

RICHTLIJN BEHANDELING MULTIPEL MYELOOM 2021
HOVON werkgroep Multipel Myeloom

INHOUDSOPGAVE

ALGEMEEN	4
Inleiding - Uitgangspunten voor de richtlijn	4
Aanleiding	5
Doel en doelgroep.....	6
Kwaliteitsindicatoren MM 2020.....	7
Verantwoording MM 2020.....	8
Diagnostiek.....	11
Behandeling.....	12
1 Initiële behandeling bij patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie	14
1-I Inductietherapie	15
II Stamcelmobilisatie.....	18
III Autologe stamceltransplantatie.....	19
IV Consolidatie therapie na autologe stamceltransplantatie	22
V Onderhoudstherapie na autologe stamceltransplantatie	23
VI Allogene stamceltransplantatie	27
2 Initiële behandeling bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie	28
I Inductietherapie.....	29
II Onderhoudstherapie na inductietherapie	39
IMWG Frailty Score	41
3 Behandeling van recidief MM	46
I Patiënten die in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie	47
II Patiënten die in aanmerking komen voor een (tweede) autologe stamceltransplantatie	49
III Patiënten die niet in aanmerking komen voor een allogene en/of autologe stamceltransplantatie	51
4 Supportive care	68
Therapieschema's.....	84
1 Initiële behandeling bij patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie	86

2 Initiële behandeling bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie	90
3 Behandeling van recidief MM	93
4 Dosisaanpassingen op basis van leeftijd, co-morbiditeit en bijwerkingen	100
status van registratie en vergoeding van nieuwe behandelcombinaties.....	103
REFERENTIES	104

ALGEMEEN

Inleiding - Uitgangspunten voor de richtlijn

De laatste richtlijn voor de behandeling van het Multipel Myeloom (MM) is in 2019 gepubliceerd, namens de Myeloom Werkgroep (MWG) van stichting Hemato-Oncologie Volwassenen Nederland (HOVON). In de afgelopen tijd zijn verschillende grote gerandomiseerde studies gepubliceerd, die wijziging van de richtlijn rechtvaardigen. Deze herziene richtlijn is gebaseerd op informatie uit deze studies, alsmede op expert-opinies van de leden van de MWG.

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

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

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

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

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

Sommige van de behandelcombinaties die in de richtlijn beschreven zijn, zijn nog niet vergoed en/of geregistreerd. Gezien het feit dat dit snel kan wijzigigen, is besloten dit niet in de tekst te benoemen maar in een separate module; Status van registratie en vergoeding van nieuwe behandelcombinaties.

Aanleiding

- Aantal nieuwe patiënten per jaar in Nederland: 1117, waarvan 10% asymptomatisch ofwel tegenwoordig smouldering myeloom genaamd.
- Incidentie: ongeveer 65 patiënten per miljoen inwoners per jaar
- Mediane overleving: sterk afhankelijk van mogelijkheid tot ondergaan autologe stamceltransplantatie en toegang tot nieuwe geneesmiddelen en dus is een eenduidig getal alhier niet te geven. In zijn algemeenheid is de mediane overleving voor patiënten die een autologe stamceltransplantatie kunnen ondergaan (wordt overwogen tot 70 jaar) ongeveer 8-9 jaar, voor fitte oudere patiënten die opeenvolgende behandelingen kunnen ondergaan 5 jaar en voor de niet fitte oudere patiënten die in beperkte mate behandeld kunnen worden 2-3 jaar.
- Doel diagnostiek: vaststellen van diagnose, behandelindicatie en respons. Zie hiervoor de separate richtlijn diagnostiek.

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

Doel en doelgroep

Doel

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

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

1. Wat is de optimale inductiebehandeling van de nieuw gediagnosticeerde patiënt met MM, gezien het recent beschikbaar komen van de data van de HOVON 131/Cassiopeia studie, wordt beschreven in 'Behandeling module 1'; <http://www.hematologienederland.nl/hematline/node/868>
2. Wat zijn de standaardbehandelingen voor de patiënt die geen stamceltransplantatie kan ondergaan, gezien het recent beschikbaar komen van de lange termijn data van studies met daratumumab in combinatie met proteasoomremmers of lenalidomide, wordt beschreven in 'Behandeling module 2'; <http://www.hematologienederland.nl/hematline/node/870>
3. Wat zijn de mogelijkheden voor de behandeling van patiënten met een recidief MM, gezien de diverse ter beschikking gekomen nieuwe combinaties van proteasoomremmers IMiDs en monoclonale antistoffen, wordt beschreven in 'Behandeling module 3' - <http://www.hematologienederland.nl/hematline/node/871>
4. De paragraaf over preventie van infectieziekten is herzien en wordt beschreven in 'Behandeling module 4' - <http://www.hematologienederland.nl/hematline/node/872>

De richtlijn is om reden van leesbaarheid ingedeeld in een beknopte samenvatting met aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijke onderzoek te weten gerandomiseerde of niet gerandomiseerde klinische studies of consensus. Het niveau van bewijsvoering staat vermeld in de onderbouwing. Deze is vrij uitgebreid om het niveau van de bewijsvoering te onderbouwen en de lezer achtergrondinformatie te verstrekken.

Als er in de richtlijn wordt gesproken over de patiënt, wordt ook de patiënte bedoeld. De richtlijn geeft aanbevelingen over, of kan worden gebruikt bij, het geven van voorlichting aan patiënten. De richtlijn kan ook worden gebruikt voor het maken van patiënten informatiemateriaal. Op de website www.hematologienederland.nl wordt de patiëntinformatie aangepast aan de inhoud van deze richtlijn.

Doelgroep

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

Kwaliteitsindicatoren MM 2020

1. Voor diagnostische kwaliteitsindicatoren zie de richtlijnen “Diagnostiek bij Multipel Myeloom; de rol van beeldvorming, chromosoomanalyse en multiflowcytometrie” en de richtlijn “Laboratoriumonderzoek bij monoclonale gammopathie; detectie van monoclonale immuunglobulinen” beide uit 2011 en die tevens beide in 2020 zullen worden herzien.

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

Een kwaliteitsindicator is de bespreking in MDO.

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

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

Verantwoording MM 2020

Autorisatiedatum en geldigheid:

Uiterlijk in 2021 bepaalt de HOVON Myeloom werkgroep of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. Stichting HOVON is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke wat betreft de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief en autorisatie:

Initiatief: vertegenwoordigers uit de HOVON myeloom werkgroep – zie auteurslijst

[Geautoriseerd door: HOVON myeloom werkgroep en de Nederlandse Vereniging voor Hematologie]

Doel en doelgroep:

Doel: ontwikkelen van een behandelrichtlijn voor Multipel Myeloom.

Doelgroep: de richtlijn beoogt een praktisch handvat te bieden aan alle professionals die betrokken zijn bij de behandeling en begeleiding van patiënten met MM. Op de website www.hematologienederland wordt de patiëntinformatie aangepast aan de inhoud van deze richtlijn.

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].

Samenstelling werkgroep:

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

Samenstelling werkgroep MM:

S. Zweegman, N.W.C.J van de Donk, P. Ypma, A. Broyl, M-D. Levin, E. de Waal, E. van der Spek, A. Croockewit, J.J. Wegman, C.H.M.J. Van Elssen, W.W.H. Roeloffzen, P.A. von dem Borne, M.C. Minnema, I. Nijhof, P. Sonneveld, namens de Myeloom Werkgroep van HOVON.

Belangenverklaringen:

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

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

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

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

Naam	Belangen
S. Zweegman	Extern gefinancierd onderzoek: principal investigator van diverse HOVON studies voor de behandeling van patiënten met multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie. Hiertoe is financiële ondersteuning verkregen van KWF en farmaceutische industrie (Celgene, Takeda, Janssen Pharmaceuticals) Participatie aan advisory board zonder persoonlijke financiële vergoeding; Janssen Pharmaceuticals. Celgene, BMS, Takeda, Sanofi, Oncopeptides Reputatiemanagement: Vice-voorzitter HOVON Myeloom Werkgroep; Lid medische adviesraad patiëntenvereniging multipel myeloom; lid bestuur Nederlandse Vereniging voor Hematologie; lid algemeen bestuur HOVON.
N.W.C.J van de Donk	Extern gefinancierd onderzoek: research support van Janssen, Celgene, BMS, AMGEN, Novartis. Adviesraad voor: Janssen Pharmaceuticals, AMGEN, Celgene, BMS, Novartis, Bayer, TAKEDA en Servier Reputatiemanagement: secretaris HOVON Myeloom Werkgroep
P. Ypma	Geen
A. Broijl	Adviesraad met persoonlijke vergoeding: Janssen, Celgene/BMS, Amgen, Takeda
M-D. Levin	Persoonlijke financiële belangen: adviesraad voor: Celgene, Amgen, Janssen. Vergoeding reiskosten Takeda.
E. de Waal	Geen
E. van der Spek	Geen
A. Croockewit	Geen
J.J Wegman	Geen

C.H.M.J. Van Elssen	Extern gefinancierd onderzoek: Celgene
W.H.H. Roeloffzen	Participatie aan advisory board zonder persoonlijke financiële vergoeding: BMS/Celgene, Janssen Pharmaceuticals
P.A. von dem Borne	Geen
M.C. Minnema	Extern gefinancierd onderzoek: principal investigator van HOVON studie voor de behandeling van patiënten met AL amyloidose. Hiertoe is financiële ondersteuning verkregen van KWF en farmaceutische industrie (Janssen Pharmaceuticals) Participatie aan advisory board zonder persoonlijke financiële vergoeding; Janssen Pharmaceuticals. Celgene, Takeda, Sanofi, Amgen, Servier, Amylan Reputatiemanagement;; lid algemeen bestuur Nederlandse Vereniging voor Hematologie; lid algemeen bestuur HOVON.
I. Nijhof	Adviesraad met persoonlijke vergoeding: Celgene/BMS, Janssen, Roche
P. Sonneveld	Persoonlijke financiële belangen: Advisory Boards and honoraria: Amgen, Celgene, BMS Janssen, Karyopharm, SkylineDx, Takeda Extern gefinancierd onderzoek: research support: Amgen, Celgene, Janssen, Karyopharm, SkylineDx

Inbreng patiëntenperspectief:

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

Methode ontwikkeling:

-

Werkwijze:

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

| DIAGNOSTIEK

Zie hiervoor de separate richtlijn “Diagnostiek bij Multipel Myeloom; de rol van beeldvorming, chromosoomanalyse en multiflowcytometrie” uit 2011 en die in 2021 zal worden herzien.

En de richtlijn “Laboratoriumonderzoek bij monoclonale gammopathie; detectie van monoclonale immuunglobulinen” uit 2011 en die in 2021 zal worden herzien.

BEHANDELING

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

MULTIPEL MYELOOM ¹

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

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

* Myeloom definiërende kenmerken:

Orgaanschade die toegeschreven kan worden aan de onderliggende plasmacel proliferatie

- a. serum calcium 0.25 mmol/l hoger dan bovenste limiet van normaal of hoger dan 2.75 mmol/l
- b. kreatinineklaring <40 ml/minuut of kreatinine >177 mmol/l
- c. hemoglobine meer dan 20 g/l of 1.25 mmol/l onder de onderste limiet van normaal of lager dan 100 g/l of 6.2 mmol/l
- d. 1 of meer osteolytische lesies van ≥ 5 mm op rontgenfoto's van gehele skelet, CT of PET-CT (indien het beenmergbipt < 10% clonale plasmacellen bevat, is er meer dan 1 botlaesie vereist om de ziekte te onderscheiden van een plasmacytoom met minimaal mergbetrokkenheid)

Biomarkers van maligniteit

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

SMOULDERING MULTIPEL MYELOOM ¹

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

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

Voor smouldering multipel myeloom volgens de huidige definitie zoals boven aangegeven, is er geen directe behandelindicatie. Deze groep patiënten is echter niet homogeen, er zijn patiënten die ongeveer 80% kans hebben om in 5 jaar MM te ontwikkelen met daarbij behorende symptomatologie, maar er is ook een grote groep patiënten, minimaal 25% die nimmer MM ontwikkeld. De MWG is van mening dat terughoudendheid aangaande behandeling op zijn plaats is, omdat de groep patiënten met een hoge kans op ontwikkeling van MM niet duidelijk te identificeren is en er een kans van ongeveer 25% is dat onterechte behandeling geïnitieerd wordt. De MWG adviseert hoog-risico SMM patiënten in klinische studies te includeren.

1 Initiële behandeling bij patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie

Initiële behandeling bij patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie, overwegen bij alle patiënten ≤70 jaar.

Voor patiënten die binnen studieverband worden behandeld geldt de volgende aanbeveling

De MWG is van mening dat patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie behandeld dienen te worden binnen studieverband, echter ten tijde van het schrijven van deze richtlijn is er geen studie open voor inclusie. In 2021 zal de ISKIA studie (EMN025/HOVON 503) open gaan. Dit is een gerandomiseerde fase III studie waarin isatuximab-carfilzomib-lenalidomide-dexamethason als inductietherapie voor een autologe stamceltransplantatie en als consolidatietherapie na de autologe stamceltransplantatie wordt vergeleken met carfilzomib-lenalidomide-dexamethason.

Voor patiënten die buiten studieverband worden behandeld gelden de aanbevelingen beschreven in de modules I t/m VI

1-I INDUCTIETHERAPIE

AANBEVELINGEN

1. De MWG is van mening dat daratumumab in combinatie met 4 cycli bortezomib/thalidomide/dexamethason (Dara-VTD) de voorkeur heeft als inductietherapie voor een autologe stamceltransplantatie, gezien een 47hogere respons en een verlenging van de PFS vergeleken met VTD zoals getoond in de HOVON 131/Cassiopeia studie (SORT A).
2. Zo lang Dara-VTD nog niet vergoed wordt, adviseert de MWG 4 cycli VTD vanwege een gerandomiseerde studie en een retrospectieve case matched analyse die beide een hogere respons toonden met VTD dan met bortezomib-cyclofosfamide-dexamethason (VCD) (SORT A).
3. Zo lang Dara-VTD nog niet vergoed wordt én indien bortezomib/lenalidomide/dexamethason (VRD) wel geregistreerd en vergoed is, kunnen zowel VTD als VRD als inductietherapie gebruikt worden, maar heeft de MWG een voorkeur voor VRD (SORT B).
4. De MWG adviseert subcutane toediening van daratumumab gezien gelijke effectiviteit en minder bijwerkingen aangetoond in een gerandomiseerde studies (SORT A).

Nadere overwegingen:

In geval van IMiD-gerelateerde bijwerkingen is inductietherapie met VCD een alternatief (SORT B).

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

ONDERBOUWING - LITERATUUROVERZICHT

In het algemeen wordt een autologe stamceltransplantatie verricht in patiënten die 65 jaar of jonger zijn. Echter bij patiënten tussen de 65 en de 70 jaar, die in goede klinische conditie zijn, kan een autologe stamceltransplantatie worden overwogen. Er is een niet-gerandomiseerde studie verricht waarin een autologe stamceltransplantatie werd verricht bij patiënten tussen de 65 en 75 jaar². Een hogere kans op overlijden ten gevolge van adverse events werd beschreven in de patiënten ouder dan 70 jaar, hoewel dit niet significant was (5/26 vs 3/76, $p = 0,24$).

Inductietherapie

Het doel van inductietherapie is het bereiken van een zo goed mogelijke respons, daar uit diverse studies is gebleken dat de mate van respons die bereikt wordt door inductietherapie zich vertaalt in een langere progressie vrije overleving (PFS) en overall survival (OS) na de autologe stamceltransplantatie³.

Een meta-analyse waarin bortezomib-based (n=787) versus non-bortezomib-based (n=785) inductietherapie werd vergeleken toonde dat het percentage patiënten dat na de autologe stamceltransplantatie een CR of near CR behaalde significant hoger was in de bortezomib-behandelde patiënten (38% versus 24%). De PFS was significant langer en daarnaast bleek de OS op 3 jaar statistisch significant hoger te zijn; 80% versus 75%⁴.

In de afgelopen jaren is aangetoond dat de combinatie van zowel bortezomib als thalidomide met dexamethason (VTD), de respons verhoogt ten opzicht van een twee-drug regime met maar één 'novel agent'⁵⁻⁷. Om die reden heeft VTD de voorkeur boven een twee-drug regime. Er is één gerandomiseerde studie en één retrospectieve case-matched studie waarin werd aangetoond dat VTD in een betere respons resulteerde dan VCD, respectievelijk CR 13 versus 9%, \geq VGPR 66 versus 56% en \geq PR 92 versus 83% en CR 19 versus 7%, \geq VGPR 43 versus 32% en \geq PR 93 versus 84%^{8,9}. Om die reden heeft VTD de voorkeur boven VCD. Wel is van belang het ontstaan van polyneuropathie goed te vervolgen en dosisreductie toe te passen, daar de incidentie van graad 2-4 polyneuropathie 21.9% was met VTD, versus 12.9% met VCD.

Een recente analyse van de HOVON 131/Cassiopeia studie toonde dat de toevoeging van daratumumab aan VTD tijdens inductietherapie resulteerde in een hoger complete respons percentage (36% versus 26%) en MRD-negativiteit (64% versus 44%) 100 dagen na de transplantatie. Tevens leidde de toevoeging van daratumumab tot een 53% reductie in progressie. Er was een trend tot verbetering van de OS (0-43, 95% CI 0-23-0-80).¹⁰ Derhalve heeft Dara-VTD de voorkeur als inductietherapie.

Er is aangetoond dat subcutane toediening van bortezomib even effectief is als intraveneuze toediening, gemeten aan de respons, tijd tot progressie en overleving. Daarentegen trad significant minder polyneuropathie (PNP) op (alle graderingen; 38 versus 53%, \geq graad 3; 6 versus 16%). Mogelijk heeft dit te maken met de lagere gemiddelde maximale bloedspiegel. De gemiddelde systemische blootstelling, gemeten als de area under the curve, en de gemiddelde 20S proteasoom remming waren niet verschillend. Daarom is het advies bortezomib subcutaan te geven¹¹.

Er is aangetoond dat subcutane toediening van daratumumab even effectief is als intraveneuze toediening, gemeten aan de effectiviteit (respons, PFS en OS). De bijwerkingen waren vergelijkbaar. Wel waren er minder infusie gerelateerde bijwerkingen bij de subcutane toediening; 13 versus 34%. Daarnaast is de tijd die nodig is voor toediening zeer verschillend; 10 minuten versus enkele uren. Daarom is het advies daratumumab subcutaan te geven¹².

