

RICHTLIJN BEHANDELING MULTIPEL MYELOOM 2017

(versie 7 augustus 2017)

Titel: RICHTLIJN BEHANDELING MULTIPEL MYELOOM 2017

Initiatiefnemer: HOVON Myeloom werkgroep

[Geautoriseerd door: *Nederlandse Vereniging voor Hematologie*

Autorisatiedatum:]

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

s.zweegman@vumc.nl

Inhoudsopgave

I. ALGEMEEN – DE UITGANGSPUNTEN VOOR DE RICHTLIJN	3
1. AANLEIDING	3
2. DOEL EN DOELGROEP	4
3. KWALITEITSINDICATOREN	5
II. DIAGNOSTIEK MM	5
III. BEHANDELING MM	5
1. INITIËLE BEHANDELING BIJ PATIËNTEN DIE IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE (OVERWEGEN BIJ ALLE PATIËNTEN ≤70 JAAR)	6
1-I INDUCTIE THERAPIE	6
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
IV. VERANTWOORDING	20
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
REFERENTIES	23
BIJLAGE 1 - ONDERBOUWING VAN DE RICHTLIJN EN DE AANBEVELINGEN	29
1. INITIËLE BEHANDELING VAN PATIËNTEN DIE IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE – BEHORENDE BIJ III-1-I TM III-1-VI.....	29
2. INITIËLE BEHANDELING VAN PATIËNTEN DIE NIET IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE BEHORENDE BIJ 2-I TM 2-II	33
3. BEHANDELING VAN RECIDIEF MM BEHORENDE BIJ 3-I TM 3-III-E	38
4. AANBEVELINGEN VOOR ONDERSTEUNENDE THERAPIE BEHORENDE BIJ 4-1 TM 4-6	43
BIJLAGE 2 - THERAPIESCHEMA'S.....	46

1 I. Algemeen – de uitgangspunten voor de richtlijn

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

7
8 Het uitgangspunt blijft dat behandeling van patiënten in (HOVON)studieverband essentieel is. Bij alle
9 aanbevelingen is dit dan ook het primaire uitgangspunt. Alleen op deze wijze kan de waarde van nieuwe
10 behandelingsmodaliteiten vastgesteld worden.

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

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

15
16 Deze richtlijn betreft tevens aanbevelingen voor patiënten die niet willen of kunnen participeren in studies.
17 Bij deze aanbevelingen is, waar mogelijk, uitgegaan van overlevingsvoordeel als parameter. In geval er
18 (nog) geen overlevingsvoordeel is aangetoond maar behandeling wel in een langere progressie-vrije
19 overleving resulteert en gepaard gaat met een verwachte verbetering van de kwaliteit van leven is de
20 werkgroep van deze parameter in haar aanbevelingen uitgegaan.

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

24
25 De richtlijn begint met een samenvatting van de aanbevelingen. Vervolgens vindt u de onderbouwing
26 alsmede de referenties (bijlage 1). Aan het eind van de richtlijn vindt u de verschillende behandelingschema's
27 (bijlage 2).

28
29 Deze richtlijn dient als basis voor het regionale multidisciplinaire overleg (MDO). Gedurende dit MDO
30 wordt een behandelplan vastgelegd en kan aangetoond worden dat er op goede indicatie, efficiënt
31 en verantwoord gebruik gemaakt wordt van dure- en weesgeneesmiddelen. Dit ondersteunt het
32 voorschrijven van deze middelen ook buiten het UMC. In deze richtlijn gaan we uit van de veiligheid
33 en de noodzaak tot het voorschrijven van dure geneesmiddelen in alle ziekenhuizen ongeacht hun
34 echelon status, dus in echelon A-D. Zijn er redenen om daarvan af te wijken, is dat specifiek
35 aangegeven. Voor autologe en allogene stamceltransplantaties geldt dat deze onder de Wet op
36 bijzondere medische verrichtingen valt en een JACIE accreditatie behoeft en derhalve alleen in
37 geaccrediteerde centra met een wettelijke vergunning uitgevoerd mogen worden.

38 1. Aanleiding

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

45 autologe stamceltransplantatie kunnen ondergaan (wordt overwogen tot 70 jaar) ongeveer
46 8-9 jaar, voor fitte oudere patiënten die opeenvolgende behandelingen kunnen ondergaan 5
47 jaar en voor de niet fitte oudere patiënten die in beperkte mate behandeld kunnen worden
48 2-3 jaar.
49 • Doel diagnostiek: Vaststellen van diagnose, behandelindicatie en respons. Zie hiervoor de
50 separate richtlijn diagnostiek
51

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

54 **2. Doel en doelgroep**

55 **Doel**

56
57 De richtlijn is bedoeld om aanbevelingen te geven, daar waar in de dagelijkse praktijk de
58 belangrijkste knelpunten bestaan en tracht daarmee een betere uniformiteit van behandeling en
59 daarmee een betere overleving van deze patiënten in Nederland te bewerkstelligen.
60

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

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

81
82 De richtlijn is om reden van leesbaarheid ingedeeld in een beknopte samenvatting met
83 aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op
84 wetenschappelijke onderzoek te weten gerandomiseerde of niet gerandomiseerde klinische studies
85 of consensus. Het niveau van bewijsvoering staat vermeld in de samenvatting. Daarna volgt een
86 overzicht van de literatuur die ten grondslag ligt aan de richtlijn. Deze is gezien vrij uitgebreid om het
87 niveau van de bewijsvoering te onderbouwen en de lezer achtergrond informatie te verstrekken.
88

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

91 richtlijn kan ook worden gebruikt voor het maken van patiënten informatiemateriaal. Op de website
92 www.hematologienederland wordt de patiëntinformatie aangepast aan de inhoud van deze richtlijn.

93

94 **Doelgroep**

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

97 **3. Kwaliteitsindicatoren**

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

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

106 Een kwaliteitsindicator is de *bespreking in MDO*.

107

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

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

112 **II. Diagnostiek MM**

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

117 **III. Behandeling MM**

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

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

124

125 **MULTIPEL MYELOOM¹**

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

127

128 $\geq 10\%$ clonale plasmacellen in het beenmerg of biopsie-bewezen bot- of extramedullair
129 plasmacytoom EN één of meer van de volgende myeloom definieerbare kenmerken*.

130

- 131 * Myeloom definieerbare kenmerken:
132 Orgaanschade die toegeschreven kan worden aan de onderliggende plasmacel proliferatie
133 a. serum calcium 0.25 mmol/l hoger dan bovenste limiet van normaal of hoger dan 2.75 mmol/l
134 b. kreatinineklaring <40 ml/minuut of kreatinine >177 mmol/l
135 c. hemoglobine meer dan 20 g/l onder de onderste limiet van normaal of lager dan 100 g/l
136 d. 1 of meer osteolytische lesies op rontgenfoto's van gehele skelet, CT of PET-CT
137
138 Biomarkers van maligniteit
139 e. percentage clonale plasmacellen in het beenmerg $\geq 60\%$
140 f. Aangedane/niet aangedane vrije licht keten ratio ≥ 100
141 g. Meer dan 1 focale lesies (dus 2 of meer, minimaal 5 mm) op MRI
142

143 SMOULDERING MULTIEPEL MYELOOM¹

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

146 a. serum M-protine IgG of IgA ≥ 30 g/l of urine M-proteïne ≥ 500 mg per 24 uur en/of 10-60% clonale
147 plasmacellen in het beenmerg

148 b. geen myeloom definieerbare kenmerken

149

150 Voor smouldering multipel myeloom is er geen directe behandelindicatie. Met de definitie zoals
151 boven beschreven door de IMWG in 2014 zijn die patiënten die voorheen als hebbende smouldering
152 MM met 80% kans op ontwikkeling van MM in de eerste twee jaar, nu geclassificeerd als MM. De
153 groep patiënten die nu als smouldering MM geclassificeerd wordt is niet homogeen, er zijn patiënten
154 die ongeveer 80% kans hebben om in 5 jaar MM te ontwikkelen met daarbij behorende
155 symptomatologie, maar er is ook een grote groep patiënten, minimaal 25% die nimmer MM
156 ontwikkeld. De MWG is van mening dat terughoudendheid aangaande behandeling op zijn plaats is,
157 omdat de groep patiënten met een hoge kans op ontwikkeling van MM niet duidelijk te identificeren
158 is en er een kans van ongeveer 25% is dat onterechte behandeling geïnitieerd wordt. De MWG
159 adviseert deze patiënten in klinische studies te includeren.

160 **1. Initiële behandeling bij patiënten die In aanmerking komen voor een** 161 **autologe stamceltransplantatie (overwegen bij alle patiënten ≤ 70 jaar)**

162

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

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

171

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

173 **1-I INDUCTIE THERAPIE**

174

175 **Aanbevelingen**

176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195

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 (SORT C).

1-II STAMCELMOBILISATIE

197
198
199

Aanbevelingen

1. De MWG adviseert cyclofosfamide te gebruiken als mobilisatieschema. Indien cyclofosfamide in een dosering van 2 g/m² 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/m² 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

208
209

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).

216
217
218
219

2. De toediening van 200 mg/m² melfalan is de standaard conditioneringstherapie (SORT A). Bij een GFR < 40 ml/min is de aanbevolen dosering melfalan 140 mg/m² (SORT B).

220
221

3. Er is geen standaardindicatie voor een dubbeltransplantatie. Een dubbeltransplantatie dient overwogen te worden bij patiënten die bij diagnose een hoog-risico classificatie hebben,

222 gedefinieerd als de aanwezigheid van del(17p), en/of t(4;14), en/of t(14;16) bij FISH analyse van
223 gezuiverde plasmacellen, gezien het feit dat een eerste analyse van de gerandomiseerde HOVON 95
224 studie verbetering toont in progressie-vrije overleving met een dubbeltransplantatie versus een
225 enkele transplantatie. De tweede transplantatie dient 2-3 maanden na de eerste transplantatie te
226 worden verricht en alleen mits na de eerste stamceltransplantatie minimaal een partiele respons is
227 bereikt (SORT B).

228 **1-IV CONSOLIDATIETHERAPIE NA AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE**

229

230 **Advies**

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

234

235 **Nadere overwegingen**

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

244

245 **1-V ONDERHOUDSTHERAPIE NA AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE**

246

247 **Aanbevelingen**

248

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

255

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

259

260 **Nadere overwegingen**

261 Bij patiënten die bij diagnose een hoog-risico classificatie hebben, gedefinieerd als de aanwezigheid
262 van del(17p), en/of t(4;14), en/of t(14;16) bij FISH analyse van gezuiverde plasmacellen, adviseert de
263 MWG, daar waar mogelijk, behandeling binnen studieverband waar de standaardtherapie met
264 lenalidomide onderhoud wordt vergeleken met lenalidomide plus een experimenteel middel. Dit
265 gezien het feit dat lenalidomide onderhoudstherapie weliswaar de progressie-vrije overleving
266 verbeterde, maar de negatieve invloed van hoog risico op de progressie-vrije overleving niet geheel

267 teniet deed in de genoemde gerandomiseerde studies. Tevens toonde de meta-analyse geen
268 overlevingsvoordeel in deze groep (SORT A).

269 **1-VI ALLOGENE STAMCELTRANSPLANTATIE**

270

271 **Aanbevelingen**

272

273 1. De MWG is van mening dat er, behoudens voor patiënten met een primaire plasmacelleukemie, in
274 eerste lijn geen standaard indicatie is voor een allogene stamceltransplantatie.

275

276 2. Patiënten met een primaire plasmacelleukemie dienen bij voorkeur te worden behandeld in de
277 HOVON 129 studie, waarin bij een beschikbare donor een allogene stamceltransplantatie in eerste
278 lijn wordt verricht na inductie met carfilzomib en lenalidomide en een autologe
279 stamceltransplantatie. Na de allogene stamceltransplantatie volgt consolidatie en
280 onderhoudstherapie. Indien geen donor beschikbaar is wordt de allogene stamceltransplantatie
281 vervangen door een tweede autologe stamceltransplantatie.

282 **2. Initiële behandeling bij patiënten die niet in aanmerking komen voor** 283 **een autologe stamceltransplantatie (patiënten ≥66 jaar niet in aanmerking** 284 **komend voor een autologe transplantatie en patiënten ≥70 jaar)**

285

286 **2-I INDUCTIETHERAPIE**

287

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

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

295

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

297

298 **Aanbevelingen**

299 1. De MWG is van mening dat voor aanvang van de therapie de IMWG frailty score of een andere
300 geriatrische assessment van de patiënt vastgesteld moet worden bij patiënten van 70 jaar of ouder,
301 gezien de prognostische waarde met betrekking tot therapie-gerelateerde toxiciteit en algehele
302 overleving (SORT B).

303

304 2. De MWG is van mening dat voor patiënten, gedefinieerd als fit volgens de IMWG frailty score (zie
305 tabel 1 in de onderbouwing van deze richtlijn), buiten studieverband, de onderstaande
306 behandelingen de voorkeur verdienen als eerstelijnstherapie (SORT A):

307 a. Melfalan-prednison-bortezomib (MPV – 9 cycli à 6 weken, gedurende 12 maanden)
308 of

309 b. Lenalidomide-dexamethason (Rd – 18 cycli à 4 weken, gedurende 18 maanden).

310
311 3. Behandeling met lenalidomide-dexamethason (Rd) tot aan progressie in plaats van 18 maanden
312 kan overwogen worden bij het minimaal bereiken van een very good partial respons (VGPR) en het
313 ontbreken van klinisch significante bijwerkingen, gezien het feit dat, hoewel er vooralsnog geen
314 overlevingsvoordeel werd aangetoond, deze relatief milde continue behandeling bij patiënten met
315 minimaal een VGPR de tijd tot de volgende behandeling met 30 maanden verlengde, hetgeen bij
316 patiënten met een partiele respons 18 maanden was (SORT B).

317
318 4. De MWG adviseert subcutane toediening van bortezomib gezien gelijke effectiviteit en minder
319 bijwerkingen aangetoond in een gerandomiseerde studie (SORT A).

320
321 5. Voor patiënten, die niet-fit of frail zijn volgens de IMWG frailty score, is het advies de dosering of
322 het interval van de therapie met MPV of Rd aan te passen zoals beschreven in tabel 1 in de paragraaf
323 met therapieschema's in bijlage 2 (SORT C).

324 325 **Nadere overwegingen**

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

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

338

339 **2-II ONDERHOUDSTHERAPIE NA INDUCTIETHERAPIE**

340

341 **Aanbevelingen**

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

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

352 2. Lenalidomide, omdat er geen gerandomiseerde studies zijn gepubliceerd waarin lenalidomide
353 onderhoudstherapie (met een lagere dosering dan therapeutisch) wordt vergeleken met een
354 placebo/geen onderhoudstherapie na conventionele inductietherapie met Rd. In plaats van
355 onderhoudstherapie kan behandeling met Rd tot aan progressie in plaats van 18 maanden

356 overwogen worden bij het minimaal bereiken van een VGPR en het ontbreken van klinisch
357 significante bijwerkingen (SORT B).

