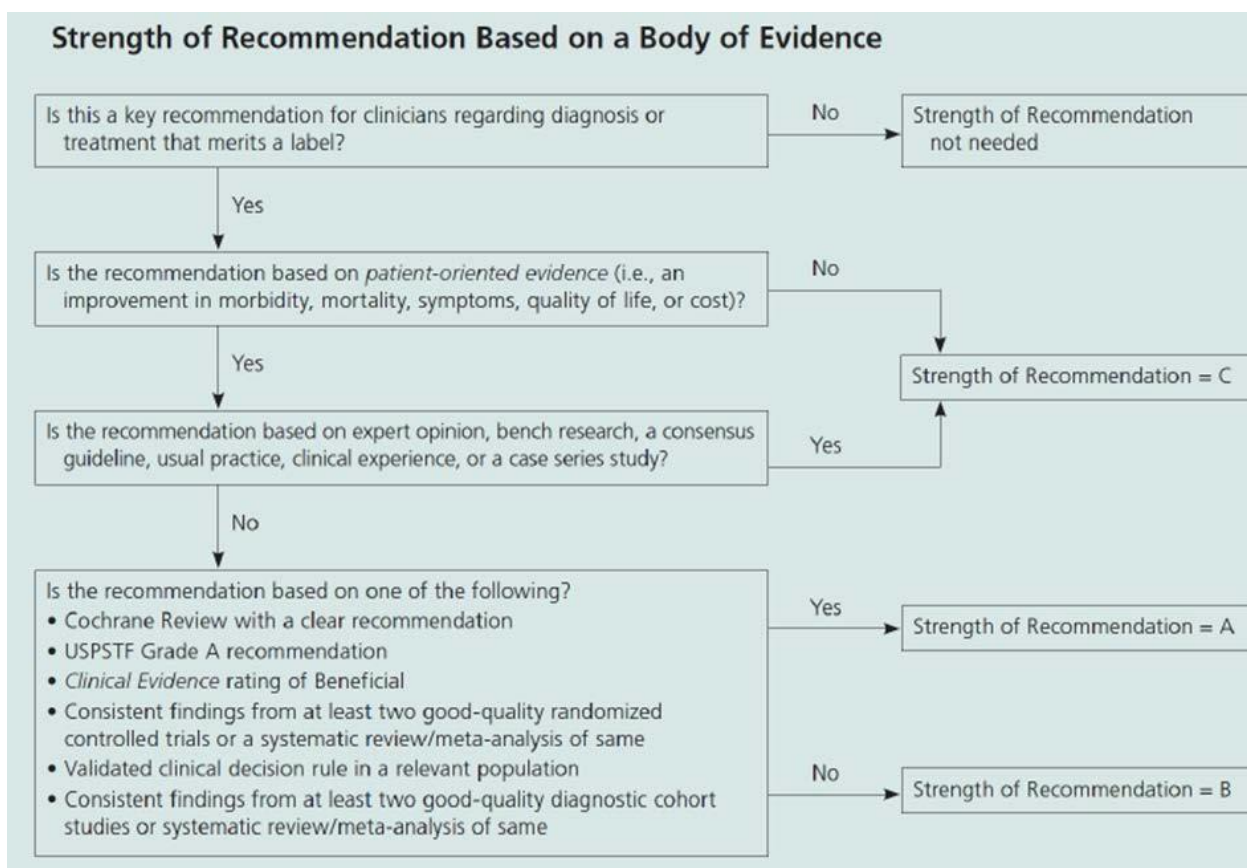
#### a) Methode ontwikkeling:

[Volgt]

#### b) Werkwijze richtlijnwerkgroep:

Er werd voor alle afzonderlijke paragrafen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases van Medline. Daarnaast werden de data die recent bij internationale congressen werden gepubliceerd gezocht. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs.

### c) SORT grading:



### 3-III Procedure voor commentaar en autorisatie

[volgt]

#### a) Implementatie:

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn is/wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Daarnaast wordt er een toelichting op de richtlijn aangeboden aan het Nederlands tijdschrift voor Hematologie. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de websites [www.hovon.nl](http://www.hovon.nl) [en [www.hematologienederland.nl](http://www.hematologienederland.nl)].

#### b) Procedure herziening

Uiterlijk 2 jaar na verschijnen van deze richtlijn wordt door HOVON myeloom werkgroep beoordeeld of deze richtlijn nog actueel is. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen wanneer nieuwe ontwikkelingen het nodig maken om eerder een herzieningstraject te starten.

#### c) Juridische betekenis

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk en/ of in het belang van een goede geïndividualiseerde zorg voor de patiënt toepasbaar is. Zo nodig wordt gemotiveerd afgeweken van de richtlijn.

## REFERENTIES

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-e548.
2. Gay F, Magarotto V, Crippa C, et al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. *Blood.* 2013;122(8):1376-1383.
3. van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica.* 2007;92(10):1399-1406.
4. Mai EK, Bertsch U, Durig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (PAd) in newly-diagnosed myeloma. *Leukemia.* 2015.
5. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet.* 2010;376(9758):2075-2085.
6. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2012;120(1):9-19.
7. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2011;118(22):5752-5758.
8. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood.* 2016;127(21):2569-2574.
9. Cavo M. Superior Efficacy of VTD over VCD As Induction Therapy for Autotransplantation-Eligible, Newly Diagnosed, Myeloma Patients. *Blood.* Vol. 124; 2015.
10. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, et al. Phase 2 study of carfilzomib, thalidomide, and dexamethasone as induction/consolidation therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2015;125(3):449-456.
11. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2010;115(6):1113-1120.
12. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial. *J Clin Oncol.* 2012.
13. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4621-4629.
14. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3279-3287.
15. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):431-440.
16. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371(10):895-905.
17. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1311-1320.
18. Cavo M. Intensification Therapy with Bortezomib-Melphalan-Prednisone Versus Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood.* 2016;128:673.
19. Attal M, Harousseau JL, Facon T. Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the IMF. *VIIIth International Myeloma Workshop.* 2001:28.
20. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003;349(26):2495-2502.
21. Barlogie B, Attal M, Crowley J, et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1209-1214.

22. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2434-2441.
23. Cavo M. Upfront Single Versus Double Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood*. 2016;128:991.
24. Palumbo A, Bringhen S, Bruno B, et al. Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> versus melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. *Blood*. 2010;115(10):1873-1879.
25. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood*. 2002;99(3):731-735.
26. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol*. 2001;114(4):822-829.
27. Rabin N, Percy L, Khan I, Quinn J, D'Sa S, Yong KL. Improved response with post-ASCT consolidation by low dose thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone as first line treatment for multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2012;158(4):499-505.
28. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2712-2717.
29. Ferrero S, Ladetto M, Drandi D, et al. Long-term results of the GIMEMA VEL-03-096 trial in MM patients receiving VTD consolidation after ASCT: MRD kinetics' impact on survival. *Leukemia*. 2015;29(3):689-695.
30. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1782-1791.
31. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1770-1781.
32. Jackson GH. Lenalidomide Is a Highly Effective Maintenance Therapy in Myeloma Patients of All Ages; Results of the Phase III Myeloma XI Study. *Blood*. 2016;128:1143.
33. Attal M. Lenalidomide maintenance after high-dose melphalan and autologous stem cell transplant in multiple myeloma: A meta-analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2016;23(suppl):abstract 8001.
34. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(1):7-15.
35. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood*. 2012;119(4):940-948.
36. Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, et al. Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death. *J Clin Oncol*. 2014;32(20):2173-2180.
37. van de Donk NW, Kamps S, Mutis T, Lokhorst HM. Monoclonal antibody-based therapy as a new treatment strategy in multiple myeloma. *Leukemia*. 2012;26(2):199-213.
38. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906-917.
39. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):448-455.
40. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2259-2266.
41. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):906-917.
42. Bahlis NJ, Corso A, Mugge LO, et al. Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial. *Leukemia*. 2017.
43. Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2016;127(9):1109-1116.
44. Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, et al. Melphalan, prednisone and thalidomide versus melphalan, prednisone and lenalidomide (ECOG: E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2015.



45. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119(4):933-939.
46. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(8):986-993.
47. Thomas A, Mailankody S, Korde N, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s. *Blood*. 2012;119(12):2731-2737.
48. Landgren O, Thomas A, Mailankody S. Myeloma and second primary cancers. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2241-2242.
49. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955-2962.
50. Brioli A, Kaiser MF, Pawlyn C, et al. Biologically defined risk groups can be used to define the impact of thalidomide maintenance therapy in newly diagnosed multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2013.
51. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-1060.
52. Zweegman S, Palumbo A, Bringhen S, Sonneveld P. Age and aging in blood disorders: multiple myeloma. *Haematologica*. 2014;99(7):1133-1137.
53. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):934-941.
54. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*. 2010;116(23):4745-4753.
55. Zweegman S. Feasibility and Efficacy of Dose Adjusted Melphalan - Prednisone - Bortezomib (MPV) in Elderly Patients  $\geq$  75 Years of Age with Newly Diagnosed Multiple Myeloma; the Non-Randomised Phase II HOVON 123 Study. *Blood* 2016. 2016;128(22):3305.
56. Zweegman S. Feasibility and Efficacy of Dose Adjusted Melphalan - Prednisone - Bortezomib (MPV) in Elderly Patients  $\geq$  75 Years of Age with Newly Diagnosed Multiple Myeloma; the Non-Randomised Phase II HOVON 123 Study. *EHA*. 2017:P340.
57. Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA--Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4459-4465.
58. Majolino I, Davoli M, Carnevalli E, et al. Reduced intensity conditioning with thiotepa, fludarabine, and melphalan is effective in advanced multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(4):759-766.
59. Kroger N, Perez-Simon JA, Myint H, et al. Relapse to prior autograft and chronic graft-versus-host disease are the strongest prognostic factors for outcome of melphalan/fludarabine-based dose-reduced allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004;10(10):698-708.
60. Shimon A, Hardan I, Ayuk F, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with refractory and recurrent multiple myeloma: long-term follow-up. *Cancer*. 2010;116(15):3621-3630.
61. Kneppers E, van der Holt B, Kersten MJ, et al. Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 Trial. *Blood*. 2011;118(9):2413-2419.
62. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(7):e340-351.
63. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-1634.
64. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-152.
65. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-1331.
66. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(11):e506-e515.
67. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754-766.
68. Mansi JL, Cunningham D, Viner C, et al. Repeat administration of high dose melphalan in relapsed myeloma. *Br J Cancer*. 1993;68(5):983-987.

69. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2487-2498.
70. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2123-2132.
71. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2133-2142.
72. van de Donk NW, Lokhorst HM, Dimopoulos M, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(4):266-283.
73. Jakubowiak A, Offidani M, Pegourie B, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood.* 2016;127(23):2833-2840.
74. Lonial S, Vij R, Harousseau JL, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1953-1959.
75. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27-38.
76. Knopf KB, Duh MS, Lafeuille MH, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of bortezomib re-treatment in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(5):380-388.
77. Petrucci MT, Giraldo P, Corradini P, et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2013;160(5):649-659.
78. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Avet-Loiseau H, Moreau P, Mohty M. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and 'retreatment' approaches in the era of novel agents. *Leukemia.* 2012;26(1):73-85.
79. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study. *Leukemia.* 2012;26(5):1153.
80. Nijhof IS, Franssen LE, Levin MD, et al. Phase 1/2 study of lenalidomide combined with low-dose cyclophosphamide and prednisone in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016.
81. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1055-1066.
82. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1207-1219.
83. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2016.
84. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015;100(10):1254-1266.
85. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2014;32(6):587-600.
86. Delforge M, Ludwig H. How I manage the toxicities of myeloma drugs. *Blood.* 2017;129(17):2359-2367.
87. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: MRC Myeloma IX trial. *Blood.* 2012.
88. Gimsing P, Carlson K, Turesson I, et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):973-982.
89. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2017;317(1):48-58.
90. Dimopoulos MA, Terpos E. Renal insufficiency and failure. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:431-436.
91. Bech A, de BH. Denosumab for tumor-induced hypercalcemia complicated by renal failure. *Ann Intern Med.* 2012;156(12):906-907.
92. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):225-235.
93. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood.* 2008;111(8):3968-3977.
94. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2015;100(1):107-113.

95. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer*. 2000;82(7):1261-1265.
96. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4784-4790.
97. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet*. 1994;343(8905):1059-1063.
98. Pawlyn C, Khan MS, Muls A, et al. Lenalidomide-induced diarrhea in patients with myeloma is caused by bile acid malabsorption that responds to treatment. *Blood*. 2014;124(15):2467-2468.