Indien overwogen wordt andere regimes te gebruiken dan Dara-VTD, VTD of VCD zijn de gegevens van onderstaande studies van belang:

De Duitse GMMG heeft een gerandomiseerde studie verricht tussen PAD versus VCD en toonde aan dat de \geq VGPR gelijk was (34.3 versus 37%), terwijl progressieve ziekte (PD) tijdens inductie bij PAD significant hoger was (4.8 versus 0.4%), alsmede de toxiciteit (SAEs 32.7 versus 24%)¹³. Om die reden is er geen reden PAD voor te schrijven als inductietherapie.

Een retrospectieve analyse waarin verschillende inductietherapieën; VCD, VRD, VD, RD, TD en VAD, gevolgd door een autologe stamceltransplantatie, toonde dat VRD tot een betere respons na de transplantatie en OS leidde dan VCD en VD¹⁴. Daarnaast induceert lenalidomide minder polyneuropathie dan thalidomide (SORT B). Om die reden heeft de MWG een voorkeur voor VRD (niet geregistreerd, niet vergoed).

Er is niet gerandomiseerde data over bortezomib-lenalidomide-dexamethason (VRD) en carfilzomib-thalidomide-dexamethason (KTD) met een vergelijkbare respons voor autologe stamceltransplantatie als VTD echter niet head to head vergeleken. In geval van KTD trad polyneuropathie graad 3-4 slechts bij 1% van de patiënten op¹⁵. Om die reden stelt de MWG carfilzomib voor als alternatief voor bortezomib (niet geregistreerd, niet vergoed).

II STAMCELMOBILISATIE

AANBEVELINGEN

1. De MWG adviseert cyclofosfamide te gebruiken als mobilisatieschema. Indien cyclofosfamide in een dosering van 2000 mg/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). Echter in geval van gebruik van daratumumab tijdens inductie is het advies de dosering 2000 mg/m² te gebruiken, zo nodig in combinatie met plerixafor (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 bij indicatie tot een dubbeltransplantatie in eerste lijn mogelijk is (SORT C).

ONDERBOUWING – LITERATUUROVERZICHT

In de Cassiopeia studie werd in de Dara-VTd arm een lager aantal CD34-positieve cellen geoogst; 6.3×10^9 /kg dan in de VTd groep; 8.9×10^6 /kg. Daarnaast bleken meer patiënten plerixafor nodig te hebben in de Dara-VTd arm; 22% versus 8% in de VTd arm. De geadviseerde dosis cyclofosfamide was 3000 mg/m², hetgeen in Nederland in het merendeel van de patiënten 2000 mg/m² zal zijn geweest. Overigens bleek in de studie het aantal patiënten dat de behandeling vervolgde met een autologe stamcel transplantatie en het hematopoïetisch herstel gelijk in beide armen¹⁰.

III AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE

AANBEVELINGEN

1. De MWG adviseert hoge dosis chemotherapie gevolgd door een autologe stamceltransplantatie in de eerste lijn van de behandeling na de hiervoor beschreven inductietherapie, gezien het feit dat drie internationale gerandomiseerde studies, waaronder de HOVON 95 studie, een substantieel langere progressie-vrije overleving aantonen met hoge dosis chemotherapie gevolgd door een autologe stamceltransplantatie versus voortzetting van inductietherapie zonder hoge dosis therapie en een autologe stamceltransplantatie. Bij de HOVON 95 was er tevens een langere OS (SORT A).
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).
3. Er is geen standaardindicatie voor een dubbeltransplantatie. Een dubbeltransplantatie wordt wel geadviseerd bij patiënten die bij diagnose een hoog-risico classificatie hebben, gedefinieerd als de aanwezigheid van del(17p), en/of t(4;14), en/of t(14;16) bij FISH analyse van gezuiverde plasmacellen, gezien het feit dat twee recente analyses van de gerandomiseerde HOVON 95 studie verbetering toont in zowel de progressie-vrije overleving als de algehele overleving met een dubbeltransplantatie versus een enkele transplantatie. Een lange termijn update van de STAMINA trial toonde tevens een voordeel van dubbeltransplantatie in cytogenetisch hoog risico patiënten. De tweede transplantatie dient 2-3 maanden na de eerste transplantatie te worden verricht en alleen indien na de eerste stamceltransplantatie minimaal een partiele respons is bereikt (SORT B).

ONDERBOUWING - LITERATUUROVERZICHT

Gezien deze zeer goede resultaten van de inductietherapie is onderzocht of een autologe transplantatie in eerstelijns nog steeds noodzakelijk is. Er zijn momenteel 3 studies afgerond die aantonen dat een autologe stamceltransplantatie van toegevoegde waarde is. In een Italiaanse studie werd na inductie met lenalidomide-dexamethason, behandeling met melfalan-prednison-lenalidomide vergeleken met Hoge Dosis Melfalan (HDM) gevolgd door een autologe stamceltransplantatie. Vervolgens vond een tweede randomisatie plaats tussen onderhoudstherapie met lenalidomide of geen onderhoudsbehandeling. De studie toonde aan dat intensieve therapie met HDM en autologe SCT superieur was in PFS en OS ten opzichte van MPR ¹⁶.

De IFM studiegroep vergeleek behandeling met 3 cycli VRD gevolgd door een autologe stamceltransplantatie na conditionering met HDM en vervolgens 2 consolidatie cycli met VRD versus 8 cycli VRD. Zowel de respons (CR 59% versus 48% en ontbreken van Minimaal Residuale Ziekte (MRD) 79% versus 65%) als de PFS (50 versus 36 maanden) waren significant beter in de patiënten die een transplantatie in eerste lijn ondergingen. De OS was niet verschillend ¹⁷.

Een eerste analyse van de HOVON 95/EMN02 studie, waarin na 4 cycli met VCD gerandomiseerd werd tussen een autologe stamceltransplantatie na conditioning met HDM versus bortezomib-melfalan-prednison (VMP), toont een soortgelijk resultaat (mediane PFS niet bereikt versus 42.5 maanden)¹⁸. Een recente analyse toonde tevens een langere OS.

In de recente analyse van de Forte trial werd ook met het gebruik van bestaande uit carfilzomib-lenalidomide-dexamethason, er een toegevoegde waarde was van een autologe stamceltransplantatie na inductie met dit regime gevolgd door consolidatie versus 12 cycli bestaande uit carfilzomib-lenalidomide-dexamethason, zonder een autologe stamceltransplantatie. In beide armen werd nadien onderhoudstherapie gegeven met lenalidomide of lenalidomide plus carfilzomib¹⁹

De waarde van een tweede autologe transplantatie in aansluiting op de eerste was tot de HOVON95/EMN02 studie alleen gerandomiseerd onderzocht in een tijdperk waarin de nieuwe middelen nog niet beschikbaar waren. De IFM toonde zowel PFS als OS voordeel, echter een subanalyse leerde dat alleen de patiënten die na de eerste transplantatie minder dan een VGPR bereikten baat hadden bij een tweede transplantatie^{20,21}. Daarnaast bleek bij een langere follow-up het PFS en OS voordeel niet meer aanwezig²².

De Italiaanse Bologna 96 studie toonde tevens een EFS voordeel, echter geen OS voordeel. En ook hier bleken met name die patiënten baat te hebben die minder dan een near CR bereikten²³.

Wat de waarde is van een dubbeltransplantatie bij gebruik van nieuwe middelen zowel in de inductiefase alsmede als consolidatie was tot op heden niet te onderbouwen met gerandomiseerde studies. De Franse en Italiaanse studies incorporeren op basis van bovenstaande gegevens een tweede transplantatie bij het bereiken van een onvoldoende (<VGPR) respons. Ook in de recent gepubliceerde studie van de IFM waarin de waarde van lenalidomide onderhoud werd onderzocht, onderging een deel van de patiënten een tweede autologe stamceltransplantatie. De analyse van de HOVON 65/GMMG 5 studie waarbij de GMMG twee autologe transplantaties verrichtte is interessant in deze, maar helaas ook niet conclusief. De 5-jaars OS van de patiënten die binnen de GMMG werden behandeld was beter dan die bereikt bij patiënten behandeld binnen de HOVON; respectievelijk 54 en 55% in de VAD arm en 70% en 55% in de PAD arm. In de studie vond er echter geen strikte randomisatie plaats tussen 1 versus 2 autologe stamceltransplantaties en daarom is er geen uitspraak te doen op basis van deze studie. Daarnaast suggereert een recente analyse dat met name de hogere adherentie aan bortezomib onderhoudsbehandeling het verschil veroorzaakt²⁴.

Twee recente analyses van de HOVON95/EMN02 studie waarin gerandomiseerd werd tussen 1 of 2 autologe stamceltransplantaties toonde een significant voordeel voor zowel de PFS als de OS van twee autologe stamceltransplantaties (PFS na 5 jaar 53.5 versus 44.9%, OS na 10 jaar 42 en 55%). Het verschil bleek met name zeer uitgesproken in de subgroep van patiënten met een cytogenetisch hoog risico profiel, gedefinieerd als del17p, t(4;14) of t(14;16) (mediane PFS 46 maanden met een dubbel transplantatie versus 26.7 maanden met 1 transplantatie). Belangrijk is dat twee autologe stamceltransplantaties de negatieve invloed van hoog risico cytogenetica geheel teniet deed. Indien er twee autologe stamceltransplantaties

werden verricht was de PFS na 3 jaar gelijk aan die van patiënten met een standaard risico; 69,2% zonder progressie versus 76,4% zonder progressie ^{19,25}.

De dosering melfalan is onderzocht in 2 gerandomiseerde studies waarin 200 mg/m² vergeleken werd met respectievelijk 100 mg/m² en 140 mg/m² plus 8 Gy lichaamsbestraling. 200 mg/m² bleek tot een significant betere event free survival te leiden ten opzichte van 100 mg/m² en even effectief maar minder toxisch te zijn dan 140 mg/m² plus 8 Gy lichaamsbestraling ^{26,27}. Bij een kreatinineklaring <40 ml/min wordt een dosering van 140 mg/m² aanbevolen. Hiermee blijkt, in weliswaar niet head to head vergelijking, de effectiviteit gelijk aan 200 mg/m², terwijl de toxiciteit acceptabel is ²⁸.

IV CONSOLIDATIE THERAPIE NA AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE

AANBEVELINGEN

1. De MWG adviseert consolidatietherapie met twee cycli VRd na de autologe stamceltransplantatie gezien de verlenging van de PFS in vergelijking met geen consolidatietherapie in de gerandomiseerde EMN02/HOVON 95 studie (SORT A).
2. Dit geldt onafhankelijk van het aantal autologe stamceltransplantaties; 1, 2 of een uitgestelde (in dat laatste geval mits geen lenalidomide onderhoud na de eerste stamceltransplantatie werd gegeven)(SORT C).

ONDERBOUWING - LITERATUUROVERZICHT

Diverse studies hebben een toename in respons getoond na consolidatietherapie^{6,29-31}. Het effect op de PFS en OS is alleen te destilleren uit de HOVON95/EMN02 studie waar een separate tweede randomisatie plaatsvond. Deze studie toonde een verbetering in de progressie-vrije overleving door consolidatietherapie met bortezomib/lenalidomide-dexamethason (VRD); mediane PFS 60 versus 45 maanden, HR 0.81 (0.68-0.96). Een subgroep analyse ondersteunt geen differentiatie op basis van risicostratificatie. Of de respons na de autologe stamceltransplantatie het effect van consolidatie beïnvloedt, is onbekend. Dus geldt het advies voor iedere patient die een autologe stamceltransplantatie ondergaat³².

V ONDERHOUDSTHERAPIE NA AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE

AANBEVELINGEN

1. De MWG adviseert onderhoudstherapie met lenalidomide (10 mg gedurende dag 1-21 per 28 dagen) tot aan progressie na een autologe stamceltransplantatie bij alle patiënten, gezien vier gerandomiseerde studies die allen een sterke verbetering van de progressie-vrije overleving toonden en een meta-analyse van drie van deze studies (de vierde was nog niet beëindigd tijdens deze analyse) die een overlevingsvoordeel toonde. De onderhoudstherapie kan worden gestart na hematologisch herstel, binnen drie maanden (SORT A).
2. Indien na de eerste autologe stamceltransplantatie geen onderhoudstherapie werd gegeven kan dit o verwogen worden na de tweede autologe stamceltransplantatie, mits niet refractair voor lenalidomide (SORT C).
3. De MWG adviseert geen standaard onderhoudstherapie met bortezomib omdat er onvoldoende data is uit gerandomiseerde studies over onderhoudstherapie met bortezomib na autologe stamceltransplantatie (SORT A).
4. De MWG adviseert geen onderhoudstherapie met ixazomib. Een gerandomiseerde studie toonde weliswaar een verbetering van de PFS, echter beperkt en ixazomib is niet geregistreerd voor onderhoudstherapie na een autologe stamceltransplantatie.

Nadere overwegingen:

Bij patiënten die bij diagnose een hoog-risico classificatie hebben, gedefinieerd als de aanwezigheid vandel(17p), en/of t(4;14), en/of t(14;16) bij FISH analyse van gezuiverde plasmacellen, adviseert de MWG, daar waar mogelijk, behandeling binnen studieverband waar de standaardtherapie met lenalidomide onderhoud wordt vergeleken met lenalidomide plus een experimenteel middel. Dit gezien het feit dat lenalidomide onderhoudstherapie weliswaar de progressie-vrije overleving verbeterde, maar de negatieve invloed van hoog risico op de progressie-vrije overleving niet geheel teniet deed in de genoemde gerandomiseerde studies. Hoewel de meta-analyse geen overlevingsvoordeel toonde in deze groep, toonde de MRCXI studie tevens een OS voordeel aan in deze groep (SORT A).

ONDERBOUWING - LITERATUUROVERZICHT

Lenalidomide

Er zijn vier gerandomiseerde studies die de waarde van lenalidomide onderhoudstherapie onderzoeken. Alle studies laten ongeveer een verdubbeling van de PFS na de randomisatie voor wel of geen lenalidomide onderhoudstherapie van ongeveer 20-30 maanden tot 40-50 maanden^{16,33-35}. Subgroepanalyse toont dat er geen subgroep is te detecteren die er geen baat bij heeft. Wel is het effect bij hoog risico patiënten

gedefinieerd als del17p, t (4;14) en/of t(14;16) in sommige studies minder uitgesproken maar ook hier is er een substantieel effect.

Bijwerkingen leidden tot staken van de therapie bij 27%,10% en 28% van de patiënten in respectievelijk de IFM, de CALGB en de MRC XI studie³³⁻³⁵. De graad 3-4 bijwerkingen waren met name hematologisch van aard (58% in de IFM, 48% in de CALGB en 33% neutropenie, 7% trombocytopenie en 4% anemie in de MRC XI studie).

De meest opmerkelijke bevinding was de toename in tweede primaire tumoren in de lenalidomide arm. In de CALGB studie betroffen dat 8 (van de 231) patiënten met een hematologische maligniteit (AML 5, MDS 1, Hodgkin 1, NHL 1, ALL 1) versus 1 NHL (van de 229 patiënten) in de controlearm, en 10 patiënten met een variatie aan solide tumoren versus 5 in de controlearm. Het aantal basaalcel- en plaveiselcelcarcinomen was gelijk; 4 versus 3 patiënten. In de IFM studie was er echter de opmerkelijke bevinding dat het niet zozeer myeloïde maligniteiten (5 MDS/AML van de 306 patiënten) waren maar lymfatische maligniteiten (3 ALL, 4 Hodgkin, 1 NHL), versus 4 AML/MDS en 1 NHL in de controlearm (302 patiënten). Ook het aantal solide tumoren, van diverse aard was verschillend: 10 versus 4. Het aantal non-melanoom huidcarcinomen was gelijk: 5 versus 3. De lymfatische maligniteiten kwamen voor bij patiënten die ofwel consolidatie therapie met DCEP ofwel een dubbeltransplantatie hadden ondergaan en minimaal 2 jaar onderhoudstherapie. Dit heeft in de IFM studie geleid tot staken van de lenalidomide onderhoudstherapie in de studie. In komende studies wordt maar 1 jaar onderhoudstherapie gegeven. In de meest recente MRC XI studie bedroeg de 3 jaars cumulatieve sterfte ten gevolge van lenalidomide onderhoudstherapie 2% (versus 0.9% in de placebogroep). Het betrof 39.1% non-melanoom huidkanker, 17.4% hematologische maligniteiten en 43.5% solide tumoren. De hematologische maligniteiten waren 10.1% MDS/AML, 0.7% mixed phenotype leukemie, 2.9% ALL, 2.9 DLBCL en 0.7 CML³⁵.

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

Een meta-analyse van deze studies toonde op de lange termijn ook een overlevingsvoordeel; mediane overleving niet bereikt versus 86 maanden HR 0.74 (0.62–0.89)³⁶.

Bortezomib

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

maanden). Daarnaast bleek dat thalidomide onderhoud meer toxisch is: 31% van de patiënten moest de onderhoudstherapie staken ²⁴.

Ixazomib

In de Tourmaline MM3 studie werden patiënten na een autologe stamceltransplantatie, na overigens verschillende vormen van inductietherapie gerandomiseerd tussen onderhoudsbehandeling met ixazomib of placebo. Behandeling met ixazomib leidde tot 28% reductie in het risico op progressie of sterfte. De mediane PFS was 26.5 maanden in de ixazomib arm versus 21.3 maanden in de placebo arm.³⁷ Hoewel niet head to head vergeleken is de verlenging met mediaan 5 maanden minder dan de verdubbeling in de PFS met lenalidomide onderhoud, derhalve gaat de voorkeur uit naar lenalidomide. Tevens is ixazomib niet geregistreerd voor deze indicatie.