358

359 **3. BEHANDELING VAN RECIDIEF MM**

360

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

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

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

367

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

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

375 **3-I PATIËNTEN DIE IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN ALLOGENE** 376 **STAMCELTRANSPLANTATIE**

377

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

379 **Advies**

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

384

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

388

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

392

393 **Nadere overwegingen**

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

397

398 In het algemeen betreft het patiënten die reeds inductietherapie met een proteasoomremmer en/of IMiDs
399 gevolgd door een autologe stamceltransplantatie hebben ondergaan en die na een aanvankelijke respons

400 na 6 tot 18 maanden reeds een recidief hebben. Zie voor uitgebreide overwegingen de tekst, de HOVON
401 website voor het vigerende protocol en neem bij een snel recidief na autologe stamceltransplantatie altijd
402 contact op met het consult-verlenend centrum.
403

404 **3-II PATIËNTEN DIE IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN (TWEEDE) AUTOLOGE** 405 **STAMCELTRANSPLANTATIE**

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

407
408 Indien patiënten die *binnen* het HOVON 95 protocol zijn behandeld, en een recidief hebben of refractair
409 zijn tijdens of na de laatste behandeling, adviseert de MWG inclusie in de HOVON 114 studie, waarin een
410 combinatie van carfilzomib, pomalidomide en dexamethason wordt toegepast. *Patiënten die nog geen*
411 *autologe stamceltransplantatie hebben ondergaan, mogen deze als deel van het protocol alsnog*
412 *ondergaan.*

413

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

415

416 **Aanbevelingen**

- 417 1. De MWG is van mening dat bij patiënten die nog geen autologe stamceltransplantatie hebben
418 ondergaan een eerste autologe stamceltransplantatie overwogen moet worden, gezien drie
419 internationale gerandomiseerde studies, waaronder de HOVON 95 studie, een substantieel
420 langere progressie-vrije overleving aantonen met hoge dosis chemotherapie gevolgd door een
421 autologe stamceltransplantatie versus voortzetting van inductietherapie met
422 proteasoomremmers en/of IMiDs zonder hoge dosis therapie en een autologe
423 stamceltransplantatie. De waarde van een uitgestelde autologe stamceltransplantatie is derhalve
424 minder dan een autologe stamceltransplantatie direct bij aanvang, echter verwacht hoger dan in
425 het geheel geen autologe stamceltransplantatie, mede gezien het feit dat het merendeel van de
426 patiënten in deze studies alsnog een stamceltransplantatie kregen en de OS gelijk was (SORT C).
427 2. Bij patiënten die minimaal 24-36 maanden in remissie zijn geweest na een autologe
428 stamceltransplantatie kan een tweede autologe stamceltransplantatie overwogen worden. De waarde
429 van hoge dosis therapie en een tweede autologe stamceltransplantatie versus lagere dosis
430 chemotherapie bij een recidief is maar in één gerandomiseerde studie aangetoond, waarbij niet
431 werd vergeleken met de huidige standaardtherapie met proteasoomremmers, IMiDs en/of
432 monoclonale antistoffen (SORT C).
433 3. Zie voor de keuze van re-inductietherapie voor deze autologe stamceltransplantatie hieronder.
434

435 **3-III PATIËNTEN DIE NIET IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN ALLOGENE EN/OF** 436 **(TWEEDE) AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE**

437

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

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

442

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

444

445 3-III-A Patiënten met een recidief tijdens (onderhouds)behandeling met lenalidomide

446 **Aanbevelingen**

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

451
452
453 a) Het twee-drug regime carfilzomib-dexamethason resulteert, vergeleken met bortezomib-
454 dexamethason, in een langere progressie-vrije overleving en een langere algehele overleving.
455 Behandeling met carfilzomib-dexamethason verdient derhalve de voorkeur boven bortezomib-
456 dexamethason (SORT A).

457 b) Een drie-drug regime bestaande uit bortezomib-dexamethason en een derde drug resulteert,
458 vergeleken met bortezomib-dexamethason in een langere progressie-vrije overleving, maar, met
459 overigens een korte follow up duur, niet in een langere algehele overleving. Een combinatie met
460 drie middelen verdient derhalve de voorkeur boven bortezomib-dexamethason bij klinisch van
461 belang-zijnde ziekteverschijnselen (SORT A).

462 c) Tevens kan bij een niet-agressief recidief overwogen worden de dosering lenalidomide te
463 verhogen tot de therapeutische dosering indien het recidief tijdens onderhoudsdosering met
464 lenalidomide optreedt (SORT C).

465

466 **Nadere overwegingen**

467 De drie verschillende drie-drug regimes met een bortezomib backbone zijn allen in patiënten met een
468 terugkeer van de ziekte na 1 tot 3 lijnen voorgaande therapie getest (met uitzondering van de Castor trial
469 met daratumumab; na 1 lijn voorgaande therapie), echter niet head-to-head vergeleken. Een niet head-to-
470 head vergelijking van de resultaten verkregen met panobinostat (geregistreerd en vergoed), elotuzumab
471 (niet geregistreerd en niet vergoed) en daratumumab (wel geregistreerd, niet vergoed) toont een risico
472 reductie in progressie van de ziekte ten opzichte van bortezomib-dexamethason met respectievelijk 37%,
473 28% en 61% (HR 0.63, 0.72 en 0.39). De risicoreductie in progressie van de ziekte met carfilzomib-
474 dexamethason ten opzichte van bortezomib-dexamethason is 47% (HR 0.53). Daarnaast toonde een
475 recente geplande analyse een overlevingsvoordeel van 7.6 maanden aan; 47.6 maanden voor
476 carfilzomib-dexamethason versus 40.0 maanden voor bortezomib-dexamethason, HR=0.79; 95% CI:
477 0.65-0.96; p=0.01. De MWG heeft een lichte voorkeur voor combinatie van bortezomib-dexamethason
478 met daratumumab, mede in het licht van de minimale bijwerkingen en het feit dat bij langere follow up
479 een eerste preliminaire analyse, net zoals carfilzomib-dexamethason, een langere algehele overleving
480 toont ten opzichte van bortezomib-dexamethason. Vergoeding is een vereiste voordat dit advies
481 geïmplementeerd kan worden. Tot die tijd heeft carfilzomib-dexamethason de voorkeur.

482

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

484 a. risico-classificatie (bij hoog risico, gedefinieerd als del17p, t(4;14) en t(14;16), heeft een combinatie van
485 drie middelen de voorkeur, gezien het ten dele teniet doen van de negatieve invloed van het hoge risico)

486 b. kinetiek van het recidief (bij een indolent biochemisch recidief kan een combinatie van twee middelen
487 overwogen worden)

488 c. te verwachten toxiciteit in relatie tot patiëntkarakteristieken zoals leeftijd, co-morbiditeit (cave bij
489 hartfalen toxiciteit van carfilzomib en streef naar normale bloeddruk teneinde toxiciteit te limiteren, cave

490 relatieve contra-indicatie voor daratumumab bij obstructief longlijden), performance status en frailty
491 index.

492 d. de noodzaak tot het bereiken van een zo'n diep mogelijke respons, zoals bijvoorbeeld als re-
493 inductietherapie voor een allogene stamceltransplantatie

494

495 **3-III-B Patiënten met een recidief tijdens of na een direct aan het recidief voorafgaande behandeling met**
496 **bortezomib**

497

498 **Aanbevelingen**

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

501

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

506

507 a) Een drie-drug regime bestaande uit lenalidomide-dexamethason en een derde drug resulteert,
508 vergeleken met lenalidomide-dexamethason, in een langere progressie-vrije overleving, maar niet
509 in een significant langere algehele overleving (er is wel een trend met de combinatie met
510 carfilzomib en elotuzumab, voor daratumumab is de follow up duur nog te kort). Een combinatie
511 met drie middelen verdient derhalve de voorkeur boven lenalidomide-dexamethason bij klinisch
512 van belang zijnde ziekteverschijnselen (SORT A).

513 b) Indien er tussen de voorgaande behandeling met bortezomib en het recidief meer dan 6 maanden
514 zit, kan tevens een behandeling met carfilzomib-dexamethason of een bortezomib-bevattende
515 combinatie met drie middelen overwogen worden (SORT B).

516

517 **Nadere overwegingen**

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

527

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

529 a. risico-classificatie (bij hoog risico, gedefinieerd als del17p, t(4;14) en t(14;16), heeft een combinatie van
530 drie middelen de voorkeur, gezien het ten dele teniet doen van de negatieve invloed van het hoge risico
531 met daratumumab, carfilzomib en elotuzumab en het geheel teniet doen met ixazomib)

532 b. kinetiek van het recidief (bij een indolent biochemisch recidief kan een combinatie van twee middelen
533 overwogen worden)

534 c. te verwachten toxiciteit in relatie tot patiëntkarakteristieken zoals leeftijd, co-morbiditeit (cave bij
535 hartfalen toxiciteit van carfilzomib en streef naar normale bloeddruk teneinde toxiciteit te limitieren, cave

536 relatieve contra-indicatie voor daratumumab bij obstructief longlijden), performance status en frailty
537 index.

538 d. de noodzaak tot het bereiken van een zo'n diep mogelijke respons, zoals bijvoorbeeld als re-
539 inductietherapie voor een allogene stamceltransplantatie

540

541 **3-III-C Patiënten met een recidief na behandelingen met een proteasoominhibitor en IMiDs met**
542 **aangetoonde respons op deze middelen**

543 **Advies**

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

547

548 **3-III-D Patiënten met een bortezomib- OF lenalidomide refractaire recidief**

549 **Aanbevelingen**

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

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

554

555 **Overweging**

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

559

560 **3-III-D Patiënten met een bortezomib- EN lenalidomide refractaire recidief**

561 **Aanbevelingen**

562 1. De MWG adviseert contact op te nemen met het consult-verlenend ziekenhuis om voor patiënten die
563 zowel lenalidomide- als bortezomib-refractair zijn de meest optimale therapie vast te stellen en met
564 name te beoordelen of participatie in klinische studies mogelijk is, gezien de slechte prognose. Voor
565 een actueel overzicht van deze studies kunt u terecht op de HOVON website
566 (<http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html>).

567 2. Buiten deze studies kan monotherapie met alkylerende middelen, alkylerende middelen in combinatie
568 met prednison of de additie van alkylerende therapie aan lenalidomide (REP) overwogen worden (SORT
569 B).

570 3. Buiten deze studies en na (toevoegen van) alkylerende therapie (aan reeds voorgeschreven therapie),
571 kan behandeling met pomalidomide (SORT A) of daratumumab (SORT B) overwogen worden. De
572 indicatie hiertoe moet in het multidisciplinair overleg met het HOVON consult-verlenend ziekenhuis
573 worden vastgesteld en vastgelegd.

574

575 **Nadere overwegingen**

576 Pomalidomide en daratumumab zijn beide bij uitgebreid voorbehandelde patiënten onderzocht en niet
577 head-to-head vergeleken. Beide resulteren in een respons in ongeveer 30-35% van de patiënten. Bij die
578 patiënten die een respons verkregen was de mediane duur van de respons 8 maanden bij gebruik van
579 pomalidomide en 65% van de patiënten met een respons op daratumumab was na 12 maanden nog vrij
580 van progressie. Bij beide middelen is de respons op korte termijn vast te stellen. Vandaar dat de MWG

581 adviseert pomalidomide en daratumumab te staken indien er a. na 2, 3 of 4 kuren sprake is van
582 progressieve ziekte, b. na 4 kuren stabiele ziekte is zonder klinische verbetering, en c. indien er na 6 kuren
583 minder dan partiele respons is zonder klinische verbetering (SORT C). Voor pomalidomide is op basis
584 hiervan een pay for performance model ontwikkeld, hetgeen de reden is dat de behandeling met
585 pomalidomide vooralsnog alleen mogelijk is in HOVON echelon A, B en C ziekenhuizen..

586

587 **3-III-E Patiënten die in de loop van de behandeling agressieve/extramedullaire ziekte ontwikkelen**

588

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

593

594

595 **4. SUPPORTIVE CARE**

596

597 **1 - Botziekte**

598

599 a. bisfosfonaten

- 600 1. De MWG is van mening dat iedere patiënt met MM behandeld moet worden met een bisfosfonaat
601 ofwel pamidronaat 30 mg ofwel zoledronaat 4 mg in een frequentie van eenmaal per maand (SORT A).
602 2. Bij patiënten met botziekte bij aanvang kan overwogen worden zoledronaat i.p.v. pamidronaat toe te
603 dienen, gezien het gerapporteerde overlevingsvoordeel, overigens zonder verlenging van de progressie
604 vrije overleving (SORT B).
605 3. De behandeling met bisfosfonaten dient gedurende 2 jaar gegeven te worden. Voor het beleid nadien is
606 er geen data bij MM beschikbaar. Er zijn twee overwegingen. Ten eerste kan bij nog actieve ziekte
607 overwogen worden na twee jaar de therapie met bisfosfonaten met een frequentie van 1 maal per drie
608 maanden voort te zetten tot aan complete remissie. Indien complete remissie is bereikt en minder dan
609 5 jaar therapie werd gegeven, kan overwogen worden, conform de CBO consensus osteoporose het
610 fractuurrisico te berekenen. Is het risico ≥ 4 kan overwogen vervolgens een botdichtheidsmeting te
611 verrichten middels een DEXA scan plus een wervelhoogtemeting en afhankelijk van de uitslagen
612 (osteoporose of osteopenie met een hoge FRAX score) nog tot 5 jaar te behandelen met bisfosfonaten.
613 Hiervoor wordt verwezen naar de CBO richtlijn osteoporose en de endocrinoloog (SORT C).
614 Bij progressie of recidief van de ziekte wordt aanbevolen deze behandeling te hervatten in een
615 frequentie van eenmaal per 3 maanden (SORT C).
616 Patiënten dienen voor start van de behandeling met bisfosfonaten tandheelkundige sanering te
617 ondergaan. Indien tijdens behandeling met bisfosfonaten een tandheelkundige ingreep moet
618 plaatsvinden, dient er antibiotische profylaxe (gericht op o.a. actinomyces, bv clindamycine of
619 amoxicilline/clavulaanzuur) gegeven te worden. Bij extractie van elementen dienen de bisfosfonaten bij
620 voorkeur 3 maanden voor tot 3 maanden na de extractie gestaakt te worden (SORT C).

621

622 b. Radiotherapie

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

626 c. Kyfoplastiek

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

631

632 d. Orthopedische chirurgie

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

636

637

638

639

640 2 - Tromboseprohylaxe

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

646

647 3 - Infecties

648

649 a. profylaxe

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

658

659 b. vaccinaties

660

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

674

675 c. IntraVeneuze ImmunoGlobulinen (IVIg) bij recidiverende infecties

676

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

682

683

684 4 – Erythropoetine

- 685
686 1. Behandeling met erythropoëtine-stimulerende agentia kunnen worden overwogen indien anemie
687 persisteert ondanks respons op antimyeloomtherapie mits het Hb-gehalte bij herhaling <6.2 mmol/L
688 is en andere oorzaken van anemie zijn uitgesloten (SORT C).
689
690 2. De adviesdosis/standaarddosis erythropoëtine (SORT C):
691 - epoëtine-alfa (eprex) 40.000U/week,
692 - epoëtine-beta (neorecormon) 30.000U/week
693 - darbepoëtine (aranesp) 150µg/week of 500 µg elke 3 weken
694
695 3. Erythropoëtine suppletie dient gestaakt te worden indien er na 4 weken geen adequate Hb-
696 respons wordt bereikt (gedefinieerd als een minimale stijging van 0.6 mmol/L) (SORT A).
697
698 4. IJzersuppletie wordt aanbevolen indien de transferrine saturatie verlaagd is.
699
700 5. Het advies is het hemoglobinegehalte mbv erythropoëtine niet hoger te laten stijgen dan 7.4
701 mmol/L.
702

703 5 - G-CSF

704

- 705 1. G-CSF kan ter ondersteuning worden gestart bij patiënten met lenalidomide-geïnduceerde
706 neutropenie CTC graad 4 (ANC<0.5 x10e9/L) of indien CTC graad 2-3 (neutrofielen 0.5-1.0 x10e9/L),
707 gecompliceerd door koorts en/of infectie (SORT C).
708

709 6 - Colestyramine of colesevelam bij lenalidomide-geïnduceerde diarree

- 710 1. Bij lenalidomide-geïnduceerde diarree, die veroorzaakt kan zijn door galzuormalabsorptie,
711 adviseert de MWG vermindering van de intake van vet (tot 20% van de totale calorie-intake) en het
712 starten van een galzuurbindend hars, zoals colestyramine (Questran[®]) 4 maal daags 4 g (= 1 sachet)
713 >4 uur voor en na lenalidomide-inname.
714 2. de dosering individualiseren op geleide van het effect; verlagen bij obstipatie en bij persisterende
715 diarrhee, de dosering eventueel ophogen naar maximaal 24 g (= 6 sachets) per dag
716 3. een alternatief voor colestyramine is colesevelam (Cholestagel[®]) tot maximaal 6 maal daags 625
717 mg >4 uur voor en na lenalidomide-inname, ingenomen samen met voeding.
718
719

720

721 IV. Verantwoording

722 1. Initiatief en autorisatie:

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

725 2. Autorisatiedatum en geldigheid:

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

733 3. Algemene gegevens:

734 3-1 Samenstelling en werkwijze richtlijnwerkgroep

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

740
741 In deze richtlijn worden de patiënten vertegenwoordigd door een afgevaardigde van Hematon.