# BIJLAGE 1 - ONDERBOUWING VAN DE RICHTLIJN EN DE AANBEVELINGEN

## 1. Initiële behandeling van patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie – behorende bij III-1-I tm III-1-VI

In het algemeen wordt een autologe stamceltransplantatie verricht in patiënten die 65 jaar of jonger zijn. Echter bij patiënten tussen de 65 en de 70 jaar, die in goede klinische conditie zijn, kan een autologe stamceltransplantatie worden overwogen. Er is een niet-gerandomiseerde studie verricht waarin een autologe stamceltransplantatie werd verricht bij patiënten tussen de 65 en 75 jaar.<sup>2</sup> Een hogere kans op overlijden ten gevolge van adverse events werd beschreven in de patiënten ouder dan 70 jaar, hoewel dit niet significant was (5/26 vs 3/76,  $p = 0,24$ ).

### Inductietherapie

Het doel van inductietherapie is het bereiken van een zo goed mogelijke respons, daar uit diverse studies is gebleken dat de mate van respons die bereikt wordt door inductietherapie zich vertaalt in een langere progressie vrije overleving (PFS) na de autologe stamceltransplantatie.<sup>3</sup>

De respons na inductietherapie met de toevoeging van het immunomoduloire middel thalidomide of de proteasoomremmer bortezomib (thalidomide-dexamethason (TD), cyclofosfamide-thalidomide-dexamethason (CTD), Thalidomide/Adriamycine/Dexamethason (TAD), bortezomib-dexamethason(BD), bortezomib-cyclofosfamide-dexamethason (VCD) of bortezomib-adriamycine-dexamethason (PAD) is hoger dan het klassieke regime zonder deze middelen; vincristine-adriamycine-dexamethason (VAD) ( $\geq$ VGPR van ongeveer 15 naar 35% en CR van ongeveer 5 naar 15%).

De Duitse GMMG heeft een gerandomiseerde studie verricht tussen PAD versus VCD en toonde aan dat de  $\geq$ VGPR gelijk was (34.3 versus 37%), terwijl progressieve ziekte (PD) tijdens inductie bij PAD significant hoger was (4.8 versus 0.4%), alsmede de toxiciteit (SAEs 32.7 versus 24%)<sup>4</sup>.

Incorporatie van zowel bortezomib als thalidomide aan dexamethason (VTD), verhoogt de respons ten opzicht van een twee-drug regime met maar één 'novel agent'.<sup>5-7</sup>

Er is één gerandomiseerde studie en één retrospectieve case-matched studie waarin werd aangetoond dat VTD in een betere respons resulteerde dan VCD, respectievelijk CR 13 versus 9%,  $\geq$ VGPR 66 versus 56% en  $\geq$ PR 92 versus 83% en CR 19 versus 7%,  $\geq$ VGPR 43 versus 32% en  $\geq$ PR 93 versus 84%.<sup>8,9</sup>

Er is niet gerandomiseerde data over bortezomib-lenalidomide-dexamethason(VRD) en carfilzomib-thalidomide-dexamethason (KTD) met een vergelijkbare respons voor autologe stamceltransplantatie als VTD echter niet head to head vergeleken. In geval van KTD trad polyneuropathie graad 3-4 slechts bij 1% van de patiënten op.<sup>10</sup>

Van bovengenoemde studies is het specifieke effect van de verschillende inductieregimes op PFS en OS niet bekend. Van de HOVON 50 studie (TAD versus VAD) en de HOVON 65 studie (PAD versus VAD) zijn wel gegevens over PFS en OS bekend, waarbij in beide studies de experimentele arm resulteerde in een significant langere PFS (respectievelijk 34 versus 25 maanden en 35 versus 28 maanden), echter alleen in de HOVON 65 studie werd ook een significant overlevingsvoordeel bereikt (61 versus 55 maanden).<sup>11,12</sup> In de IFM studie resulteerde bortezomib-dexamethason in vergelijking tot vincristine-adriamycine-dexamethason tevens in een superieure respons, echter er was alleen een trend in verbetering van de

PFS en een verschil in OS ontbrak. Patiënten die na een eerste autologe stamceltransplantatie minder dan een VGPR bereikten ondergingen een tweede autologe stamceltransplantatie, hetgeen mogelijk een verklaring vormt voor het ontbreken van PFS en OS voordeel door toevoeging van bortezomib. Het aantal patiënten dat minimaal een VGPR na de eerste autologe stamceltransplantatie behaalde en daarmee in aanmerking kwam voor een tweede autologe stamceltransplantatie was wel lager na inductie met bortezomib-dexamethason dan na inductie met VAD; 38.6% versus 56%. Overigens onderging maar respectievelijk 20.8 versus 27.2% een tweede transplantatie.<sup>13</sup> Recent is een meta-analyse gepubliceerd waarin bortezomib-based (n=787) versus non-bortezomib-based (n=785) inductietherapie werd vergeleken. Het percentage patiënten dat na de autologe stamceltransplantatie een CR of near CR behaalde was significant hoger in de bortezomib-behandelde patiënten (38% versus 24%). Daarnaast bleek de OS op 3 jaar statistisch significant hoger; 80% versus 75%.<sup>14</sup>

Daarnaast is er een meta-analyse verricht met 1572 patiënten behandeld binnen Nederlandse, Franse, Spaanse en Italiaanse studies, waarbij bortezomib-bevattende inductieregimes een significant betere respons, PFS en OS hadden dan niet-bortezomib-bevattende regimes.<sup>14</sup>

Recent is aangetoond dat subcutane toediening van bortezomib even effectief is als intraveneuze toediening, gemeten aan de respons, tijd tot progressie en overleving. Daarentegen trad significant minder polyneuropathie (PNP) op (alle graderingen; 38 versus 53%,  $\geq$  graad 3; 6 versus 16%). Mogelijk heeft dit te maken met de lagere gemiddelde maximale bloedspiegel. De gemiddelde systemische blootstelling, gemeten als de area under the curve, en de gemiddelde 20S proteasoom remming waren niet verschillend. Daarom is het advies bortezomib subcutaan te geven.<sup>15</sup>

### Stamceltransplantatie

Gezien deze zeer goede resultaten van de inductietherapie is onderzocht of een autologe transplantatie in eerstelijns nog steeds noodzakelijk is. Er zijn momenteel 3 studies afgerond die aantonen dat een autologe stamceltransplantatie van toegevoegde waarde is. In een Italiaanse studie werd na inductie met lenalidomide-dexamethason, behandeling met melfalan-prednison-lenalidomide vergeleken met Hoge Dosis Melfalan (HDM) gevolgd door een autologe stamceltransplantatie. Vervolgens vond een tweede randomisatie plaats tussen onderhoudstherapie met lenalidomide of geen onderhoudsbehandeling. De studie toonde aan dat intensieve therapie met HDM en autologe SCT superieur was in PFS en OS ten opzichte van MPR.<sup>16</sup> De IFM studiegroep vergeleek behandeling met 3 cycli VRD gevolgd door een autologe stamceltransplantatie na conditionering met HDM en vervolgens 2 consolidatie cycli met VRD versus 8 cycli VRD. Zowel de respons (CR 59% versus 48% en ontbreken van Minimaal Residuale Ziekte (MRD) 79% versus 65%) als de PFS (50 versus 36 maanden) waren significant beter in de patiënten die een transplantatie in eerste lijn ondergingen. De OS was niet verschillend.<sup>17</sup> Een eerste analyse van de HOVON 95/EMN02 studie, waarin na 4 cycli met VCD gerandomiseerd werd tussen een autologe stamceltransplantatie na conditionering met HDM versus bortezomib-melfalan-prednison (VMP), toont een soortgelijk resultaat (mediane PFS niet bereikt versus 42.5 maanden).<sup>18</sup>

De waarde van een tweede autologe transplantatie in aansluiting op de eerste was tot de HOVON95/EMN02 studie alleen gerandomiseerd onderzocht in een tijdperk waarin de nieuwe middelen nog niet beschikbaar waren. De IFM toonde zowel PFS als OS voordeel, echter een subanalyse leerde dat alleen de patiënten die na de eerste transplantatie minder dan een VGPR bereikten baat hadden bij een tweede transplantatie.<sup>19,20</sup> Daarnaast bleek bij een langere follow-up het PFS en OS voordeel niet meer aanwezig.<sup>21</sup> De Italiaanse Bologna 96 studie toonde tevens een EFS voordeel, echter geen OS voordeel. En ook hier bleken met name die patiënten baat te hebben die minder dan een near CR bereikten.<sup>22</sup> Wat de waarde is van een dubbeltransplantatie bij gebruik van nieuwe middelen zowel in de inductiefase alsmede als consolidatie is niet te onderbouwen met

gerandomiseerde studies. De Franse en Italiaanse studies incorporeren op basis van bovenstaande gegevens een tweede transplantatie bij het bereiken van een onvoldoende (<VGPR) respons. Ook in de recent gepubliceerde studie van de IFM waarin de waarde van Lenalidomide onderhoud werd onderzocht, onderging een deel van de patiënten een tweede autologe stamceltransplantatie. De analyse van de HOVON 65/GMMG 5 studie waarbij de GMMG twee autologe transplantaties verrichtte is interessant in deze, maar helaas ook niet conclusief. De 5-jaars OS van de patiënten die binnen de GMMG werden behandeld was beter dan die bereikt bij patiënten behandeld binnen de HOVON; respectievelijk 54 en 55% in de VAD arm en 70% en 55% in de PAD arm. In de studie vond er echter geen strikte randomisatie plaats tussen 1 versus 2 autologe stamceltransplantaties en daarom is er geen uitspraak te doen op basis van deze studie.<sup>12</sup> Een recente analyse van de HOVON95/EMN02 studie waarin gerandomiseerd werd tussen 1 of 2 autologe stamceltransplantaties toonde een voordeel voor twee autologe stamceltransplantaties (PFS na 3 jaar 73.6 versus 62.2 %). Het verschil bleek met name zeer uitgesproken in de subgroep van patiënten met een cytogenetisch hoog risico profiel, gedefinieerd als del17p, t(4;14) of t(14;16) (PFS na 3 jaar 64.9 versus 41.4 %).<sup>23</sup>

De dosering melfalan is onderzocht in 2 gerandomiseerde studies waarin 200 mg/m<sup>2</sup> vergeleken werd met respectievelijk 100 mg/m<sup>2</sup> en 140 mg/m<sup>2</sup> plus 8 Gy lichaamsbestraling. 200 mg/m<sup>2</sup> bleek tot een significant betere event free survival te leiden ten opzichte van 100 mg/m<sup>2</sup> en even effectief maar minder toxisch te zijn dan 140 mg/m<sup>2</sup> plus 8 Gy lichaamsbestraling.<sup>24,25</sup> Bij een kreatinineklaring <40 ml/min wordt een dosering van 140 mg/m<sup>2</sup> aanbevolen. Hiermee blijkt, in weliswaar niet head to head vergelijking, de effectiviteit gelijk aan 200 mg/m<sup>2</sup>, terwijl de toxiciteit acceptabel is.<sup>26</sup>

#### Consolidatietherapie na autologe stamceltransplantatie

Diverse studies hebben een toename in respons getoond na consolidatietherapie.<sup>6,27-29</sup> Het effect op de PFS en OS is alleen te destilleren uit de HOVON95/EMN02 studie waar een separate tweede randomisatie plaatsvond. Een preliminaire analyse toonde dat consolidatietherapie met VRD de PFS, echter niet de OS te verbeteren. De follow up was nog kort, het verschil in PFS was statistisch significant (HR 0.78 95% CI 0.76-1.00), maar klinisch beperkt (ongeveer 5% verschil in PFS op 24 maanden).

#### Onderhoudstherapie na autologe stamceltransplantatie

##### Lenalidomide

Er zijn vier gerandomiseerde (waarvan 3 gepubliceerd) studies die de waarde van lenalidomide onderhoudstherapie onderzoeken. Alle studies laten ongeveer een verdubbeling van de PFS na de randomisatie voor wel of geen lenalidomide onderhoudstherapie van ongeveer 20-30 maanden tot 40-50 maanden.<sup>16,30-32</sup> Subgroepanalyse toont dat er geen subgroep is te detecteren die er geen baat bij heeft. Wel is het effect bij hoog risico patiënten gedefinieerd als del17p, t(4;14) en/of t(14;16) in sommige studies minder uitgesproken maar ook hier is er substantieel effect.

Bijwerkingen leidden tot staken van de therapie bij 27% en 10% van de patiënten in respectievelijk de IFM en de CALGB studie.<sup>30,31</sup> De graad 3-4 bijwerkingen waren met name hematologisch van aard (58% in de IFM, 48% in de CALGB studie).