Thalidomide

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

Een meta-analyse van studies waarin een echte randomisatie in de onderhoudsfase plaatsvond, toonde een overlevingsvoordeel voor thalidomide onderhoud met 25% risicoreductie in sterfte. Dit betrof 3 studies na autologe stamceltransplantatie, 1 studie bij ouderen zonder stamceltransplantatie en de MRC-IX studie waarin zowel jongeren met een stamceltransplantatie, als ouderen zonder stamceltransplantatie werden geïnccludeerd. Het verschil in overleving werd pas laat zichtbaar, na ongeveer 5 jaar. Twee van de 3 stamceltransplantatie studies toonde overlevingsvoordeel. In de studie van Spencer et al. bestond de inductietherapie uit VAD en de onderhoudstherapie uit thalidomide en prednison. In de TT2 van Barlogie et al. vond randomisatie tussen thalidomide en geen thalidomide al bij inductie plaats (zoals bij de HOVON 50 studie waar geen overlevingsvoordeel in de thalidomide arm werd gevonden), en bestond inductietherapie uit 4 cycli met verschillende conventionele cytostatica, waaronder vicristine, adriamycine, cyclofosfamide en etoposide. Opmerkelijk was dat de IFM9902 studie, waarbij de inductietherapie bij alle patiënten bestond uit VAD, bij eerste analyse wel en bij latere analyse geen overlevingsvoordeel aantoonde, terwijl dit bij het TT2 protocol van de Arkansas groep juist andersom was. Het vroege effect in de eerste studie suggereert goede salvage therapie. Het late effect in de laatste studie suggereert met name effect in de goed risicogroep patiënten met een langere overleving. Dit late effect wordt ook waargenomen bij de meta-analyse van alle 5 studies ³⁸. Een belangrijk bewijs voor de toegevoegde waarde in de goed risico patiënten werd geleverd door een subanalyse van de MRC-IX studie, waaruit bleek dat het PFS voordeel bij thalidomide maintenance alleen werd waargenomen bij de patiënten met een gunstig moleculair profiel, en niet bij de prognostisch ongunstige groep (gedefinieerd als gain 1q, del1p, t(4;14), t(14;16), t(14;20) en del17p). De OS bleek niet significant verschillend in deze patiëntengroep, maar na 4 jaar lijkt er een overlevingsvoordeel te ontstaan dat bij langere FU duur mogelijk significant wordt. Bij de slecht risicogroep was de OS zelfs significant slechter in de thalidomide onderhoudsarm.

Voorheen werd op basis van de IFM9902 studie geadviseerd alleen thalidomide onderhoudstherapie te geven indien er na de stamceltransplantatie minder dan een VGPR werd bereikt. Het feit dat juist in deze studie het overlevingsvoordeel bij langdurige follow up niet meer aantoonbaar is, betekent dat de mate van respons na de autologe stamceltransplantatie niet van belang is bij de keuze voor wel of geen thalidomide onderhoudstherapie²².

VI ALLOGENE STAMCELTRANSPLANTATIE

AANBEVELING

1. De MWG is van mening dat er, behoudens voor patiënten met een primaire plasmacelleukemie, in eerste lijn geen standaard indicatie is voor een allogene stamceltransplantatie.
2. Patiënten met een primaire plasmacelleukemie dienen bij voorkeur te worden behandeld in de HOVON 129 studie, waarin bij een beschikbare donor een allogene stamceltransplantatie in eerste lijn wordt verricht na inductie met carfilzomib en lenalidomide/dexamethason en een autologe stamceltransplantatie. Na de allogene stamceltransplantatie volgt consolidatie en onderhoudstherapie. Indien geen donor beschikbaar is wordt de allogene stamceltransplantatie vervangen door een tweede autologe stamceltransplantatie. Na de te verwachte snelle sluiting van de studie geldt dat voor plasmacelleukemie overgegaan wordt tot VTD gevolgd door een tandem auto/allo transplantatie of een dubbele autologe stamceltransplantatie. Voor patiënten die niet in aanmerking komen voor transplantatie worden behandeld als zijnde multipel myeloom, zie daar.

ONDERBOUWING - LITERATUUROVERZICHT

Het is bekend dat patiënten met een bij aanvang cytogenetisch slecht risicoprofiel een slechte PFS en OS hebben. Dit bleek voor patiënten met chromosomale afwijkingen (del(17p13), t(4;14), en/of +1q21) in combinatie met een ISS stadium van II of III respectievelijk 1,5 jaar en 2-3 jaar te zijn^{39,40}. Deze groep betreft ongeveer 5% tot 8% van alle jongere eerstelijns patiënten. Mogelijk hebben deze patiënten baat bij een allogene stamceltransplantatie. Dit is evenwel nog niet bewezen en moet afgewogen worden tegen de risico's van acute en chronische graft versus host ziekte en andere behandelings-gerelateerde morbiditeit. Om die reden is besloten vooralsnog geen allogene stamceltransplantatie in eerste lijn te adviseren.

De prognose van patiënten met een primaire plasmacelleukemie is zeer slecht. Om die reden is de HOVON 129 studie ontwikkeld⁴¹. In deze studie worden patiënten met primaire plasmacel leukemie behandeld met carfilzomib-lenalidomide-dexamethason (KRd) kuren gevolgd door hoge-dosis melfalan met autologe stamceltransplantatie. Hierna volgt een consolidatie met 2 KRd kuren, een allogene stamceltransplantatie (of als een allogene stamceltransplantatie niet mogelijk is een tweede autologe stamceltransplantatie), en onderhoud met carfilzomib-lenalidomide.

2 Initiële behandeling bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie

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

Voor patiënten die binnen studieverband worden behandeld geldt de volgende aanbeveling:

De MWG is van mening dat patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie behandeld dienen te worden binnen studieverband, echter ten tijde van het schrijven van deze richtlijn is er geen studie open voor inclusie. Voor fitte oudere patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie wordt een studie ontwikkeld, echter deze is momenteel nog niet open voor inclusie.

Voor patiënten die buiten studieverband worden behandeld gelden de aanbevelingen beschreven in module I en II

I INDUCTIETHERAPIE

AANBEVELINGEN

1. De MWG is van mening dat het de sterke voorkeur verdient voor aanvang van de therapie de IMWG frailty score of een andere geriatrische assessment van de patiënt te verrichten bij patiënten van 70 jaar of ouder en het verricht moet worden bij patiënten boven de 75. Dit gezien de prognostische waarde met betrekking tot therapie-gerelateerde toxiciteit en algehele overleving (SORT B)
2. Myeloma Frailty Score Calculator: <http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net/>
3. Hematology app: <https://itunes.apple.com/nl/app/hematology-app/id1192670085?mt=8>
4. De MWG is van mening dat voor patiënten, gedefinieerd als fit volgens de IMWG frailty score, buiten studieverband, de onderstaande behandelingen de voorkeur verdienen als eerstelijns therapie (SORT A):
 - a. Daratumumab-lenalidomide-dexamethason (Dara-Rd tot aan progressie) – wel geregistreerd, nog niet vergoed
 - b. Daratumumab-melfalan-prednison-bortezomib (Dara-MPV – 9 cycli a 6 weken, gedurende 12 maanden, gevolgd door daratumumab onderhoudstherapie tot aan progressie) – wel geregistreerd en vergoed
 - c. Bortezomib/lenalidomide/dexamethason (VRd –VRd 8 cycli a 21 dagen, gevolgd door Rd a 28 dagen tot aan progressie) – wel geregistreerd , nog niet vergoed is
 - d. Alternatieven die minder effectief zijn dan Dara-MPV (versus MPV, SORT A), Dara-Rd (versus Rd, SORT A) en VRd (versus Rd, SORT A), zijn
 - e. Melfalan-prednison-bortezomib (MPV – 9 cycli à 6 weken, gedurende 12 maanden) of
 - a. Lenalidomide-dexamethason (Rd – 18 cycli à 4 weken, gedurende 18 maanden).
5. Behandeling met lenalidomide-dexamethason (Rd) tot aan progressie in plaats van 18 maanden kan overwogen worden bij het minimaal bereiken van een very good partial respons (VGPR) en het ontbreken van klinisch significante bijwerkingen, gezien het feit dat, hoewel er vooralsnog geen overlevingsvoordeel werd aangetoond, deze relatief milde continue behandeling bij patiënten met minimaal een VGPR de tijd tot de volgende behandeling met 30 maanden verlengde, hetgeen bij patiënten met een partiële respons 18 maanden was. De mediane PFS was bij patienten met een VGPR of beter 50.9 maanden (SORT B)
6. De MWG adviseert subcutane toediening van bortezomib gezien gelijke effectiviteit en minder bijwerkingen aangetoond in een gerandomiseerde studie (SORT A).
7. De MWG adviseert subcutane toediening van daratumumab gezien gelijke effectiviteit en minder bijwerkingen aangetoond in een gerandomiseerde studies (SORT A).

6. Voor patiënten, die niet-fit of frail zijn volgens de IMWG frailty score, is het advies de dosering of het interval van de therapie met MPV of Rd aan te passen zoals beschreven bij 'Therapieschema's module 4'. Daratumumab hoeft niet aangepast te worden (SORT C).

Nadere overwegingen:

Bij de keuze tussen Dara-Rd, Dara-MPV, VRd, MPV of Rd zijn de volgende parameters van belang, zie voor data uit de studies onder 'ONDERBOUWING/LITERATUUROVERZICHT'.

- effectiviteit

Gezien de significant langere PFS en PFS2 bij behandeling met Dara-Rd versus Rd heeft Dara-Rd de voorkeur boven Rd (SORT A)

Gezien de significant langere PFS, PFS2 en OS bij behandeling met Dara-MPV versus VMP heeft Dara-MPV de voorkeur boven VMP (SORT A)

Gezien de langere PFS en OS met VRd versus Rd heeft VRd de voorkeur boven Rd (SORT A)

Gezien de verwachte mediane PFS van meer dan 50 maanden heeft Dara-Rd (nog niet vergoed) de voorkeur boven Dara-MPV en VRd, hoewel Dara-Rd niet head to head vergeleken is met Dara-MPV (PFS 36.4 maanden) en VRd (43 maanden, echter in deze studie werden ook jongere patiënten geïncludeerd die in aanmerking kwamen voor een stamceltransplantatie) (SORT C)

- ziekte-gerelateerde kenmerken

Bij een nierfunctiestoornis, gedefinieerd als een kreatinineklaring < 30 ml/minuut wordt Dara-MPV geadviseerd, bij hoog risico classificatie gedefinieerd als del(17p), en/of t(4;14), en/of t(14;16) bij FISH analyse van gezuiverde plasmacellen is de voorkeur voor Dara-MPV of Dara-Rd nog niet duidelijk, voor overwegingen zie de onderbouwing hieronder)

- co-morbiditeit

Bij het bestaan van polyneuropathie heeft een lenalidomide bevattend regime de voorkeur boven een bortezomib bevattend regime)

- voorkeur van de patient

Voor geheel orale therapie (Rd) versus subcutane therapie (Dara-MPV, VRd en MPV) en

- duur van therapie

Gelimiteerd tot 9 cycli gedurende 12 maanden in geval van MPV versus 18 cycli Rd gedurende 18 maanden, of tot aan progressie in geval van Dara-Rd, Dara-MPV, VRd en Rd.

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

ONDERBOUWING - LITERATUUROVERZICHT

Er zijn vijf behandelopties voor de initiële behandeling van patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie; Daratumumab-lenalidomide-prednison (Dara-Rd), Daratumumab-melfalan-prednison-bortezomib (Dara-MPV), Bortezomib-lenalidomide-dexamethason (VRd), Melfalan-prednison-bortezomib (MPV) en lenalidomide-dexamethason (Rd).

Daratumumab-lenalidomide-dexamethason

De MAIA studie waarin Dara-Rd werd vergeleken met Rd toonde een verbetering van de PFS (niet bereikt in de standaardarm en verwacht meer dan 50 maanden versus 31.9 maanden⁴²). Tevens bleek bij een langere follow up de PFS2 significant langer; niet bereikt versus 47.3 maanden⁴³. De leeftijd bleek niet van invloed op de verbetering in PFS die bereikt werd door toevoeging van daratumumab. Patiënten ouder dan 75 jaar hadden een vergelijkbare PFS ten opzichte van patiënten jonger dan 75 jaar in beide armen; < 75 jaar niet bereikt versus 33.7 maanden, ≥75 jaar niet bereikt versus 31.9 maanden. Dara-Rd bleek ook bij patiënten met een verminderde nierfunctie (gedefinieerd als een klaring <60 ml/minuut) effectiever dan Rd met een HR van 0.60 (0.41–0.87). De HR bij patiënten met een klaring >60ml/minuut was 0.52 (0.36–0.74). Dara-Rd was bij een eerste analyse niet superieur ten opzichte van Rd in patiënten met cytogenetisch hoog risico (0.85 (0.44–1.65) versus 0.49 (0.36–0.67) bij patiënten met standaard risico)⁴². Echter in een latere analyse bleek er wel toegevoegde waarde van daratumumab; HR 0.57 bij cytogenetisch hoog risico en HR 0.50 bij standaard risico⁴³

Derhalve heeft Dara-Rd de voorkeur boven Rd. Het kleine aantal patiënten met hoog cytogenetisch risico (n=92) en daarmee de grote spreiding van de HR verhindert een harde uitspraak over Dara-Rd bij hoog cytogenetisch risico, echter de MWG heeft ook een voorkeur voor Dara-Rd boven Rd in deze situatie. De absolute PFS en een langere follow up is nodig om een keuze tussen Dara-Rd en Dara-MPV te onderbouwen voor patiënten met een hoog cytogenetisch risicoprofiel.

Daratumumab-melfalan-prednison-bortezomib

De ALCYONE studie waarin Dara-MPV werd vergeleken met MPV toonde een verbetering van zowel de PFS (na 18 maanden was 71.6% van de patiënten die met Dara-MPV behandeld werden versus 50.2% die met MPV behandeld worden zonder progressie, bij een langere FU duur van 27.8 maanden bleek de mediane PFS niet bereikt versus 19.1 maanden en het percentage progressie-vrije patiënten na 30 maanden respectievelijk 60 versus 28%) als van de PFS2 (het percentage PFS-2 vrije patiënten na 30 maanden was respectievelijk 77 versus 58%)⁴⁴. Daarnaast werd bij de analyse in 2020 een significant langere overleving aangetoond in de Dara-MPV groep (risicoreductie 40%, HR 0.60). Hierbij moet wel vermeld worden dat slechts 8% van de patiënten die in eerste instantie VMP kregen, na een recidief behandeld werden met daratumumab⁴⁵.

De leeftijd bleek niet van invloed op de verbetering in PFS die bereikt werd door toevoeging van daratumumab. Patiënten ouder dan 75 jaar hadden een vergelijkbare PFS ten opzichte van patiënten jonger dan 75 jaar (Dara-MPV mediane PFS beide niet bereikt met overlappende curves, VMP mediane PFS 20.4 maanden bij ≥75 jaar versus 17.9 maanden <75 jaar)⁴⁶. Dara-MPV bleek ook bij patiënten met een verminderde nierfunctie (gedefinieerd als een klaring <60 ml/minuut) effectiever dan MPV met een HR van 0.36 (0.24-0.56). De HR bij patiënten met een klaring >60ml/minuut was 0.63 (0.45-0.88). Dara-MPV was

niet superieur ten opzichte van VMP in patiënten met cytogenetisch hoog risico (HR 0.78 (0.43–1.43) versus 0.39 (0.28–0.55) bij patiënten met standaard risico)⁴⁴.

Derhalve heeft Dara-MPV de voorkeur boven VMP. Het kleine aantal patiënten met hoog cytogenetisch risico (n=98) en daarmee de grote spreiding van de HR verhindert een harde uitspraak over Dara-MPV bij hoog cytogenetisch risico, echter de MWG heeft ook een voorkeur voor Dara-MPV boven VMP in deze situatie. De absolute PFS en een langere follow up is nodig om een keuze tussen Dara-Rd en Dara-MPV te onderbouwen voor patiënten met een hoog cytogenetisch risicoprofiel.

Bortezomib-lenalidomide-dexamethason

De SWOG trial waarin VRd werd vergeleken met Rd toonde een verbetering van zowel de PFS (43 versus 30 maanden) als de OS (75 versus 64 maanden). Van belang is dat in deze studie tevens patiënten werden behandeld die in aanmerking kwamen voor een stamceltransplantatie, slechts 43% was ouder dan 65 jaar. De verbetering in PFS en OS was onafhankelijk van de leeftijd, echter de verschillen waren alleen significant voor PFS in de patiënten jonger dan 65 jaar en voor OS in de patiënten boven de 75 jaar (63 maanden in de VRd arm versus 31 maanden in Rd arm)⁴⁷.

Gezien de heterogene groep en de niet geplande subanalyses zijn er een voorkeur voor Dara-Rd ⁴² of Dara-MPV⁴⁴, echter zijn de resultaten wel in die mate verschillend dat VRd de voorkeur heeft boven Rd. De toxiciteit in de VRd arm was hoog, met name polyneuropathie, maar dit is voor een groot deel te verklaren omdat de bortezomib in deze studie intraveneus werd toegediend.

Melfalan-prednison-bortezomib

VISTA studie waarin MPV werd vergeleken met MP toonde een verbetering van zowel de EFS (mediaan 24 versus 16.6 maanden) als van de OS (na een mediane FU van 16.3 maanden waren respectievelijk 13% versus 22% van de patiënten overleden) ⁴⁸. Bij een latere update met een follow up van 5 jaar bleek dit overlevingsvoordeel nog steeds significant (mediaan 56,4 versus 43,1 maanden). De overlevingswinst die bereikt wordt door toevoeging van bortezomib aan MP bedraagt dus 13.3 maanden ⁴⁹. De leeftijd bleek niet van invloed op de overlevingswinst die bereikt werd door toevoeging van bortezomib. Patiënten ouder dan 75 jaar hadden tevens voordeel van de toevoeging van bortezomib (OS mediaan 50.7 versus 32.9 maanden). MPV blijkt ook bij patiënten met een verminderde nierfunctie (gedefinieerd als een klaring <60 ml/minuut) effectiever dan MP (mediaan 56.8 versus 36.7 maanden). De resultaten voor patiënten met een t(4;14) zijn minder eenduidig. Zowel bij de oorspronkelijke publicatie als een follow up in 2010 toonden dat in de met MPV behandelde patiënten met een t(4;14) een vergelijkbare prognose hebben dan de patiënten zonder hoog risico cytogenetica; 3 jaars overleving 71.6% bij normaal risico versus 56.1%, HR 0.7-2.7, p=0.39) en dus het negatieve effect van een t(4;14), op zijn minst gedeeltelijk, teniet te doen. Bij een laatste analyse met een mediane follow up van bijna 5 jaar bleek MPV echter niet meer superieur ten opzichte van MP bij patiënten met t(4;14) (HR 0.85, 95% CI 0.30-2.41) ^{49,50}.