742 a) Belangenverklaringen

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

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

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

751 In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven met de belangen van bij de ontwikkeling van
752 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). Kennisvalorisatie: 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

753

754 **3-II Ontwikkelfase:**

755 **a) Methode ontwikkeling:**

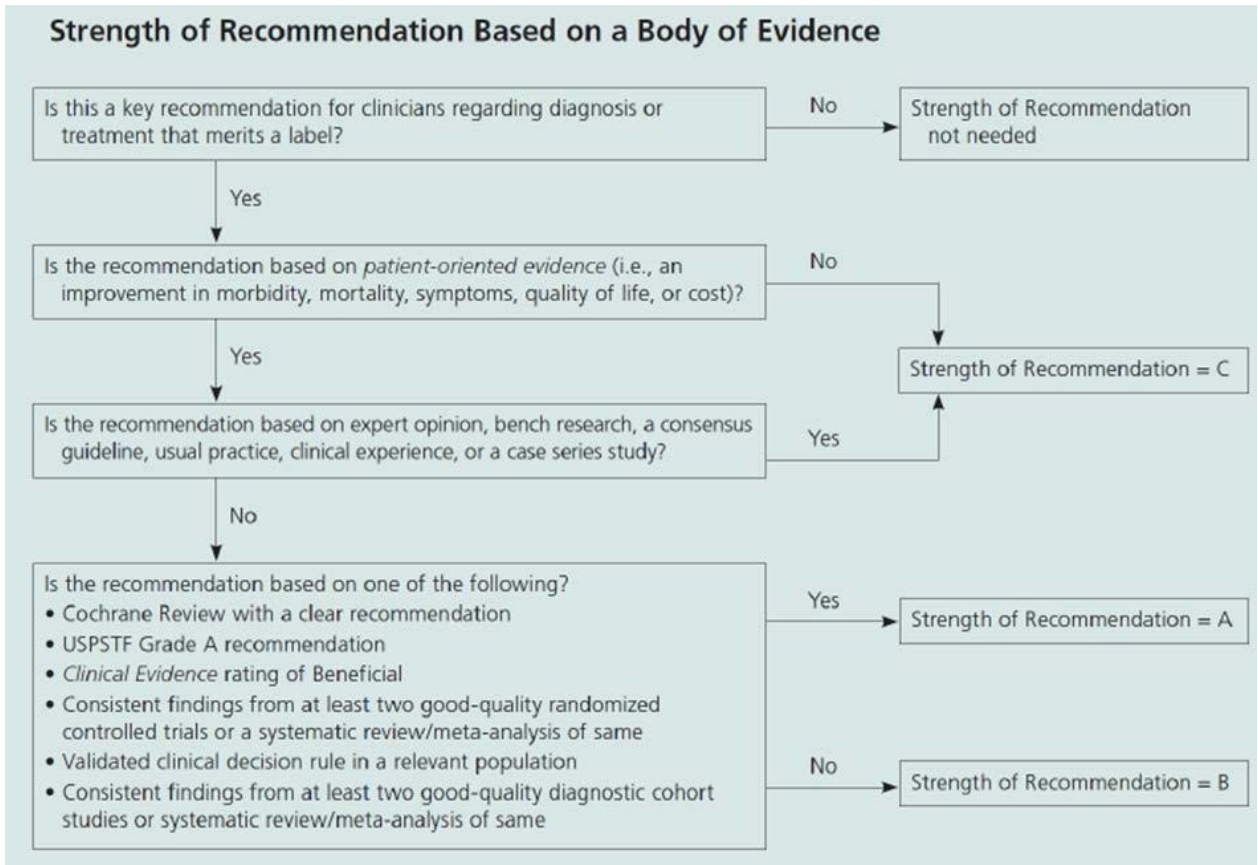
756 [Volgt]

757 **b) Werkwijze richtlijnwerkgroep:**

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

762

c) SORT grading:



763

764

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 [en 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.

783

- 785 1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group
786 updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-e548.
- 787 2. Gay F, Magarotto V, Crippa C, et al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation,
788 and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. *Blood.*
789 2013;122(8):1376-1383.
- 790 3. van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response
791 correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple
792 myeloma. *Haematologica.* 2007;92(10):1399-1406.
- 793 4. Mai EK, Bertsch U, Durig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide,
794 dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (PAd) in newly-diagnosed
795 myeloma. *Leukemia.* 2015.
- 796 5. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone
797 compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation
798 therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a
799 randomised phase 3 study. *Lancet.* 2010;376(9758):2075-2085.
- 800 6. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to
801 thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell
802 transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2012;120(1):9-19.
- 803 7. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-
804 dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem
805 cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2011;118(22):5752-5758.
- 806 8. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in
807 multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood.* 2016;127(21):2569-2574.
- 808 9. Cavo M. Superior Efficacy of VTD over VCD As Induction Therapy for Autotransplantation-
809 Eligible, Newly Diagnosed, Myeloma Patients. *Blood.* Vol. 124; 2015.
- 810 10. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, et al. Phase 2 study of carfilzomib, thalidomide, and
811 dexamethasone as induction/consolidation therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.*
812 2015;125(3):449-456.
- 813 11. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase 3 study on the effect of
814 thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by
815 thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2010;115(6):1113-1120.
- 816 12. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib Induction and Maintenance
817 Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III
818 HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial. *J Clin Oncol.* 2012.
- 819 13. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to
820 vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-
821 cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J*
822 *Clin Oncol.* 2010;28(30):4621-4629.
- 823 14. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based
824 induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously
825 untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol.*
826 2013;31(26):3279-3287.
- 827 15. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of
828 bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority
829 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):431-440.
- 830 16. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in
831 multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371(10):895-905.
- 832 17. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone
833 with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1311-1320.

- 834 18. Cavo M. Intensification Therapy with Bortezomib-Melphalan-Prednisone Versus Autologous
835 Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase
836 III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood*. 2016;128:673.
- 837 19. Attal M, Harousseau JL, Facon T. Single versus double transplant in myeloma: a randomized
838 trial of the IMF. *VIIIth International Myeloma Workshop*. 2001:28.
- 839 20. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell
840 transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2495-2502.
- 841 21. Barlogie B, Attal M, Crowley J, et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for
842 multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome,
843 southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. *J Clin Oncol*.
844 2010;28(7):1209-1214.
- 845 22. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with
846 double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin*
847 *Oncol*. 2007;25(17):2434-2441.
- 848 23. Cavo M. Upfront Single Versus Double Autologous Stem Cell Transplantation for Newly
849 Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma
850 Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood*. 2016;128:991.
- 851 24. Palumbo A, Bringhen S, Bruno B, et al. Melphalan 200 mg/m² versus melphalan 100
852 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. *Blood*.
853 2010;115(10):1873-1879.
- 854 25. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body
855 irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell
856 transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe
857 Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood*. 2002;99(3):731-735.
- 858 26. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple
859 myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol*. 2001;114(4):822-829.
- 860 27. Rabin N, Percy L, Khan I, Quinn J, D'Sa S, Yong KL. Improved response with post-ASCT
861 consolidation by low dose thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone as first line
862 treatment for multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2012;158(4):499-505.
- 863 28. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Front-line transplantation program with
864 lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed
865 by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe
866 Francophone du Myelome. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2712-2717.
- 867 29. Ferrero S, Ladetto M, Drandi D, et al. Long-term results of the GIMEMA VEL-03-096 trial in
868 MM patients receiving VTD consolidation after ASCT: MRD kinetics' impact on survival. *Leukemia*.
869 2015;29(3):689-695.
- 870 30. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell
871 transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1782-1791.
- 872 31. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for
873 multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1770-1781.
- 874 32. Jackson GH. Lenalidomide Is a Highly Effective Maintenance Therapy in Myeloma Patients of
875 All Ages; Results of the Phase III Myeloma XI Study. *Blood*. 2016;128:1143.
- 876 33. Attal M. Lenalidomide maintenance after high-dose melphalan and autologous stem cell
877 transplant in multiple myeloma: A meta-analysis of overall survival. *J Clin Oncol*.
878 2016;23(suppl):abstract 8001.
- 879 34. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in
880 multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(1):7-15.
- 881 35. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, et al. Administration of bortezomib before and after
882 autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion
883 17p. *Blood*. 2012;119(4):940-948.
- 884 36. Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, et al. Combination of international scoring system 3, high
885 lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM)
886 treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-
887 related death. *J Clin Oncol*. 2014;32(20):2173-2180.

- 888 37. van de Donk NW, Kamps S, Mutis T, Lokhorst HM. Monoclonal antibody-based therapy as a
889 new treatment strategy in multiple myeloma. *Leukemia*. 2012;26(2):199-213.
- 890 38. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for
891 initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906-917.
- 892 39. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no
893 increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-
894 prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):448-
895 455.
- 896 40. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone
897 compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated
898 follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*.
899 2010;28(13):2259-2266.
- 900 41. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in
901 transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):906-917.
- 902 42. Bahlis NJ, Corso A, Mugge LO, et al. Benefit of continuous treatment for responders with
903 newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial. *Leukemia*. 2017.
- 904 43. Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide
905 versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood*.
906 2016;127(9):1109-1116.
- 907 44. Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, et al. Melphalan, prednisone and thalidomide versus
908 melphalan, prednisone and lenalidomide (ECOG: E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood*.
909 2015.
- 910 45. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients
911 with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119(4):933-939.
- 912 46. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in
913 patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J*
914 *Clin Oncol*. 2011;29(8):986-993.
- 915 47. Thomas A, Mailankody S, Korde N, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Second
916 malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s. *Blood*. 2012;119(12):2731-2737.
- 917 48. Landgren O, Thomas A, Mailankody S. Myeloma and second primary cancers. *N Engl J Med*.
918 2011;365(23):2241-2242.
- 919 49. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk
920 cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955-
921 2962.
- 922 50. Brioli A, Kaiser MF, Pawlyn C, et al. Biologically defined risk groups can be used to define the
923 impact of thalidomide maintenance therapy in newly diagnosed multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*.
924 2013.
- 925 51. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-1060.
- 926 52. Zweegman S, Palumbo A, Bringhen S, Sonneveld P. Age and aging in blood disorders: multiple
927 myeloma. *Haematologica*. 2014;99(7):1133-1137.
- 928 53. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus
929 bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment
930 with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with
931 untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):934-941.
- 932 54. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in
933 multiple myeloma patients. *Blood*. 2010;116(23):4745-4753.
- 934 55. Zweegman S. Feasibility and Efficacy of Dose Adjusted Melphalan - Prednisone - Bortezomib
935 (MPV) in Elderly Patients \geq 75 Years of Age with Newly Diagnosed Multiple Myeloma; the Non-
936 Randomised Phase II HOVON 123 Study. *Blood* 2016. 2016;128(22):3305.
- 937 56. Zweegman S. Feasibility and Efficacy of Dose Adjusted Melphalan - Prednisone - Bortezomib
938 (MPV) in Elderly Patients \geq 75 Years of Age with Newly Diagnosed Multiple Myeloma; the Non-
939 Randomised Phase II HOVON 123 Study. *EHA*. 2017:P340.

- 940 57. Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment
941 for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA--Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin*
942 *Oncol.* 2007;25(28):4459-4465.
- 943 58. Majolino I, Davoli M, Carnevalli E, et al. Reduced intensity conditioning with thiotepa,
944 fludarabine, and melphalan is effective in advanced multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.*
945 2007;48(4):759-766.
- 946 59. Kroger N, Perez-Simon JA, Myint H, et al. Relapse to prior autograft and chronic graft-versus-
947 host disease are the strongest prognostic factors for outcome of melphalan/fludarabine-based dose-
948 reduced allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow*
949 *Transplant.* 2004;10(10):698-708.
- 950 60. Shimoni A, Hardan I, Ayuk F, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with
951 reduced-intensity conditioning in patients with refractory and recurrent multiple myeloma: long-
952 term follow-up. *Cancer.* 2010;116(15):3621-3630.
- 953 61. Kneppers E, van der Holt B, Kersten MJ, et al. Lenalidomide maintenance after
954 nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of
955 the HOVON 76 Trial. *Blood.* 2011;118(9):2413-2419.
- 956 62. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, et al. The effect of salvage autologous stem-cell
957 transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from
958 BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*
959 *Haematol.* 2016;3(7):e340-351.
- 960 63. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for
961 Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1621-1634.
- 962 64. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and
963 dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372(2):142-152.
- 964 65. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for
965 Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1319-1331.
- 966 66. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Overall survival of patients with relapsed multiple
967 myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the
968 PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.*
969 2016;3(11):e506-e515.
- 970 67. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone
971 for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(8):754-766.
- 972 68. Mansi JL, Cunningham D, Viner C, et al. Repeat administration of high dose melphalan in
973 relapsed myeloma. *Br J Cancer.* 1993;68(5):983-987.
- 974 69. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone
975 for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2487-2498.
- 976 70. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or
977 refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2123-2132.
- 978 71. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed
979 multiple myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2133-2142.
- 980 72. van de Donk NW, Lokhorst HM, Dimopoulos M, et al. Treatment of relapsed and refractory
981 multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(4):266-283.
- 982 73. Jakubowiak A, Offidani M, Pegourie B, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus
983 bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood.*
984 2016;127(23):2833-2840.
- 985 74. Lonial S, Vij R, Harousseau JL, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-
986 dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1953-
987 1959.
- 988 75. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus
989 bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma
990 (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27-38.
- 991 76. Knopf KB, Duh MS, Lafeuille MH, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of bortezomib
992 re-treatment in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(5):380-388.

- 993 77. Petrucci MT, Giraldo P, Corradini P, et al. A prospective, international phase 2 study of
994 bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol.*
995 2013;160(5):649-659.
- 996 78. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Avet-Loiseau H, Moreau P, Mohty M. Treatment
997 strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and
998 'retreatment' approaches in the era of novel agents. *Leukemia.* 2012;26(1):73-85.
- 999 79. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma
1000 relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working
1001 group study. *Leukemia.* 2012;26(5):1153.
- 1002 80. Nijhof IS, Franssen LE, Levin MD, et al. Phase 1/2 study of lenalidomide combined with low-
1003 dose cyclophosphamide and prednisone in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016.
- 1004 81. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus
1005 high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-
1006 003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1055-1066.
- 1007 82. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy
1008 in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1207-1219.
- 1009 83. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-
1010 refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2016.
- 1011 84. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network guidelines for the
1012 management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015;100(10):1254-1266.
- 1013 85. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group
1014 consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma
1015 not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2014;32(6):587-600.
- 1016 86. Delforge M, Ludwig H. How I manage the toxicities of myeloma drugs. *Blood.*
1017 2017;129(17):2359-2367.
- 1018 87. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Effects of induction and maintenance plus long-
1019 term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: MRC Myeloma IX trial.
1020 *Blood.* 2012.
- 1021 88. Gimsing P, Carlson K, Turesson I, et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical
1022 function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a
1023 double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):973-982.
- 1024 89. Dimopoulos MA, Terpos E. Renal insufficiency and failure. *Hematology Am Soc Hematol Educ*
1025 *Program.* 2010;2010:431-436.
- 1026 90. Bech A, de BH. Denosumab for tumor-induced hypercalcemia complicated by renal failure.
1027 *Ann Intern Med.* 2012;156(12):906-907.
- 1028 91. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture
1029 management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer:
1030 a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):225-235.
- 1031 92. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10
1032 years later. *Blood.* 2008;111(8):3968-3977.
- 1033 93. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-
1034 based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2015;100(1):107-113.
- 1035 94. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza,
1036 *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br*
1037 *J Cancer.* 2000;82(7):1261-1265.
- 1038 95. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes zoster events among
1039 bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4784-4790.
- 1040 96. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of
1041 intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma.
1042 The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet.*
1043 1994;343(8905):1059-1063.
- 1044 97. Pawlyn C, Khan MS, Muls A, et al. Lenalidomide-induced diarrhea in patients with myeloma is
1045 caused by bile acid malabsorption that responds to treatment. *Blood.* 2014;124(15):2467-2468.

1046

1047

1048 BIJLAGE 1 - ONDERBOUWING VAN DE RICHTLIJN EN 1049 DE AANBEVELINGEN

1050 1. Initiële behandeling van patiënten die in aanmerking komen voor een 1051 autologe stamceltransplantatie – behorende bij III-1-I tm III-1-VI

1052 In het algemeen wordt een autologe stamceltransplantatie verricht in patiënten die 65 jaar of jonger
1053 zijn. Echter bij patiënten tussen de 65 en de 70 jaar, die in goede klinische conditie zijn, kan een autologe
1054 stamceltransplantatie worden overwogen. Er is een niet-gerandomiseerde studie verricht waarin een
1055 autologe stamceltransplantatie werd verricht bij patiënten tussen de 65 en 75 jaar.² Een hogere kans op
1056 overlijden ten gevolge van adverse events werd beschreven in de patiënten ouder dan 70 jaar, hoewel
1057 dit niet significant was (5/26 vs 3/76, $p = 0,24$).