De meest opmerkelijke bevinding was de toename in tweede primaire tumoren in de lenalidomide arm. In de CALGB studie betroffen dat 8 (van de 231) patiënten met een hematologische maligniteit (AML 5, MDS 1, Hodgkin 1, NHL 1, ALL 1) versus 1 NHL (van de 229 patiënten) in de controlearm, en 10 patiënten met een variatie aan solide tumoren versus 5 in de controlearm. Het aantal basaalcel- en plaveiselcelcarcinomen was

gelijk; 4 versus 3 patiënten. In de IFM studie was er echter de opmerkelijke bevinding dat het niet zozeer myeloïde maligniteiten (5 MDS/AML van de 306 patiënten) waren maar lymfatische maligniteiten (3 ALL, 4 Hodgkin, 1 NHL), versus 4 AML/MDS en 1 NHL in de controlearm (302 patiënten). Ook het aantal solide tumoren, van diverse aard was verschillend: 10 versus 4. Het aantal non-melanoom huidcarcinomen was gelijk: 5 versus 3. De lymfatische maligniteiten kwamen voor bij patiënten die ofwel consolidatie therapie met DCEP ofwel een dubbeltransplantatie hadden ondergaan en minimaal 2 jaar onderhoudstherapie. Dit heeft in de IFM studie geleid tot staken van de lenalidomide onderhoudstherapie in de studie. In komende studies wordt maar 1 jaar onderhoudstherapie gegeven.

Ook bij de transplantatiestudies geldt dat zelfs als de tweede primaire tumoren als events werden gedefinieerd de benefit risk ratio nog positief is. De EFS bleef superieur (IFM 40 versus 23 maanden, CALGB 47% risicoreductie in events).

Een meta-analyse van deze studies toonde op de lange termijn ook een overlevingsvoordeel; mediane overleving niet bereikt versus 86 maanden HR 0.74 (0.62–0.89).<sup>33</sup>

### Bortezomib

De HOVON65/GMMG heeft aangetoond dat bortezomib onderhoudstherapie 1.3 mg/m<sup>2</sup> eenmaal per twee weken gedurende 2 jaar mogelijk is. Slechts 9% van de patiënten moest de therapie staken vanwege toxiciteit, bij 27% moest de dosis gereduceerd worden. In combinatie met bortezomib in de inductiefase bleek zowel de PFS als de OS significant beter ten opzichte van het klassieke VAD schema in de inductiefase gevolgd door thalidomide onderhoudstherapie. Echter over de superioriteit van bortezomib versus thalidomide onderhoudstherapie kan gezien het ontbreken van een tweede randomisatie geen uitspraak gedaan worden. Een sub-analyse naar PFS vanaf het moment van de laatste autologe stamceltransplantatie toonde zowel bij bortezomib als thalidomide onderhoudstherapie een toename van de respons (23 versus 24%), echter de PFS in de PAD arm (met bortezomib onderhoud) vanaf de laatste HDM was significant beter dan in de VAD arm (met thalidomide onderhoud)(31 versus 26 maanden). Daarnaast bleek dat thalidomide onderhoud meer toxisch is: 31% van de patiënten moest de onderhoudstherapie staken.<sup>12</sup>

### Thalidomide

Hieronder vindt u de gegevens omtrent thalidomide onderhoudstherapie ter informatie. Echter gezien de hiervoor beschreven gerandomiseerde studies over lenalidomide onderhoudstherapie met aangetoonde effectiviteit in combinatie met beperkte toxiciteit, is er geen indicatie meer voor thalidomide onderhoudstherapie.

Een meta-analyse van studies waarin een echte randomisatie in de onderhoudsfase plaatsvond, toonde een overlevingsvoordeel voor thalidomide onderhoud met 25% risicoreductie in sterfte. Dit betrof 3 studies na autologe stamceltransplantatie, 1 studie bij ouderen zonder stamceltransplantatie en de MRC-IX studie waarin zowel jongeren met een stamceltransplantatie, als ouderen zonder stamceltransplantatie werden geïnccludeerd. Het verschil in overleving werd pas laat zichtbaar, na ongeveer 5 jaar. Twee van de 3 stamceltransplantatie studies toonde overlevingsvoordeel. In de studie van Spencer et al. bestond de inductietherapie uit VAD en de onderhoudstherapie uit thalidomide en prednison. In de TT2 van Barlogie et al. vond randomisatie tussen thalidomide en geen thalidomide al bij inductie plaats (zoals bij de HOVON 50 studie waar geen overlevingsvoordeel in de thalidomide arm werd gevonden), en bestond inductietherapie uit 4 cycli met verschillende conventionele cytostatica, waaronder vicristine, adriamycine, cyclofosfamide en etoposide. Opmerkelijk was dat de IFM9902 studie, waarbij de inductietherapie bij alle patiënten bestond uit VAD, bij eerste analyse wel en bij latere analyse geen overlevingsvoordeel aantoonde, terwijl dit bij het

TT2 protocol van de Arkansas groep juist andersom was. Het vroege effect in de eerste studie suggereert goede salvage therapie. Het late effect in de laatste studie suggereert met name effect in de goed risicogroep patiënten met een langere overleving. Dit late effect wordt ook waargenomen bij de meta-analyse van alle 5 studies.<sup>34</sup> Een belangrijk bewijs voor de toegevoegde waarde in de goed risico patiënten werd geleverd door een subanalyse van de MRC-IX studie, waaruit bleek dat het PFS voordeel bij thalidomide maintenance alleen werd waargenomen bij de patiënten met een gunstig moleculair profiel, en niet bij de prognostisch ongunstige groep (gedefinieerd als gain 1q, del1p, t(4;14), t(14;16), t(14;20) en del17p). De OS bleek niet significant verschillend in deze patiëntengroep, maar na 4 jaar lijkt er een overlevingsvoordeel te ontstaan dat bij langere FU duur mogelijk significant wordt. Bij de slecht risicogroep was de OS zelfs significant slechter in de thalidomide onderhoudsarm.

Voorheen werd op basis van de IFM9902 studie geadviseerd alleen thalidomide onderhoudstherapie te geven indien er na de stamceltransplantatie minder dan een VGPR werd bereikt. Het feit dat juist in deze studie het overlevingsvoordeel bij langdurige follow up niet meer aantoonbaar is, betekent dat de mate van respons na de autologe stamceltransplantatie niet van belang is bij de keuze voor wel of geen thalidomide onderhoudstherapie.<sup>21</sup>

### Allogene stamceltransplantatie in eerste lijn

Het is bekend dat patiënten met een bij aanvang cytogenetisch slecht risicoprofiel een slechte PFS en OS hebben. Dit bleek voor patiënten met chromosomale afwijkingen (del(17p13), t(4;14), of +1q21) in combinatie met een ISS stadium van II of III respectievelijk 1,5 jaar en 2-3 jaar te zijn.<sup>35,36</sup> Deze groep betreft ongeveer 5% tot 8% van alle jongere eerstelijns patiënten. Mogelijk hebben deze patiënten baat bij een allogene stamceltransplantatie. Dit is evenwel nog niet bewezen en moet afgewogen worden tegen de risico's van acute en chronische graft versus host ziekte en andere behandelingsgerelateerde morbiditeit. Om die reden is besloten vooralsnog geen allogene stamceltransplantatie in eerste lijn te adviseren.

De prognose van patiënten met een primaire plasmacelleukemie is zeer slecht. Om die reden is de HOVON 129 studie ontwikkeld.<sup>37</sup> In deze studie worden patiënten met primaire plasmacel leukemie behandeld met carfilzomib-lenalidomide-dexamethason (CRd) kuren gevolgd door hoge-dosis melfalan met autologe stamceltransplantatie. Hierna volgt een consolidatie met 2 CRd kuren, een allogene stamceltransplantatie (of als een allogene stamceltransplantatie niet mogelijk is een tweede autologe stamceltransplantatie), en onderhoud met carfilzomib-lenalidomide.

## **2. Initiële behandeling van patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie behorend bij 2-I tm 2-II**

Hier geldt in het algemeen de leeftijdsgrens van 65 jaar, echter bij patiënten in een goede klinische conditie zonder co-morbiditeit kan een stamceltransplantatie tot 70 jaar overwogen worden, zie voor overwegingen onder "Initiële behandeling bij patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie".<sup>2</sup>

Er zijn twee behandelopties voor de initiële behandeling van patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie; Melfalan-prednison-bortezomib (MPV) en lenalidomide-dexamethason (Rd).

### Melfalan-prednison-bortezomib - MPV



De VISTA studie waarin MPV werd vergeleken met MP toonde een verbetering van zowel de EFS (mediaan 24 versus 16.6 maanden) als van de OS (na een mediane FU van 16.3 maanden waren respectievelijk 13% versus 22% van de patiënten overleden).<sup>38</sup> Bij een latere update met een follow up van 5 jaar bleek dit overlevingsvoordeel nog steeds significant (mediaan 56,4 versus 43,1 maanden). De overlevingswinst die bereikt wordt door toevoeging van bortezomib aan MP bedraagt dus 13.3 maanden.<sup>39</sup> De leeftijd bleek niet van invloed op de overlevingswinst die bereikt werd door toevoeging van bortezomib. Patiënten ouder dan 75 jaar hadden tevens voordeel van de toevoeging van bortezomib (OS mediaan 50.7 versus 32.9 maanden). MPV blijkt ook bij patiënten met een verminderde nierfunctie (gedefinieerd als een klaring <60 ml/minuut) effectiever dan MP (mediaan 56.8 versus 36.7 maanden). De resultaten voor patiënten met een t(4;14) zijn minder eenduidig. Zowel bij de oorspronkelijke publicatie als een follow up in 2010 toonden dat in de met VMP behandelde patiënten met een t(4;14) een vergelijkbare prognose hebben dan de patiënten zonder hoog risico cytogenetica; 3 jaars overleving 71.6% bij normaal risico versus 56.1%, HR 0.7-2.7, p=0.39) en dus het negatieve effect van een t(4;14) teniet te doen. Bij een laatste analyse met een mediane follow up van bijna 5 jaar bleek MPV echter niet meer superieur ten opzichte van MP (HR 0.85, 95% CI 0.30-2.41).<sup>39,40</sup>

### Lenalidomide-dexamethason - Rd

Recent werden de uitkomsten van de First trial gepubliceerd, waarin Lenalidomide-dexamethason tot aan progressie (Rd), Lenalidomide-dexamethason gedurende 18 maanden (Rd18) en MPT (12 zes-weekse cycli, dus tevens 18 maanden) vergeleken werden.<sup>41</sup> De mediane PFS bleek statistisch significant langer in de Rd groep (25.5 versus 20.7 (Rd18) en 21.1 (MPT) maanden). Na 3 jaar bleek 42% progressie-vrij in de Rd groep versus 23% in beide andere groepen. Ook de OS was significant langer in de Rd groep ten opzichte van de MPT groep (59% in leven na 4 jaar, versus 51% in de MPT groep). De overleving in de Rd18 groep na vier jaar was 56%, niet statistisch verschillend ten opzichte van Rd en MPT. Een recente update toonde dat er geen verschil was in 4-jaars OS tussen Rd en Rd18 (respectievelijk 59% and 58% beide significant beter dan 51.7% with MPT). Een subgroepanalyse toonde dat de Time To Next Treatment (TTNT) in de gehele groep met Rd 36.7 maanden bedroeg versus 28.5 maanden in de Rd18 groep. Voor patiënten die VGPR of CR bereikten waren deze getallen 69.6 versus 39.9 maanden (verschil 29.2 maanden). Voor patiënten die PR bereikten was de TTNT met Rd 49.1 versus 31.8 maanden met Rd18 (verschil 17.3 maanden).<sup>42</sup>

Rd bleek overigens bij patiënten met een kreatinineklaring <30 ml/min (HR 0.76, 95% CI 0.44-1.30) en in, het kleine aantal, patiënten met high risk op basis van FISH analyse (HR 1.07, 95% CI 0.61-0.85) niet beter dan MPT.<sup>41</sup>

Gezien het feit dat Rd superieur is ten opzichte MPT, heeft Rd de voorkeur boven MPT. Uit zowel de ECOG studie als de HOVON87 studie is gebleken dat Melfalan/Prednison/Lenalidomide gevolgd door lenalidomide onderhoud (MPR-R) niet effectiever is dan MPT-T, ondanks het feit dat lenalidomide tot minder toxiciteit leidde en daarmee de duur van de onderhoudsbehandeling significant langer was dan de duur van de onderhoudsbehandeling met thalidomide (17 versus 5 maanden).<sup>43,44</sup> Hoewel er geen head-to-head vergelijking is tussen MPR-R en Rd, is er om bovenbeschreven redenen een voorkeur voor behandeling met Rd in plaats van voor MPR-R.