Recent werd een retrospectieve analyse verricht door de Italiaanse GIMEMA groep waarin de uitkomst van patiënten met een cytogenetisch hoog risico profiel, die met MPV of Rd werden behandeld in afzonderlijke klinische studies, onderzocht. Het bleek dat er geen verschil in PFS en OS was tussen standaard en hoog risico patiënten als ze behandeld waren met MPV, echter wel als ze behandeld waren met Rd. Dus MPV doet in tegenstelling tot Rd de negatieve invloed van hoog risico cytogenetica teniet. De mediane PFS voor

standaard en hoog risico patiënten was 23 versus 30.8 maanden in de VMP groep, en 21.3 versus 15.2 maanden in de Rd groep. Voor OS waren deze getallen respectievelijk 67.2 versus 61.4 maanden (VMP) en 73.3 versus 43.2 maanden (Rd) ⁵¹.

Lenalidomide-dexamethason - Rd

In de First trial werden Lenalidomide-dexamethason tot aan progressie (Rd), Lenalidomide-dexamethason gedurende 18 maanden (Rd18) en MPT (12 zes-weekse cycli, dus tevens 18 maanden) met elkaar vergeleken ⁵². De mediane PFS bleek statistisch significant langer in de Rd groep (25.5 versus 20.7 (Rd18) en 21.1 (MPT) maanden). Na 3 jaar bleek 42% progressie-vrij in de Rd groep versus 23% in beide andere groepen. Ook de OS was significant langer in de Rd groep ten opzichte van de MPT groep (59% in leven na 4 jaar, versus 51% in de MPT groep). De overleving in de Rd18 groep na vier jaar was 56%, niet statistisch verschillend ten opzichte van Rd en MPT. Een recente update toonde dat er geen verschil was in 4-jaars OS tussen Rd en Rd18 (respectievelijk 59% and 58% beide significant beter dan 51.7% with MPT)⁵³. Een subgroepanalyse toonde dat de Time To Next Treatment (TTNT) in de gehele groep met Rd 36.7 maanden bedroeg versus 28.5 maanden in de Rd18 groep. Voor patiënten die VGPR of CR bereikten waren deze getallen 69.6 versus 39.9 maanden (verschil 29.2 maanden). Voor patiënten die PR bereikten was de TTNT met Rd 49.1 versus 31.8 maanden met Rd18 (verschil 17.3 maanden) ⁵⁴.

Rd bleek overigens bij patiënten met een kreatinineklaring <30 ml/min (HR 0.76, 95% CI 0.44-1.30) en in, het kleine aantal, patiënten met high risk op basis van FISH analyse (HR 1.07, 95% CI 0.61-0.85) niet beter dan MPT ⁵².

Gezien het feit dat Rd superieur is ten opzichte MPT, heeft Rd de voorkeur boven MPT. Uit zowel de ECOG studie als de HOVON87 studie is gebleken dat Melfalan/Prednison/Lenalidomide gevolgd door lenalidomide onderhoud (MPR-R) niet effectiever is dan MPT-T, ondanks het feit dat lenalidomide tot minder toxiciteit leidde en daarmee de duur van de onderhoudsbehandeling significant langer was dan de duur van de onderhoudsbehandeling met thalidomide (17 versus 5 maanden)^{55,56}. Hoewel er geen head-to-head vergelijking is tussen MPR-R en Rd, is er om bovenbeschreven redenen een voorkeur voor behandeling met Rd in plaats van voor MPR-R.

Er is aangetoond dat subcutane toediening van bortezomib even effectief is als intraveneuze toediening, gemeten aan de respons, tijd tot progressie en overleving. Daarentegen trad significant minder polyneuropathie (PNP) op (alle graderingen; 38 versus 53%, ≥ graad 3; 6 versus 16%). Mogelijk heeft dit te maken met de lagere maximale bloedspiegel. De gemiddelde systemische blootstelling, gemeten als de area under the curve, en de gemiddelde 20S proteasoom remming waren niet verschillend. Daarom is het advies bortezomib subcutaan te geven¹¹.

Er is aangetoond dat subcutane toediening van daratumumab even effectief is als intraveneuze toediening, gemeten aan de effectiviteit (respons, PFS en OS). De bijwerkingen waren vergelijkbaar. Daarentegen is de tijd die nodig is voor toediening zeer verschillend; 10 minuten versus enkele uren. Daarom is het advies daratumumab subcutaan te geven¹²

Veiligheid en toxiciteit van Dara-Rd, Dara-MPV, MPV en Rd

De toxiciteit van de hierboven beschreven therapieën is verschillend, waarbij MPV met name polyneuropathie induceert ; 44% waarvan 13% graad 3 PNP, waarbij van belang is dat in de VISTA studie bortezomib intraveneus werd toegediend, bekend is dat de kans op PNP grofweg de helft is bij subcutaan gebruik. In de VISTA studie moest 15% van de patiënten die met MPV behandeld werden de therapie staken, echter bij een additionele 19% van de patiënten werd alleen de bortezomib gestaakt ⁴⁸. In de ALCYONE studie werd bortezomib subcutaan toegediend en was er inderdaad substantieel minder graad 3 en 4 PNP; 1.4% in de Dara-MPV arm versus 4% in de VMP arm. Wel was met daratumumab er een verhoogd voorkomen van infecties; graad 3-4; 23.1% versus 14.7% in de VMP arm. Voor pneumonie waren deze waarden 11.3 versus 4.0%. Bij 27.7% van de patiënten kwam daratumumab infusie-gerelateerde toxiciteit voor (met name graad 1 en 2).

Rd induceert meer neutropenie, hetgeen bij 28% van de patiënten voorkwam. Rd gaat gepaard met een verhoogde kans op trombose ⁵². Twee gerandomiseerde studies waarin tromboseprofylaxe met aspirine en Low Molecular Weight Heparin (LMWH) werd vergeleken bij patiënten die met thalidomide of lenalidomide in verschillende schema's werden behandeld, toonde aan dat aspirine net zo effectief is als LMWH. Dit geldt overigens alleen voor patiënten die geen indicatie hadden voor ofwel trombocytenuitremming of antistolling en geen trombotisch event in de voorgeschiedenis hadden ⁵⁷. In de MAIA studie waar daratumumab aan Rd werd toegevoegd was de toxiciteit vergelijkbaar en het staken van de therapie ten gevolge van toxiciteit zelfs lager in de Dara-Rd arm; 7.1 versus 15.9%. Wel was, net zoals in de ALCYONE studie, het percentage infecties hoger in de Dara arm; graad 3-4 32.1% versus 23.3%. Zo ook het percentage patiënten met een pneumonie; 13.7 versus 7.9% ⁴²

Een opmerkelijke bevinding was de toename van het aantal tweede maligniteiten bij de patiënten die lenalidomide kregen, ongeacht de duur van de therapie (ook in de MPR arm zonder R onderhoud; 7% versus 3% in de MP arm). Maar zelfs als de tweede primaire tumoren als events werden gedefinieerd was de EFS nog superieur; 29 maanden voor MPR-R versus 14 maanden voor MPR versus 13 maanden voor MP). In de HOVON 87 was het percentage en de "incidence rate" van tweede primaire tumoren gelijk; 6.6% en 2.8/100 persoonsjaren in de MPT-T arm versus 6.2% en 2.4/100 persoonsjaren in de MPR-R arm. In de First trial bedroegen deze percentages in de Rd, Rd18 en de MPT arm respectievelijk 3, 6 en 5%. In de MAIA trial bleek dat de toevoeging van daratumumab aan Rd geen effect had op het aantal invasieve tweede primaire tumoren; 3.3%, waarvan 2.7% solide tumoren en 0.5% hematologische maligniteiten, versus 3.6%, waarvan 3% solide tumoren en 0.5% hematologische maligniteiten ⁴².

Voor MPV is bij de langdurige follow up analyse onderzocht of er meer tweede primaire tumoren voorkwamen, dit bleek echter niet het geval; de exposure adjusted incidence rate was 0.017 versus 0.013 bij MP en gelijk aan de achtergrondincidentie. Dat laatste is niet helemaal verwacht, want van zowel MM als van het gebruik van alkylerende therapie is bekend dat het de kans op een tweede primaire tumor vergroot ^{58,59}. In de ALCYONE studie bleek dat de toevoeging van daratumumab geen effect had op het aantal tweede primaire tumoren; 2.3 versus 2.5% ⁴⁴.

Dara-Rd, Dara-MPV, VRd, MPV of Rd?

Gezien de verwachte mediane PFS van meer dan 50 maanden heeft Dara-Rd de voorkeur boven Dara-MPV en VRd, hoewel Dara-Rd niet head to head vergeleken is met Dara-MPV (PFS 36.4 maanden) en VRd (43 maanden). Echter in deze laatste studie werden ook jongere patiënten geïncludeerd die in aanmerking kwamen voor een stamceltransplantatie. De mediane PFS met VRd was 34 maanden in patiënten ouder dan 65 jaar. In principe geldt dit advies voor iedere patient ongeacht de cytogenetische risicoclassificatie, hoewel een harde uitspraak hieromtrent pas bij langer follow up, waarbij niet alleen de relatieve risicoreductie maar ook de absolute PFS van beide studies bekend is in cytogenetisch hoog risico patiënten. Daratumumab gaf onafhankelijk van de nierfunctie (< of > dan 60 ml/minuut) een risicoreductie in progressie in combinatie met VMP (HR 0.36 [0.24-0.56]) en Rd (HR 0.60 [0.47-0.81]). Bij ernstige nierinsufficiëntie is het advies Dara-MPV te gebruiken, gezien de mate van risicoreductie en het feit er diverse retrospectieve analyses die een grotere kans op herstel van de nierfunctie tonen door bortezomib in plaats van door IMiDs ^{44,48,50} (SORT C).

Indien overwogen wordt andere regimes te gebruiken dan de voorkeursregimes; Dara-Rd, Dara-MPV of VRd, zijn de gegevens van onderstaande studies van belang:

Op basis van het PFS en OS voordeel ten opzichte van respectievelijk MP en MPT zijn zowel MPV als Rd als eerstelijnsbehandeling geregistreerd en vergoed. Op basis van de beschikbare data kan in ieder geval geconcludeerd worden dat in geval van nierinsufficiëntie (kreatinineklaring <60 ml/min) een MPV-gebaseerd regime gegeven dient te worden, omdat een subanalyse toonde dat Rd in geval van een kreatinineklaring <30 ml/minuut geen voordeel biedt ten opzichte van MPT. Daarnaast zijn er diverse retrospectieve analyses die een grotere kans op herstel van de nierfunctie tonen door bortezomib in plaats van door IMiDs ^{44,48,50}.

Rd gaf ook geen voordeel ten opzichte van MPT in hoog risico MM, gedefinieerd als del17p, t(4;14) of t(14;16)^{52,53}. De resultaten voor patiënten met een t(4;14) bij behandeling met MPV zijn minder eenduidig. Zowel in de oorspronkelijke publicatie als tijdens een follow up in 2010 werd aangetoond dat de met MPV behandelde patiënten met een t(4;14) een vergelijkbare prognose hadden als de patiënten zonder hoog risico cytogenetica; 3 jaars overleving 71.6% bij normaal risico versus 56.1% bij hoog risico, HR 0.7-2.7, p=0.39 en dus deed MPV het negatieve effect van t(4;14) teniet. Bij een laatste analyse met een mediane follow up van bijna 5 jaar bleek MPV echter niet meer superieur ten opzichte van MP (HR 0.85, 95% CI 0.30-2.41) in de hoog risico patiënten. Recent werd een retrospectieve analyse verricht door de Italiaanse GIMEMA groep waarin de uitkomst van patiënten met een cytogenetisch hoog risico profiel, die met MPV of Rd werden behandeld in afzonderlijke klinische studies, onderzocht. Het bleek dat er geen verschil in PFS en OS was tussen standaard en hoog risico patiënten als ze behandeld waren met MPV, echter wel als ze behandeld waren met Rd. Dus MPV doet in tegenstelling tot Rd de negatieve invloed van hoog risico cytogenetica teniet. De mediane PFS voor standaard en hoog risico patiënten was 23 versus 30.8 maanden in de VMP groep, en 21.3 versus 15.2 maanden in de Rd groep. Voor OS waren deze getallen respectievelijk 67.2 versus 61.4 maanden (VMP) en 73.3 versus 43.2 maanden (Rd) ⁵¹.

Gezien de recente analyse van de GIMEMA zoals boven beschreven en de literatuur in ogenschouw nemende, hetgeen ook is weergegeven door de IMWG, is er toch een voorkeur voor bortezomib gezien het

(ten dele) teniet doen van slecht risico cytogenetische kenmerken, terwijl dat voor lenalidomide niet beschreven is en er voor thalidomide zelfs het tegenovergestelde is beschreven in de onderhoudssetting met een slechtere uitkomst bij hoog risico cytogenetische kenmerken dan wanneer geen onderhoudsbehandeling met thalidomide werd gegeven. Dit gold zowel in de transplantatiesetting als de non-transplantatiesetting^{49,50,60,61}.

Overigens gaf de toevoeging van daratumumab aan MPV en Rd geen significante verbetering in PFS ten opzichte van VMP en respectievelijk Rd, echter het aantal patiënten is klein met een grote spreiding in de HR tot gevolg, de absolute mediane PFS nog niet bekend en de follow up duur kort, vandaar dat de MWG vooralsnog ook voor patiënten met een hoog cytogenetisch risicoprofiel de toevoeging van daratumumab aan MPV of Rd adviseert^{42,44}. Of Dara-MPV superieur is ten opzichte van Dara-Rd in patiënten met hoog cytogenetisch risico is niet bekend.

Er is een verschil in het optreden van polyneuropathie; in de VISTA trial trad bij 13% van de patiënten graad 3 of 4 polyneuropathie op (intraveneuze toediening van bortezomib), dit was bij behandeling met Rd slechts 1%. Echter ook in de ALCYONE trial was de graad 3 of 4 polyneuropathie laag indien daratumumab aan VMP werd toegevoegd; 1.4% versus 4% in de VMP arm. Ook in de CASTOR studie trad er in de Dara-Vd arm minder polyneuropathie op dan in de Vd arm; 4.5 versus 6.8%, waarom dat is, is nog niet bekend. Hoewel polyneuropathie geen harde contra-indicatie is voor behandeling met bortezomib, heeft bij polyneuropathie Rd de voorkeur. Gezien de data over daratumumab in combinatie met bortezomib, kan ook Dara-MPV overwogen worden, waarbij de bortezomib subcutaan wordt toegediend. Het is namelijk aangetoond dat subcutane toediening van bortezomib even effectief is als intraveneuze toediening, gemeten aan de respons, tijd tot progressie en overleving. Daarentegen trad significant minder polyneuropathie (PNP) op (alle graderingen; 38 versus 53%, \geq graad 3; 6 versus 16%). Mogelijk heeft dit te maken met de lagere gemiddelde maximale bloedspiegel. De gemiddelde systemische blootstelling, gemeten als de area under the curve, en de gemiddelde 20S proteasoom remming waren niet verschillend. Daarom is het advies bortezomib subcutaan te geven¹¹.

Duur van therapie met Rd

Er zijn geen studies verricht waarin MPV werd vergeleken met MP in combinatie met een IMiD. Wel zijn er nu studies beschikbaar waarin thalidomide en lenalidomide zijn vergeleken. De First trial vergeleek Rd versus Rd18 versus MPT. De resultaten zijn hierboven beschreven; de OS van Rd en Rd18 was significant beter dan van MPT. Daarnaast was de OS tussen Rd en Rd18 niet statistisch significant verschillend. Het is vooralsnog niet duidelijk of en welke patiënten baat hebben bij voortzetten van de therapie; 39% van de patiënten gebruikte nog steeds Rd na 24 maanden. De keuze tussen Rd en Rd18 moet derhalve op individuele basis gemaakt worden. Een eerste subgroep analyse op basis van respons is hier behulpzaam bij. Indien een patiënt een VGPR of beter bereikt resulteert voortzetting van Rd versus alleen 18 cycli tot een verlenging van de TTNT van bijna 2.5 jaar. Dit effect is minder uitgesproken bij patiënten met een PR; ongeveer 1.5 jaar. Dit in het licht dat een volgende behandeling waarschijnlijk bestaat uit een twee-drug regime of een drie-drug regime met een te verwachten mediane PFS van 10-20 maanden en bijbehorende toxiciteit, is voortzetting van de therapie zeker te overwegen⁵⁴.

Voor patiënten die intermediate fit zijn volgens de IMWG frailty index geldt het advies om na 9 cycli Rd de dexamethason te staken en de lenalidomide dosering te verlagen van 25 mg naar 10 mg, zie voor ONDERBOUWING/LITERATUUROVERZICHT in de paragraaf hierna. Dit kan tevens toegepast worden bij frail patiënten ⁶².

Dosisaanpassingen inductietherapie bij co-morbiditeit en bij fragiele patiënten – zie ook tabel 1 in 'Therapieschema's module 4'

Het risico op voortijdig staken van effectieve therapie ten gevolge van toxiciteit is een reëel probleem bij de oudere patiënt met co-morbiditeit en bij de fragiele patiënt. Voor fragiele en/of oudere patiënten is daarom het advies de dosering aan te passen zoals beschreven in de paragraaf met therapieschema's, teneinde voortijdig staken van de therapie te voorkomen. Deze aanpassingen zijn gebaseerd op niet-gerandomiseerde studies ten aanzien van de wekelijkse toediening van bortezomib (zie hieronder beschreven). De overige dosis-aanpassingen zoals die in de tabel doseringsschema's zijn beschreven, berusten op expert opinions, onder andere vanuit het European Myeloma Network (EMN) ^{63,64}.