1058 Inductietherapie

1059 Het doel van inductietherapie is het bereiken van een zo goed mogelijke respons, daar uit diverse
1060 studies is gebleken dat de mate van respons die bereikt wordt door inductietherapie zich vertaalt in een
1061 langere progressie vrije overleving (PFS) na de autologe stamceltransplantatie.³

1062 De respons na inductietherapie met de toevoeging van het immunomoduloire middel thalidomide of
1063 de proteasoomremmer bortezomib (thalidomide-dexamethason (TD), cyclofosfamide-thalidomide-
1064 dexamethason (CTD), Thalidomide/Adriamycine/Dexamethason (TAD), bortezomib-dexamethason(BD),
1065 bortezomib-cyclofosfamide-dexamethason (VCD) of bortezomib-adriamycine-dexamethason (PAD) is
1066 hoger dan het klassieke regime zonder deze middelen; vincristine-adriamycine-dexamethason (VAD)
1067 (\geq VGPR van ongeveer 15 naar 35% en CR van ongeveer 5 naar 15%).

1068 De Duitse GMMG heeft een gerandomiseerde studie verricht tussen PAD versus VCD en toonde aan dat
1069 de \geq VGPR gelijk was (34.3 versus 37%), terwijl progressieve ziekte (PD) tijdens inductie bij PAD significant
1070 hoger was (4.8 versus 0.4%), alsmede de toxiciteit (SAEs 32.7 versus 24%)⁴.

1071 Incorporatie van zowel bortezomib als thalidomide aan dexamethason (VTD), verhoogt de respons ten
1072 opzicht van een twee-drug regime met maar één 'novel agent'.⁵⁻⁷

1073 Er is één gerandomiseerde studie en één retrospectieve case-matched studie waarin werd aangetoond
1074 dat VTD in een betere respons resulteerde dan VCD, respectievelijk CR 13 versus 9%, \geq VGPR 66 versus
1075 56% en \geq PR 92 versus 83% en CR 19 versus 7%, \geq VGPR 43 versus 32% en \geq PR 93 versus 84%.^{8,9}

1076 Er is niet gerandomiseerde data over bortezomib-lenalidomide-dexamethason(VRD) en carfilzomib-
1077 thalidomide-dexamethason (KTD) met een vergelijkbare respons voor autologe stamceltransplantatie als
1078 VTD echter niet head to head vergeleken. In geval van KTD trad polyneuropathie graad 3-4 slechts bij 1%
1079 van de patiënten op.¹⁰

1080 Van bovengenoemde studies is het specifieke effect van de verschillende inductieregimes op PFS en OS
1081 niet bekend. Van de HOVON 50 studie (TAD versus VAD) en de HOVON 65 studie (PAD versus VAD) zijn
1082 wel gegevens over PFS en OS bekend, waarbij in beide studies de experimentele arm resulteerde in een
1083 significant langere PFS (respectievelijk 34 versus 25 maanden en 35 versus 28 maanden), echter alleen in
1084 de HOVON 65 studie werd ook een significant overlevingsvoordeel bereikt (61 versus 55 maanden).^{11,12}
1085 In de IFM studie resulteerde bortezomib-dexamethasonin vergelijking tot vincristine-adriamycine-
1086 dexamethason tevens in een superieure respons, echter er was alleen een trend in verbetering van de

1087 PFS en een verschil in OS ontbrak. Patiënten die na een eerste autologe stamceltransplantatie minder
1088 dan een VGPR bereikten ondergingen een tweede autologe stamceltransplantatie, hetgeen mogelijk een
1089 verklaring vormt voor het ontbreken van PFS en OS voordeel door toevoeging van bortezomib. Het
1090 aantal patiënten dat minimaal een VGPR na de eerste autologe stamceltransplantatie behaalde en
1091 daarmee in aanmerking kwam voor een tweede autologe stamceltransplantaties was wel lager na
1092 inductie met bortezomib-dexamethason dan na inductie met VAD; 38.6% versus 56%. Overigens
1093 onderging maar respectievelijk 20.8 versus 27.2% een tweede transplantatie.¹³ Recent is een meta-
1094 analyse gepubliceerd waarin bortezomib-based (n=787) versus non-bortezomib-based (n=785)
1095 inductietherapie werd vergeleken. Het percentage patiënten dat na de autologe stamceltransplantatie
1096 een CR of near CR behaalde was significant hoger in de bortezomib-behandelde patiënten (38% versus
1097 24%). Daarnaast bleek de OS op 3 jaar statistisch significant hoger; 80% versus 75%.¹⁴

1098 Daarnaast is er een meta-analyse verricht met 1572 patiënten behandeld binnen Nederlandse, Franse,
1099 Spaanse en Italiaanse studies, waarbij bortezomib-bevattende inductieregimes een significant betere
1100 respons, PFS en OS hadden dan niet-bortezomib-bevattende regimes.¹⁴

1101 Recent is aangetoond dat subcutane toediening van bortezomib even effectief is als intraveneuze
1102 toediening, gemeten aan de respons, tijd tot progressie en overleving. Daarentegen trad significant
1103 minder polyneuropathie (PNP) op (alle graderingen; 38 versus 53%, \geq graad 3; 6 versus 16%). Mogelijk
1104 heeft dit te maken met de lagere gemiddelde maximale bloedspiegel. De gemiddelde systemische
1105 blootstelling, gemeten als de area under the curve, en de gemiddelde 20S proteasoom remming waren
1106 niet verschillend. Daarom is het advies bortezomib subcutaan te geven.¹⁵

1107 Stamceltransplantatie

1108 Gezien deze zeer goede resultaten van de inductietherapie is onderzocht of een autologe transplantatie
1109 in eerstelijns nog steeds noodzakelijk is. Er zijn momenteel 3 studies afgerond die aantonen dat een
1110 autologe stamceltransplantatie van toegevoegde waarde is. In een Italiaanse studie werd na inductie
1111 met lenalidomide-dexamethason, behandeling met melfalan-prednison-lenalidomide vergeleken met
1112 Hoge Dosis Melfalan (HDM) gevolgd door een autologe stamceltransplantatie. Vervolgens vond een
1113 tweede randomisatie plaats tussen onderhoudstherapie met lenalidomide of geen
1114 onderhoudsbehandeling. De studie toonde aan dat intensieve therapie met HDM en autologe SCT
1115 superieur was in PFS en OS ten opzichte van MPR.¹⁶ De IFM studiegroep vergeleek behandeling met 3
1116 cycli VRD gevolgd door een autologe stamceltransplantatie na conditionering met HDM en vervolgens 2
1117 consolidatie cycli met VRD versus 8 cycli VRD. Zowel de respons (CR 59% versus 48% en ontbreken van
1118 Minimaal Residuale Ziekte (MRD) 79% versus 65%) als de PFS (50 versus 36 maanden) waren significant
1119 beter in de patiënten die een transplantatie in eerste lijn ondergingen. De OS was niet verschillend.¹⁷ Een
1120 eerste analyse van de HOVON 95/EMN02 studie, waarin na 4 cycli met VCD gerandomiseerd werd
1121 tussen een autologe stamceltransplantatie na conditionering met HDM versus bortezomib-melfalan-
1122 prednison (VMP), toont een soortgelijk resultaat (mediane PFS niet bereikt versus 42.5 maanden).¹⁸

1123 De waarde van een tweede autologe transplantatie in aansluiting op de eerste was tot de HOVON95/EMN02
1124 studie alleen gerandomiseerd onderzocht in een tijdperk waarin de nieuwe middelen nog niet beschikbaar
1125 waren. De IFM toonde zowel PFS als OS voordeel, echter een subanalyse leerde dat alleen de patiënten die na
1126 de eerste transplantatie minder dan een VGPR bereikten baat hadden bij een tweede transplantatie.^{19,20}
1127 Daarnaast bleek bij een langere follow-up het PFS en OS voordeel niet meer aanwezig.²¹ De Italiaanse Bologna
1128 96 studie toonde tevens een EFS voordeel, echter geen OS voordeel. En ook hier bleken met name die patiënten
1129 baat te hebben die minder dan een near CR bereikten.²² Wat de waarde is van een dubbeltransplantatie bij
1130 gebruik van nieuwe middelen zowel in de inductiefase alsmede als consolidatie is niet te onderbouwen met

1131 gerandomiseerde studies. De Franse en Italiaanse studies incorporeren op basis van bovenstaande gegevens
1132 een tweede transplantatie bij het bereiken van een onvoldoende (<VGPR) respons. Ook in de recent
1133 gepubliceerde studie van de IFM waarin de waarde van Lenalidomide onderhoud werd onderzocht, onderging
1134 een deel van de patiënten een tweede autologe stamceltransplantatie. De analyse van de HOVON 65/GMMG 5
1135 studie waarbij de GMMG twee autologe transplantaties verrichtte is interessant in deze, maar helaas ook niet
1136 conclusief. De 5-jaars OS van de patiënten die binnen de GMMG werden behandeld was beter dan die bereikt
1137 bij patiënten behandeld binnen de HOVON; respectievelijk 54 en 55% in de VAD arm en 70% en 55% in de PAD
1138 arm. In de studie vond er echter geen strikte randomisatie plaats tussen 1 versus 2 autologe
1139 stamceltransplantaties en daarom is er geen uitspraak te doen op basis van deze studie.¹² Een recente analyse
1140 van de HOVON95/EMN02 studie waarin gerandomiseerd werd tussen 1 of 2 autologe stamceltransplantaties
1141 toonde een voordeel voor twee autologe stamceltransplantaties (PFS na 3 jaar 73.6 versus 62.2 maanden). Het
1142 verschil bleek met name zeer uitgesproken in de subgroep van patiënten met een cytogenetisch hoog risico
1143 profiel, gedefinieerd als del17p, t(4;14) of t(14;16) (PFS na 3 jaar 64.9 versus 41.4 maanden).²³

1144 De dosering melfalan is onderzocht in 2 gerandomiseerde studie waarin 200 mg/m² vergeleken werd
1145 met respectievelijk 100 mg/m² en 140 mg/m² plus 8 Gy lichaamsbestraling. 200 mg/m² bleek in een
1146 significant betere event free survival te leiden ten opzichte van 100 mg/m² en even effectief maar
1147 minder toxisch te zijn dan 140 mg/m² plus 8 Gy lichaamsbestraling.^{24,25} Bij een kreatinineklaring <40
1148 ml/min wordt een dosering van 140 mg/m² aanbevolen. Hiermee blijkt, in weliswaar niet head to head
1149 vergelijking, de effectiviteit gelijk aan 200 mg/m², terwijl de toxiciteit acceptabel is.²⁶

1150 Consolidatietherapie na autologe stamceltransplantatie

1151
1152 Diverse studies hebben een toename in respons getoond na consolidatietherapie.^{6,27-29} Het effect op
1153 de PFS en OS is alleen te destilleren uit de HOVON95/EMN02 studie waar een separate tweede
1154 randomisatie plaatsvond. Een preliminaire analyse toonde dat consolidatietherapie met VRD de PFS,
1155 echter niet de OS te verbeteren. De follow up was nog kort, het verschil in PFS was statistisch
1156 significant (HR 0.78 95% CI 0.76-1.00), maar klinisch beperkt (ongeveer 5% verschil in PFS op 24
1157 maanden).

1158

1159 Onderhoudstherapie na autologe stamceltransplantatie

1160

1161 Lenalidomide

1162 Er zijn vier gerandomiseerde (waarvan 3 gepubliceerd) studies die de waarde van lenalidomide
1163 onderhoudstherapie onderzoeken. Alle studies laten ongeveer een verdubbeling van de PFS na de
1164 randomisatie voor wel of geen lenalidomide onderhoudstherapie van ongeveer 20-30 maanden tot
1165 40-50 maanden.^{16,30-32} Subgroepanalyse toont dat er geen subgroep is te detecteren die er geen baat
1166 bij heeft. Wel is het effect bij hoog risico patiënten gedefinieerd als del17p, t(4;14) en/of t(14;16) in
1167 sommige studies minder uitgesproken maar ook hier is er substantieel effect.

1168

1169 Bijwerkingen leidden tot staken van de therapie bij 27% en 10% van de patiënten in respectievelijk de IFM
1170 en de CALGB studie.^{30,31} De graad 3-4 bijwerkingen waren met name hematologisch van aard (58% in de
1171 IFM, 48% in de CALGB studie).

1172 De meest opmerkelijke bevinding was de toename in tweede primaire tumoren in de lenalidomide arm. In
1173 de CALGB studie betroffen dat 8 (van de 231) patiënten met een hematologische maligniteit (AML 5, MDS
1174 1, Hodgkin 1, NHL 1, ALL 1) versus 1 NHL (van de 229 patiënten) in de controlearm, en 10 patiënten met een
1175 variatie aan solide tumoren versus 5 in de controlearm. Het aantal basaalcel- en plaveiselcelcarcinomen was

1176 gelijk; 4 versus 3 patiënten. In de IFM studie was er echter de opmerkelijke bevinding dat het niet zozeer
1177 myeloïde maligniteiten (5 MDS/AML van de 306 patiënten) waren maar lymfatische maligniteiten (3 ALL, 4
1178 Hodgkin, 1 NHL), versus 4 AML/MDS en 1 NHL in de controlearm (302 patiënten). Ook het aantal solide
1179 tumoren, van diverse aard was verschillend: 10 versus 4. Het aantal non-melanoom huidcarcinomen was
1180 gelijk: 5 versus 3. De lymfatische maligniteiten kwamen voor bij patiënten die ofwel consolidatie therapie
1181 met DCEP ofwel een dubbeltransplantatie hadden ondergaan en minimaal 2 jaar onderhoudstherapie. Dit
1182 heeft in de IFM studie geleid tot staken van de lenalidomide onderhoudstherapie in de studie. In komende
1183 studies wordt maar 1 jaar onderhoudstherapie gegeven.

1184 Ook bij de transplantatiestudies geldt dat zelfs als de tweede primaire tumoren als events werden
1185 gedefinieerd de benefit risk ratio nog positief is. De EFS bleef superieur (IFM 40 versus 23 maanden, CALGB
1186 47% risicoreductie in events).

1187 Een meta-analyse van deze studies toonde op de lange termijn ook een overlevingsvoordeel;
1188 mediane overleving niet bereikt versus 86 maanden HR 0.74 (0.62–0.89).³³

1189

1190 Bortezomib

1191 De HOVON65/GMMG heeft aangetoond dat bortezomib onderhoudstherapie 1.3 mg/m² eenmaal per twee
1192 weken gedurende 2 jaar mogelijk is. Slechts 9% van de patiënten moest de therapie staken vanwege
1193 toxiciteit, bij 27% moest de dosis gereduceerd worden. In combinatie met bortezomib in de inductiefase
1194 bleek zowel de PFS als de OS significant beter ten opzichte van het klassieke VAD schema in de inductiefase
1195 gevolgd door thalidomide onderhoudstherapie. Echter over de superioriteit van bortezomib versus
1196 thalidomide onderhoudstherapie kan gezien het ontbreken van een tweede randomisatie geen uitspraak
1197 gedaan worden. Een sub-analyse naar PFS vanaf het moment van de laatste autologe stamceltransplantatie
1198 toonde zowel bij bortezomib als thalidomide onderhoudstherapie een toename van de respons (23 versus
1199 24%), echter de PFS in de PAD arm (met bortezomib onderhoud) vanaf de laatste HDM was significant beter
1200 dan in de VAD arm (met thalidomide onderhoud)(31 versus 26 maanden). Daarnaast bleek dat thalidomide
1201 onderhoud meer toxisch is: 31% van de patiënten moest de onderhoudstherapie staken.¹²

1202 Thalidomide

1203 Hieronder vindt u de gegevens omtrent thalidomide onderhoudstherapie ter informatie. Echter gezien de
1204 hiervoor beschreven gerandomiseerde studies over lenalidomide onderhoudstherapie met aangetoonde
1205 effectiviteit in combinatie met beperkte toxiciteit, is er geen indicatie meer voor thalidomide
1206 onderhoudstherapie.