### Veiligheid en toxiciteit van MPV en Rd

De toxiciteit van de hierboven beschreven therapieën is verschillend, waarbij MPV met name polyneuropathie induceert ; 44% waarvan 13% graad 3 PNP, waarbij van belang is dat in de VISTA studie bortezomib intraveneus werd toegediend, bekend is dat de kans op PNP grofweg de helft is bij subcutaan

gebruik. In de VISTA studie moest 15% van de patiënten die met MPV behandeld werden de therapie staken, echter bij een additionele 19% van de patiënten werd alleen de bortezomib gestaakt.<sup>38</sup> Rd induceert meer neutropenie, hetgeen bij 28% van de patiënten voorkwam. Rd gaat gepaard met een verhoogde kans op trombose.<sup>41</sup> Twee gerandomiseerde studies waarin tromboseprofyaxe met aspirine en Low Molecular Weight Heparin (LMWH) werd vergeleken bij patiënten die met thalidomide of lenalidomide in verschillende schema's werden behandeld, toonde aan dat aspirine net zo effectief is als LMWH. Dit geldt overigens alleen voor patiënten die geen indicatie hadden voor ofwel trombocytenuitstroomremming of antistolling en geen trombotisch event in de voorgeschiedenis hadden.<sup>45,46</sup>

Een opmerkelijke bevinding was de toename van het aantal tweede maligniteiten bij de patiënten die lenalidomide kregen, ongeacht de duur van de therapie (ook in de MPR arm zonder R onderhoud; 7% versus 3% in de MP arm). Maar zelfs als de tweede primaire tumoren als events werden gedefinieerd was de EFS nog superieur; 29 maanden voor MPR-R versus 14 maanden voor MPR versus 13 maanden voor MP). In de HOVON 87 was het percentage en de "incidence rate" van tweede primaire tumoren gelijk; 6.6% en 2.8/100 persoonsjaren in de MPT-T arm versus 6.2% en 2.4/100 persoonsjaren in de MPR-R arm. In de First trial bedroegen deze percentages in de Rd, Rd18 en de MPT arm respectievelijk 3, 6 en 5%. Voor MPV is bij de langdurige follow up analyse onderzocht of er meer tweede primaire tumoren voorkwamen, dit bleek echter niet het geval; de exposure adjusted incidence rate was 0.017 versus 0.013 bij MP en gelijk aan de achtergrondincidentie. Dat laatste is niet helemaal verwacht, want van zowel MM als van het gebruik van alkylerende therapie is bekend dat het de kans op een tweede primaire tumor vergroot.<sup>47,48</sup>

#### MPV of Rd?

Op basis van het PFS en OS voordeel ten opzichte van respectievelijk MP en MPT zijn zowel MPV als Rd als eerstelijnsbehandeling geregistreerd en vergoed. Op basis van de beschikbare data kan in ieder geval geconcludeerd worden dat in geval van nierinsufficiëntie (kreatinineklaring <60 ml/min) MPV gegeven dient te worden, omdat een subanalyse toonde dat Rd in geval van een kreatinineklaring <30 ml/minuut geen voordeel biedt ten opzichte van MPT. Daarnaast zijn er diverse retrospectieve analyses die een grotere kans op herstel van de nierfunctie tonen door bortezomib in plaats van door IMiDs.<sup>38,40</sup>

Rd gaf ook geen voordeel ten opzichte van MPT in hoog risico MM, gedefinieerd als del17p, t(4;14) of t(14;16).<sup>41</sup> De resultaten voor patiënten met een t(4;14) bij behandeling met VMP zijn minder eenduidig. Zowel in de oorspronkelijke publicatie als tijdens een follow up in 2010 werd aangetoond dat de met VMP behandelde patiënten met een t(4;14) een vergelijkbare prognose hadden als de patiënten zonder hoog risico cytogenetica; 3 jaars overleving 71.6% bij normaal risico versus 56.1% bij hoog risico, HR 0.7-2.7, p=0.39 en dus deed VMP het negatieve effect van t(4;14) teniet. Bij een laatste analyse met een mediane follow up van bijna 5 jaar bleek MPV echter niet meer superieur ten opzichte van MP (HR 0.85, 95% CI 0.30-2.41) in de hoog risico patiënten. Echter de literatuur in oenschouw nemende, hetgeen ook is weergegeven door de IMWG, is er toch een voorkeur voor bortezomib gezien het (ten dele) teniet doen van slecht risico cytogenetische kenmerken, terwijl dat voor lenalidomide niet beschreven is en er voor thalidomide zelfs het tegenovergestelde is beschreven in de onderhoudssetting met een slechtere uitkomst bij hoog risico cytogenetische kenmerken dan wanneer geen onderhoudsbehandeling met thalidomide werd gegeven. Dit gold zowel in de transplantatiesetting als de non-transplantatiesetting.<sup>39,40,49,50</sup>

Er is een verschil in het optreden van polyneuropathie; in de VISTA trial trad bij 13% van de patiënten graad 3 of 4 polyneuropathie op, dit was bij behandeling met Rd slechts 1%. Hoewel polyneuropathie geen harde contra-indicatie is voor behandeling met bortezomib, heeft bij polyneuropathie Rd de

voorkeur. Wel is goed te beseffen dat in de VISTA studie de bortezomib nog intraveneus werd toegediend en derhalve de incidentie van polyneuropathie hoger is dan zou zijn geweest met subcutane toediening. Het is namelijk aangetoond dat subcutane toediening van bortezomib even effectief is als intraveneuze toediening, gemeten aan de respons, tijd tot progressie en overleving. Daarentegen trad significant minder polyneuropathie (PNP) op (alle graderingen; 38 versus 53%,  $\geq$  graad 3; 6 versus 16%). Mogelijk heeft dit te maken met de lagere gemiddelde maximale bloedspiegel. De gemiddelde systemische blootstelling, gemeten als de area under the curve, en de gemiddelde 20S proteasoom remming waren niet verschillend. Daarom is het advies bortezomib subcutaan te geven.<sup>15</sup>

#### Duur van therapie met Rd

Er zijn echter geen studies verricht waarin MPV werd vergeleken met MP in combinatie met een IMiD. Wel zijn er nu studies beschikbaar waarin thalidomide en lenalidomide zijn vergeleken. De First trial vergeleek Rd versus Rd18 versus MPT. De resultaten zijn hierboven beschreven; de OS van Rd en Rd18 was significant beter dan van MPT. Daarnaast was de OS tussen Rd en Rd18 niet statistisch significant verschillend. Het is voornamelijk niet duidelijk of en welke patiënten baat hebben bij voortzetten van de therapie; 39% van de patiënten gebruikte nog steeds Rd na 24 maanden. De keuze tussen Rd en Rd18 moet derhalve op individuele basis gemaakt worden. Een eerste subgroup analyse op basis van respons is hier behulpzaam bij. Indien een patiënt een VGPR of beter bereikt resulteert voortzetting van Rd versus alleen 18 cycli tot een verlenging van de TTNT van bijna 2.5 jaar. Dit effect is minder uitgesproken bij patiënten met een PR; ongeveer 1.5 jaar. Dit in het licht dat een volgende behandeling waarschijnlijk bestaat uit een twee-drug regime of een drie-drug regime met een te verwachten mediane PFS van 10-20 maanden en bijbehorende toxiciteit, is voortzetting van de therapie zeker te overwegen.<sup>42</sup>

#### Dosisaanpassingen inductietherapie bij co-morbiditeit en bij fragiele patiënten – zie ook tabel 1 in bijlage II behandelingschema's

Het risico op voortijdig staken van effectieve therapie ten gevolge van toxiciteit is een reëel probleem bij de oudere patiënt met co-morbiditeit en bij de fragiele patiënt. Voor fragiele en/of oudere patiënten is daarom het advies de dosering aan te passen zoals beschreven in de paragraaf met therapieschema's, teneinde voortijdig staken van de therapie te voorkomen. Deze aanpassingen zijn gebaseerd op niet-gerandomiseerde studies ten aanzien van de wekelijkse toediening van bortezomib (zie hieronder beschreven). De overige dosisaanpassingen zoals die in de tabel doseringsschema's zijn beschreven, berusten op expert opinions, onder andere vanuit het European Myeloma Network (EMN).<sup>51,52</sup>

Het risico op polyneuropathie neemt af bij de toediening van bortezomib eenmaal per week ipv tweemaal per week. In de Spaanse PETHEMA studie waarin MPV vergeleken werd met VTP, werd in de eerste cyclus bortezomib tweemaal per week gegeven, gevolgd door 5 cycli waarin bortezomib eenmaal per week werd gegeven. Het percentage graad 3 of meer polyneuropathie bedroeg 8%. Dit is beduidend lager dan de 13% in de VISTA trial, waarin gedurende de eerste 4 cycli tweemaal per week bortezomib werd toegediend en bij de laatste 5 cycli eenmaal per week. Gastro-intestinale problemen kwamen ook minder frequent voor: 4% versus 19% in VISTA. Vergeleken met de VISTA trial was de PFS zeker niet korter (31 maanden versus 24 maanden in de VISTA trial). Hierbij is wel van belang dat na deze 6 inductiecycli overgegaan werd tot onderhoudsbehandeling gedurende 3 jaar. Deze onderhoudsbehandeling bestond uit 1 cyclus bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> dag 1,4,8,11 per 3 maanden in combinatie met ofwel 50 mg prednison om de dag (VP) of 50 mg thalidomide per dag (VT).<sup>53</sup> In de GIMEMA studie waarin MPVT-VT vergeleken werd met MPV, werd in verband met een hoge incidentie van PNP na inclusie van 139 patiënten besloten over te gaan op een eenmaal per week bortezomib schema. Hiermee daalde het percentage graad 3 of meer PNP van 28 naar 8%. Ook hier, weliswaar in een post hoc analyse, bleek de effectiviteit van een een-wekelijks schema niet

minder. Dit heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat de cumulatieve dosering bortezomib in beide groepen gelijk was; 39.4 versus 40.1 mg/m<sup>2</sup> bortezomib. Na 9 cycli inductietherapie kregen patiënten tot aan progressie gedurende maximaal 2 jaar bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> 1 maal per 2 weken in combinatie met 50 mg thalidomide.<sup>54</sup>

Gezien het feit dat deze dosisaanpassingen op expert opinions zijn gebaseerd en de kalenderleeftijd geen goede voorspeller is van de biologische leeftijd werd de HOVON 123 ontwikkeld. In deze studie werd bij patiënten ≥75 jaar MPV toegediend in een aangepaste dosering en voor aanvang en tijdens de therapie er diverse geriatrische assessments (zowel vragenlijsten als functionele testen) verricht om te onderzoeken a. of het aantal patiënten dat de therapie moet staken met deze aangepaste dosering minder is dan in de VISTA trial waarin MPV ook bij patiënten ≥75 jaar in de standaarddosering werd toegepast en 34% van de patiënten de therapie voortijdig moest staken vanwege toxiciteit en b. of geriatrische assessments voorspellers zijn voor haalbaarheid van de therapie. Een preliminaire analyse toonde dat 46% van de frail patiënten en 27% van de niet fitte patiënten de inductietherapie bestaande uit 9 cycli voortijdig moest staken. Zes cycli bleken in een hoger aantal van de patiënten mogelijk: respectievelijk 37 van de frail en 23% van de niet fitte patiënten moesten de therapie voortijdig staken.<sup>55,56</sup> Mede in het licht van de PETHEMA en de GIMEMA studie waarin een 6 cycli met MPV met 1-wekelijkse toediening van bortezomib, werd vervolgd met onderhoudsbehandeling met bortezomib haalbaar bleek en de effectiviteit minstens zo goed als het klassieke MPV 2-wekelijkse schema, is het een overweging bij niet fitte en frail patiënten een kortere inductiefase te vervolgen met onderhoudsbehandeling met bortezomib.

#### Onderhoudstherapie na inductietherapie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie

##### Lenalidomide

Er is alleen data over lenalidomide onderhoudstherapie na MPR, waaruit bleek dat onderhoudstherapie na MPR noodzakelijk was om de PFS ten opzichte van MP te verbeteren. Een betere PFS werd alleen verkregen met MPR gevolgd door onderhoudstherapie, niet met MPR zonder onderhoudstherapie.<sup>57</sup> Echter omdat de MWG om redenen zoals hierboven beschreven Rd als eerstelijnsbehandeling adviseert, is er momenteel geen indicatie voor lenalidomide onderhoudstherapie. Lenalidomide in de Rd kuren wordt in de standaard therapeutische dosering voorgeschreven, dus 25 mg in plaats van de onderhoudsdosering 10 mg, en gecontinueerd tot aan progressie of toxiciteit. Dit is dus continue behandeling, geen onderhoudsbehandeling.<sup>41</sup>

##### Bortezomib

Zowel de GIMEMA als de PETHEMA hebben bortezomib onderhoudstherapie bij oudere patiënten onderzocht, echter ook hier niet in een gerandomiseerd design versus geen onderhoudstherapie. De GIMEMA vergeleek inductietherapie met MPVT (met 1 maal per week bortezomib) gevolgd door VT onderhoud (2 maal per maand 1.3 mg/m<sup>2</sup> in combinatie met 50 mg thalidomide per dag) versus inductietherapie met MPV. De PETHEMA vergeleek inductietherapie bestaande uit MPV en VTP (met eenmaal er week bortezomib ipv tweemaal per week bij de VISTA trial), en randomiseerde nadien tussen VP en VT onderhoudstherapie bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> dag 1,4,8,11 (1 cyclus per 3 maanden) en prednison 50 mg om de dag of thalidomide 50 mg per dag, gedurende 3 jaar.