Het risico op polyneuropathie neemt af bij de toediening van bortezomib eenmaal per week ipv tweemaal per week. In de Spaanse PETHEMA studie waarin MPV vergeleken werd met VTP, werd in de eerste cyclus bortezomib tweemaal per week gegeven, gevolgd door 5 cycli waarin bortezomib eenmaal per week werd gegeven. Het percentage graad 3 of meer polyneuropathie bedroeg 8%. Dit is beduidend lager dan de 13% in de VISTA trial, waarin gedurende de eerste 4 cycli tweemaal per week bortezomib werd toegediend en bij de laatste 5 cycli eenmaal per week. Gastro-intestinale problemen kwamen ook minder frequent voor: 4% versus 19% in VISTA. Vergeleken met de VISTA trial was de PFS zeker niet korter (31 maanden versus 24 maanden in de VISTA trial). Hierbij is wel van belang dat na deze 6 inductiecycli overgegaan werd tot onderhoudsbehandeling gedurende 3 jaar. Deze onderhoudsbehandeling bestond uit 1 cyclus bortezomib 1,3 mg/m² dag 1,4,8,11 per 3 maanden in combinatie met ofwel 50 mg prednison om de dag (VP) of 50 mg thalidomide per dag (VT) ⁵⁰. In de GIMEMA studie waarin MPV-VT vergeleken werd met MPV, werd in verband met een hoge incidentie van PNP na inclusie van 139 patiënten besloten over te gaan op een eenmaal per week bortezomib schema. Hiermee daalde het percentage graad 3 of meer PNP van 28 naar 8%. Ook hier, weliswaar in een post hoc analyse, bleek de effectiviteit van een een-wekelijks schema niet minder. Dit heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat de cumulatieve dosering bortezomib in beide groepen gelijk was; 39.4 versus 40.1 mg/m² bortezomib. Na 9 cycli inductietherapie kregen patiënten tot aan progressie gedurende maximaal 2 jaar bortezomib 1.3 mg/m² 1 maal per 2 weken in combinatie met 50 mg thalidomide ⁶⁵.

Gezien het feit dat deze dosis-aanpassingen op expert opinions zijn gebaseerd en de kalenderleeftijd geen goede voorspeller is van de biologische leeftijd werd de HOVON 123 ontwikkeld. In deze studie werd bij patiënten ≥75 jaar MPV toegediend in een aangepaste dosering en voor aanvang en tijdens de therapie er diverse geriatrische assessments (zowel vragenlijsten als functionele testen) verricht om te onderzoeken a. of het aantal patiënten dat de therapie moet staken met deze aangepaste dosering minder is dan in de VISTA trial waarin MPV ook bij patiënten ≥75 jaar in de standaarddosering werd toegepast en 34% van de

patiënten de therapie voortijdig moest staken vanwege toxiciteit en b. of geriatrische assessments voorspellers zijn voor haalbaarheid van de therapie. Een preliminaire analyse toonde dat 46% van de frail patiënten en 27% van de niet fitte patiënten de inductietherapie bestaande uit 9 cycli voortijdig moest staken. Zes cycli bleken in een hoger aantal van de patiënten mogelijk: respectievelijk 37% van de frail en 23% van de niet fitte patiënten moesten de therapie voortijdig staken ^{55,66}. Mede in het licht van de PETHEMA en de GIMEMA studie waarin een 6 cycli met MPV met 1-wekelijkse toediening van bortezomib, werd vervolgd met onderhoudsbehandeling met bortezomib haalbaar bleek en de effectiviteit minstens zo goed als het klassieke MPV 2-wekelijkse schema, is het een overweging bij niet fitte en frail patiënten een kortere inductiefase te vervolgen met onderhoudsbehandeling met bortezomib: Bij voorbeeld 6 cycli MPV gevolgd door 2 jaar onderhoudsbehandeling met bortezomib (1 gift bortezomib per 2 weken of 1 cyclus bortezomib per 3 maanden) waarbij ongeveer een gelijke cumulatieve dosering bortezomib wordt bereikt te overwegen is.

De Italiaanse GIMEMA studiegroep verrichtte een studie bij intermediale fit patiënten volgens de IMWG frailty index waarbij ze Rd tot aan progressie vergeleken met 9 cycli Rd, waarna de dexamethason werd gestaakt en de dosering lenalidomide werd verlaagd van 25 mg naar 10 mg (Rd-R). De mediane PFS was vergelijkbaar 20.2 (Rd-R) versus 18.3 (Rd) maanden. Echter de Event Free Survival (EFS, gedefinieerd als progressie, sterfte, hematologische adverse events graad 4, non-hematologische events graad 3-4 en staken van de lenalidomide) was langer in de Rd-R groep; 10.4 versus 6.9 maanden. Dit ondersteunt een aanpassing van de dosering bij intermediale fit patiënten (sort A), en tevens bij de frail patiënten, die weliswaar niet aan dit onderzoek participeerden, maar voor wie bekend is dat de toxiciteit sneller leidt tot staken van de therapie hetgeen de PFS en OS negatief beïnvloedt ^{67,68} (SORT C).

II ONDERHOUDSTHERAPIE NA INDUCTIETHERAPIE

AANBEVELINGEN

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

1. Bortezomib, omdat er geen gerandomiseerde studies zijn waarin bortezomib onderhoudstherapie wordt vergeleken met een placebo/geen onderhoudstherapie, na conventionele inductietherapie met MPV. Op basis van een eerste analyse van de HOVON 123 studie bij patiënten ouder dan 75 jaar en twee niet-gerandomiseerde studies waarin bortezomib onderhoudstherapie werd gegeven na 6 cycli inductietherapie met bortezomib in plaats van 9, kan therapie met 6 cycli MPV gevolgd door onderhoudstherapie met bortezomib, 1 cyclus per 3 maanden gedurende 3 jaar of 1 gift per 2 weken gedurende 2 jaar, overwogen worden in plaats van 9 cycli MPV zonder onderhoudstherapie (SORT C).
2. Lenalidomide, omdat er geen gerandomiseerde studies zijn gepubliceerd waarin lenalidomide onderhoudstherapie (met een lagere dosering dan therapeutisch) wordt vergeleken met een placebo/geen onderhoudstherapie na conventionele inductietherapie met Rd. Dit is wel het geval in intermediate fit patiënten volgens de IMWG frailty index, zie hierboven onder 'Dosisaanpassingen inductietherapie bij comorbiditeit en bij fragiele patiënten', hetgeen ook overwogen kan worden in frail patiënten. Verder kan in plaats van onderhoudstherapie behandeling met Rd tot aan progressie in plaats van 18 maanden overwogen worden bij het minimaal bereiken van een VGPR en het ontbreken van klinisch significante bijwerkingen (SORT B).

ONDERBOUWING - LITERATUUROVERZICHT

Lenalidomide

Er is alleen data over lenalidomide onderhoudstherapie na MPR, waaruit bleek dat onderhoudstherapie na MPR noodzakelijk was om de PFS ten opzichte van MP te verbeteren. Een betere PFS werd alleen verkregen met MPR gevolgd door onderhoudstherapie, niet met MPR zonder onderhoudstherapie⁶⁹. Echter omdat de MWG om redenen zoals hierboven beschreven Rd als eerstelijnsbehandeling adviseert, is er momenteel geen indicatie voor lenalidomide onderhoudstherapie. Lenalidomide in de Rd kuren wordt in de standaard therapeutische dosering voorgeschreven, dus 25 mg in plaats van de onderhoudsdosering 10 mg, en gecontinueerd tot aan progressie of toxiciteit. Dit is dus continue behandeling, geen onderhoudsbehandeling^{52,53}. Zie hierboven onder 'Dosisaanpassingen inductietherapie bij comorbiditeit en bij fragiele patiënten' de ONDERBOUWING/LITERATUUROVERZICHT voor het staken van dexamethason en verlagen van de dosering lenalidomide tot 10 mg na 9 standaard cycli Rd⁶².

Bortezomib

Zowel de GIMEMA als de PETHEMA hebben bortezomib onderhoudstherapie bij oudere patiënten onderzocht, echter ook hier niet in een gerandomiseerd design versus geen onderhoudstherapie. De GIMEMA vergeleek inductietherapie met MPVT (met 1 maal per week bortezomib) gevolgd door VT

onderhoud (2 maal per maand 1.3 mg/m² in combinatie met 50 mg thalidomide per dag) versus inductietherapie met MPV. De PETHEMA vergeleek inductietherapie bestaande uit MPV en VTP (met eenmaal per week bortezomib ipv tweemaal per week bij de VISTA trial), en randomiseerde nadien tussen VP en VT onderhoudstherapie bortezomib 1.3 mg/m² dag 1,4,8,11 (1 cyclus per 3 maanden) en prednison 50 mg om de dag of thalidomide 50 mg per dag, gedurende 3 jaar.

Uit deze studies blijkt dat bortezomib in inductie 1 maal per week kan worden toegediend en in combinatie met voortzetting van alleen bortezomib als onderhoudstherapie gedurende een gelimiteerde periode mogelijk zelfs tot een langere PFS leidt dan bij het klassieke VISTA schema, bestaande uit 9 cycli met in de eerste 4 cycli 2 maal per week bortezomib. Onderhoudstherapie bleek tevens haalbaar. Bij oudere patiënten zou dus de combinatie van een minder intensief bortezomib schema gevolgd door onderhoud minder toxisch en even effectief, zo niet effectiever kunnen zijn (vergelijking van de Spaanse data toonde een TTP van 24 maanden in de VISTA studie versus 31 maanden in de studie met VP/VT onderhoud, echter niet head to head vergeleken)^{50,65}.

IMWG FRAILITY SCORE

Myeloma Frailty Score Calculator: <http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net/>

Hematology app: <https://itunes.apple.com/nl/app/hematology-app/id1192670085?mt=8>

IMWG frailty score calculation

Category		points	score
Age	≤ 75 years	0	
	76-80 years	1	
	> 80 years (81 and older)	2	
Charlson Comorbidity Index	≤ 1	0	
	≥ 2	1	
ADL Katz (6-item)	> 4	0	
	≤ 4	1	
iADL Lawton (8-item)	> 5	0	
	≤ 5	1	
Total score			

Charlson Comorbidity index (CCI)

Clinical condition	score
Myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Dementia	1
Cerebrovascular disease / TIA	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Ulcer disease	1
Mild liver disease	1
DM uncomplicated	1
Hemiplegia	2
Moderate/severe renal disease	2
DM with end-organ damage	2
Tumor / malignancy	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate/severe liver disease	3
Metastatic malignancy	6
Acquired immunodeficiency	6
Total score:	

Frailty score	
0	fit
1	unfit
≥ 2	frail

Definitions of clinical conditions:

1. Myocardial infarction: history of proven/probable infarction (chest pain with ECG abnormalities or increased heart enzymes) - NO points when ECG abnormalities only, without clinical myocardial infarction
2. Congestive heart failure: complaints (eg. orthopnoea) that requires medication
3. Peripheral vascular disease: intermittent claudication, bypass graft, gangrene, acute arterial insufficiency, AAA ≥ 6 cm
4. Dementia: chronic cognitive dysfunction, irrespective of etiology
5. CVA/TIA: without or with minimal symptoms only (off note: when hemiplegia (see 11), only score hemiplegia)
6. Chronic pulmonary disease: asthma, chronic lung disease (chronic bronchitis, emphysema) that requires medication
7. Connective tissue disease: eg. rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, vasculitis, that requires medication
8. Ulcer disease: current (bleeding) ulcer - NO points when treated for previous ulcer, or when on proton pump inhibition
9. Mild liver disease: chronic hepatitis (B or C) or cirrhosis without portal hypertension
10. Diabetes mellitus without complications (see also 13) but does require (oral/subcutaneous) anti-diabetic medication
11. Hemiplegia: or paraplegia, irrespective of etiology
12. Moderate to severe renal disease: defined as a creatinine clearance of < 30 ml/min
13. Diabetes mellitus with end organ damage: retinopathy, nephropathy, neuropathy
14. Tumors/malignancies: all, but: - NO points in case of more than 5 years previously and in case of basal- or squameous cell skin cancer, or carcinoma in situ
15. Leukemia: all acute or chronic leukemias (NO points when occurrence > 5 years and cured)
16. Lymphoma: all, eg. Hodgkin, lymphosarcoma, Waldenstrom (NO points when occurrence > 5 years and cured)
17. Moderate or severe liver disease: cirrhosis with portal hypertension, ascites, jaundice, or variceal bleeding
18. Metastatic malignancy/tumor: eg. breast, lung, colon, or other tumors
19. Acquired immunodeficiency syndrome: aids(not just HIV positive)

ADL (Katz)

Item	score*
Bathing	
Dressing	
Toileting	
Transfer	
Continence	
Feeding	
Total score (0-6):	

* 1 point when completely ADL-independent, 0 points when (partial) dependent (see also 'definition of items' below)

Definition of items:

1. Bathing:

- Independent: assistance only in bathing a single part (as back or disabled extremity) or bathes self completely
- Dependent: assistance in bathing more than one part of body; assistance in getting in or out of tub or does not bathes self

2. Dressing:

- Independent: gets clothes from closets and drawers; puts on clothes, outer garments, braces, manages fasteners, act of tying shoes is excluded
- Dependent: does not dress self or remains partly undressed

3. Toileting:

- Independent: gets to toilet; gets on and off toilet; arranges clothes; cleans or gans of excretion; (may manage own bedpan used at night only and may or may not be using mechanical supports)
- Dependent: uses bedpan or commode or receives assistance in getting to and using toilet

4. Transfer:

- Independent: moves in and out of bed independently and moves in and out of chair independently (may or may not be using mechanical supports).
- Dependent: assistance in moving in or out of bed and/or chair; does not perform one or more transfers.

5. Continence:

- Independent: urination and defecation entirely self-controlled
- Dependent: partial or total incontinence in urination or defecation; partial or total control enemas, catheters, or regulated use of urinals and/or bedpans

6. Feeding:

- Independent: gets food from plate or its equivalent into mouth; (precutting of meat and preparation of food, as buttering bread, are excluded from evaluation)
- Dependent: needs assistance in act of feeding or is fed (also artificial)

iADL (Lawton)

Item	Degree of (in)dependence	score Per item score the definition that fits most
Telephone use	Operates telephone on own initiative; looks up and dials	1
	Dials a few well-known numbers	1
	Answers telephone but does not dial	1
	Does not use phone at all	0
Shopping	Takes care of all shopping needs independently	1
	Shops independently for small purchases	0
	Needs to be accompanied on any shopping trip	0
	Completely unable to shop	0
Food preparation	Plans, prepares and serves adequate meals independently	1
	Prepares adequate meals if supplied with ingredients	0
	Eats and serves prepared meals, or prepares meals but does not maintain adequate diet	0
	Needs to have meals prepared and served	0
Housekeeping	Maintains house alone or with occasional assistance (e.g. "heavy work domestic help")	1
	Performs light daily tasks such as dishwashing, bed making	1
	Performs light daily tasks but cannot maintain acceptable level of cleanliness	1
	Needs help with all home maintenance tasks	1
	Does not participate in any housekeeping tasks	0
Laundry	Does personal laundry completely	1
	Launders small items; rinses stockings etc	1
	All laundry must be done by others	0
Transportation	Travels independently on public transportation or drives own car	1
	Arranges own travel via taxi, but does not otherwise use public transport	1
	Travels on public transportation when assisted or accompanied by another	1
	Travel limited to taxi or automobile with assistance of another	0
	Does not travel at all	0
Responsibility own medication	Is responsible for taking medication in correct dosages at correct times	1
	Takes responsibility if medication is prepared in advance in separate dosages	0
	Is not capable of dispensing own medication	0
Handling finance	Manages financial matters independently (writes checks, pays rent and bills), collects and keeps track of income	1
	Manages day-to-day purchases, but needs help with banking, major purchases, etc	1
	Incapable of handling money	0
Total score (0-8):		

Referenties

- Palumbo A, Bringham S, Mateos MV et al. Geriatric assessments predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. Blood.2015;125(13);2068-2074
- Charlson M, Pompei P, Ales K and MacKenzie R; A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987: 40;373-383
- Katz S., Ford A.B., Moskowitz R.W., Jackson B.A., Jaffe M.W., Cleveland M.A. Studies of Illness in the Aged. The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. JAMA, Sept 21, 1963.
- Cromwell DA, Eagar K, Poulos RG. The performance of instrumental activities of daily living scale in screening for cognitive impairment in elderly community residents. J Clin Epidemiol. 2003;56(2):131-137.
- Lawton MP. The functional assessment of elderly people. J Am Geriatr Soc. 1971;19(6):465-481.

RICHTLIJN BEHANDELING MULTIEPEL MYELOOM 2021

- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living Gerontologist. 1969;9(3):179-186.
- Polisher Research Institute. Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL). Available at: <http://www.abramsoncenter.org/PRI/documents/IADL.pdf>. Accessed February 15, 2005.

3 Behandeling van recidief MM

Voor alle patiënten met een recidief MM gelden de volgende aanbevelingen:

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

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

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

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

I PATIËNTEN DIE IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN ALLOGENE STAMCELTRANSPLANTATIE

AANBEVELINGEN

Voor patiënten die binnen studieverband worden behandeld geldt de volgende aanbeveling:

De MWG is van mening dat een allogene stamceltransplantatie bij het (eerste) recidief MM alleen in geval van “hoog risico ziekte” en binnen studieverband moet plaatsvinden waarin een specifieke vraagstelling voor MM gesteld wordt.

Daarnaast zijn er prospectieve (evaluatie)studies in LUMC en VUmc.

Nadere overwegingen

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

In het algemeen betreft het patiënten die reeds inductietherapie met een proteasoomremmer en/of IMiDs gevolgd door een autologe stamceltransplantatie hebben ondergaan en die na een aanvankelijke respons na 6 tot 18 maanden reeds een recidief hebben. Zie voor uitgebreide overwegingen de tekst, de HOVON website voor het vigerende protocol en neem bij een snel recidief na autologe stamceltransplantatie altijd contact op met het consult-verlenend centrum, om ook alternatieven te bespreken zoals therapie met bispecifieke antistoffen en CAR T-cel therapie in studieverband.

ONDERBOUWING

De MWG adviseert om bij patiënten met een vroeg recidief (na 6 maanden en binnen 18 maanden) na autologe PBSCT een allogene stamceltransplantatie te overwegen, mits in studieverband. Indien het recidief binnen 6 maanden na een autologe stamceltransplantatie optreedt is de kinetiek van de ziekte zodanig dat van alloreactieve donor lymfocyten niets verwacht mag worden⁷⁰. Alvorens tot een allogene stamceltransplantatie over te gaan zijn een aantal ziekte- en patiënt-gerelateerde karakteristieken in het licht van de transplantatie-gerelateerde mortaliteit (TRM) en morbiditeit van belang. Daarnaast dient zoals gebruikelijk bij allogen transplanteren de hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) score berekend te worden om de risico's van een allogene transplantatie goed te inventariseren. De voordelen van een allogene stamceltransplantatie zijn in tweede lijn nog niet uitgekristalliseerd. Er zijn alleen enkele niet gerandomiseerde fase II studies over de rol van non-myeloablatieve allogene stamceltransplantatie bij recidief van MM. In het algemeen is er een TRM van rond de 15-20% en lijkt een subgroep van patiënten langetermijnsvoordeel te hebben⁷¹⁻⁷⁴. Indien de respons op voorgaande therapie bestaande uit inductietherapie en een autologe stamceltransplantatie zonder onderhoudstherapie van

goede kwaliteit was (VGPR of meer) en langdurig was, kan re-inductie met een IMiD of proteasoominhibitor eventueel gevolgd door een tweede autologe stamceltransplantatie een goed alternatief zijn voor een allogene stamceltransplantatie.