1207 Een meta-analyse van studies waarin een echte randomisatie in de onderhoudsfase plaatsvond, toonde een
1208 overlevingsvoordeel voor thalidomide onderhoud met 25% risicoreductie in sterfte. Dit betrof 3 studies na
1209 autologe stamceltransplantatie, 1 studie bij ouderen zonder stamceltransplantatie en de MRC-IX studie
1210 waarin zowel jongeren met een stamceltransplantatie, als ouderen zonder stamceltransplantatie werden
1211 geïnccludeerd. Het verschil in overleving werd pas laat zichtbaar, na ongeveer 5 jaar. Twee van de 3
1212 stamceltransplantatie studies toonde overlevingsvoordeel. In de studie van Spencer et al. bestond de
1213 inductietherapie uit VAD en de onderhoudstherapie uit thalidomide en prednison. In de TT2 van Barlogie et
1214 al. vond randomisatie tussen thalidomide en geen thalidomide al bij inductie plaats (zoals bij de HOVON 50
1215 studie waar geen overlevingsvoordeel in de thalidomide arm werd gevonden), en bestond inductietherapie
1216 uit 4 cycli met verschillende conventionele cytostatica, waaronder vicristine, adriamycine, cyclofosfamide en
1217 etoposide. Opmerkelijk was dat de IFM9902 studie, waarbij de inductietherapie bij alle patiënten bestond
1218 uit VAD, bij eerste analyse wel en bij latere analyse geen overlevingsvoordeel aantoonde, terwijl dit bij het

1219 TT2 protocol van de Arkansas groep juist andersom was. Het vroege effect in de eerste studie suggereert
1220 goede salvage therapie. Het late effect in de laatste studie suggereert met name effect in de goed
1221 risicogroep patiënten met een langere overleving. Dit late effect wordt ook waargenomen bij de meta-
1222 analyse van alle 5 studies.³⁴ Een belangrijk bewijs voor de toegevoegde waarde in de goed risico patiënten
1223 werd geleverd door een subanalyse van de MRC-IX studie, waaruit bleek dat het PFS voordeel bij
1224 thalidomide maintenance alleen werd waargenomen bij de patiënten met een gunstig moleculair profiel, en
1225 niet bij de prognostisch ongunstige groep (gedefinieerd als gain 1q, del1p, t(4;14), t(14;16), t(14;20) en
1226 del17p). De OS bleek niet significant verschillend in deze patiëntengroep, maar na 4 jaar lijkt er een
1227 overlevingsvoordeel te ontstaan dat bij langere FU duur mogelijk significant wordt. Bij de slecht risicogroep
1228 was de OS zelfs significant slechter in de thalidomide onderhoudsarm.

1229 Voorheen werd op basis van de IFM9902 studie geadviseerd alleen thalidomide onderhoudstherapie te
1230 geven indien er na de stamceltransplantatie minder dan een VGPR werd bereikt. Het feit dat juist in deze
1231 studie het overlevingsvoordeel bij langdurige follow up niet meer aantoonbaar is, betekent dat de mate van
1232 respons na de autologe stamceltransplantatie niet van belang is bij de keuze voor wel of geen thalidomide
1233 onderhoudstherapie.²¹

1234 Allogene stamceltransplantatie in eerste lijn

1235 Het is bekend dat patiënten met een bij aanvang cytogenetisch slecht risicoprofiel een slechte PFS en OS
1236 hebben. Dit bleek voor patiënten met chromosomale afwijkingen (del(17p13), t(4;14), of +1q21) in
1237 combinatie met een ISS stadium van II of III respectievelijk 1,5 jaar en 2-3 jaar te zijn.^{35,36} Deze groep
1238 betreft ongeveer 5% tot 8% van alle jongere eerstelijns patiënten. Mogelijk hebben deze patiënten
1239 baat bij een allogene stamceltransplantatie. Dit is evenwel nog niet bewezen en moet afgewogen
1240 worden tegen de risico's van acute en chronische graft versus host ziekte en andere behandelings-
1241 gerelateerde morbiditeit. Om die reden is besloten vooralsnog geen allogene stamceltransplantatie
1242 in eerste lijn te adviseren.

1243 De prognose van patiënten met een primaire plasmacelleukemie is zeer slecht. Om die reden is de
1244 HOVON 129 studie ontwikkeld.³⁷ In deze studie worden patiënten met primaire plasmacel leukemie
1245 behandeld met carfilzomib-lenalidomide-dexamethason (CRd) kuren gevolgd door hoge-dosis
1246 melfalan met autologe stamceltransplantatie. Hierna volgt een consolidatie met 2 CRd kuren, een
1247 allogene stamceltransplantatie (of als een allogenen stamceltransplantatie niet mogelijk is een
1248 tweede autologe stamceltransplantatie), en onderhoud met carfilzomib-lenalidomide.

1249 **2. Initiële behandeling van patiënten die niet in aanmerking komen voor** 1250 **een autologe stamceltransplantatie behorend bij 2-I tm 2-II**

1251 Hier geldt in het algemeen de leeftijdsgrens van 65 jaar, echter bij patiënten in een goede klinische conditie
1252 zonder co-morbiditeit kan een stamceltransplantatie tot 70 jaar overwogen worden, zie voor overwegingen
1253 onder "Initiële behandeling bij patiënten die in aanmerking komen voor een autologe
1254 stamceltransplantatie".²

1255 Er zijn twee behandelopties voor de initiële behandeling van patiënten die niet in aanmerking komen voor
1256 een autologe stamceltransplantatie; Melfalan-prednison-bortezomib (MPV) en lenalidomide-dexamethason
1257 (Rd).

1258 Melfalan-prednison-bortezomib - MPV

1259 De VISTA studie waarin MPV werd vergeleken met MP toonde een verbetering van zowel de EFS (mediaan
1260 24 versus 16.6 maanden) als van de OS (na een mediane FU van 16.3 maanden waren respectievelijk 13%
1261 versus 22% van de patiënten overleden).³⁸ Bij een latere update met een follow up van 5 jaar bleek dit
1262 overlevingsvoordeel nog steeds significant (mediaan 56,4 versus 43,1 maanden). De overlevingswinst die
1263 bereikt wordt door toevoeging van bortezomib aan MP bedraagt dus 13.3 maanden.³⁹ De leeftijd bleek
1264 niet van invloed op de overlevingswinst die bereikt werd door toevoeging van bortezomib. Patiënten ouder
1265 dan 75 jaar hadden tevens voordeel van de toevoeging van bortezomib (OS mediaan 50.7 versus 32.9
1266 maanden). MPV blijkt ook bij patiënten met een verminderde nierfunctie (gedefinieerd als een klaring <60
1267 ml/minuut) effectiever dan MP (mediaan 56.8 versus 36.7 maanden). De resultaten voor patiënten met
1268 een t(4;14) zijn minder eenduidig. Zowel bij de oorspronkelijke publicatie als een follow up in 2010
1269 toonden dat in de met VMP behandelde patiënten met een t(4;14) een vergelijkbare prognose hebben
1270 dan de patiënten zonder hoog risico cytogenetica; 3 jaars overleving 71.6% bij normaal risico versus
1271 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
1272 analyse met een mediane follow up van bijna 5 jaar bleek MPV echter niet meer superieur ten opzichte
1273 van MP (HR 0.85, 95% CI 0.30-2.41).^{39,40}

1274

1275 Lenalidomide-dexamethason - Rd

1276 Recent werden de uitkomsten van de First trial gepubliceerd, waarin Lenalidomide-dexamethason tot
1277 aan progressie (Rd), Lenalidomide-dexamethason gedurende 18 maanden (Rd18) en MPT (12 zes-weekse
1278 cycli, dus tevens 18 maanden) vergeleken werden.⁴¹ De mediane PFS bleek statistisch significant langer in
1279 de Rd groep (25.5 versus 20.7 (Rd18) en 21.1 (MPT) maanden). Na 3 jaar bleek 42% progressie-vrij in de Rd
1280 groep versus 23% in beide andere groepen. Ook de OS was significant langer in de Rd groep ten opzichte
1281 van de MPT groep (59% in leven na 4 jaar, versus 51% in de MPT groep). De overleving in de Rd18 groep na
1282 vier jaar was 56%, niet statistisch verschillend ten opzichte van Rd en MPT. Een recente update toonde
1283 dat er geen verschil was in 4-jaars OS tussen Rd en Rd18 (respectievelijk 59% and 58% beide significant
1284 beter dan 51.7% with MPT). Een subgroepanalyse toonde dat de Time To Next Treatment (TTNT) in de
1285 gehele groep met Rd 36.7 maanden bedroeg versus 28.5 maanden in de Rd18 groep. Voor patiënten die
1286 VGPR of CR bereikten waren deze getallen 69.6 versus 39.9 maanden (verschil 29.2 maanden). Voor
1287 patiënten die PR bereikten was de TTNT met Rd 49.1 versus 31.8 maanden met Rd18 (verschil 17.3
1288 maanden).⁴²

1289 Rd bleek overigens bij patiënten met een kreatinineklaring <30 ml/min (HR 0.76, 95% CI 0.44-1.30) en in,
1290 het kleine aantal, patiënten met high risk op basis van FISH analyse (HR 1.07, 95% CI 0.61-0.85) niet beter
1291 dan MPT.⁴¹

1292 Gezien het feit dat Rd superieur is ten opzichte MPT, heeft Rd de voorkeur boven MPT. Uit zowel de
1293 ECOG studie als de HOVON87 studie is gebleken dat Melfalan/Prednison/Lenalidomide gevolgd door
1294 lenalidomide onderhoud (MPR-R) niet effectiever is dan MPT-T, ondanks het feit dat lenalidomide tot
1295 minder toxiciteit leidde en daarmee de duur van de onderhoudsbehandeling significant langer was dan
1296 de duur van de onderhoudsbehandeling met thalidomide (17 versus 5 maanden).^{43,44} Hoewel er geen
1297 head-to-head vergelijking is tussen MPR-R en Rd, is er om bovenbeschreven redenen een voorkeur voor
1298 behandeling met Rd in plaats van voor MPR-R.

1299 Veiligheid en toxiciteit van MPV en Rd

1300 De toxiciteit van de hierboven beschreven therapieën is verschillend, waarbij MPV met name
1301 polyneuropathie induceert ; 44% waarvan 13% graad 3 PNP, waarbij van belang is dat in de VISTA studie
1302 bortezomib intraveneus werd toegediend, bekend is dat de kans op PNP grofweg de helft is bij subcutaan

1303 gebruik. In de VISTA studie moest 15% van de patiënten die met MPV behandeld werden de therapie
1304 staken, echter bij een additionele 19% van de patiënten werd alleen de bortezomib gestaakt.³⁸ Rd
1305 induceert meer neutropenie, hetgeen bij 28% van de patiënten voorkwam. Rd gaat gepaard met een
1306 verhoogde kans op trombose.⁴¹ Twee gerandomiseerde studies waarin tromboseprofylaxe met aspirine en
1307 Low Molecular Weight Heparin (LMWH) werd vergeleken bij patiënten die met thalidomide of
1308 lenalidomide in verschillende schema's werden behandeld, toonde aan dat aspirine net zo effectief is als
1309 LMWH. Dit geldt overigens alleen voor patiënten die geen indicatie hadden voor ofwel
1310 trombocytenuitstroomremming of antistolling en geen trombotisch event in de voorgeschiedenis
1311 hadden.^{45,46}

1312 Een opmerkelijke bevinding was de toename van het aantal tweede maligniteiten bij de patiënten die
1313 lenalidomide kregen, ongeacht de duur van de therapie (ook in de MPR arm zonder R onderhoud; 7%
1314 versus 3% in de MP arm). Maar zelfs als de tweede primaire tumoren als events werden gedefinieerd was
1315 de EFS nog superieur; 29 maanden voor MPR-R versus 14 maanden voor MPR versus 13 maanden voor
1316 MP). In de HOVON 87 was het percentage en de "incidence rate" van tweede primaire tumoren gelijk;
1317 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.
1318 In de First trial bedroegen deze percentages in de Rd, Rd18 en de MPT arm respectievelijk 3, 6 en 5%. Voor
1319 MPV is bij de langdurige follow up analyse onderzocht of er meer tweede primaire tumoren voorkwamen,
1320 dit bleek echter niet het geval; de exposure adjusted incidence rate was 0.017 versus 0.013 bij MP en gelijk
1321 aan de achtergrondincidentie. Dat laatste is niet helemaal verwacht, want van zowel MM als van het
1322 gebruik van alkylerende therapie is bekend dat het de kans op een tweede primaire tumor vergroot.^{47,48}

1323 MPV of Rd?

1324 Op basis van het PFS en OS voordeel ten opzichte van respectievelijk MP en MPT zijn zowel MPV als Rd
1325 als eerstelijnsbehandeling geregistreerd en vergoed. Op basis van de beschikbare data kan in ieder geval
1326 geconcludeerd worden dat in geval van nierinsufficiëntie (kreatinineklaring <60 ml/m) MPV gegeven
1327 dient te worden, omdat een subanalyse toonde dat Rd in geval van een kreatinineklaring <30 ml/minuut
1328 geen voordeel biedt ten opzichte van MPT. Daarnaast zijn er diverse retrospectieve analyses die een
1329 grotere kans op herstel van de nierfunctie tonen door bortezomib in plaats van door IMiDs.^{38,40}

1330 Rd gaf ook geen voordeel ten opzichte van MPT in hoog risico MM, gedefinieerd als del17p, t(4;14) of
1331 t(14;16).⁴¹ De resultaten voor patiënten met een t(4;14) bij behandeling met VMP zijn minder eenduidig.
1332 Zowel bij de oorspronkelijke publicatie als een follow up in 2010 toonden dat in de met VMP behandelde
1333 patiënten met een t(4;14) een vergelijkbare prognose hebben dan de patiënten zonder hoog risico
1334 cytogenetica; 3 jaars overleving 71.6% bij normaal risico versus 56.1%, HR 0.7-2.7, p=0.39) en dus het
1335 negatieve effect van een t(4;14) teniet te doen. Bij een laatste analyse met een mediane follow up
1336 van bijna 5 jaar bleek MPV echter niet meer superieur ten opzichte van MP (HR 0.85, 95% CI 0.30-2.41).
1337 Echter de literatuur in ogenschouw nemende, hetgeen ook is weergegeven door de IMWG, is er toch een
1338 voorkeur voor bortezomib gezien het (ten dele) teniet doen van slecht risico cytogenetische kenmerken,
1339 terwijl dat voor lenalidomide niet beschreven is en er voor thalidomide zelfs het tegenovergestelde is
1340 beschreven in de onderhoudssetting met een slechtere uitkomst bij hoog risico cytogenetische kenmerken
1341 dan wanneer geen onderhoudsbehandeling met thalidomide werd gegeven. Dit gold zowel in de
1342 transplantatiesetting als de non-transplantatiesetting.^{39,40,49,50}

1343 Er is een verschil in het optreden van polyneuropathie; in de VISTA trial trad bij 13% van de patiënten
1344 graad 3 of 4 polyneuropathie op, dit was bij behandeling met Rd slechts 1%. Hoewel polyneuropathie
1345 geen harde contra-indicatie is voor behandeling met bortezomib, heeft bij polyneuropathie Rd de
1346 voorkeur. Wel is goed te beseffen dat in de VISTA studie de bortezomib nog intraveneus werd

1347 toegediend en derhalve de incidentie van polyneuropathie hoger is dan zou zijn geweest met subcutane
1348 toediening. Het is namelijk aangetoond dat subcutane toediening van bortezomib even effectief is als
1349 intraveneuze toediening, gemeten aan de respons, tijd tot progressie en overleving. Daarentegen trad
1350 significant minder polyneuropathie (PNP) op (alle graderingen; 38 versus 53%, \geq graad 3; 6 versus 16%).
1351 Mogelijk heeft dit te maken met de lagere gemiddelde maximale bloedspiegel. De gemiddelde
1352 systemische blootstelling, gemeten als de area under the curve, en de gemiddelde 20S proteasoom
1353 remming waren niet verschillend. Daarom is het advies bortezomib subcutaan te geven.¹⁵

1354 Duur van therapie met Rd

1355 Er zijn echter geen studies verricht waarin MPV werd vergeleken met MP in combinatie met een IMiD.
1356 Wel zijn er nu studies beschikbaar waarin thalidomide en lenalidomide zijn vergeleken. De First trial
1357 vergeleek Rd versus Rd18 versus MPT. De resultaten zijn hierboven beschreven; de OS van Rd en Rd18
1358 was significant beter dan van MPT. Daarnaast was de OS tussen Rd en Rd18 niet statistisch significant
1359 verschillend. Het is voornamelijk niet duidelijk of en welke patiënten baat hebben bij voortzetten van de
1360 therapie; 39% van de patiënten gebruikte nog steeds Rd na 24 maanden. De keuze tussen Rd en Rd18
1361 moet derhalve op individuele basis gemaakt worden. Een eerste subgroep analyse op basis van respons
1362 is hier behulpzaam bij. Indien een patiënt een VGPR of beter bereikt resulteert voortzetting van Rd
1363 versus alleen 18 cycli tot een verlenging van de TTNT van bijna 2.5 jaar. Dit effect is minder uitgesproken
1364 bij patiënten met een PR; ongeveer 1.5 jaar. Dit in het licht dat een volgende behandeling waarschijnlijk
1365 bestaat uit een twee-drug regime of een drie-drug regime met een te verwachten mediane PFS van 10-
1366 20 maanden en bijbehorende toxiciteit, is voortzetting van de therapie zeker te overwegen.⁴²