Uit deze studies blijkt dat bortezomib in inductie 1 maal per week kan worden toegediend en in combinatie met voortzetting van alleen bortezomib als onderhoudstherapie gedurende een gelimiteerde periode mogelijk zelfs tot een langere PFS leidt dan bij het klassieke VISTA schema, bestaande uit 9 cycli met in de eerste 4 cycli 2 maal per week bortezomib. Onderhoudstherapie bleek tevens haalbaar. Bij oudere patiënten

zou dus de combinatie van een minder intensief bortezomib schema gevolgd door onderhoud minder toxisch en even effectief, zo niet effectiever kunnen zijn (vergelijking van de Spaanse data toonde een TTP van 24 maanden in de VISTA studie versus 31 maanden in de studie met VP/VT onderhoud, echter niet head to head vergeleken).<sup>53,54</sup>

### **3. Behandeling van recidief MM behorend bij 3-I tm 3-III-E**

#### Eerste recidief na een autologe stamceltransplantatie bij patiënten die in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie

De MWG adviseert om bij patiënten met een vroeg recidief (na 6 maanden en binnen 18 maanden) na autologe PBSCT een allogene stamceltransplantatie te overwegen, mits in studieverband. Alvorens tot een allogene stamceltransplantatie over te gaan zijn een aantal ziekte- en patiënt-gerelateerde karakteristieken in het licht van de transplantatie-gerelateerde mortaliteit (TRM) en morbiditeit van belang. Daarnaast dient zoals gebruikelijk bij allogeen transplanteren de hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) score berekend te worden om de risico's van een allogene transplantatie goed te inventariseren. De voordelen van een allogene stamceltransplantatie zijn in tweede lijn nog niet uitgekristalliseerd. Er zijn alleen enkele niet gerandomiseerde fase II studies over de rol van non-myeloablatieve allogene stamceltransplantatie bij recidief van MM. In het algemeen is er een TRM van rond de 15-20% en lijkt een subgroep van patiënten langetermijnsvoordeel te hebben.<sup>58-61</sup> Indien de respons op voorgaande therapie bestaande uit inductietherapie en een autologe stamceltransplantatie zonder onderhoudstherapie van goede kwaliteit was (VGPR of meer) en langdurig was, kan re-inductie met een IMiD of proteasoominhibitor eventueel gevolgd door een tweede autologe stamceltransplantatie een goed alternatief zijn voor een allogene stamceltransplantatie (zie hieronder).

#### Patiënten die in aanmerking komen voor een eerste of tweede hoge dosis chemotherapie met autologe stamceltransplantatie

Indien nog geen autologe stamceltransplantatie werd verricht is het advies een autologe stamceltransplantatie te verrichten, gezien de vier studies die de toegevoegde waarde van een stamceltransplantatie ten opzichte van therapie met chemotherapie in combinatie met een IMiD of een proteasoominhibitor toonden.<sup>16-18</sup>

Indien de respons op voorgaande therapie bestaande uit inductietherapie en een autologe stamceltransplantatie zonder onderhoudstherapie van goede kwaliteit was (VGPR of meer) en langdurig was, wordt re-inductie met een IMiD of proteasoominhibitor gevolgd door een tweede autologe stamceltransplantatie geadviseerd en is ook een goed alternatief voor een allogene stamceltransplantatie. Een eerste remissieduur van  $\geq 24-36$  maanden na een autologe stamceltransplantatie wordt als grens voor een tweede autologe stamceltransplantatie gehanteerd.

In de eerdere richtlijn werd een eerste remissieduur van  $\geq 18-24$  maanden gehanteerd. Dit was op basis van een MRC studie waarin patiënten met een minimale remissieduur van 18 maanden werd gehanteerd en bleek dat een tweede autologe stamceltransplantatie in een significant betere PFS en OS resulteerde dan op dat moment standaard therapie met oraal cyclofosfamide, respectievelijk 19 versus 11 maanden en 67 maanden versus 52 maanden.<sup>62</sup> Echter in tegenstelling tot cyclofosfamide oraal zijn nu vele nieuwe behandelmogelijkheden ter beschikking, waaronder recent ook de drie-drug regimes waarin een back-bone van Rd of Vd wordt gecombineerd met een derde middel. Voor Rd zijn dat daratumumab, carfilzomib, ixazomib of elotuzumab. Voor Vd zijn dat daratumumab of panobinostat. Diverse gerandomiseerde studies versus Rd of Vd tonen een significant betere PFS en soms zelfs een beter OS. De mediane PFS met deze drie-

drug regimes met Rd als back bone is 20 maanden met ixazomib, 26 maanden met carfilzomib en nog niet bereikt met daratumumab (77% van de patiënten waren na 18 maanden nog vrij van progressie).<sup>63-65</sup> De mediane PFS met deze drie drug regimes met Vd als backbone is 12 maanden met panobinostat en niet bereikt met daratumumab (60% van de patiënten waren na 12 maanden nog vrij van progressie).<sup>66,67</sup>

Dit is veel langer dan de mediane PFS die bereikt werd in de controle arm van de MRC studie<sup>62</sup>. Daarnaast zal de duur van de respons na de tweede autologe stamceltransplantatie korter zijn dan na de eerste, vandaar het advies een tweede autologe stamceltransplantatie te overwegen bij een responsduur van minimaal 24 maanden na de eerste transplantatie. De keuze hangt mede af van de eerdere behandelingen voorafgaand aan de stamceltransplantatie en derhalve van behandelingsmogelijkheden nadien.<sup>68</sup>

Voor transplantatie dient allereerst re-inductietherapie gegeven te worden. De keuze van re-inductietherapie wordt hieronder beschreven.

#### Eerste of daaropvolgend recidief bij patiënten die *niet* in aanmerking komen voor een allogene en autologe stamceltransplantatie

Vanwege de vele mogelijkheden voor de behandeling van een recidief MM is de MWG van mening dat een unanieme behandeling van een eerste recidief niet standaard is en afhangt van de initiële therapie en de kwaliteit en de duur van de respons daarop. Daarnaast zullen ziekte- en patiënt-gerelateerde factoren een rol spelen. Ziekte-gerelateerde factoren zijn de mate van agressiviteit van de ziekte, onder andere bepaald door de uitgebreidheid van de botziekte, aanwezigheid van extramedullaire ziekte, plasmacelleukemie en cytogenetische afwijkingen. Van belang zijnde patiënt-gerelateerde factoren zijn met name door eerdere therapie geïnduceerde PNP of trombose, leeftijd, performance status, beenmergreserve en nierfunctie. De hieronder gegeven Aanbevelingen zijn derhalve een praktische leidraad. In het algemeen geldt dat bij een recidief bij voorkeur gekozen wordt voor een middel met een ander werkingsmechanisme. Echter indien de respons op voorgaande therapie goed en langdurig (bij voorkeur >VGPR en zeker langer dan een jaar PFS of therapie vrij interval) is geweest, kan deze therapie tevens herhaald worden. Het verdient de voorkeur ook bij een recidief van de ziekte patiënten binnen HOVON studieverband te behandelen. Soms zijn er lokale studieprotocollen. Hiervoor wordt verwezen naar de HOVON website (<http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html>).

Bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe en/of allogene stamceltransplantatie kwamen tot voor kort behandelingen met twee drug regimes in aanmerking. Dit waren bortezomib, lenalidomide of thalidomide, allen in combinatie met dexamethason. Van bortezomib monotherapie en lenalidomide-dexamethason is in gerandomiseerde fase III studies versus hoge dosis dexamethason een significant langere tijd tot progressie en overleving aangetoond, op basis waarvan deze middelen geregistreerd zijn.<sup>69-71</sup> Directe vergelijkende studies met deze combinaties zijn niet uitgevoerd. Van de combinatie thalidomide/dexamethason als recidiefbehandeling zijn alleen retrospectieve studies gepubliceerd. Daarnaast zijn diverse combinaties met een combinatie van een IMiD met een proteasoomremmer in niet-gerandomiseerde fase II studies onderzocht. De responspercentages zijn in het algemeen hoger dan verkregen met een enkel nieuw middel, echter het effect op PFS en OS in vergelijking tot bortezomib-dexamethason en lenalidomide-dexamethason is niet bekend.<sup>72</sup>

In 2016 en 2017 zijn echter de resultaten van studies waarin diverse drie drug regimes vergeleken werden met twee drug regimes en van een studie waarin twee drug regimes bortezomib-dexamethason en carfilzomib-dexamethason vergeleken werden gelibiceerd. De resultaten van die studies worden hierna kort besproken daar zij de onderbouwing zijn voor het advies zoals in de samenvatting weergegeven. Daar

de keuze van de behandeling sterk afhangt van de voorgaande behandeling is een onderverdeling gehanteerd voor patiënten met:

- A. een recidief tijdens onderhoudsbehandeling met lenalidomide,
- B. tijdens of direct in aansluiting behandeling met bortezomib,
- C. na voorgaande behandeling met bortezomib of lenalidomide met een aangetoonde respons,
- D. bortezomib of lenalidomide refractaire ziekte en
- E. bortezomib en lenalidomide refractaire ziekte.

*A. een recidief tijdens onderhoudsbehandeling met lenalidomide*

De drie verschillende drie-drug regimes met Vd backbone zijn allen in patiënten met een terugkeer van de ziekte na 1 tot 3 lijnen voorgaande therapie getest (met uitzondering van de Castor trial met daratumumab; na 1 lijn voorgaande therapie), echter niet head-to-head vergeleken. Een niet head-to-head vergelijking van de resultaten verkregen met panobinostat (geregistreerd en vergoed), elotuzumab (het betrof een gerandomiseerde fase twee studie, derhalve niet geregistreerd en niet vergoed) en daratumumab (wel geregistreerd, nog niet vergoed) toont een risico reductie in progressie van de ziekte ten opzichte van bortezomib-dexamethason met respectievelijk 37%, 28% en 61% (HR 0.63, 0.72 en 0.39). De mediane PFS was respectievelijk 12 maanden, 9.7 maanden en niet bereikt (60% van de patiënten waren na 12 maanden nog vrij van progressie met daratumumab-bortezomib-dexamethason) in de experimentele armen versus 8.1, 6.9 en 7.2 maanden met de Vd controle arm.<sup>66,67,73</sup> De risicoreductie in progressie van de ziekte met carfilzomib-dexamethason ten opzichte van bortezomib-dexamethason is 47% (HR 0.53). Daarnaast toonde een recente geplande analyse en gepresenteerd tijdens de Myeloma Workshop 2017 een overlevingsvoordeel van 7.6 maanden aan; 47.6 maanden voor carfilzomib-dexamethason versus 40.0 maanden voor bortezomib-dexamethason, HR=0.79; 95% CI: 0.65-0.96; p=0.01.

De MWG heeft om die reden, een lichte voorkeur voor combinatie van bortezomib-dexamethason met daratumumab. Mede in het licht van de minimale bijwerkingen. Er was alleen een 12% toename in graad 3-4 trombopenie ten opzichte van Vd (45 versus 33%). De overige hematologische en niet-hematologische toxiciteit was gelijk. De infusie-gerelateerde bijwerkingen waren mild (meestal graad 1-2, met 8% graad 3) en slechts 1% moest vanwege infusie-gerelateerde bijwerkingen de therapie staken.<sup>67</sup> En vanwege het feit dat bij langere follow up een eerste preliminaire analyse, net zoals carfilzomib-dexamethason, een langere algehele overleving toont ten opzichte van bortezomib-dexamethason. Vergoeding is een vereiste voordat dit advies geïmplementeerd kan worden. Tot die tijd heeft carfilzomib-dexamethason de voorkeur.

Bij de keuze tussen een combinatie met twee of een drie-middelen dient tevens betrokken te worden;

- a. risico-classificatie (bij hoog risico op basis van cytogenetische kenmerken heeft een combinatie van drie middelen sterk de voorkeur gezien de inferieure PFS en het feit dat het derde middel de negatieve invloed van het cytogenetisch slechte risico ten dele teniet doet)
- b. kinetiek van het recidief (bij een indolent biochemisch recidief kan een combinatie van twee middelen overwogen worden)
- c. te verwachten toxiciteit in relatie tot patiëntkarakteristieken zoals leeftijd, co-morbiditeit (cave bij hartfalen toxiciteit van carfilzomib en streef naar normale bloeddruk teneinde toxiciteit te limiteren, cave relatieve contra-indicatie voor daratumumab bij obstructief longlijden), performance status en frailty index.
- d. de noodzaak tot het bereiken van een zo'n diep mogelijke respons, zoals bijvoorbeeld als re-inductietherapie voor een allogene stamceltransplantatie

### *B. een recidief tijdens of direct in aansluiting behandeling met bortezomib*

De vier verschillende drie-drug regimes met een Rd backbone zijn allen in patiënten met een terugkeer van de ziekte na 1 tot 3 lijnen voorgaande therapie getest (met uitzondering van de Pollux trial met daratumumab; na 1 lijn voorgaande therapie), echter niet head-to-head vergeleken. Een niet head-to-head vergelijking van de resultaten verkregen met carfilzomib, ixazomib, elotuzumab en daratumumab toont een risico reductie in progressie van de ziekte ten opzichte van lenalidomide-dexamethason met respectievelijk 31%, 26%, 30% en 63% (HR 0.69, 0.74, HR 0.70 en 0.37). De mediane PFS was respectievelijk 26.3, 20.6, 19.4 maanden en niet bereikt (77% van de patiënten was na 18 maanden nog vrij van progressie met daratumumab-lenalidomide-dexamethason) in de experimentele armen versus 17.6, 14.9, 14.7 en 18.4 maanden met de Rd controle arm.<sup>63-65,74</sup>

Tevens is er de mogelijkheid tot een proteasoomremmer bevattend regime bij patiënten die een respons hadden op bortezomib. De risicoreductie in progressie van de ziekte met carfilzomib-dexamethason ten opzichte van bortezomib-dexamethason in patiënten die voorgaand met bortezomib werden behandeld is 44% (HR 0.56).<sup>75</sup>

De MWG heeft om die reden een voorkeur voor combinatie van lenalidomide-dexamethason met daratumumab. Mede in het licht van de minimale bijwerkingen. Er was alleen een 14.9% toename in graad 3-4 neutropenie ten opzichte van Rd (51.9 versus 37%). De overige hematologische en niet-hematologische graad 3-4 toxiciteit was nagenoeg gelijk. De infusie-gerelateerde bijwerkingen waren mild (meestal graad 1-2, met 5.7% graad 3) en minder dan 1% moest vanwege infusie-gerelateerde bijwerkingen de therapie staken. Vergoeding is een vereiste voordat dit advies geïmplementeerd kan worden. In geval de patiënt een totaal oraal regime prefereert is ixazomib-Rd het regime van keuze.