II PATIËNTEN DIE IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN (TWEEDE) AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE

AANBEVELINGEN

Voor patiënten die binnen studieverband worden behandeld geldt de volgende aanbeveling:

Ten tijde van schrijven van deze richtlijn is er geen HOVON studie open voor inclusie.

Voor patiënten die buiten studieverband worden behandeld gelden de volgende aanbevelingen:

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

Daarnaast:

- a. Minimaal 4 inductietherapie cycli geven.
- b. Bij minimaal VGPR op voorgaande inductietherapie voor de 1^e autoSCT kan deze herhaald worden: VCD of VTD (VTD niet als recidief onder onderhoudsbehandeling lenalidomide is opgetreden)
- c. Indien minder dan VGPR op VTD of VCD een keuze maken uit schema's zoals beschreven onder 3-III.

ONDERBOUWING - LITERATUUROVERZICHT

Indien nog geen autologe stamceltransplantatie werd verricht is het advies een autologe stamceltransplantatie te verrichten, gezien de vier studies die de toegevoegde waarde van een

stamceltransplantatie ten opzichte van therapie met chemotherapie in combinatie met een IMiD of een proteasoominhibitor toonden ¹⁶⁻¹⁸.

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

In de eerdere richtlijn werd een eerste remissieduur van $\geq 18-24$ maanden gehanteerd. Dit was op basis van een MRC studie waarin patiënten met een minimale remissieduur van 18 maanden werd gehanteerd en bleek dat een tweede autologe stamceltransplantatie in een significant betere PFS en OS resulteerde dan op dat moment standaard therapie met oraal cyclofosfamide, respectievelijk 19 versus 11 maanden en 67 maanden versus 52 maanden ⁷⁵. Echter in tegenstelling tot cyclofosfamide oraal zijn nu vele nieuwe behandelmogelijkheden ter beschikking, waaronder recent ook de drie-drug regimes waarin een back-bone van Rd of Vd wordt gecombineerd met een derde middel. Voor Rd zijn dat daratumumab, carfilzomib, ixazomib of elotuzumab. Voor Vd zijn dat daratumumab of panobinostat. Diverse gerandomiseerde studies versus Rd of Vd tonen een significant betere PFS en soms zelfs een beter OS. De mediane PFS met deze drie-drug regimes met Rd als back bone is 20 maanden met ixazomib, 26 maanden met carfilzomib en 45 maanden met daratumumab ⁷⁶⁻⁷⁹. De mediane PFS met de drie drug regimes met Vd als backbone is 12 maanden met panobinostat en 16.7 maanden met daratumumab ^{80,81}.

Dit is veel langer dan de mediane PFS die bereikt werd in de controle arm van de MRC studie⁷⁵. Daarnaast zal de duur van de respons na de tweede autologe stamceltransplantatie korter zijn dan na de eerste, vandaar het advies een tweede autologe stamceltransplantatie te overwegen bij een responsduur van minimaal 24 maanden na de eerste transplantatie zonder lenalidomide onderhoud en 36 maanden met lenalidomide onderhoud. Het is goed te realiseren dat bij patiënten die niet lenalidomide- en daratumumab refractair zijn is het alternatief een behandeling met daratumumab-lenalidomide-dexamethason met een mediane PFS van 45 maanden⁷⁹. De keuze hangt dus in hoge mate af van de eerdere behandelingen voorafgaand aan de stamceltransplantatie en derhalve van behandelingsmogelijkheden nadien⁸².

III PATIËNTEN DIE NIET IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN ALLOGENE EN/OF AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE

Voor patiënten die binnen studieverband worden behandeld geldt de volgende aanbeveling:

Momenteel is er geen HOVON studie open voor inclusie.

Voor patiënten die buiten studieverband worden behandeld gelden de aanbevelingen beschreven in module III-A/B/C

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

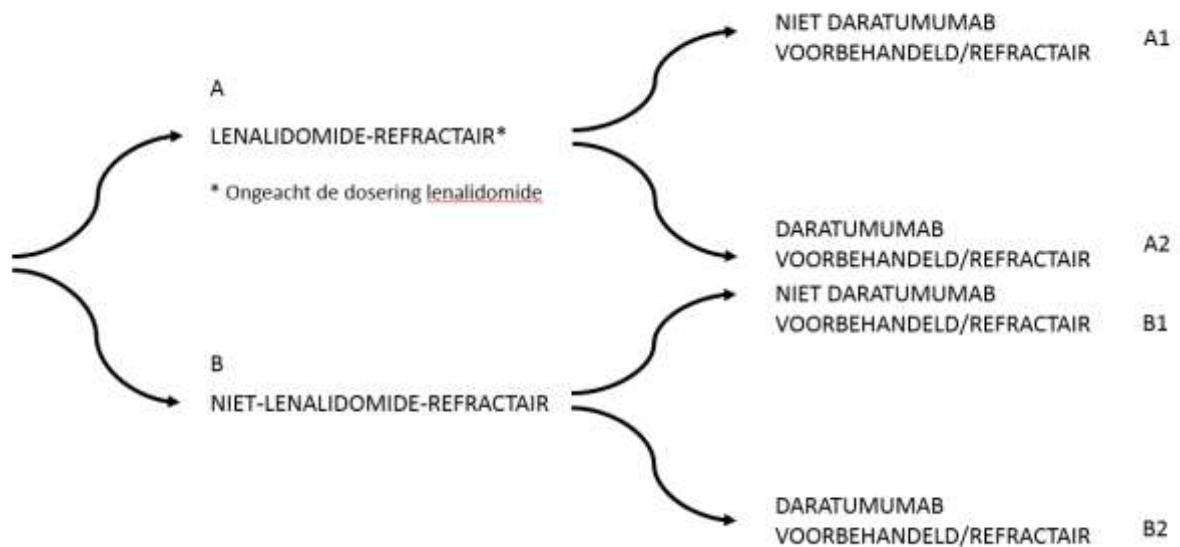
Bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe en/of allogene stamceltransplantatie kwamen tot voor kort behandelingen met twee drug regimes in aanmerking. Dit waren bortezomib, lenalidomide of thalidomide, allen in combinatie met dexamethason. Van bortezomib monotherapie en lenalidomide-dexamethason is in gerandomiseerde fase III studies versus hoge dosis dexamethason een significant langere tijd tot progressie en overleving aangetoond, op basis waarvan deze middelen geregistreerd zijn⁸³⁻⁸⁵. Directe vergelijkende studies met deze combinaties zijn niet uitgevoerd. Van de combinatie thalidomide/dexamethason als recidiefbehandeling zijn alleen retrospectieve studies gepubliceerd. Daarnaast zijn diverse combinaties met van een IMiD met een proteasoomremmer in niet-gerandomiseerde fase II studies onderzocht. De responspercentages zijn in het algemeen hoger dan verkregen met een enkel nieuw middel, echter het effect op PFS en OS in vergelijking tot bortezomib-dexamethason en lenalidomide-dexamethason is niet bekend⁸⁶.

In de periode van 2016-2020 zijn echter de resultaten van studies waarin diverse drie drug regimes vergeleken werden met twee drug regimes en van een studie waarin twee drug regimes bortezomib-dexamethason en carfilzomib-dexamethason vergeleken werden gepubliceerd. De resultaten van die

studies worden na de aanbevelingen kort besproken daar zij de onderbouwing zijn voor het advies zoals in de samenvatting weergegeven.

Voor het behandelalgoritme is een onderverdeling gemaakt tussen tweede lijns behandeling (A en B) en verdere lijns behandeling (C). Bij de tweedelijns behandeling is er een verdeling gemaakt tussen patiënten die een recidief krijgen tijdens eerstelijnsbehandeling met lenalidomide (lenalidomide refractair) (A) en die een recidief krijgen niet tijdens behandelning met lenalidomide (lenalidomide gevoelig), in het algemeen is dat na bortezomib in eerste lijn(B). Zowel in behandelalgoritme A en B is er vervolgens een onderverdeling tussen patiënten die niet voorbehandeld/refractair zijn voor daratumumab (A1 en B1) en patiënten die wel voorbehandeld/refractair zijn voor daratumumab (A2 en B2). Zie hiervoor onderstaande figuur.

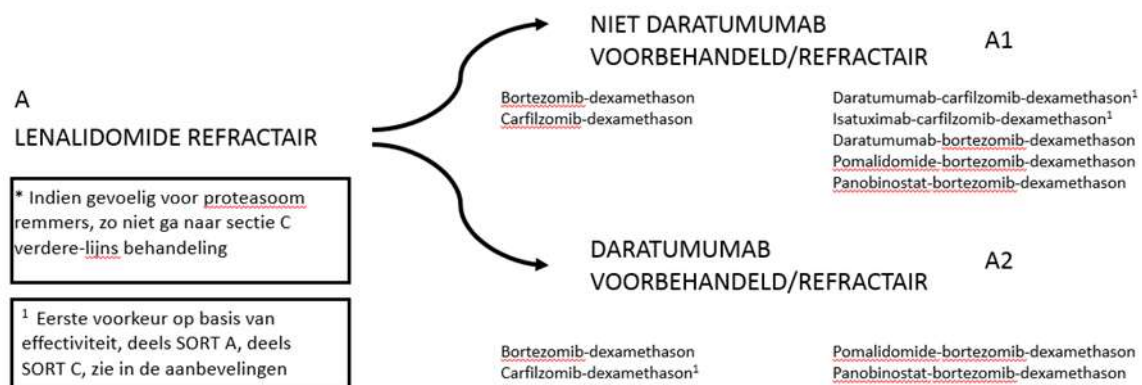
Tweedelijns behandeling



III A TWEDELIJNSBEHANDELING VOOR PATIËNTEN DIE REFRACTAIR ZIJN VOOR LENALIDOMIDE

PROGRESSIE TIJDENS OF BINNEN 6 MAANDEN NA STAKEN VAN DE BEHANDELING MET LENALIDOMIDE, ONGEACHT DE DOSERING VAN LENALIDOMIDE, DUS OOK TIJDENS ONDERHOUDSBEHANDELING MET LENALIDOMIDE 10 MG

Tweedelijns behandeling voor patiënten die refractair zijn voor lenalidomide*



III-A1 LENALIDOMIDE REFRACTAIR ÉN NIET VOORBEHANDELD/REFRACTAIR VOOR DARATUMUMAB

Hiertoe zijn de regimes A1 zoals weergegeven in de figuur hierboven onderzocht. Ten tijde van het schrijven van deze richtlijn zijn daratumumab-carfilzomib-dexamethason en isatuximab-carfilzomib-dexamethason nog niet vergoed in Nederland.

AANBEVELINGEN

1. De MWG adviseert een proteasoom remmer-gebaseerd regime als er in het verleden nog geen proteasoomremmer gegeven werd of als er respons op een proteasoom remmer was.
2. Hiertoe zijn de regimes A1 zoals weergegeven in de figuur hieronder onderzocht.
3. De MWG is van mening dat

4. daratumumab of isatuximab, in combinatie met carfilzomib-dexamethason, de voorkeur verdient boven carfilzomib-dexamethason gezien de langere PFS, zeker bij klinisch van belang zijnde ziekteverschijnselen (SORT A)
5. daratumumab in combinatie met bortezomib-dexamethason, de voorkeur verdient boven bortezomib-dexamethason gezien de langere PFS, zeker bij klinisch van belang zijnde ziekteverschijnselen (SORT A)
6. carfilzomib-dexamethason de voorkeur verdient boven bortezomib-dexamethason gezien de langere progressie-vrije overleving en een langere algehele overleving (SORT A)
7. pomalidomide in combinatie met bortezomib-dexamethason, de voorkeur verdient boven bortezomib-dexamethason gezien de langere PFS, zeker bij klinisch van belang zijnde ziekteverschijnselen (SORT A)
8. panobinostat in combinatie met bortezomib-dexamethason, de voorkeur verdient boven bortezomib-dexamethason gezien de langere PFS, zeker bij klinisch van belang zijnde ziekteverschijnselen (SORT A)
9. De co-morbiditeit en de wens van de patient spelen een belangrijke rol bij bovenstaande adviezen, zie voor overwegingen hieronder.

Nadere overwegingen

Bij de keuze tussen daratumumab-carfilzomib-dexamethason, isatuximab-carfilzomib-dexamethason, daratumumab-bortezomib-dexamethason, pomalidomide-bortezomib-dexamethason, panobinostat-bortezomib-dexamethason, carfilzomib-dexamethason en bortezomib-dexamethason, zijn de volgende parameters van belang, zie voor data uit de studies onder 'ONDERBOUWING/LITERATUUROVERZICHT'.

- Effectiviteit

De twee verschillende drie-drug regimes met een carfilzomib backbone (daratumumab-carfilzomib-dexamethason en isatuximab-carfilzomib-dexamethason) zijn beide in patiënten met een terugkeer van de ziekte na 1 tot 3 lijnen voorgaande therapie getest, en vergeleken met carfilzomib dexamethason. De risicoreductie in progressie van de ziekte is respectievelijk 37% (HR 0.63) en 47% (HR 0.53). De regimes zijn echter niet head-to-head vergeleken met de drie-drug regimes met een bortezomib backbone (plus daratumumab, panobinostat of pomalidomide). Echter de mediane PFS is met de carfilzomib-backbone nog niet bereikt (itt tot de standaard arm Kd die respectievelijk 15.8 en 19.1 maanden waren), terwijl die met de bortezomib-backbone varieert tussen de 12-18 maanden. Derhalve hebben daratumumab-carfilzomib-dexamethason en isatuximab-carfilzomib-dexamethason de voorkeur van de MWG (SORT C).

Indien bortezomib als backbone wordt gekozen gelden de volgende overwegingen. De drie verschillende drie-drug regimes met een bortezomib backbone zijn allen in patiënten met een terugkeer van de ziekte na 1 tot 3 lijnen voorgaande therapie getest (met uitzondering van de Castor trial met daratumumab; na 1 lijn voorgaande therapie), echter niet head-to-head vergeleken. Een niet head-to-head vergelijking van de resultaten verkregen met panobinostat (geregistreerd en vergoed), pomalidomide (geregistreerd en niet vergoed) en daratumumab (geregistreerd en vergoed) toont een risico reductie in progressie van de ziekte ten opzichte van bortezomib-dexamethason met respectievelijk 37%, 39% en 61% (HR 0.63, 0.61 en 0.39). De mediane PFS bedroeg respectievelijk 12, 12 en 18 maanden. Derhalve heeft de combinatie van bortezomib met daratumumab de voorkeur van de MWG (SORT C).

- risico-classificatie

De lange termijn follow up van daratumumab-bortezomib-dexamethason toont een gedeeltelijk teniet doen van de negatieve invloed van hoog cytogenetisch risico, gedefinieerd als del17p, t(4;14) en t(14;16); 6 maanden met bortezomib-dexamethason, 16.6 maanden met daratumumab-bortezomib-dexamethason in standaard risico en 12.6 maanden met daratumumab-bortezomib-dexamethason in hoog risico⁸⁷. De gegevens van daratumumab-carfilzomib-dexamethason en isatuximab-carfilzomib-dexamethason zijn nog prematuur en er zijn alleen HRs bekend, die overigens geen significant voordeel tonen van de toevoeging van carfilzomib en isatuximab, echter de groepen zijn klein en het absolute PFS in hoog cytogenetisch risico patiënten is nog niet bekend⁸⁸. Om die reden heeft de MWG nog geen voorkeur.

- Toxiciteit

De te verwachten toxiciteit in relatie tot patiëntkarakteristieken zoals leeftijd, co-morbiditeit (in geval van hartfalen cave cardiale toxiciteit van carfilzomib, streef naar normale bloeddruk teneinde toxiciteit te limiteren, in geval van obstructief longlijden is er een relatieve contra-indicatie voor daratumumab), performance status en frailty index.

- Respons

De noodzaak tot het bereiken van een zo'n diep mogelijke respons, bijvoorbeeld als re-inductietherapie voor een allogene stamceltransplantatie

III-A2 LENALIDOMIDE REFRACTAIR ÉN WEL VOORBEHANDELD/REFRACTAIR VOOR DARATUMUMAB

AANBEVELINGEN

1. De MWG adviseert een proteasoom remmer-gebaseerd regime als er in het verleden nog geen proteasoomremmer gegeven werd of als er respons op een proteasoom remmer was.

Hiertoe zijn de regimes A2 zoals weergegeven in de figuur hieronder onderzocht.

2. De MWG is van mening dat
 - a. Carfilzomib-dexamethason de voorkeur verdient boven bortezomib-dexamethason gezien de langere progressie-vrije overleving en een langere algehele overleving (SORT A)
 - b. Pomalidomide in combinatie met bortezomib-dexamethason, de voorkeur verdient boven bortezomib-dexamethason gezien de langere PFS, zeker bij klinisch van belang zijnde ziekteverschijnselen (SORT A)
 - c. Panobinostat in combinatie met bortezomib-dexamethason, de voorkeur verdient boven bortezomib-dexamethason gezien de langere PFS, zeker bij klinisch van belang zijnde ziekteverschijnselen (SORT A)

3. De co-morbiditeit en de wens van de patient spelen een belangrijke rol bij bovenstaande adviezen, zie voor overwegingen hieronder.

Nadere overwegingen

Bij de keuze tussen pomalidomide-bortezomib-dexamethason, panobinostat-bortezomib-dexamethason, carfilzomib-dexamethason en bortezomib-dexamethason, zijn de volgende parameters van belang. Zie voor specifieke data uit de studies bij 'ONDERBOUWING/LITERATUURVERZICHT'.