1367 Dosisaanpassingen inductietherapie bij co-morbiditeit en bij fragiele patiënten – zie ook tabel 1 in bijlage 1368 II behandelingschema's

1369 Het risico op voortijdig staken van effectieve therapie ten gevolge van toxiciteit is een reëel probleem bij de
1370 oudere patiënt met co-morbiditeit en bij de fragiele patiënt. Voor fragiele en/of oudere patiënten is
1371 daarom het advies de dosering aan te passen zoals beschreven in de paragraaf met therapieschema's,
1372 teneinde voortijdig staken van de therapie te voorkomen. Deze aanpassingen zijn gebaseerd op niet-
1373 gerandomiseerde studies ten aanzien van de wekelijkse toediening van bortezomib (zie hieronder
1374 beschreven). De overige dosisaanpassingen zoals die in de tabel doseringsschema's zijn beschreven,
1375 berusten op expert opinions, onder andere vanuit het European Myeloma Network (EMN).^{51,52}

1376 Het risico op polyneuropathie neemt af bij de toediening van bortezomib eenmaal per week ipv tweemaal
1377 per week. In de Spaanse PETHEMA studie waarin MPV vergeleken werd met VTP, werd in de eerste cyclus
1378 bortezomib tweemaal per week gegeven, gevolgd door 5 cycli waarin bortezomib eenmaal per week werd
1379 gegeven. Het percentage graad 3 of meer polyneuropathie bedroeg 8%. Dit is beduidend lager dan de 13%
1380 in de VISTA trial, waarin gedurende de eerste 4 cycli tweemaal per week bortezomib werd toegediend en
1381 bij de laatste 5 cycli eenmaal per week. Gastro-intestinale problemen kwamen ook minder frequent voor:
1382 4% versus 19% in VISTA. Vergeleken met de VISTA trial was de PFS zeker niet korter (31 maanden versus 24
1383 maanden in de VISTA trial). Hierbij is wel van belang dat na deze 6 inductiecycli overgegaan werd tot
1384 onderhoudsbehandeling gedurende 3 jaar. Deze onderhoudsbehandeling bestond uit 1 cyclus bortezomib
1385 1,3 mg/m² dag 1,4,8,11 per 3 maanden in combinatie met ofwel 50 mg prednison om de dag (VP) of 50 mg
1386 thalidomide per dag (VT).⁵³ In de GIMEMA studie waarin MPVT-VT vergeleken werd met MPV, werd in
1387 verband met een hoge incidentie van PNP na inclusie van 139 patiënten besloten over te gaan op een
1388 eenmaal per week bortezomib schema. Hiermee daalde het percentage graad 3 of meer PNP van 28 naar
1389 8%. Ook hier, weliswaar in een post hoc analyse, bleek de effectiviteit van een een-wekelijks schema niet
1390 minder. Dit heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat de cumulatieve dosering bortezomib in beide

1391 groepen gelijk was; 39.4 versus 40.1 mg/m² bortezomib. Na 9 cycli inductietherapie kregen patiënten tot
1392 aan progressie gedurende maximaal 2 jaar bortezomib 1.3 mg/m² 1 maal per 2 weken in combinatie met
1393 50 mg thalidomide.⁵⁴

1394 Gezien het feit dat deze dosisaanpassingen op expert opinions zijn gebaseerd en de kalenderleeftijd geen
1395 goede voorspeller is van de biologische leeftijd werd de HOVON 123 ontwikkeld. In deze studie werd bij
1396 patiënten ≥75 jaar MPV toegediend in een aangepaste dosering en voor aanvang en tijdens de therapie er
1397 diverse geriatrische assessments (zowel vragenlijsten als functionele testen) verricht om te onderzoeken a.
1398 of het aantal patiënten dat de therapie moet staken met deze aangepaste dosering minder is dan in de
1399 VISTA trial waarin MPV ook bij patiënten ≥75 jaar in de standaarddosering werd toegepast en 34% van de
1400 patiënten de therapie voortijdig moest staken vanwege toxiciteit en b. of geriatrische assessments
1401 voorspellers zijn voor haalbaarheid van de therapie. Een preliminaire analyse toonde dat 46% van de frail
1402 patiënten en 27% van de niet fitte patiënten de inductietherapie bestaande uit 9 cycli voortijdig moest
1403 staken. Zes cycli bleken in een hoger aantal van de patiënten mogelijk: respectievelijk 37 van de frail en
1404 23% van de niet fitte patiënten moesten de therapie voortijdig staken.^{55,56} Mede in het licht van de
1405 PETHEMA en de GIMEMA studie waarin een 6 cycli met MPV met 1-wekelijkse toediening van bortezomib,
1406 werd vervolgd met onderhoudsbehandeling met bortezomib haalbaar bleek en de effectiviteit minstens zo
1407 goed als het klassieke MPV 2-wekelijkse schema, is het een overweging bij niet fitte en frail patiënten een
1408 kortere inductiefase te vervolgen met onderhoudsbehandeling met bortezomib.

1409 Onderhoudstherapie na inductietherapie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe
1410 stamceltransplantatie

1411 Lenalidomide

1412 Er is alleen data over lenalidomide onderhoudstherapie na MPR, waaruit bleek dat onderhoudstherapie na
1413 MPR noodzakelijk was om de PFS ten opzichte van MP te verbeteren. Een betere PFS werd alleen verkregen
1414 met MPR gevolgd door onderhoudstherapie, niet met MPR zonder onderhoudstherapie.⁵⁷ Echter omdat de
1415 MWG om redenen zoals hierboven beschreven Rd als eerstelijnsbehandeling adviseert, is er momenteel
1416 geen indicatie voor lenalidomide onderhoudstherapie. Lenalidomide in de Rd kuren wordt in de standaard
1417 therapeutische dosering voorgeschreven, dus 25 mg in plaats van de onderhoudsdosering 10 mg, en
1418 gecontinueerd tot aan progressie of toxiciteit. Dit is dus continue behandeling, geen
1419 onderhoudsbehandeling.⁴¹

1420 Bortezomib

1421 Zowel de GIMEMA als de PETHEMA hebben bortezomib onderhoudstherapie bij oudere patiënten
1422 onderzocht, echter ook hier niet in een gerandomiseerd design versus geen onderhoudstherapie. De
1423 GIMEMA vergeleek inductietherapie met MPVT (met 1 maal per week bortezomib) gevolgd door VT
1424 onderhoud (2 maal per maand 1.3 mg/m² in combinatie met 50 mg thalidomide per dag) versus
1425 inductietherapie met MPV. De PETHEMA vergeleek inductietherapie bestaande uit MPV en VTP (met
1426 eenmaal er week bortezomib ipv tweemaal per week bij de VISTA trial), en randomiseerde nadien tussen VP
1427 en VT onderhoudstherapie bortezomib 1.3 mg/m² dag 1,4,8,11 (1 cyclus per 3 maanden) en prednison 50
1428 mg om de dag of thalidomide 50 mg per dag, gedurende 3 jaar.

1429 Uit deze studies blijkt dat bortezomib in inductie 1 maal per week kan worden toegediend en in combinatie
1430 met voortzetting van alleen bortezomib als onderhoudstherapie gedurende een gelimiteerde periode
1431 mogelijk zelfs tot een langere PFS leidt dan bij het klassieke VISTA schema, bestaande uit 9 cycli met in de
1432 eerste 4 cycli 2 maal per week bortezomib. Onderhoudstherapie bleek tevens haalbaar. Bij oudere patiënten

1433 zou dus de combinatie van een minder intensief bortezomib schema gevolgd door onderhoud minder
1434 toxisch en even effectief, zo niet effectiever kunnen zijn (vergelijking van de Spaanse data toonde een TTP
1435 van 24 maanden in de VISTA studie versus 31 maanden in de studie met VP/VT onderhoud, echter niet head
1436 to head vergeleken).^{53,54}
1437

1438 **3. Behandeling van recidief MM behorend bij 3-I tm 3-III-E**

1439 Eerste recidief na een autologe stamceltransplantatie bij patiënten die in aanmerking komen voor een 1440 allogene stamceltransplantatie

1441 De MWG adviseert om bij patiënten met een vroeg recidief (na 6 maanden en binnen 18 maanden) na
1442 autologe PBSCT een allogene stamceltransplantatie te overwegen, mits in studieverband. Alvorens tot een
1443 allogene stamceltransplantatie over te gaan zijn een aantal ziekte- en patiënt-gerelateerde karakteristieken
1444 in het licht van de transplantatie-gerelateerde mortaliteit (TRM) en morbiditeit van belang. Daarnaast dient
1445 zoals gebruikelijk bij allogeen transplanteren de hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity
1446 index (HCT-CI) score berekend te worden om de risico's van een allogene transplantatie goed te
1447 inventariseren. De voordelen van een allogene stamceltransplantatie zijn in tweede lijn nog niet
1448 uitgekristalliseerd. Er zijn alleen enkele niet gerandomiseerde fase II studies over de rol van non-
1449 myeloablatieve allogene stamceltransplantatie bij recidief van MM. In het algemeen is er een TRM
1450 van rond de 15-20% en lijkt een subgroep van patiënten langetermijnsvoordeel te hebben.⁵⁸⁻⁶¹ Indien
1451 de respons op voorgaande therapie bestaande uit inductietherapie en een autologe stamceltransplantatie
1452 zonder onderhoudstherapie van goede kwaliteit was (VGPR of meer) en langdurig was, kan re-inductie met
1453 een IMiD of proteasoominhibitor eventueel gevolgd door een tweede autologe stamceltransplantatie een
1454 goed alternatief zijn voor een allogene stamceltransplantatie (zie hieronder).

1455 Patiënten die in aanmerking komen voor een eerste of tweede hoge dosis chemotherapie met autologe 1456 stamceltransplantatie

1457 Indien nog geen autologe stamceltransplantatie werd verricht is het advies een autologe
1458 stamceltransplantatie te verrichten, gezien de vier studies die de toegevoegde waarde van een
1459 stamceltransplantatie ten opzichte van therapie met chemotherapie in combinatie met een IMiD of een
1460 proteasoominhibitor toonden.¹⁶⁻¹⁸

1461 Indien de respons op voorgaande therapie bestaande uit inductietherapie en een autologe
1462 stamceltransplantatie zonder onderhoudstherapie van goede kwaliteit was (VGPR of meer) en langdurig
1463 was, wordt re-inductie met een IMiD of proteasoominhibitor gevolgd door een tweede autologe
1464 stamceltransplantatie geadviseerd en is ook een goed alternatief voor een allogene stamceltransplantatie.
1465 Een eerste remissieduur van ≥ 24 -36 maanden na een autologe stamceltransplantatie wordt als grens voor
1466 een tweede autologe stamceltransplantatie gehanteerd.

1467 In de eerdere richtlijn werd een eerste remissieduur van ≥ 18 -24 maanden gehanteerd. Dit was op basis van
1468 een MRC studie waarin patiënten met een minimale remissieduur van 18 maanden werd gehanteerd en
1469 bleek dat een tweede autologe stamceltransplantatie in een significant betere PFS en OS resulteerde dan op
1470 dat moment standaard therapie met oraal cyclofosfamide, respectievelijk 19 versus 11 maanden en 67
1471 maanden versus 52 maanden.⁶² Echter in tegenstelling tot cyclofosfamide oraal zijn nu vele nieuwe
1472 behandel mogelijkheden ter beschikking, waaronder recent ook de drie-drug regimes waarin een back-bone
1473 van Rd of Vd wordt gecombineerd met een derde middel. Voor Rd zijn dat daratumumab, carfilzomib,
1474 ixazomib of elotuzumab. Voor Vd zijn dat daratumumab of panobinostat. Diverse gerandomiseerde studies
1475 versus Rd of Vd tonen een significant betere PFS en soms zelfs een beter OS. De mediane PFS met deze drie-

1476 drug regimes met Rd als back bone is 20 maanden met ixazomib, 26 maanden met carfilzomib en nog niet
1477 bereikt met daratumumab (77% van de patiënten waren na 18 maanden nog vrij van progressie).⁶³⁻⁶⁵ De
1478 mediane PFS met deze drie drug regimes met Vd als backbone is 12 maanden met panobinostat en niet
1479 bereikt met daratumumab (60% van de patiënten waren na 12 maanden nog vrij van progressie).^{66,67}

1480 Dit is veel langer dan de mediane PFS die bereikt werd in de controle arm van de MRC studie⁶². Daarnaast
1481 zal de duur van de respons na de tweede autologe stamceltransplantatie korter zijn dan na de eerste,
1482 vandaar het advies een tweede autologe stamceltransplantatie te overwegen bij een responsduur van
1483 minimaal 24 maanden na de eerste transplantatie. De keuze hangt mede af van de eerdere behandelingen
1484 voorafgaand aan de stamceltransplantatie en derhalve van behandelingsmogelijkheden nadien.⁶⁸

1485 Voor transplantatie dient allereerst re-inductietherapie gegeven te worden. De keuze van re-
1486 inductietherapie wordt hieronder beschreven.

1487 Eerste of daaropvolgend recidief bij patiënten die *niet* in aanmerking komen voor een allogene en autologe 1488 stamceltransplantatie

1489 Vanwege de vele mogelijkheden voor de behandeling van een recidief MM is de MWG van mening dat een
1490 unanieme behandeling van een eerste recidief niet standaard is en afhangt van de initiële therapie en de
1491 kwaliteit en de duur van de respons daarop. Daarnaast zullen ziekte- en patiënt-gerelateerde factoren een
1492 rol spelen. Ziekte-gerelateerde factoren zijn de mate van agressiviteit van de ziekte, onder andere bepaald
1493 door de uitgebreidheid van de botziekte, aanwezigheid van extramedullaire ziekte, plasmacelleukemie en
1494 cytogenetische afwijkingen. Van belang zijnde patiënt-gerelateerde factoren zijn met name door eerdere
1495 therapie geïnduceerde PNP of trombose, leeftijd, performance status, beenmergreserve en nierfunctie. De
1496 hieronder gegeven Aanbevelingen zijn derhalve een praktische leidraad. In het algemeen geldt dat bij een
1497 recidief bij voorkeur gekozen wordt voor een middel met een ander werkingsmechanisme. Echter indien de
1498 respons op voorgaande therapie goed en langdurig (bij voorkeur >VGPR en zeker langer dan een jaar PFS of
1499 therapie vrij interval) is geweest, kan deze therapie tevens herhaald worden. Het verdient de voorkeur ook
1500 bij een recidief van de ziekte patiënten binnen HOVON studieverband te behandelen. Soms zijn er lokale
1501 studieprotocollen. Hiervoor wordt verwezen naar de HOVON website
1502 (<http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html>).

1503 Bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe en/of allogene stamceltransplantatie
1504 kwamen tot voor kort behandelingen met twee drug regimes in aanmerking. Dit waren bortezomib,
1505 lenalidomide of thalidomide, allen in combinatie met dexamethason. Van bortezomib monotherapie en
1506 lenalidomide-dexamethason is in gerandomiseerde fase III studies versus hoge dosis dexamethason een
1507 significant langere tijd tot progressie en overleving aangetoond, op basis waarvan deze middelen
1508 geregistreerd zijn.⁶⁹⁻⁷¹ Directe vergelijkende studies met deze combinaties zijn niet uitgevoerd. Van de
1509 combinatie thalidomide/dexamethason als recidiefbehandeling zijn alleen retrospectieve studies
1510 gepubliceerd. Daarnaast zijn diverse combinaties met een combinatie van een IMiD met een
1511 proteasoomremmer in niet-gerandomiseerde fase II studies onderzocht. De responspercentages zijn in het
1512 algemeen hoger dan verkregen met een enkel nieuw middel, echter het effect op PFS en OS in vergelijking
1513 tot bortezomib-dexamethason en lenalidomide-dexamethason is niet bekend.⁷²

1514 In 2016 en 2017 zijn echter de resultaten van studies waarin diverse drie drug regimes vergeleken werden
1515 met twee drug regimes en van een studie waarin twee drug regimes bortezomib-dexamethason en
1516 carfilzomib-dexamethason vergeleken werden gelibiceerd. De resultaten van die studies worden hierna
1517 kort besproken daar zij de onderbouwing zijn voor het advies zoals in de samenvatting weergegeven. Daar

1518 de keuze van de behandeling sterk afhangt van de voorgaande behandeling is een onderverdeling
1519 gehanteerd voor patiënten met:

- 1520 A. een recidief tijdens onderhoudsbehandeling met lenalidomide,
- 1521 B. tijdens of direct in aansluiting behandeling met bortezomib,
- 1522 C. na voorgaande behandeling met bortezomib of lenalidomide met een aangetoonde respons,
- 1523 D. bortezomib of lenalidomide refractaire ziekte en
- 1524 E. bortezomib en lenalidomide refractaire ziekte.