Bij de keuze tussen een combinatie met twee of een drie-middelen dient tevens betrokken te worden;

- a. risico-classificatie (bij hoog risico op basis van cytogenetische kenmerken heeft een combinatie van drie middelen sterk de voorkeur gezien de inferieure PFS en het feit dat het derde middel de negatieve invloed van het cytogenetisch slechte risico ten dele teniet doet, ixazomib in combinatie met Rd zelfs geheel)
- b. kinetiek van het recidief (bij een indolent biochemisch recidief kan een combinatie van twee middelen overwogen worden)
- c. te verwachten toxiciteit in relatie tot patiëntkarakteristieken zoals leeftijd, co-morbiditeit (cave bij hartfalen toxiciteit van carfilzomib en streef naar normale bloeddruk teneinde toxiciteit te limiteren, cave relatieve contra-indicatie voor daratumumab bij obstructief longlijden), performance status en frailty index.
- d. de noodzaak tot het bereiken van een zo'n diep mogelijke respons, zoals bijvoorbeeld als re-inductietherapie voor een allogene stamceltransplantatie

### *C. een recidief na voorgaande behandeling met bortezomib of lenalidomide met een aangetoonde respons*

De MWG adviseert behandeling met een proteasoom remmer- of lenalidomide-gebaseerd regime afhankelijk van waar de hoogste respons mee werd bereikt. Voor de keuze van de specifieke combinatie wordt naar voorgaande paragrafen verwezen.



Tevens kan in eerste of tweede instantie het regime dat voorheen in een responsduur langer dan een jaar resulteerde herhaald worden indien er geen andere middelen of combinaties van middelen beschikbaar zijn. Herbehandeling met bortezomib werd in de VISTA studie onderzocht, en toonde een respons bij ongeveer 70% van de patiënten. In de bortezomib-naïeve patiënten was deze respons minimaal hoger dan in de bortezomib-voorbehandelde patiënten, terwijl de OS gelijk was.<sup>76,77</sup> In kleinere fase II studies werd een respons gevonden van 40-60% met een duur van mediaan ongeveer 9 maanden, hetgeen op voortdurende gevoeligheid duidt. Herbehandeling met een IMiD leidt, ondanks de aanwezigheid van kruisresistentie, gezien de kortere duur van respons, tot aanzienlijk voordeel t.o.v. dexamethason behandeling alleen. De MM009 en MM010 studies tonen aan dat lenalidomide na thalidomide behandeling weliswaar tot een lagere respons leidt (ongeveer 55 vs 65%) en een kortere duur van respons (ongeveer 8 versus 13 maanden), maar dat de OS van thalidomide-voorbehandelde en –naïeve patiënten niet verschilt (33 versus 36 maanden). In een retrospectieve studie werd aangetoond dat lenalidomide na thalidomide voorbehandeling in ongeveer 50% van de patiënten tot een respons leidt, terwijl dit andersom maar 25% is. Tevens geeft lenalidomide na lenalidomide voorbehandeling nog een aanzienlijke responskans van 50%.<sup>78</sup>

#### *D. bortezomib of lenalidomide refractaire ziekte*

Refractair wordt in de meeste studies gedefinieerd als een respons <PR tijdens therapie, progressie tijdens therapie of een progressie binnen 3 maanden na staken van de therapie. Er zijn geen gerandomiseerde studies naar de meest optimale behandeling van bortezomib- en/of lenalidomide-refractaire ziekte met de huidig beschikbare middelen. De MWG adviseert carfilzomib of bortezomib bij lenalidomide-refractaire patiënten en lenalidomide bij bortezomib-refractaire patiënten, mits voor deze patiëntengroep geen studies beschikbaar zijn. Voor de keuze van de specifieke combinatie wordt naar voorgaande paragrafen verwezen.

#### *E. bortezomib en lenalidomide refractaire ziekte*

Refractair wordt in de meeste studies gedefinieerd als een respons <PR tijdens therapie, progressie tijdens therapie of een progressie binnen 3 maanden na staken van de therapie. De prognose van deze patiënten is in het algemeen slecht. Een recente analyse van bortezomib-resistente patiënten die een recidief hadden na behandeling met een IMiD, refractair waren tijdens of niet met een IMiD behandeld konden worden, toonde een mediane overleving van 9 maanden en een event free survival van 5 maanden.<sup>79</sup> Daarom adviseert de MWG voor patiënten die zowel lenalidomide- als bortezomib-refractair zijn contact op te nemen met het consult-verlenend ziekenhuis ter beoordeling van de participatie in studies. Dit gezien het beschikbare komen van nieuwe (orale) proteasoomremmers, derde generatie IMiDs, monoclonale antistoffen en checkpoint remmers.<sup>37</sup> Deze patiënten kunnen, indien ze na inductie met middelen zoals hieronder beschreven soms ook nog participeren aan prospectieve allogene evaluatiestudies of de haplo-identieke allogene transplantatiestudies zoals in de samenvatting vermeld. Voor een actueel overzicht van deze studies wordt verwezen naar de HOVON website (<http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html>).

Voor lenalidomide-refractaire patiënten, die tevens bortezomib-refractair zijn of voor wie er geen mogelijkheid is tot therapie met bortezomib adviseert de MWG monotherapie met alkylerende middelen, alkylerende middelen in combinatie met prednison of de additie van alkylerende therapie aan lenalidomide (REP). Het laatste advies berust op de REPEAT studie waarin de toevoeging van 50 mg cyclofosfamide per dag aan lenalidomide 25 mg en prednison 20 mg/dag leidde tot een respons in 69% van de mensen, een mediane PFS van 12.1 en een OS van 29.0, hetgeen, hoewel non head to head vergeleken, een gunstig resultaat is gezien een verwachte PFS van 5 maanden en een OS van 9 maanden.<sup>80</sup>

Pomalidomide en daratumumab zijn beide bij uitgebreid voorbehandelde patiënten onderzocht en niet head-to-head vergeleken. Pomalidomide leidde bij 30% van de patiënten tot een respons. De duur van de respons was 8 maanden. Mediaan verbeterde de PFS alsmede een OS met respectievelijk 2 (van 1.9 maanden naar 3.8 maanden) en 4 maanden (van 7.8 maanden naar 11.9 maanden). Het maakte geen verschil of er een recidief na IMiDs of proteasoomremmers was of dat er sprake was van refractair zijn op beide middelen.<sup>81</sup>

Daratumumab resulteerde in een respons bij 30-35% van de patiënten. Bij die patiënten die een respons verkregen was de mediane duur van de respons 8 maanden bij gebruik van pomalidomide en 65% van de patiënten met een respons op daratumumab was na 12 maanden nog vrij van progressie.<sup>82,83</sup>

Bij beide middelen is de respons op korte termijn vast te stellen. Vandaar dat de MWG adviseert pomalidomide en daratumumab te staken indien er a. na 2, 3 of 4 kuren sprake is van progressieve ziekte, b. na 4 kuren stabiele ziekte is zonder klinische verbetering, en c. indien er na 6 kuren minder dan partiele respons is zonder klinische verbetering. Voor pomalidomide is op basis hiervan een pay for performance model ontwikkeld, hetgeen de reden is dat de behandeling met pomalidomide vooralsnog alleen mogelijk is in HOVON echelon A, B en C ziekenhuizen.

#### **4. Aanbevelingen voor ondersteunende therapie behorend bij 4-1 tm 4-6**

Voor de meeste van de aanbevelingen voor ondersteunende therapie geldt dat er geen gerandomiseerde studies zijn en vaak berusten de Aanbevelingen op expert opinions die door de International Myeloma Working Group en de European Myeloma Network in richtlijnen zijn samengevat. Deze internationale richtlijnen vormen de basis voor de Aanbevelingen.<sup>84-86</sup>

##### Preventie en behandeling van Multipel Myeloom botziekte

Van clodronaat, pamidronaat en zoledronaat is effectiviteit bewezen in de zin van reductie van skeletgerelateerde events. De vergelijking tussen pamidronaat en zoledronaat toonde gelijke effectiviteit. Een eventueel verschil in overleving was in deze studie geen eindpunt. De recente MRC IX studie toonde naast een superieure effectiviteit van zoledronaat, tevens een overlevingsvoordeel van 5.5 maanden versus clodronaat. Het is niet precies duidelijk wat de biologische verklaring is daar de PFS weliswaar significant langer was, maar met 2 maanden minder uitgesproken dan de OS. De doodsoorzaken in de clodronaat arm waren met name qua infecties en nierfalen verschillend ten opzichte van de zoledronaat groep.<sup>87</sup> Een recente subanalyse leerde overigens dat het overlevingsvoordeel alleen aantoonbaar was in de patiënten met botziekte of skelet-gerelateerde complicaties [breuken, noodzaak tot operatie of bestraling, myelumcompressie of osteolytische bothaarden] en niet in de patiënten zonder botziekte.<sup>87</sup>

De NMSG onderzocht of 30 mg pamidronaat net zo effectief was als 90 mg pamidronaat. Er bleek geen verschil in gerapporteerde fysieke gezondheid en skelet-gerelateerde complicaties.<sup>88</sup> Recent werden de resultaten van een onderzoek gepubliceerd onder 1822 patiënten met maligne ziekten, waaronder 278 patiënten met MM, waarbij werd aangetoond dat het aantal skelet-gerelateerde events gelijk was onafhankelijk of zoledronaat eenmaal per 4 of 12 weken gedurende 2 jaar werd toegediend. De incidentie van bijwerkingen was identiek. Tevens vond een exploratieve analyse naar de bot turnover markers plaats. De bot turnover markers waren hoger bij patiënten die zoledronaat per 12 weken toegediend kregen.<sup>89</sup>

Tijdens bisfosfonaat-therapie is extra voorzichtigheid geboden in geval van nierinsufficiëntie. Bij een klaring <30 ml/minuut dient geen zoledronaat te worden toegediend en bij voorkeur tevens geen pamidronaat. Indien toch pamidronaat gegeven moet worden in verband met hypercalciëmie, dan dient de dosis te worden gereduceerd (30-60 mg in 4-6 uur toegediend). Echter in geval van hypercalciëmie en nierinsufficiëntie kan hypercalciëmie ook effectief bestreden worden met hyperhydratie, calcitonine of denosumab.<sup>90,91</sup>

Tevens is voorzichtigheid geboden bij tandheelkundige ingrepen in verband met verhoogde kans op osteonecrose van de kaak. Daarom dient tandheelkundige sanering voor aanvang met bisfosfonaten plaats te vinden. Indien mogelijk wordt de bisfosfonaat-behandeling minimaal 3 maanden voor een invasieve tandheelkundige ingreep gestopt. Hoewel niet te onderbouwen met klinische studies is gezien de vermeende rol van de microbiële flora (in het bijzonder actinomyces) bij de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak het advies antibioticaprofylaxe (bijvoorbeeld clindamycine of amoxicilline-clavulaanzuur) rondom de ingreep te geven gedurende minimaal 10 dagen.