- Effectiviteit

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

De mediane PFS van carfilzomib-dexamethason in de ENDEAVOR studie bedroeg 18.7 maanden. Voor lenalidomide-refractaire patiënten in het bijzonder bedroeg dat slechts 8.6 maanden. De mediane PFS van patiënten die lenalidomide refractair waren in eerste lijn en vervolgens carfilzomib-dexamethason in tweede lijn kregen is onbekend. De mediane PFS van pomalidomide-bortezomib-dexamethason in de OPTIMISMM trial (waarin vergeleken werd met bortezomib-dexamethason) was 11.2 maanden hetgeen 9.5 maanden was voor patiënten die lenalidomide-refractair waren. In deze studie is de mediane PFS van patiënten die lenalidomide refractair waren in eerste lijn en vervolgens in tweede lijn pomalidomide-bortezomib-dexamethason kregen wel bekend; 17.8 maanden. Overigens was de mediane PFS niet afhankelijk van eventuele voorbehandeling met bortezomib. De mediane PFS van patiënten die reeds behandeld waren met bortezomib, maar niet refractair voor bortezomib, was 10.9 maanden, vergelijkbaar met de 11.2 maanden in de gehele populatie. De MWG is van mening dat beide regimes in aanmerking komen en de voorkeur verdienen boven panobinostat-bortezomib-dexamethason.

- Risicoclassificatie

Een separate analyse van de ENDEAVOR studie toonde dat ook in hoog risico ziekte, gedefinieerd als del17p, t(4;14) en t(14;16) carfilzomib superieur was tov bortezomib; 8.8 versus 6 maanden, echter het slecht risico werd niet teniet gedaan, gezien de mediane PFS van 17.8 maanden in de gehele populatie⁸⁹. In de OPTIMISMM studie werd aangetoond dat ook in hoog risico ziekte, gedefinieerd als del17p, t(4;14) en t(14;16) pomalidomide-bortezomib-dexamethason superieur tov bortezomib-dexamethason; 8.4 versus 5.3 maanden, echter het slecht risico werd niet teniet gedaan, gezien de mediane PFS van 11.2 maanden in de gehele populatie. De MWG is van mening dat beide regimes in aanmerking komen.

- te verwachten toxiciteit in relatie tot patiëntkarakteristieken zoals leeftijd en co-morbiditeit

In geval van hartfalen cave cardiale toxiciteit van carfilzomib, streef naar normale bloeddruk teneinde toxiciteit te limiteren, in geval van obstructief longlijden is er een relatieve contra-indicatie voor daratumumab), performance status en frailty index.

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

ONDERBOUWING - LITERATUUROVERZICHT

Patiënten die refractair zijn voor lenalidomide waren uitgesloten van de studies waarin de additie van daratumumab, carfilzomib, ixazomib en elotuzumab aan lenalidomide-dexamethason werd onderzocht en dus is de waarde van drie-drug regimes met lenalidomide als een backbone niet bekend. Om die reden adviseert de MWG een regime met een proteasoom remmer als backbone. Voor die patiënten die tevens refractair zijn wordt verwezen naar 'verdere lijns therapie'.

Bortezomib-dexamethason werd als eerste onderzocht in deze setting met een mediane PFS van ongeveer 8-10 maanden. Vervolgens werden diverse gerandomiseerde trials verricht met bortezomib-dexamethason als standaard arm. De ENDEAVOR studie vergeleek bortezomib-dexamethason met carfilzomib-dexamethason^{78,90} en toonde een significante verbetering van de PFS; 18.7 versus 9.4 maanden en OS; 47.6 versus 40 maanden. Voor lenalidomide refractaire patiënten was de PFS 8.6 versus 6.6 en de OS 29.2 versus 21.4. Voor cytogenetisch hoog risico ziekte was de PFS respectievelijk 8.4 versus 5.3 maanden (Chng, 2017).

In de CASTOR studie werd daratumumab-bortezomib-dexamethason vergeleken met bortezomib-dexamethason en toonde een significant langere PFS 16.7 versus 7.1 maanden^{80,91}. Voor lenalidomide refractaire patiënten, ongeacht het aantal voorgaande lijnen van therapie, was dit 7.8 versus 4.9 maanden. De OS data zijn nog immatuur, maar de PFS2 is significant langer; 34.2 versus 20.3 maanden⁴⁵. Daratumumab-bortezomib-dexamethason was superieur ten opzicht van bortezomib-dexamethason zowel in cytogenetisch standaard risico (16.6 versus 6.6 maanden) als hoog risico (12.6 vs 6.2 maanden)⁹².

In de PANORAMA studie werd panobinostat-bortezomib-dexamethason vergeleken met bortezomib-dexamethason. De mediane PFS was 12 maanden versus 8.1 maanden. De waarden van dit regime in lenalidomide refractaire patiënten is onbekend⁸¹.

In de OPTIMISMM studie werd pomalidomide-bortezomib-dexamethason vergeleken met bortezomib-dexamethason en toonde een significant langere PFS van 11.2 versus 7.1 maanden. De OS data zijn nog immatuur⁹³. Bijzonder in deze studie is dat 70% van de patiënten lenalidomide refractair waren. Ook in die subgroep resulteerde pomalidomide-bortezomib-dexamethason in een betere PFS van 9.5 maanden versus 5.6 maanden met bortezomib-dexamethason. Lenalidomide refractaire patiënten die slechts een voorgaande lijn van therapie hadden gekregen hadden een PFS van 17.8 maanden versus 9.5 maanden met bortezomib-dexamethason. De PFS van hoog cytogenetisch risico patiënten was 8.4 met pomalidomide-bortezomib-dexamethason versus 5.3 maanden met bortezomib-dexamethason.

In de CANDOR studie werd daratumumab-carfilzomib-dexamethason vergeleken met carfilzomib-dexamethason. De mediane PFS is nog niet bereikt versus 15.8 maanden met carfilzomib-dexamethason. Ook bij lenalidomide refractaire patiënten bleek daratumumab-carfilzomib-dexamethason superieur ten opzichte van carfilzomib-dexamethason (HR 0.47, mediane PFS nog niet bereikt versus 11.1 maanden). De data in hoog cytogenetisch risico patiënten zijn beperkt qua aantal en follow up, maar met een HR van 0.70 (0.36-1.40) was de PFS van daratumumab-carfilzomib-dexamethason niet significant beter dan met carfilzomib-dexamethason⁸⁸.

In de IKEMA studie werd isatuximab-carfilzomib-dexamethason vergeleken met carfilzomib-dexamethason. De mediane PFS is nog niet bereikt versus 19.1 maanden met carfilzomib-dexamethason. Ook bij lenalidomide refractaire patiënten bleek isatuximab-carfilzomib-dexamethason superieur ten opzichte van carfilzomib-dexamethason (HR 0.47, echter de absolute waarden voor de PFS zijn nog niet gerapporteerd).

Het bijwerkingen profiel van de regimes is verschillend.

Carfilzomib-dexamethason gaf vaker graad 3-4 hypertensie dan bortezomib-dexamethason; 9 versus 3% en minder vaak graad 3-4 perifere neuropathie <1% versus 6% en diarree 3% versus 8%. De hematologische toxiciteit was niet verschillend.

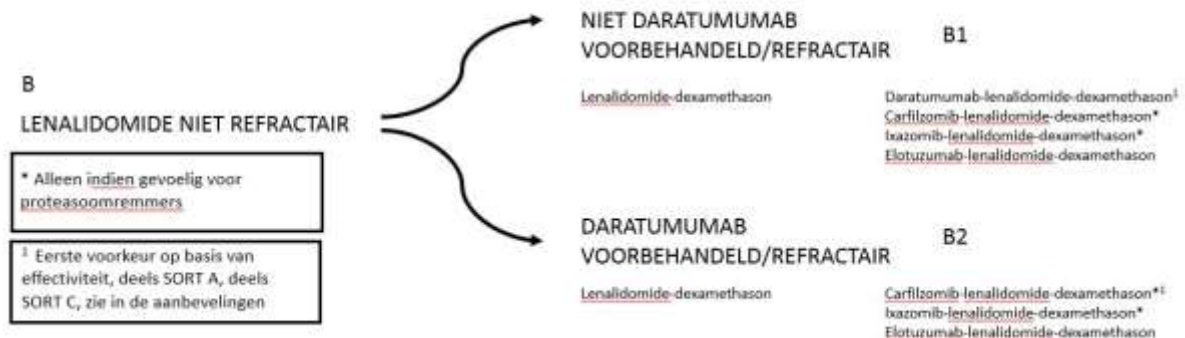
Daratumumab-bortezomib-dexamethason gaf nagenoeg geen additionele bijwerkingen ten opzichte van bortezomib-dexamethason. Er was alleen een 12% toename in graad 3-4 trombopenie ten opzichte van Vd (45 versus 33%) en een toename in infecties (graad 3-4; 23.1 versus 14.7%), met name ook pneumonie (11.3 versus 4%) . De overige hematologische en niet-hematologische toxiciteit was gelijk. De infusie-gerelateerde bijwerkingen waren mild (meestal graad 1-2, met 8% graad 3) en slechts 1% moest vanwege infusie-gerelateerde bijwerkingen de therapie staken⁸⁰. Met daratumumab subcutaan was dit nog minder; 31% interruptie van de iv toediening versus geen interruptie van de sc toediening. Graad 3 infusie reacties traden op in 5 versus 2%¹².

Ook in patiënten die met daratumumab-carfilzomib-dexamethason werden behandeld werden meer infecties waargenomen, zowel van de luchtwegen als virale infectie, respectievelijk 29 versus 16% en 6 versus 2%, beide graad 3 of hoger⁸⁸.

Dit ondersteunt de noodzaak voor antibacteriële en antivirale profylactische therapie (zie supportive care).

III-B Tweedelijnsbehandeling indien niet refractair voor lenalidomide

Tweedelijns behandeling voor patiënten die niet refractair zijn voor lenalidomide



III-B1 NIET REFRACTAIR VOOR LENALIDOMIDE ÉN NIET VOORBEHANDELD/REFRACTAIR VOOR DARATUMUMAB

AANBEVELINGEN

1. De MWG adviseert een IMiD-gebaseerd regime
2. Hiertoe zijn de regimes B1 zoals weergegeven in de figuur hierboven onderzocht. In principe zou ook Pomalidomide-bortezomib-dexamethason in aanmerking komen, mits niet bortezomib refractair, echter de MWG wil deze behandeloptie reserveren voor patiënten die lenalidomide-refractair zijn.
3. De MWG is van mening dat
 - a. Daratumumab-lenalidomide-dexamethason de voorkeur verdient boven lenalidomide-dexamethason gezien de langere PFS en PFS₂, zeker bij klinisch van belang zijnde ziekteverschijnselen (SORT A)
 - b. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethason de voorkeur verdient boven lenalidomide-dexamethason gezien de langere PFS en OS, zeker bij klinisch van belang zijnde ziekteverschijnselen (SORT A). Dit regime komt niet in aanmerking bij patiënten die refractair zijn voor een proteasoomremmer.
 - c. Ixazomib-lenalidomide-dexamethason de voorkeur verdient boven lenalidomide-dexamethason gezien de langere PFS, zeker bij klinisch van belang zijnde ziekteverschijnselen (SORT A). Dit regime komt niet in aanmerking bij patiënten die refractair zijn voor een proteasoomremmer.
 - d. Elotuzumab-lenalidomide-dexamethason de voorkeur verdient boven lenalidomide-dexamethason gezien de langere PFS en OS, zeker bij klinisch van belang zijnde ziekteverschijnselen (SORT A).

4. Indien er tussen de voorgaande behandeling met bortezomib en het recidief meer dan 6 maanden zit, kan tevens een herbehandeling met bortezomib met dexamethason, een behandeling met carfilzomib-dexamethason, een bortezomib-bevattende of carfilzomib-bevattende combinatie met drie middelen overwogen worden (Zie aanbevelingen module 3-III-A) Echter vanwege de nieuwe combinaties en de verminderde respons en PFS van bortezomib na eerdere proteasoomremmer behandeling, heeft een klasse-switch naar een regime met lenalidomide, zoals hierboven beschreven (2 tm 5), de voorkeur boven herhalen van bortezomib alleen (SORT B).
5. De co-morbiditeit en de wens van de patient spelen een belangrijke rol bij bovenstaande adviezen, zie voor overwegingen hieronder

Nadere overwegingen

Bij de keuze tussen daratumumab-lenalidomide-dexamethason, carfilzomib-lenalidomide-dexamethason, ixazomib-lenalidomide-dexamethason, elotuzumab-lenalidomide-dexamethason en lenalidomide-dexamethason zijn de volgende parameters van belang. Zie voor specifieke data uit de studies bij 'ONDERBOUWING/LITERATUURVERZICHT'.

▪ Effectiviteit

Een drie-drug regime bestaande uit lenalidomide-dexamethason plus een derde drug resulteert in een langere PFS dan lenalidomide-dexamethason. Dit geldt voor daratumumab (mediane PFS 44.5 versus 17.5 maanden), carfilzomib (mediane PFS 26,3 versus 17.6 maanden), ixazomib (20.6 versus 14.7 maanden) en elotuzumab (19.4 versus 14.9 maanden)^{76,94-96}. Voor de subgroep patiënten die slechts 1 lijn van voorgaande therapie onderging zijn de mediane PFS getallen voor daratumumab 53.3 (versus 19.6) maanden en voor ixazomib 20.6 (versus 16.6) maanden^{43,97}. De combinatie met carfilzomib en elotuzumab leiden tevens tot een langere algehele overleving (carfilzomib; 48.3 versus 40.4 maanden, HR 0.79 (95% CI: 0.67-0.95) en elotuzumab; 43.7 versus 39.6, HR 0.77 (95% CI: 0.61-0.97))^{98,99}. Voor daratumumab is de follow up duur nog te kort om een uitspraak te doen over de overleving, echter de PFS2 is significant langer en de PFS in die mate lang dat een significant langere OS verwacht wordt.

De MWG is van mening dat een combinatie met drie middelen de voorkeur verdient boven lenalidomide-dexamethason, zeker bij klinisch van belang-zijnde ziekteverschijnselen (SORT A).

De MWG heeft een voorkeur voor daratumumab-lenalidomide-dexamethason gezien de langere PFS dan in andere studies, met de opmerking dat het niet head-to-head vergelijkingen betreffen (SORT C).

▪ Risicoclassificatie

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

- te verwachten toxiciteit in relatie tot patiëntkarakteristieken zoals leeftijd en co-morbiditeit
In geval van hartfalen cave cardiale toxiciteit van carfilzomib, streef naar normale bloeddruk teneinde toxiciteit te limiteren, in geval van obstructief longlijden is er een relatieve contra-indicatie voor daratumumab), performance status en frailty index.
- de noodzaak tot het bereiken van een zo'n diep mogelijke respons, bijvoorbeeld als re-inductietherapie voor een allogene stamceltransplantatie

ONDERBOUWING - LITERATUUROVERZICHT

In de POLLUX studie werd daratumumab-lenalidomide-dexamethason vergeleken met lenalidomide-dexamethason. De mediane PFS was significant langer met daratumumab-lenalidomide-dexamethason; 45.8 versus 17.5 maanden. Dit was ook het geval voor die patiënten die slechts 1 voorgaande lijn van therapie hadden ontvangen; 53.3 versus 19.6 maanden. De follow up is te kort voor het aantonen van een OS voordeel, echter de mediane PFS2 is significant beter met daratumumab-lenalidomide-dexamethason; niet bereikt versus 31.7 maanden, waarvan de verwachting is dat het zal transleren in een verbetering van de OS. Bij patiënten met hoog cytogenetisch risico bleek daratumumab-lenalidomide-dexamethason tevens in een langere PFS te resulteren; 26.8 maanden versus 8.3 maanden (HR 0.34). Het bleek echter niet de negatieve invloed van hoog risico teniet te doen. De PFS in de standaard risico groep was namelijk niet bereikt, versus 18.6 maanden met lenalidomide-dexamethason (HR 0.43)^{79,94,100}.

In de ASPIRE studie werd carfilzomib-lenalidomide-dexamethason vergeleken met lenalidomide-dexamethason. De mediane PFS was significant langer met carfilzomib-lenalidomide-dexamethason; 26.3 versus 17.5 maanden. Er was tevens een overlevingsvoordeel; 48.3 versus 40.4 maanden, HR 0.79 (95% CI: 0.67-0.95) Dit was ook het geval voor die patiënten die slechts 1 voorgaande lijn van therapie hadden ontvangen; 47.3 versus 35.9 maanden. Bij patiënten met hoog cytogenetisch risico bleek carfilzomib-lenalidomide-dexamethason tevens in een langere PFS te resulteren; 23.1 maanden versus 13.9 maanden (HR 0.70). Het bleek echter niet de negatieve invloed van hoog risico teniet te doen. De PFS in de standaard risico groep was namelijk 29.6, versus 19.5 maanden met lenalidomide-dexamethason (HR 0.66)¹⁰¹

In de TOURMALINE MM1 studie werd ixazomib-lenalidomide-dexamethason vergeleken met lenalidomide-dexamethason. De mediane PFS was significant langer met ixazomib-lenalidomide-dexamethason; 20.6 versus 14.7 maanden⁷⁶. Bij patiënten met hoog cytogenetisch risico bleek ixazomib-lenalidomide-dexamethason tevens in een langere PFS te resulteren; 21.4 maanden versus 9.7 maanden (HR 0.54). Het bleek de negatieve invloed van hoog risico geheel teniet te doen. De PFS in de standaard risico groep was namelijk 20.6, versus 15.6 maanden met lenalidomide-dexamethason (HR 0.64)¹⁰². Hierbij moet wel vermeld worden dat dit veroorzaakt kan worden door het afkappunt van de grootte van de kloon van del(17p). Indien 5 of 20% werd gebruikt als minimum voor del(17p)-positiviteit bleek de negatieve invloed

van del(17p) volledig teniet gedaan te worden; mediane PFS 21.4 versus 20.6 in de gehele patiëntenpopulatie. Echter bij gebruik van 60% als afkappunt was de PFS slechts 15.6 maanden¹⁹

In de ELOQUENT-2 studie werd elotuzumab-lenalidomide-dexamethason vergeleken met lenalidomide-dexamethason. De mediane PFS was significant langer met elotuzumab-lenalidomide-dexamethason; 19.4 versus 14.9 maanden⁹⁶. Er was tevens een overlevingsvoordeel; 48.3 vs 39.6 maanden, HR 0.82 (95% CI: 0.68-1.00)⁹⁹ Het effect was het meest uitgesproken in die patiënten die 2-3 voorgaande lijnen van therapie ondergingen. Patiënten met hoog risico hadden een OS van 29.8 maanden versus 24.8 met lenalidomide-dexamethason. Overigens was hier meer dan 1 cel met een del(17p) al voldoende om del(17p) positiviteit vast te stellen⁹⁹.