1525
1526 *A. een recidief tijdens onderhoudsbehandeling met lenalidomide*

1527
1528 De drie verschillende drie-drug regimes met Vd backbone zijn allen in patiënten met een terugkeer van de
1529 ziekte na 1 tot 3 lijnen voorgaande therapie getest (met uitzondering van de Castor trial met
1530 daratumumab; na 1 lijn voorgaande therapie), echter niet head-to-head vergeleken. Een niet head-to-head
1531 vergelijking van de resultaten verkregen met panobinostat (geregistreerd en vergoed), elotuzumab (het
1532 betrof een gerandomiseerde fase twee studie, derhalve niet geregistreerd en niet vergoed) en
1533 daratumumab (wel geregistreerd, nog niet vergoed) toont een risico reductie in progressie van de ziekte
1534 ten opzichte van bortezomib-dexamethason met respectievelijk 37%, 28% en 61% (HR 0.63, 0.72 en 0.39).
1535 De mediane PFS was respectievelijk 12 maanden, 9.7 maanden en niet bereikt (60% van de patiënten
1536 waren na 12 maanden nog vrij van progressie met daratumumab-bortezomib-dexamethason) in de
1537 experimentele armen versus 8.1, 6.9 en 7.2 maanden met de Vd controle arm.^{66,67,73} De risicoreductie in
1538 progressie van de ziekte met carfilzomib-dexamethason ten opzichte van bortezomib-dexamethason is
1539 47% (HR 0.53). Daarnaast toonde een recente geplande analyse en gepresenteerd tijdens de Myeloma
1540 Workshop 2017 een overlevingsvoordeel van 7.6 maanden aan; 47.6 maanden voor carfilzomib-
1541 dexamethason versus 40.0 maanden voor bortezomib-dexamethason, HR=0.79; 95% CI: 0.65-0.96;
1542 p=0.01.

1543
1544 De MWG heeft om die reden, een lichte voorkeur voor combinatie van bortezomib-dexamethason met
1545 daratumumab. Mede in het licht van de minimale bijwerkingen. Er was alleen een 12% toename in graad
1546 3-4 trombopenie ten opzichte van Vd (45 versus 33%). De overige hematologische en niet-hematologische
1547 toxiciteit was gelijk. De infusie-gerelateerde bijwerkingen waren mild (meestal graad 1-2, met 8% graad 3)
1548 en slechts 1% moest vanwege infusie-gerelateerde bijwerkingen de therapie staken.⁶⁷ En vanwege het feit
1549 dat bij langere follow up een eerste preliminaire analyse, net zoals carfilzomib-dexamethason, een langere
1550 algehele overleving toont ten opzichte van bortezomib-dexamethason. Vergoeding is een vereiste voordat
1551 dit advies geïmplementeerd kan worden. Tot die tijd heeft carfilzomib-dexamethason de voorkeur.

1552
1553 Bij de keuze tussen een combinatie met twee of een drie-middelen dient tevens betrokken te worden;
1554 a. risico-classificatie (bij hoog risico op basis van cytogenetische kenmerken heeft een combinatie van drie
1555 middelen sterk de voorkeur gezien de inferieure PFS en het feit dat het derde middel de negatieve invloed
1556 van het cytogenetisch slechte risico ten dele teniet doet)
1557 b. kinetiek van het recidief (bij een indolent biochemisch recidief kan een combinatie van twee middelen
1558 overwogen worden)
1559 c. te verwachten toxiciteit in relatie tot patiëntkarakteristieken zoals leeftijd, co-morbiditeit (cave bij
1560 hartfalen toxiciteit van carfilzomib en streef naar normale bloeddruk teneinde toxiciteit te limiteren, cave
1561 relatieve contra-indicatie voor daratumumab bij obstructief longlijden), performance status en frailty
1562 index.
1563 d. de noodzaak tot het bereiken van een zo'n diep mogelijke respons, zoals bijvoorbeeld als re-
1564 inductietherapie voor een allogene stamceltransplantatie

1565

1566

1567 *B. een recidief tijdens of direct in aansluiting behandeling met bortezomib*

1568 De vier verschillende drie-drug regimes met een Rd backbone zijn allen in patiënten met een terugkeer van
1569 de ziekte na 1 tot 3 lijnen voorgaande therapie getest (met uitzondering van de Pollux trial met
1570 daratumumab; na 1 lijn voorgaande therapie), echter niet head-to-head vergeleken. Een niet head-to-head
1571 vergelijking van de resultaten verkregen met carfilzomib, ixazomib, elotuzumab en daratumumab toont
1572 een risico reductie in progressie van de ziekte ten opzichte van lenalidomide-dexamethason met
1573 respectievelijk 31%, 26%, 30% en 63% (HR 0.69, 0.74, HR 0.70 en 0.37). De mediane PFS was respectievelijk
1574 26.3, 20.6, 19.4 maanden en niet bereikt (77% van de patiënten was na 18 maanden nog vrij van progressie
1575 met daratumumab-lenalidomide-dexamethason) in de experimentele armen versus 17.6, 14.9, 14.7 en
1576 18.4 maanden met de Rd controle arm.^{63-65,74}

1577

1578 Tevens is er de mogelijkheid tot een proteasoomremmer bevattend regime bij patiënten die een respons
1579 hadden op bortezomib. De risicoreductie in progressie van de ziekte met carfilzomib-dexamethason ten
1580 opzichte van bortezomib-dexamethason in patiënten die voorgaand met bortezomib werden behandeld is
1581 44% (HR 0.56).⁷⁵

1582

1583 De MWG heeft om die reden een voorkeur voor combinatie van lenalidomide-dexamethason met
1584 daratumumab. Mede in het licht van de minimale bijwerkingen. Er was alleen een 14.9% toename in graad
1585 3-4 neutropenie ten opzichte van Rd (51.9 versus 37%). De overige hematologische en niet-hematologische
1586 graad 3-4 toxiciteit was nagenoeg gelijk. De infusie-gerelateerde bijwerkingen waren mild (meestal graad
1587 1-2, met 5.7% graad 3) en minder dan 1% moest vanwege infusie-gerelateerde bijwerkingen de therapie
1588 staken. Vergoeding is een vereiste voordat dit advies geïmplementeerd kan worden. In geval de patiënt
1589 een totaal oraal regime prefereert is ixazomib-Rd het regime van keuze.

1590

1591 Bij de keuze tussen een combinatie met twee of een drie-middelen dient tevens betrokken te worden;
1592 a. risico-classificatie (bij hoog risico op basis van cytogenetische kenmerken heeft een combinatie van drie
1593 middelen sterk de voorkeur gezien de inferieure PFS en het feit dat het derde middel de negatieve invloed
1594 van het cytogenetisch slechte risico ten dele teniet doet, ixazomib in combinatie met Rd zelfs geheel)
1595 b. kinetiek van het recidief (bij een indolent biochemisch recidief kan een combinatie van twee middelen
1596 overwogen worden)
1597 c. te verwachten toxiciteit in relatie tot patiëntkarakteristieken zoals leeftijd, co-morbiditeit (cave bij
1598 hartfalen toxiciteit van carfilzomib en streef naar normale bloeddruk teneinde toxiciteit te limiteren, cave
1599 relatieve contra-indicatie voor daratumumab bij obstructief longlijden), performance status en frailty
1600 index.

1601 d. de noodzaak tot het bereiken van een zo'n diep mogelijke respons, zoals bijvoorbeeld als re-
1602 inductietherapie voor een allogene stamceltransplantatie

1603

1604 *C. een recidief na voorgaande behandeling met bortezomib of lenalidomide met een aangetoonde respons*

1605 De MWG adviseert behandeling met een proteasoom remmer- of lenalidomide-gebaseerd regime
1606 afhankelijk van waar de hoogste respons mee werd bereikt. Voor de keuze van de specifieke combinatie
1607 wordt naar voorgaande paragrafen verwezen.

1608 Tevens kan in eerste of tweede instantie het regime dat voorheen in een responsduur langer dan een jaar
1609 resulteerde herhaald worden indien er geen andere middelen of combinaties van middelen beschikbaar zijn.
1610 Herbehandeling met bortezomib werd in de VISTA studie onderzocht, en toonde een respons bij ongeveer
1611 70% van de patiënten. In de bortezomib-naïeve patiënten was deze respons minimaal hoger dan in de
1612 bortezomib-voorbehandelde patiënten, terwijl de OS gelijk was.^{76,77} In kleinere fase II studies werd een
1613 respons gevonden van 40-60% met een duur van mediaan ongeveer 9 maanden, hetgeen op voortdurende
1614 gevoeligheid duidt. Herbehandeling met een IMiD leidt, ondanks de aanwezigheid van kruisresistentie,
1615 gezien de kortere duur van respons, tot aanzienlijk voordeel t.o.v. dexamethason behandeling alleen. De
1616 MM009 en MM010 studies tonen aan dat lenalidomide na thalidomide behandeling weliswaar tot een
1617 lagere respons leidt (ongeveer 55 vs 65%) en een kortere duur van respons (ongeveer 8 versus 13
1618 maanden), maar dat de OS van thalidomide-voorbehandelde en –naïeve patiënten niet verschilt (33 versus
1619 36 maanden). In een retrospectieve studie werd aangetoond dat lenalidomide na thalidomide
1620 voorbehandeling in ongeveer 50% van de patiënten tot een respons leidt, terwijl dit andersom maar 25% is.
1621 Tevens geeft lenalidomide na lenalidomide voorbehandeling nog een aanzienlijke responskans van 50%.⁷⁸

1622 *D. bortezomib of lenalidomide refractaire ziekte*

1623 Refractair wordt in de meeste studies gedefinieerd als een respons <PR tijdens therapie, progressie tijdens
1624 therapie of een progressie binnen 3 maanden na staken van de therapie. Er zijn geen gerandomiseerde
1625 studies naar de meest optimale behandeling van bortezomib- en/of lenalidomide-refractaire ziekte met de
1626 huidig beschikbare middelen. De MWG adviseert carfilzomib of bortezomib bij lenalidomide-refractaire
1627 patiënten en lenalidomide bij bortezomib-refractaire patiënten, mits voor deze patiëntengroep geen studies
1628 beschikbaar zijn. Voor de keuze van de specifieke combinatie wordt naar voorgaande paragrafen
1629 verwezen.

1630 *E. bortezomib en lenalidomide refractaire ziekte*

1631 Refractair wordt in de meeste studies gedefinieerd als een respons <PR tijdens therapie, progressie tijdens
1632 therapie of een progressie binnen 3 maanden na staken van de therapie. De prognose van deze patiënten is
1633 in het algemeen slecht. Een recente analyse van bortezomib-resistente patiënten die een recidief hadden na
1634 behandeling met een IMiD, refractair waren tijdens of niet met een IMiD behandeld konden worden,
1635 toonde een mediane overleving van 9 maanden en een event free survival van 5 maanden.⁷⁹ Daarom
1636 adviseert de MWG voor patiënten die zowel lenalidomide- als bortezomib-refractair zijn contact op te
1637 nemen met het consult-verlenend ziekenhuis ter beoordeling van de participatie in studies. Dit gezien het
1638 beschikbare komen van nieuwe (orale) proteasoomremmers, derde generatie IMiDs, monoclonale
1639 antistoffen en checkpoint remmers.³⁷ Deze patiënten kunnen, indien ze na inductie met middelen zoals
1640 hieronder beschreven soms ook nog participeren aan prospectieve allogene evaluatiestudies of de haplo-
1641 identieke allogene transplantatiestudies zoals in de samenvatting vermeld. Voor een actueel overzicht van
1642 deze studies wordt verwezen naar de HOVON website
1643 (<http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html>).

1644 Voor lenalidomide-refractaire patiënten, die tevens bortezomib-refractair zijn of voor wie er geen
1645 mogelijkheid is tot therapie met bortezomib adviseert de MWG monotherapie met alkylerende middelen,
1646 alkylerende middelen in combinatie met prednison of de additie van alkylerende therapie aan lenalidomide
1647 (REP). Het laatste advies berust op de REPEAT studie waarin de toevoeging van 50 mg cyclofosfamide per
1648 dag aan lenalidomide 25 mg en prednison 20 mg/dag leidde tot een respons in 69% van de mensen, een
1649 mediane PFS van 12.1 en een OS van 29.0, hetgeen, hoewel non head to head vergeleken, een gunstig
1650 resultaat is gezien een verwachte PFS van 5 maanden en een OS van 9 maanden.⁸⁰

1651 Pomalidomide en daratumumab zijn beide bij uitgebreid voorbehandelde patiënten onderzocht en niet
1652 head-to-head vergeleken. Pomalidomide leidde bij 30% van de patiënten tot een respons. De duur van de
1653 respons was 8 maanden. Mediaan verbeterde de PFS alsmede een OS met respectievelijk 2 (van 1.9
1654 maanden naar 3.8 maanden) en 4 maanden (van 7.8 maanden naar 11.9 maanden). Het maakte geen
1655 verschil of er een recidief na IMiDs of proteasoomremmers was of dat er sprake was van refractair zijn op
1656 beide middelen.⁸¹

1657
1658 Daratumumab resulteerde in een respons bij 30-35% van de patiënten. Bij die patiënten die een respons
1659 verkregen was de mediane duur van de respons 8 maanden bij gebruik van pomalidomide en 65% van de
1660 patiënten met een respons op daratumumab was na 12 maanden nog vrij van progressie.^{82,83}

1661
1662 Bij beide middelen is de respons op korte termijn vast te stellen. Vandaar dat de MWG adviseert
1663 pomalidomide en daratumumab te staken indien er a. na 2, 3 of 4 kuren sprake is van progressieve ziekte,
1664 b. na 4 kuren stabiele ziekte is zonder klinische verbetering, en c. indien er na 6 kuren minder dan partiele
1665 respons is zonder klinische verbetering. Voor pomalidomide is op basis hiervan een pay for performance
1666 model ontwikkeld, hetgeen de reden is dat de behandeling met pomalidomide vooralsnog alleen mogelijk is
1667 in HOVON echelon A, B en C ziekenhuizen.

1668 **4. Aanbevelingen voor ondersteunende therapie behorend bij 4-1 tm 4-6**

1669
1670 Voor de meeste van de aanbevelingen voor ondersteunende therapie geldt dat er geen gerandomiseerde
1671 studies zijn en vaak berusten de Aanbevelingen op expert opinions die door de International Myeloma
1672 Working Group en de European Myeloma Network in richtlijnen zijn samengevat. Deze internationale
1673 richtlijnen vormen de basis voor de Aanbevelingen.⁸⁴⁻⁸⁶

1674 Preventie en behandeling van Multipel Myeloom botziekte

1675 Van clodronaat, pamidronaat en zoledronaat is effectiviteit bewezen in de zin van reductie van
1676 skeletgerelateerde events. De vergelijking tussen pamidronaat en zoledronaat toonde gelijke effectiviteit.
1677 Een eventueel verschil in overleving was in deze studie geen eindpunt. De recente MRC IX studie toonde
1678 naast een superieure effectiviteit van zoledronaat, tevens een overlevingsvoordeel van 5.5 maanden
1679 versus clodronaat. Het is niet precies duidelijk wat de biologische verklaring is daar de PFS weliswaar
1680 significant langer was, maar met 2 maanden minder uitgesproken dan de OS. De doodsoorzaken in de
1681 clodronaat arm waren met name qua infecties en nierfalen verschillend ten opzichte van de zoledronaat
1682 groep.⁸⁷ Een recente subanalyse leerde overigens dat het overlevingsvoordeel alleen aantoonbaar was in
1683 de patiënten met botziekte of skelet-gerelateerde complicaties [breuken, noodzaak tot operatie of
1684 bestraling, myelumcompressie of osteolytische bothaarden] en niet in de patiënten zonder
1685 botziekte.⁸⁷

1686 De NMSG onderzocht of 30 mg pamidronaat net zo effectief was als 90 mg pamidronaat. Er bleek geen
1687 verschil in gerapporteerde fysieke gezondheid en skelet-gerelateerde complicaties.⁸⁸

1688 Tijdens bisfosfonaat-therapie is extra voorzichtigheid geboden in geval van nierinsufficiëntie. Bij een
1689 klaring <30 ml/minuut dient geen zoledronaat te worden toegediend en bij voorkeur tevens geen
1690 pamidronaat. Indien toch pamidronaat gegeven moet worden in verband met hypercalciëmie, dan dient
1691 de dosis te worden gereduceerd (30-60 mg in 4-6 uur toegediend). Echter in geval van hypercalciëmie en
1692 nierinsufficiëntie kan hypercalciëmie ook effectief bestreden worden met hyperhydratie, calcitonine of
1693 denosumab.^{89,90}

1694 Tevens is voorzichtigheid geboden bij tandheelkundige ingrepen in verband met verhoogde kans op
1695 osteonecrose van de kaak. Daarom dient tandheelkundige sanering voor aanvang met bisfosfonaten
1696 plaats te vinden. Indien mogelijk wordt de bisfosfonaat-behandeling minimaal 3 maanden voor een inva-
1697 sieve tandheelkundige ingreep gestopt. Hoewel niet te onderbouwen met klinische studies is gezien de
1698 vermeende rol van de microbiële flora (in het bijzonder actinomyces) bij de ontwikkeling van
1699 osteonecrose van de kaak het advies antibioticaprofylaxe (bijvoorbeeld clindamycine of amoxicilline-
1700 clavulaanzuur) rondom de ingreep te geven gedurende minimaal 10 dagen.