Radiotherapie wordt ingezet in het geval van een solitair plasmacytoma, symptomatische compressie op het ruggenmerg, een persisterend pijnlijke lytische laesie ondanks antimyeloombiotherapie en ter preventie van pathologische fracturen indien sprake van een dreigende pathologische fractuur.<sup>84</sup>

Kyfoplastiek wordt weinig toegepast bij multipel myeloom. Het valt te overwegen voor de behandeling van pijnlijke vertebrale compressiefracturen, onvoldoende reagerende op pijnstilling. Een grote fase III studie laat zien dat in deze specifieke groep multipel myeloom patiënten 80% van deze patiënten afname van pijn ervaart tgv kyfoplastiek.<sup>92</sup>

Orthopedische chirurgie kan worden ingezet in de volgende situaties: ter fixatie van een pathologische fractuur in pijpbeenderen, ter stabilisatie van het axiale skelet in het geval van een instabiele axiale fractuur en in het geval van compressie op het myelum tgv botfragmenten.<sup>84</sup>

### Tromboseprofylaxe

Recent is in een gerandomiseerde studie de effectiviteit van carbasalaatcalcium (Ascal®) 100 mg/dag vergeleken met LMWH (Enoxaparin) bij nieuw gediagnosticeerde patiënten die behandeld werden met lenalidomide-dexamethasoninductie gevolgd door MPR onderhoud (dit laatste werd gerandomiseerd tegen hoge dosis melfalan, echter vanaf inductie met Lenalidomide-dexamethason werden deze patiënten niet meer in de analyse betrokken). De incidentie van trombotische events, zowel DVT als PE bleken niet significant verschillend.<sup>45</sup>

Tromboseprofylaxe dient te bestaan uit carbasalaatcalcium (Ascal®) 100 mg/dag tot 2 maanden na het stoppen van een IMiD-bevattende therapie. Carbasalaatcalcium dient te worden vervangen door laagmoleculairgewicht- heparine (bijvoorbeeld nadroparine (Fraxiparine®) 2850 anti-Fxa IE) indien er additionele risicofactoren zijn voor trombose, zoals voorgaande trombose, combinatie met doxorubicine of bij een hoge dosis dexamethason van meer dan 460 mg/maand. Tijdens thalidomide en lenalidomide onderhoud is geen standaard profylaxe nodig, tenzij er sprake is van additionele risicofactoren.<sup>93</sup>

### Infecties

De Aanbevelingen in de samenvatting berusten op expert opinions, daar waar specifieke studies zijn, zijn deze hieronder beschreven.<sup>84-86,94,95</sup>

Herpes zoster-profylaxe is noodzakelijk tijdens inductietherapie met bortezomib bestaande uit valaciclovir tweemaal daags 500 mg, tot 3 weken na het staken van bortezomib gezien het verhoogd voorkomen tot 10-15%. Dit geldt tevens voor daratumumab.<sup>96</sup>

Er is slechts 1 studie verricht naar de waarde van IVIG in MM patiënten en deze is van oudere datum en dus niet verricht ten tijde van de nieuwe middelen. In deze studie verminderde IVIG de frequentie en ernst van bacteriële infecties significant, met name in de groep patiënten met matige immuunrespons op pneumococcenvaccinatie. Er was geen overlevingsvoordeel.<sup>97</sup>

#### Colestyramine of colesevelam bij lenalidomide-geïnduceerde diarree

Lenalidomide-geïnduceerde diarree, die veroorzaakt kan zijn door galzuormalabsorptie, kan tot lang na aanvang van de therapie optreden (tot meer dan een jaar na aanvang). Behandeling met een galzuurbindend hars, zoals colestyramine (Questran<sup>®</sup>) 4 maal daags 4 g (= 1 sachet) >4 uur voor en na lenalidomide-inname resulteert in 50% bij normalisatie van het defaecatiepatroon en bij het merendeel verbetert het defaecatiepatroon.<sup>98</sup>

## BIJLAGE 2 - THERAPIESHEMA'S

De hieronder gegeven schema's zijn gebaseerd op doseringen toegepast in de gerandomiseerde fase III studies/registratiestudies- en teksten.

De schema's die (experimenteel) alleen nog in trial worden toegepast worden niet weergegeven, er wordt verwezen naar desbetreffende trial (bijv. VTD-daratumumab in de Cassiopeia/Hovon 131 studie, Hovon 114: carfilzomib-pomalidomide-dexamethason).

Doseringen moeten meestal aangepast worden bij het optreden van hematologische of non-hematologische toxiciteit, waarvoor verwezen wordt naar huidige en voorgaande HOVON protocollen en SMPC teksten.

Er is een praktische leidraad toegevoegd voor dosisaanpassingen bij de oudere patiënt met comorbiditeit (tabel1). Tevens worden separaat Aanbevelingen gegeven voor verminderde renale klaring (lenalidomide) en voor polyneuropathie (bortezomib en thalidomide), alsmede dose-level reductiestappen voor carfilzomib en ixazomib.

Verder geldt voor het aantal cycli dat met name in de recidief setting de optimale duur van therapie niet is vastgesteld. Dan is het advies gegeven zoals in de gerandomiseerde fase III studies is gebruikt.

In het algemeen geldt dat na 3 kuren een responseevaluatie moet worden gedaan om te beoordelen of continuering van de therapie zinvol is. Nadrukkelijk wordt naar de tekst verwezen voor stringente Aanbevelingen voor responsbeoordeling en evt discontinueren van therapie bij RRMM.

**Voor supportieve care zie desbetreffende paragraaf.**

**Voor onderstaande therapieschema's geldt:**

- 1. Bij gebruik van proteasoomremmers en daratumumab is herpes zoster profylaxe met valaciclovir 2 dd 500 mg vereist**
- 2. Bij gebruik van de immunomoduloire middelen is tromboseprofylaxe noodzakelijk, zie voor de keuze van tromboseprofylaxe de paragraaf supportieve care**
- 3. Bij carfilzomib is stringente bloeddrukcontrole en regulatie noodzakelijk om cardiale toxiciteit te voorkomen**
- 4. Bij gebruik van daratumumab zijn specifieke voorzorgsmaatregelen ter preventie van infusie-gerelateerde reacties noodzakelijk**

## Ad 1-I

VTD Bortezomib – Thalidomide – Dexamethason (frequentie 1x per 3 of 4* weken, totaal 4 kuren)			
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	Dag 1,4,8,11
Thalidomide	100 mg	p.o.	Dag 1 t/m 21 of dag 1 t/m 28*
Dexamethason	20 mg	p.o.	Dag 1,2,4,5,8,9,11,12

\* afhankelijk van 1 maal per 3 of 4 weken, als inductie therapie heeft per 3 weken de voorkeur

VCD Bortezomib – Cyclofosfamide – Dexamethason (frequentie 1x per 3 weken; totaal 4 kuren)			
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	Dag 1,4,8,11
Cyclofosfamide	500 mg/m <sup>2</sup> *	i.v.	Dag 1,8
Dexamethason	40 mg	p.o.	Dag 1,2,4,5,8,9,11,12

\* bij GFR 15-30 ml/ minuut eerste cyclus 400 mg/m<sup>2</sup>; indien tijdens deze cyclus neutrofielen >1x10<sup>9</sup>/l volgende cyclus 500 mg/m<sup>2</sup>

## Ad 1-II

### Cyclofosfamide 2000 mg/m<sup>2</sup> gevolgd door stamcelmobilisatie

(bij een cyclofosfamide schema van 1000 -1250 mg/m<sup>2</sup> is geen Mesna nodig)

Cyclofosfamide	2000 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Dag 1
Mesna	3 dd 20 mg/kg*	i.v.	Dag 1
Mesna	1 dd 40 mg/kg	p.o.	Dag 2
G-CSF <sup>^</sup>	2 dd 5 µg/kg	s.c.	Dag 5 t/m dag van laatste fereses

\* Hydratieschema; start met Mesna in 30 minuten, vervolgens Cyclofosfamide in 1 uur, nadien het volgende schema; 500 ml NaCl 0,9% in 2 uur, Mesna in 30 min, 500ml NaCl 0,9% in 2 uur, Mesna in 30 minuten. De volgende dag Mesna oraal eenmalig in de ochtend.

<sup>^</sup> G-CSF toediening kan volgens het lokale ziekenhuisprotocol waar stamceloogsting plaatsvindt, het hier gegeven schema is derhalve niet leidend.

## Ad 1-III

HDM Hoge dosis Melfalan			
Melfalan	200 mg/m <sup>2</sup> * <sup>^</sup>	i.v.	Dag 1 <sup>#</sup>

\* bij GFR < 40 ml/min 140 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, voor hydratieschema wordt verwezen naar lokale protocollen.

<sup>^</sup> voor hydratieschema wordt verwezen naar lokale protocollen

<sup>#</sup> Deze dosering melfalan kan ook over 2 dagen verdeeld worden, dus 100 mg/m<sup>2</sup> per dag gedurende 2 dagen



## Ad 1-IV

VRD; Bortezomib – Lenalidomide – Dexamethason (consolidatie na auSCT, frequentie 1x per 4 weken, 2 kuren consolidatie na auSCT)

Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	Dag 1,4,8,11
Lenalidomide	25 mg	p.o.	Dag 1-21
Dexamethason	20 mg	p.o.	Dag 1,2,4,5,8,9,11,12

Aan te vangen 30-60 dagen post-autologe stamceltransplantatie

Onderhoudstherapie Lenalidomide (na auSCT) (frequentie 1x per 28 dagen)

Lenalidomide	10 mg	p.o.	Dag 1 t/m 21
--------------	-------	------	--------------

Te starten bij hematologisch herstel en 100 dagen na de autologe SCT

## Ad 2-I

MPV; Melfalan – Prednison – Bortezomib ( frequentie 1 x per 6 weken, 9 cycli waarvan:

4 cycli 2 maal per week bortezomib en 5 cycli 1 maal per week bortezomib) “Vista –schema”

Melfalan	9 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	Dag 1 tm 4
Prednison	60 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	Dag 1 tm 4
Bortezomib *	1.3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	Dag 1,4,8,11,22,25,29,32
		*na 4 cycli overgaan op bortezomib 1 x per week schema (dag 1, 8, 22 en 29) in cyclus 5-9	

Rd; Lenalidomide – Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken, gedurende 18 mnd of tot progressie)

Lenalidomide	25 mg	p.o.	Dag 1-21
Dexamethason	40 mg*	p.o.	1,8,15,22

\*20 mg bij niet fitte patiënten of >75 jaar

## Ad 2-II

VMP; Bortezomib -Melfalan – Prednison ( 6 cycli waarvan: 1 cyclus a 6 weken met 2 maal per week bortezomib en 5 cycli a 5 weken met 1 maal per week bortezomib) “PETHEMA/GEM05 –schema”

Melfalan	9 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	Dag 1 tm 4
Prednison	60 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	Dag 1 tm 4
Bortezomib *	1.3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	Dag 1,4, 8,11,22,25,29,32
		*na 1 cyclus overgaan op bortezomib 1 x per week schema (dag 1, 8, 15 en 22) in cyclus 2-6	

Gevolgd door onderhoudstherapie bortezomib-prednison “PETHEMA/GEM05-schema” (gedurende 3 jaar iedere 3 maanden/alternatief gedurende 2 jaar 1 gift bortezomib per 2 weken)

Prednison OPTIONEEL	50 mg	p.o.	Om de dag (iedere 48 u)
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	Dag 1,4,8,11

### Ad 3-III-A

VD-daratumumab ; Bortezomib– Dexamethason – daratumumab (frequentie 1 x per 3 weken; 8 cycli gevolgd door daratumumab tot ziekte progressie)			
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	Dag 1,4,8,11
Dexamethason	20 mg	p.o.	Dag 1,2,4,5,8,9,11,12
Daratumumab*	16 mg/kg	i.v.	Dag 1,8,15  *na 3 cycli overgaan op daratumumab 1 x per 3 weken, dag 1 cyclus 4-8
Gevolgd na 8 cycli door onderhoudstherapie daratumumab (frequentie 1 x per 4 weken)			
Daratumumab	16 mg/kg	i.v.	Dag 1

VD-panobinostat ; Bortezomib– Dexamethason – panobinostat (frequentie 1 x per 3 weken; 8 cycli gevolgd door 4 cycli met frequentie 1 x per 6 weken <sup>zie onder #</sup> )			
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	Dag 1,4,8,11
Dexamethason	20 mg	p.o.	Dag 1,2,4,5,8,9,11,12
Panobinostat	20 mg	p.o.	Dag 1,3,5,8,10,12
# Gevolgd na 8 cycli door 4 cycli met frequentie 1 x per 6 weken (géén medicatie week 3 en 6)			
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	Dag 1,8,22,29
Dexamethason	20 mg	p.o.	Dag 1,2,8,9,22,23,29,30
Panobinostat	20 mg	p.o.	Dag 1,3,5,8,10,12,22,24,26,29,31,33

KD; Carfilzomib-Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken) tot progressie van ziekte			
Carfilzomib	56 mg/m <sup>2</sup> *	i.v.	Dag 1,2,8,9,15,16  *LET OP: dag 1,2 van cyclus 1: <b>20 mg/m<sup>2</sup></b>
Dexamethason	20 mg	p.o.	Dag 1,2,8,9,15,16,22,23

**VD; 2x Bortezomib– Dexamethason (frequentie 1 x per 3 weken) 8 cycli**

Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	Dag 1,4,8,11
Dexamethason	20 mg	p.o.	Dag 1,2,4,5,8,9,11,12

Totaal 11 cycli, na 8 cycli overgaan op bortezomib 1 per week schema, zie onder.