1701 Radiotherapie wordt ingezet in het geval van een solitair plasmacytoom, symptomatische compressie op
1702 het ruggenmerg, een persisterend pijnlijke lytische laesie ondanks antimyeloome therapie en ter preventie
1703 van pathologische fracturen indien sprake van een dreigende pathologische fractuur.⁸⁴

1704 Kyfoplastiek wordt weinig toegepast bij multipel myeloom. Het valt te overwegen voor de behandeling van
1705 pijnlijke vertebrale compressiefracturen, onvoldoende reagerende op pijnstilling. Een grote fase III studie
1706 laat zien dat in deze specifieke groep multipel myeloom patiënten 80% van deze patiënten afname van pijn
1707 ervaart tgv kyfoplastiek.⁹¹

1708
1709 Orthopedische chirurgie kan worden ingezet in de volgende situaties: ter fixatie van een pathologische
1710 fractuur in pijpbeenderen, ter stabilisatie van het axiale skelet in het geval van een instabiele axiale fractuur
1711 en in het geval van compressie op het myelum tgv botfragmenten.⁸⁴
1712

1713 Tromboseprofylaxe

1714 Recent is in een gerandomiseerde studie de effectiviteit van carbasalaatcalcium (Ascal®) 100 mg/dag
1715 vergeleken met LMWH (Enoxaparin) bij nieuw gediagnosticeerde patiënten die behandeld werden met
1716 lenalidomide-dexamethasoninductie gevolgd door MPR onderhoud (dit laatste werd gerandomiseerd
1717 tegen hoge dosis melfalan, echter vanaf inductie met Lenalidomide-dexamethason werden deze
1718 patiënten niet meer in de analyse betrokken). De incidentie van trombotische events, zowel DVT als PE
1719 bleken niet significant verschillend.⁴⁵

1720 Tromboseprofylaxe dient te bestaan uit carbasalaatcalcium (Ascal®) 100 mg/dag tot 2 maanden na het
1721 stoppen van een IMiD-bevattende therapie. Carbasalaatcalcium dient te worden vervangen door
1722 laagmoleculairgewicht- heparine (bijvoorbeeld nadroparine (Fraxiparine®) 2850 anti-Fxa IE) indien er
1723 additionele risicofactoren zijn voor trombose, zoals voorgaande trombose, combinatie met doxorubicine
1724 of bij een hoge dosis dexamethason van meer dan 460 mg/maand. Tijdens thalidomide en lenalidomide
1725 onderhoud is geen standaard profylaxe nodig, tenzij er sprake is van additionele risicofactoren.⁹²

1726 Infecties

1727 De Aanbevelingen in de samenvatting berusten op expert opinions, daar waar specifieke studies zijn, zijn
1728 deze hieronder beschreven.^{84-86,93,94}

1729 Herpes zoster-profylaxe is noodzakelijk tijdens inductietherapie met bortezomib bestaande uit valaciclovir
1730 tweemaal daags 500 mg, tot 3 weken na het staken van bortezomib gezien het verhoogd voorkomen tot
1731 10-15%. Dit geldt tevens voor daratumumab.⁹⁵

1732 Er is slechts 1 studie verricht naar de waarde van IVIG in MM patiënten en deze is van oudere datum
1733 en dus niet verricht ten tijde van de nieuwe middelen. In deze studie verminderde IVIG de frequentie
1734 en ernst van bacteriële infecties significant, met name in de groep patiënten met matige
1735 immuunrespons op pneumococcenvaccinatie. Er was geen overlevingsvoordeel.⁹⁶

1736
1737
1738
1739
1740
1741
1742
1743

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[®]) 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.⁹⁷

1744

1745 **BIJLAGE 2 - THERAPIESHEMA'S**

1746 De hieronder gegeven schema's zijn gebaseerd op doseringen toegepast in de gerandomiseerde fase III
1747 studies/registratiestudies- en teksten.

1748 De schema's die (experimenteel) alleen nog in trial worden toegepast worden niet weergegeven, er wordt
1749 verwezen naar desbetreffende trial (bijv. VTD-daratumumab in de Cassiopeia/Hovon 131 studie, Hovon 114:
1750 carfilzomib-pomalidomide-dexamethason).

1751 Doseringen moeten meestal aangepast worden bij het optreden van hematologische of non-
1752 hematologische toxiciteit, waarvoor verwezen wordt naar huidige en voorgaande HOVON protocollen en
1753 SMPC teksten.

1754 Er is een praktische leidraad toegevoegd voor dosisaanpassingen bij de oudere patiënt met comorbiditeit
1755 (tabel1). Tevens worden separaat Aanbevelingen gegeven voor verminderde renale klaring (lenalidomide)
1756 en voor polyneuropathie (bortezomib en thalidomide), alsmede dose-level reductiestappen voor carfilzomib
1757 en ixazomib.

1758 Verder geldt voor het aantal cycli dat met name in de recidief setting de optimale duur van therapie niet is
1759 vastgesteld. Dan is het advies gegeven zoals in de gerandomiseerde fase III studies is gebruikt.

1760 In het algemeen geldt dat na 3 kuren een responseevaluatie moet worden gedaan om te beoordelen of
1761 continuering van de therapie zinvol is. Nadrukkelijk wordt naar de tekst verwezen voor stringente
1762 Aanbevelingen voor responsbeoordeling en evt discontinueren van therapie bij RRMM.

1763 **Voor supportieve care zie desbetreffende paragraaf.**

1764 **Voor onderstaande therapieschema's geldt:**

1765 **1. Bij gebruik van proteasoomremmers en daratumumab is herpes zoster profylaxe met valaciclovir 2 dd**
1766 **500 mg vereist**

1767 **2. Bij gebruik van de immunomodulatoire middelen is tromboseprofylaxe noodzakelijk, zie voor de keuze**
1768 **van tromboseprofylaxe de paragraaf supportieve care**

1769 **3. Bij carfilzomib is stringente bloeddrukcontrole en regulatie noodzakelijk om cardiale toxiciteit te**
1770 **voorkomen**

1771 **4. Bij gebruik van daratumumab zijn specifieke voorzorgsmaatregelen ter preventie van infusie-**
1772 **gerelateerde reacties noodzakelijk**

1773

1774

1775 **Ad 1-I**
1776

VTD Bortezomib – Thalidomide – Dexamethason (frequentie 1x per 3 of 4* weken, totaal 4 kuren)			
Bortezomib	1.3 mg/m ²	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

1777 * 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 ²	s.c.	Dag 1,4,8,11
Cyclofosfamide	500 mg/m ² *	i.v	Dag 1,8
Dexamethason	40 mg	p.o	Dag 1,2,4,5,8,9,11,12

1778 * bij GFR 15-30 ml/minuut eerste cyclus 400 mg/m²; indien tijdens deze cyclus neutrofielen >1x10⁹/l
1779 volgende cyclus 500 mg/m²

1780

1781 **Ad 1-II**

1782

Cyclofosfamide 2000 mg/m ² gevolgd door stamcelmobilisatie			
(bij een cyclofosfamide schema van 1000 -1250 mg/m ² is geen Mesna nodig)			
Cyclofosfamide	2000 mg/m ²	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 [^]	2 dd 5 µg/kg	s.c.	Dag 5 t/m dag van laatste ferese

1783

1784 * Hydratieschema; start met Mesna in 30 minuten, vervolgens Cyclofosfamide in 1 uur, nadien het
1785 volgende schema; 500 ml NaCl 0,9% in 2 uur, Mesna in 30 min, 500ml NaCl 0,9% in 2 uur, Mesna in
1786 30 minuten. De volgende dag Mesna oraal eenmalig in de ochtend.

1787 ^ G-CSF toediening kan volgens het lokale ziekenhuisprotocol waar stamceloogsting plaatsvindt, het hier
1788 gegeven schema is derhalve niet leidend.

1789

1790

1791 **Ad 1-III**

1792

HDM Hoge dosis Melfalan			
Melfalan	200 mg/m ² * [^]	i.v.	Dag 1 [#]

1793 * bij GFR < 40 ml/min 140 mg/m² op dag 1, voor hydratieschema wordt verwezen naar lokale protocollen.

1794 ^ voor hydratieschema wordt verwezen naar lokale protocollen

1795 # Deze dosering melfalan kan ook over 2 dagen verdeeld worden, dus 100 mg/m² per dag gedurende 2
1796 dagen

1797

1798 **Ad 1-IV**

1799

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

Bortezomib	1.3 mg/m ²	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

1800 Aan te vangen 30-60 dagen post-autologe stamceltransplantatie

1801

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

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

1802 Te starten bij hematologisch herstel en 100 dagen na de autologe SCT

1803

1804

1805 Ad 2-I
1806

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 ²	p.o.	Dag 1 tm 4
Prednison	60 mg/m ²	p.o.	Dag 1 tm 4
Bortezomib *	1.3 mg/m ²	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

1808 *20 mg bij niet fitte patiënten of >75 jaar

1809

1810

1811 Ad 2-II

1812

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 ²	p.o.	Dag 1 tm 4
Prednison	60 mg/m ²	p.o.	Dag 1 tm 4
Bortezomib *	1.3 mg/m ²	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 ²	s.c.	Dag 1,4,8,11

1813

1814

1815

1816 Ad 3-III-A

1817

VD-daratumumab ; Bortezomib– Dexamethason – daratumumab (frequentie 1 x per 3 weken; 8 cycli gevolgd door daratumumab tot ziekte progressie)			
Bortezomib	1.3 mg/m ²	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

1818

1819

VD-panobinostat ; Bortezomib– Dexamethason – panobinostat (frequentie 1 x per 3 weken; 8 cycli gevolgd door 4 cycli met frequentie 1 x per 6 weken ^{zie onder #})			
Bortezomib	1.3 mg/m ²	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 ²	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

1820

1821

1822

KD; Carfilzomib-Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken) tot progressie van ziekte			
Carfilzomib	56 mg/m ² *	i.v.	Dag 1,2,8,9,15,16

			*LET OP: dag 1,2 van cyclus 1: 20 mg/m²
Dexamethason	20 mg	p.o.	Dag 1,2,8,9,15,16,22,23

1823

1824

VD; 2x Bortezomib– Dexamethason (frequentie 1 x per 3 weken) 8 cycli			
Bortezomib	1.3 mg/m ²	s.c.	Dag 1,4,8,11
Dexamethason	20 mg	p.o.	Dag 1,2,4,5,8,9,11,12

1825 Totaal 11 cycli, na 8 cycli overgaan op bortezomib 1 per week schema, zie onder.

1826

VD; Bortezomib– Dexamethason (frequentie 1 x per 5 weken) 3 cycli (na 8 cycli twee maal / week bortezomib)			
Bortezomib	1.3 mg/m ²	s.c.	Dag 1,8,15,22
Dexamethason	20 mg	p.o.	Dag 1,2,8,9,15,16,22,23

1827

1828

1829

1830 *Ad 3-III-B*

1831

Dara-len-dex; Daratumumab-Lenalidomide-Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken; tot ziekte progressie)			
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)

1832 * zie onder aan deze paragraaf voor voorzorgsmaatregelen voor infusie

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) [#]			
Carfilzomib*	27 mg/kg*	i.v.	Dag 1,2,8,9,15,16 *LET OP: dag 1,2 van cyclus 1: 20 mg/m²
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/kg	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)
# Gevolgd na totaal 18 cycli door lenalidomide-dexamethason tot progressie van ziekte			
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)

1833 * Bij carfilzomib is stringente bloeddrukcontrole en regulatie noodzakelijk om cardiale toxiciteit te
1834 voorkomen

1835

Ixazomib-Lenalidomide-Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken; tot progressie van ziekte)			
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)

1836

1837

1838

1839 **Ad 3-III-D**

1840

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

1841

1842

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

1843

1844

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)

1845

1846

1847

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
-------------	----------	------	---

1848

1849 Als premedicatie voorafgaande aan daratumumab i.v. methylprednisolon 100 mg (of de equivalente
 1850 dosis van een middellang- of langwerkend corticosteroid) 1000mg paracetamol iv, tavegil 2mg iv en
 1851 montelukast 10mg po worden gegeven

1852 Na de eerste infusie kan bij het ontbreken van infusie gerelateerde reacties de montelukast 10 mg
 1853 oraal worden gestaakt.

1854 Na de tweede infusie kan de dosis van het i.v. corticosteroid eventueel worden verlaagd
 1855 (methylprednisolon 60 mg of equivalent).

1856 Voor patiënten met een hoger risico op ademhalingsproblemen (FEV1 <75%), de volgende
 1857 postmedicatie overwegen:

1858 - Antihistaminicum (difenhydramine of equivalent) op de eerste en tweede dag na elke
 1859 daratumumab infusie

1860 - Kortwerkende β 2 adrenerge receptor agonist zoals salbutamol

1861 - Medicatie longziekte (bijv. inhalatiecorticosteroiden \pm langwerkende β 2 adrenerge
 1862 receptoragonisten bij astma, langwerkende bronchodilatatoren zoals tiotropium of salmeterol \pm
 1863 inhalatiecorticosteroiden bij COPD)

1864

1865

1866

1867 **OVERIGE SCHEMA'S****VRD; Bortezomib – Lenalidomide – Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken)**

Bortezomib	1.3 mg/m ²	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

1868

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

1869

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)

1870

1871

1872

1873

1874 **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 ² , dag 1-4 van een 6 weekse cyclus	1 mg/kg, dag 1-4 van een 4-6 weekse cyclus 30 mg/m ² , dag 1-4 van een 6 weekse cyclus	1 mg/kg, dag 1-4 van een 4-6 weekse cyclus 10 mg/m ² , 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 ² , 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 ² , dag 1-4 van een 6 weekse cyclus	0.13 mg/kg, dag 1-4 van een 4-6 weekse cyclus 5 mg/m ² , 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 ² 2 x per week	1.3 mg/m ² 1-2 x per week	1.3 mg/m ² 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 ^(SMPC Kyprolis) tabel 4		
Ixazomib	Geen specifieke aanbevelingen voor aangepaste dosering bij leeftijdscategorieën, wel “dose level reductions” bij toxiciteit ^(SMPC Ixazomib) tabel 5		
Pomalidomide	Geen specifieke aanbevelingen voor aangepaste dosering bij leeftijdscategorieën, wel “dose level reductions” bij toxiciteit ^(SMPC Pomalidomide)		

1875 zie voor specifieke schema's hierboven

1876

1877

1878

1879

1880

1881 **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 ²
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 ² , dag 1 en 8.
Graad 4 (ernstige autonome neuropathie of levensbedreigende symptomen)	Stop behandeling

1882

1883 **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

1884

1885 * dosislevels 1.3 mg/m², 1.0 mg/m², 0.7 mg/m²

1886

1887

1888 **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.

1889 * de dosis kan na 2 cycli worden verhoogd tot 15 mg/dag indien er geen toxiciteit is

1890 ^ de dosis kan worden verhoogd tot 10 mg/dag indien er geen toxiciteit is

1891

1892 **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 ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	—
Carfilzomib en dexamethason	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

1893

1894 ^a Indien de symptomen niet verdwijnen, discontinueer carfilzomib therapie

1895

1896 **Tabel 5 Dose level reductions ixazomib (Uit: SMPC Ixazomib)**

1897

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

1898