**VD; Bortezomib– Dexamethason (frequentie 1 x per 5 weken) 3 cycli (na 8 cycli twee maal / week bortezomib)**

Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	Dag 1,8,15,22
Dexamethason	20 mg	p.o.	Dag 1,2,8,9,15,16,22,23

**Ad 3-III-B**

<b>Dara-len-dex; Daratumumab-Lenalidomide-Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken; tot ziekte progressie)</b>			
Daratumumab*	16 mg/kg	i.v.	Wekelijks, na 8 weken overgaan op twee-wekelijks gedurende 16 weken, dan over op 4 wekelijks tot progressie
Lenalidomide	25 mg*	p.o.	Dag 1-21 *let op nierfunctie (tabel 3)
Dexamethason	40 mg*	p.o.	1x per week  *let op in de daratumumab- weken is de dosering 20 mg op de daratumumab-dag én 20 mg de dag erna  *aanpassen dosering bij leeftijd >75 jr of BMI<18,5 (20 mg)

\* zie onder aan deze paragraaf voor voorzorgsmaatregelen voor infusie

<b>KRD; Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken; 12 cycli met 6 toedieningen carfilzomib, gevolgd door 6 cycli met 4 toedieningen carfilzomib, gevolgd door len-dex)#</b>			
Carfilzomib*	27 mg/m <sup>2</sup> *	i.v.	Dag 1,2,8,9,15,16  *LET OP: dag 1,2 van cyclus 1: <b>20 mg/m<sup>2</sup></b>
Lenalidomide	25 mg*	p.o.	Dag 1-21  *let op nierfunctie (tabel 3)
Dexamethason	40 mg*	p.o.	Dag 1,8,15,22  *aanpassen dosering bij leeftijd >75 jr of BMI<18,5 (20 mg)

**# Gevolgd na 12 cycli door 6 cycli met 4 toedieningen carfilzomib per cyclus**

Carfilzomib*	27 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Dag 1,2,15,16 (cyclus 13-18)
Lenalidomide	25 mg*	p.o.	Dag 1-21 *let op nierfunctie (tabel 3)
Dexamethason	40 mg*	p.o.	Dag 1,8,15,22 *aanpassen dosering bij leeftijd >75 jr of BMI<18,5 (20 mg)
<b># Gevolgd na totaal 18 cycli door lenalidomide-dexamethason tot progressie van ziekte</b>			
Lenalidomide	25 mg*	p.o.	Dag 1-21 *let op nierfunctie(tabel 3)
Dexamethason	40 mg*	p.o.	Dag 1,8,15,22 *aanpassen dosering bij leeftijd >75 jr of BMI<18,5 (20 mg)

\* Bij carfilzomib is stringente bloeddrukcontrole en regulatie noodzakelijk om cardiale toxiciteit te voorkomen

<b>Ixazomib-Lenalidomide-Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken; tot progressie van ziekte)</b>			
Ixazomib	4 mg	p.o.	dag 1,8,15
Lenalidomide	25 mg*	p.o.	Dag 1-21 *let op nierfunctie (tabel 3)
Dexamethason	40 mg*	p.o.	Dag 1,8,15,22 *aanpassen dosering bij leeftijd >75 jr of BMI<18,5 (20 mg)

### Ad 3-III-D

#### Cyclo(-Dex) Cyclofosfamide monotherapie of in combinatie met dexamethason (tot progressie van ziekte)

Cyclofosfamide	OF	50-100 mg	p.o.	Dagelijks
Cyclofosfamide		1000 mg fixed dose	i.v.	om de 2-3 weken
Dexamethason of		20-40 mg	p.o.	1,8,15,22
Prednison		20 mg	p.o.	dagelijks

#### REP; Lenalidomide – Cyclofosfamide – Prednison (frequentie 1 x per 4 weken; tot progressie van ziekte)

Lenalidomide	25mg*	p.o.	Dag 1-21 *let op nierfunctie (tabel 3)
Cyclofosfamide	50mg	p.o.	Dag 1-28
Prednison	20 mg*	p.o.	Dag 1-28 *na 8 weken therapie 1 dd 10 mg

#### Pom-dex; Pomalidomide-Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken; tot aan progressie van de ziekte)

Pomalidomide	4mg	p.o.	Dag 1-21
Dexamethason	40 mg*	p.o.	Dag 1,8,15,22 *aanpassen dosering bij leeftijd >75 jr of BMI<18,5 (20 mg)

#### Daratumumab (tot aan progressie van de ziekte)

Daratumumab	16 mg/kg	i.v.	Wekelijks, na 8 weken overgaan op twee-wekelijks gedurende 16 weken, dan over op 4 wekelijks tot progressie
-------------	----------	------	---



Als premedicatie voorafgaande aan daratumumab i.v. methylprednisolon 100 mg (of de equivalente dosis van een middellang- of langwerkend corticosteroïd) 1000mg paracetamol iv, tavegil 2mg iv en montelukast 10mg po worden gegeven

Na de eerste infusie kan bij het ontbreken van infusie gerelateerde reacties de montelukast 10 mg oraal worden gestaakt.

Na de tweede infusie kan de dosis van het i.v. corticosteroïd eventueel worden verlaagd (methylprednisolon 60 mg of equivalent).

Voor patiënten met een hoger risico op ademhalingsproblemen (FEV1 <75%), de volgende postmedicatie overwegen:

- Antihistaminicum (difenhydramine of equivalent) op de eerste en tweede dag na elke daratumumab infusie
- Kortwerkende  $\beta_2$  adrenerge receptor agonist zoals salbutamol
- Medicatie longziekte (bijv. inhalatiecorticosteroïden  $\pm$  langwerkende  $\beta_2$  adrenerge receptoragonisten bij astma, langwerkende bronchodilatatoren zoals tiotropium of salmeterol  $\pm$  inhalatiecorticosteroïden bij COPD)

## OVERIGE SCHEMA'S

VRD; Bortezomib – Lenalidomide – Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken)			
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	Dag 1,4,8,11
Lenalidomide	25 mg	p.o.	Dag 1-21
Dexamethason	20 mg	p.o.	Dag 1,2,4,5,8,9,11,12

MPT; Melfalan – Prednison – Thalidomide (frequentie 1 x per 4 weken), totaal 9 cycli			
Melfalan	0.18 mg/kg	p.o.	Dag 1 tm 4
Prednison	2 mg/kg	p.o.	Dag 1 tm 4
Thalidomide	200 mg	p.o.	Dag 1-28

Elo-len-dex; Elotuzumumab-Lenalidomide-Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken; tot ziekte progressie)			
elotuzumab	10 mg/kg	i.v.	Wekelijks (dag 1,8,15,22) na 8 weken overgaan op twee-wekelijks (dag 1,15)
Lenalidomide	25 mg*	p.o.	Dag 1-21 *let op nierfunctie (tabel 3)
Dexamethason	40 mg*	p.o.	1x per week *aanpassen dosering bij leeftijd >75 jr of BMI<18,5 (20 mg)

**Tabel 1 Leeftijd en co-morbiditeit aangepaste dosering**

	< 65 jaar	65 – 75 jaar	> 75 jaar of 65 – 75 jaar met co-morbiditeit
Prednison	2 mg/kg, dag 1-4 van een 4-6 weekse cyclus  60 mg/m <sup>2</sup> , dag 1-4 van een 6 weekse cyclus	1 mg/kg, dag 1-4 van een 4-6 weekse cyclus  30 mg/m <sup>2</sup> , dag 1-4 van een 6 weekse cyclus	1 mg/kg, dag 1-4 van een 4-6 weekse cyclus  10 mg/m <sup>2</sup> , dag 1-4 van een 6 weekse cyclus
Dexamethason	40 mg d1,8,15,22	40 mg d1,8,15,22	20 mg d1,8,15,22
Melfalan	0.25 mg/kg, dag 1-4 van een 4-6 weekse cyclus  9 mg/m <sup>2</sup> , dag 1-4 van een 6 weekse cyclus	0.18 mg/kg, dag 1-4 van een 4-6 weekse cyclus  7.5 mg/m <sup>2</sup> , dag 1-4 van een 6 weekse cyclus	0.13 mg/kg, dag 1-4 van een 4-6 weekse cyclus  5 mg/m <sup>2</sup> , dag 1-4 van een 6 weekse cyclus
Thalidomide	200 mg/dag	100 – 200 mg/dag	50 – 100 mg/dag
Lenalidomide	25 mg d1-21	15-25 mg d1-21	10-25 mg d1-21
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup> 2 x per week	1.3 mg/m <sup>2</sup> 1-2 x per week	1.3 mg/m <sup>2</sup> 1 x per week
Carfilzomib	Geen specifieke aanbevelingen voor aangepaste dosering bij leeftijdscategorieën, wel “dose level reductions” bij toxiciteit; in registratiestudie (KRD) geen patiënten met klaring <30 ml/min geïnccludeerd <sup>(SMPC Kyprolis)</sup> tabel 4		
Ixazomib	Geen specifieke aanbevelingen voor aangepaste dosering bij leeftijdscategorieën, wel “dose level reductions” bij toxiciteit <sup>(SMPC Ixazomib)</sup> tabel 5		
Pomalidomide	Geen specifieke aanbevelingen voor aangepaste dosering bij leeftijdscategorieën, wel “dose level reductions” bij toxiciteit <sup>(SMPC Pomalidomide)</sup>		

zie voor specifieke schema's hierboven

**Tabel 2A Officiële dosisaanpassing Bortezomib bij PNP**

Ernst van de symptomen	Dosisaanpassing en schema
Graad 1 (paresthesie met of zonder verlies van reflexen, geen pijn of functiebeperking)	Geen actie
Graad 1 met pijn of graad 2 (die instrumentele activiteiten van het dagelijks leven (ADL) beperken)	Dosis reductie naar 1,0 mg/m <sup>2</sup>
Graad 2 met pijn of graad 3 (ernstige symptomen die zelfverzorgende ADL beperken)	Staaak Bortezomib tot klachten zijn verdwenen, daarna hervatten in een dosering van 0,7 mg/m <sup>2</sup> , dag 1 en 8.
Graad 4 (ernstige autonome neuropathie of levensbedreigende symptomen)	Stop behandeling

**Tabel 2B Voorgestelde dosisaanpassing Bortezomib bij PNP**

Ernst van de symptomen	Dosisaanpassing en schema
Graad 1 (tintelingen met of zonder verlies van reflexen, geen pijn of functiebeperking)	Dosisreductie met 1 dosislevel*of verminder toedieningsfrequentie van 2 naar 1 maal per week in dezelfde dosering
Graad 1 met pijn of graad 2 (geringe functiebeperking)	Dosisreductie met 1 dosislevel*of verminder toedieningsfrequentie van 2 naar 1 maal per week in dezelfde dosering. Bij patiënten die bortezomib 1 maal per week kregen dosisreductie met 1 dosislevel of overwegen bortezomib tijdelijk te staken en bortezomib 1 dosislevel lager pas te hervatten na regressie PNP tot graad ≤1
Graad 2 met pijn of graad 3 (beperking in dagelijks functioneren)	Stop behandeling

\* dosislevels 1.3 mg/m<sup>2</sup>, 1.0 mg/m<sup>2</sup>, 0.7 mg/m<sup>2</sup>

**Tabel 3 Dosisaanpassing Lenalidomide bij nierfunctiestoornis**

Nierfunctie	Dosisaanpassing
kreatinineklaring $\geq$ 60 ml/min	25 mg/dag (standaarddosering)
kreatinineklaring 30-60 ml/min	10 mg/dag*
kreatinineklaring $\leq$ 30 ml/min	15 mg/2 dagen^
nierinsufficiëntie $\leq$ 150 ml/min of met dialyse	5 mg/dag. Op de dagen van dialyse na de dialyse toedienen.

\* de dosis kan na 2 cycli worden verhoogd tot 15 mg/dag indien er geen toxiciteit is

^ de dosis kan worden verhoogd tot 10 mg/dag indien er geen toxiciteit is

**Tabel 4 Dose level reductions carfilzomib (Uit: SMPC Kyprolis)**

Kuur	Carfilzomib dosis	Eerste carfilzomib dosisreductie	Tweede Carfilzomib dosisreductie	Derde carfilzomib dosisreductie
Carfilzomib, lenalidomide en dexamethason	27 mg/m <sup>2</sup>	20 mg/m <sup>2</sup>	15 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>	—
Carfilzomib en dexamethason	56 mg/m <sup>2</sup>	45 mg/m <sup>2</sup>	36 mg/m <sup>2</sup>	27 mg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Indien de symptomen niet verdwijnen, discontinueer carfilzomib therapie

**Tabel 5 Dose level reductions ixazomib (Uit: SMPC Ixazomib)**

Ixazomib start dosering	Eerste ixazomib dosisreductie	Tweede Ixazomib dosisreductie	
4 mg	3 mg	2,3 mg	discontinueer