De MWG heeft op basis van bovenstaande gegevens een voorkeur voor daratumumab-lenalidomide-dexamethason, mede in het licht van de minimale bijwerkingen. Er was een 14.9% toename in graad 3-4 neutropenie ten opzichte van lenalidomide (51.9 versus 37%), dit leidde tot een groter aantal graad 3-4 infecties leidde (36% versus 27% in de lenalidomide-dexamethason arm). De overige hematologische en niet-hematologische graad 3-4 toxiciteit was nagenoeg gelijk. De infusie-gerelateerde bijwerkingen waren mild (meestal graad 1-2, met 5.7% graad 3) en minder dan 1% moest vanwege infusie-gerelateerde bijwerkingen de therapie staken. Met daratumumab subcutaan was dit nog minder; 31% interruptie van de iv toediening versus geen interruptie van de sc toediening. Graad 3 infusie reacties traden op in 5 versus 2%¹².

III-B2 NIET REFRACTAIR VOOR LENALIDOMIDE ÉN WEL VOORBEHANDELD/REFRACTAIR VOOR DARATUMUMAB

AANBEVELINGEN

De aanbevelingen zijn gelijk aan die van B1, alleen zonder de combinatie daratumumab-lenalidomide-dexamethason, gezien de voorbehandeling met/refractair zijn voor daratumumab – dus de regimes zoals weergegeven bij B2 uit de figuur bij aanvang van sectie B zijn onderzocht en punt 3 tm 7 bij de aanbevelingen onder B1 zijn van toepassing.

Nadere overwegingen

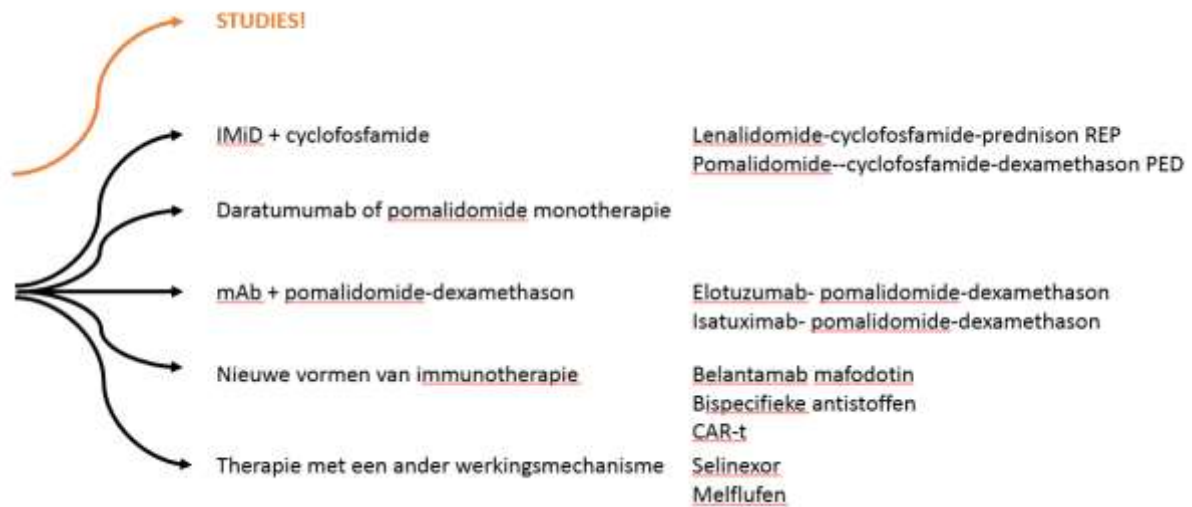
Zie boven bij B1, echter dan zonder de overwegingen over daratumumab-lenalidomide-dexamethason.

ONDERBOUWING – LITERATUUROVERZICHT

Zie boven bij B1, echter dan zonder de beschrijving van de POLLUX studie, waarin daratumumab-lenalidomide-dexamethason versus lenalidomide-dexamethason beschreven is. En dus heeft de MWG in deze situatie niet de voorkeur voor daratumumab-lenalidomide-dexamethason, echter voor carfilzomib-

lenalidomide-dexamethason, gezien de op een na langste PFS van 26.3 maanden, na daratumumab-lenalidomide-dexamethason (45.8 maanden).

III-C Therapie na de tweedelij, in het algemeen zijn deze patiënten bortezomib en lenalidomide refractair



AANBEVELINGEN

1. De MWG adviseert contact op te nemen met het consult-verlenend ziekenhuis om voor patiënten die zowel lenalidomide- als bortezomib-refractair zijn de meest optimale therapie vast te stellen en met name te beoordelen of participatie in klinische studies mogelijk is, gezien de slechte prognose. Voor een actueel overzicht van deze studies kunt u terecht op de HOVON website (<http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html>).
2. Buiten studieverband zijn de regimes zoals in de figuur hierboven onderzocht. Te vermelden valt dat nog niet alle regimes geregistreerd of vergoed zijn (belantamab mafodotin nog niet vergoed, selinexor nog niet geregistreerd/vergoed, bispecifieke antistof therapie nog niet geregistreerd/vergoed, CAR-t nog niet geregistreerd/vergoed).
3. De MWG is van mening dat
 - a. Allereerst de regimes die hiervoor onder A en B zijn beschreven overwogen kunnen worden, waarbij van belang is om vast te stellen of patiënten refractair zijn voor IMiDs en/of proteasoomremmers.
 - b. Indien patiënten IMiD en proteasoomremmer refractair zijn de regimes zoals in de figuur hierboven beschreven in aanmerking komen. Hierbij is dan van belang om te beoordelen of patiënten refractair zijn voor daratumumab, dan vervallen namelijk de opties daratumumab monotherapie en isatuximab-pomalidomide-dexamethason.
 - c. het gebruik van IMiD in combinatie met cyclofosfamide en dexamethason de voorkeur gezien de (kosten)effectiviteit (SORT B), zie bij nadere overwegingen.

- d. Elotuzumab-pomalidomide-dexamethason de voorkeur verdient boven pomalidomide-dexamethason gezien de langere PFS, zeker bij klinisch van belang zijnde ziekteverschijnselen (SORT A).
- e. Isatuximab-pomalidomide-dexamethason de voorkeur verdient boven pomalidomide-dexamethason gezien de langere PFS, zeker bij klinisch van belang zijnde ziekteverschijnselen (SORT A).
- f. Pomalidomide-dexamethason de voorkeur verdient boven dexamethason gezien de langere PFS, zeker bij klinisch van belang zijnde ziekteverschijnselen (SORT A).
- g. Daratumumab-dexamethason de voorkeur verdient boven dexamethason gezien de langere PFS, zeker bij klinisch van belang zijnde ziekteverschijnselen (SORT A).
- h. Behandeling met belantamab mafodotin is onderzocht in een niet-gerandomiseerde setting bij patiënten die uitgebreid voorbehandeld waren en in die situatie tot een PFS van 2.9 (bij de geregistreerde dosis van 2.5 mg/kg dosis) maanden leidt, hetgeen voor patiënten met een goede performance status van waarde kan zijn (SORT B).

Nadere overwegingen + literatuuroverzicht

Bij de keuze tussen monotherapie met daratumumab of pomalidomide, de combinatie van cyclofosfamide met ofwel lenalidomide ofwel pomalidomide, de combinatie van elotuzumab of isatuximab met pomalidomide en therapie met belantamab mafodotin zijn de volgende parameters van belang.

- Effectiviteit

Refractair wordt in de meeste studies gedefinieerd als een respons <PR tijdens therapie, progressie tijdens therapie of een progressie binnen 3 maanden na staken van de therapie. De prognose van deze patiënten is in het algemeen slecht. Een recente analyse van bortezomib-resistente patiënten die een recidief hadden na behandeling met een IMiD, refractair waren tijdens of niet met een IMiD behandeld konden worden, toonde een mediane overleving van 9 maanden en een event free survival van 5 maanden¹⁰³. Een recente analyse van patiënten die naast refractair voor 1 of meer IMiDs en 1 of meer proteasoomremmer tevens refractair waren voor daratumumab toonde een overleving van <12 maanden (5.6 maanden voor de penta-refractaire patiënten)¹⁰⁴. Daarom adviseert de MWG voor patiënten die zowel lenalidomide- als bortezomib-refractair zijn contact op te nemen met het consult-verlenend ziekenhuis ter beoordeling van de participatie in studies. Voor een actueel overzicht van deze studies wordt verwezen naar de HOVON website (<http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html>).

De REPEAT studie waarin de toevoeging van 50 mg cyclofosfamide per dag aan lenalidomide 25 mg en prednison 20 mg/dag werd onderzocht, leidde tot een respons in 69% van de patiënten, een mediane PFS van 12.1 en een OS van 29.0 maanden. Dit bij een patiëntenpopulatie waar de verwachte PFS 5 maanden en een OS 9 maanden was¹⁰⁵.

Naar analogie van deze studie is tevens de toevoeging cyclofosfamide aan pomalidomide-dexamethason onderzocht. Cyclofosfamide werd niet metronomisch maar 1x per week gedoseerd (400 mg oraal op dag 1, 8, 15), onafhankelijk van eerdere alkylerende therapie. De respons was significant hoger; 65% versus 39% met pomalidomide-dexamethason. De PFS was significant langer; 9.5 versus 4.4 maanden¹⁰⁶.

Pomalidomide en daratumumab monotherapie zijn beide bij uitgebreid voorbehandelde patiënten onderzocht maar niet head-to-head met elkaar vergeleken. Beide resulteren in een respons in ongeveer 30-35% van de patiënten. Bij die patiënten die een respons verkregen was de mediane duur van de respons 8 maanden bij gebruik van pomalidomide en 65% van de patiënten met een respons op daratumumab was na 12 maanden nog vrij van progressie. Bij beide middelen is de respons op korte termijn vast te stellen. Vandaar dat de MWG adviseert pomalidomide en daratumumab te staken indien er a. na 2, 3 of 4 kuren sprake is van progressieve ziekte, b. na 4 kuren stabiele ziekte is zonder klinische verbetering, en c. indien er na 6 kuren minder dan partiële respons is zonder klinische verbetering (SORT C)¹⁰⁷⁻¹¹³.

Recent werd aan deze pomalidomide back bone elotuzumab en isatuximab toegevoegd. In beide studies was ongeveer 70% refractair voor een IMiD en een proteasoomremmer.

De ELOQUENT 3 studie vergeleek elotuzumab-pomalidomide-dexamethason met pomalidomide-dexamethason en toonde een verbetering in de mediane PFS van 10.3 maanden versus 4.7 maanden¹¹⁴.

De ICARIA studie vergeleek isatuximab-pomalidomide-dexamethason met pomalidomide-dexamethason en toonde een verbetering in de mediane PFS van 10.5 maanden versus 6.5 maanden¹¹⁵.

In de DREAMM 2 studie werden 2 doses van belantamab-mafodotin een anti-BCMA antibody drug conjugate met monomethyl auristatine F als tubuline remmer onderzocht (2.5 of 3.4 mg/kg) in patiënten met mediaann 6-7 lijnen van voorgaande therapie en 65-100% was refractair voor een IMiD, proteasoomremmer en mAb tegen CD38. De respons was respectievelijk 31 en 34%. De mediane PFS 2.9 en 4.9 maanden. Voor een uitspraak over OS is de follow up te beperkt. Er was specifiek cornea toxiciteit in 63% van de patiënten waarvan 27 en 21% graad 3-4⁹⁹.

De MWG is om bovenstaande van mening lenalidomide-cyclofosfamide-prednison (REP) de voorkeur verdient (SORT C), maar ziet tevens indicatie voor de andere hierboven genoemde behandelingen voor patiënten in goede klinische conditie voor wie ook in latere lijn therapie van waarde kan zijn, zeker bij klinisch van belang zijnde ziekteverschijnselen. De toegevoegde waarde in maanden is in latere lijnen meer beperkt. Het is van belang na 2, 3 en 4 kuren de respons te bezien – indien meer data beschikbaar en zo mogelijk qua kinetiek van de respons komen zullen van alle regimes in deze situatie stop-criteria worden geformuleerd, zoals er nu zijn voor pomalidomide en daratumumab monotherapie.

- Risicoclassificatie

De meeste studies zijn te klein en/of kennen nog een te korte follow up om hier een uitspraak over te doen.

- te verwachten toxiciteit in relatie tot patiëntkarakteristieken zoals leeftijd en co-morbiditeit

In geval van hartfalen cave cardiale toxiciteit van carfilzomib, streef naar normale bloeddruk teneinde toxiciteit te limiteren, in geval van obstructief longlijden is er een relatieve contra-indicatie voor daratumumab, bij belantamab mafodotin is keratopathie een klinisch van belang zijnde toxiciteit waarvoor beoordeling vooraf en tijdens therapie door oogarts noodzakelijk is), performance status en frailty index.

III-D Patiënten die in loop van de behandeling agressieve/extramedullaire ziekte ontwikkelen

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

4 Supportive care

1 - Botziekte

a. Bisfosfonaten

1. De MWG is van mening dat iedere nieuw gediagnosticeerde patiënt met MM behandeld moet worden met een bisfosfonaat; zoledronaat 4 mg of pamidronaat 30 mg (SORT A).
2. Bij patiënten met botziekte bij aanvang kan overwogen worden zoledronaat i.p.v. pamidronaat toe te dienen, gezien het gerapporteerde overlevingsvoordeel, overigens zonder verlenging van de progressie vrije overleving (SORT B).
3. De frequentie van toediening is 1 maal per maand voor pamidronaat, zoledronaat kan 1 maal per 3 maanden toegediend worden met gelijk resultaat aan 1 maal per maand tav skeletgerelateerde events (SORT B). Een alternatief is, conform de EMN richtlijn 'myeloma-related bone disease' aangeeft, om maandelijks zoledronaat toe te dienen tot aan het bereiken van respons (partiele remissie of beter), om dan over te gaan op 3-maandelijks toedieningen (SORT C).
4. De behandeling met bisfosfonaten dient gedurende minimaal 2 jaar gegeven te worden. Voor het beleid nadien is er geen data bij MM beschikbaar. Er zijn twee overwegingen. De bisfosfonaten 3-maandelijks te continueren danwel discontinueren. Dit is ter overweging aan de behandelend arts, waarbij factoren als behaalde diepte van respons, mate van botbetrokkenheid ten tijde van diagnose, al dan niet eerdere skelet gerelateerde events, eventuele aanwezigheid van osteoporose en eventuele eerdere bijwerkingen van bisfosfonaten meespelen. De geadviseerde lengte van continueren van bisfosfonaten met een frequentie van 1 maal per drie maanden is tot aan bereiken complete remissie met een maximale totale duur van 5 jaar bisfosfonaten therapie, conform de CBO-consensus osteoporose. Zie verder de CBO-richtlijn osteoporose en zo nodig consultatie van een endocrinoloog (SORT C).
5. Bij progressie of recidief van de ziekte wordt aanbevolen de behandeling met bisfosfonaten te hervatten in een frequentie van eenmaal per 3 maanden. (SORT C).
6. Patiënten dienen voor start van de behandeling met bisfosfonaten tandheelkundige sanering te ondergaan. Indien tijdens behandeling met bisfosfonaten een tandheelkundige ingreep moet plaatsvinden, moet sterk overwogen worden antibiotische profylaxe (gericht op o.a. actinomyces, bv. clindamycine of amoxicilline/clavulaanzuur) te geven. Bij extractie

van elementen dienen de bisfosfonaten bij voorkeur 3 maanden voor tot 3 maanden na de extractie gestaakt te worden (beide SORT C).

7. Denosumab in een dosering van 120mg sc 1x/maand, kan overwogen worden bij bifosfonaat gerelateerde toxiciteit die tot staken van de therapie leidt, waarbij deze toxiciteit niet of minder te verwachten is bij denosumab, of bij ernstige nierinsufficiëntie (kreatinineklaring < 30 ml/minuut), zie ook onderbouwing (SORT A). Cave elektrolytstoornissen tgv 'hungry bone' fenomeen, m.n. hypocalciëmie en hypofosfatemie. Denosumab werd in de studies gecontinueerd en dus niet na 2 jaar gestaakt, zoals over het algemeen bij de bisfosfonaten wordt overwogen, zoals boven beschreven. Er is echter geen data van staken van denosumab bij multipel myeloom patiënten. Wel is er ervaring bij de behandeling van osteoporose patiënten, waarbij sprake is van een rebound fenomeen na staken van de denosumab. Het rebound fenomeen zou mogelijk voorkomen/verminderd kunnen worden door na staken van de denosumab nog minimaal 1 x zoledroninezuur a 6 maanden te geven (SORT C).

NB de bifosfonaat clodroninezuur is inferieur aan zoledroninezuur en pamidronaat tav voorkomen van skelet gerelateerde events en wordt niet standaard geadviseerd, maar kan bij nierfunctiestoornissen, als alternatief aan denosumab, overwogen worden, tot een klaring ≥ 12 ml/min (SORT B).

8. patiënten dienen bij bisfosfonaten of denosumab behandeling tevens suppletie met calcium en vitamine D te krijgen, tenzij bestaande hypercalciëmie. Zeker bij opstarten bisfosfonaten of denosumab calcium- en fosfaatwaarden regelmatig controleren en zn extra suppleren.

b. Radiotherapie

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

c. Kyfoplastiek

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

d. Orthopedische chirurgie

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

ONDERBOUWING

Voor de meeste van de aanbevelingen voor ondersteunende therapie geldt dat er geen gerandomiseerde studies zijn en vaak berusten de aanbevelingen op expert opinions die door de International Myeloma Working Group en de European Myeloma Network in richtlijnen zijn samengevat. Deze internationale richtlijnen vormen de basis voor de Aanbevelingen (1-3).

Preventie en behandeling van Multipel Myeloom botziekte

De werking van bisfosfonaten is gebaseerd op de inhibitie van geactiveerde osteoclasten. Zowel van clodronaat, pamidronaat en zoledronaat is effectiviteit bewezen in de zin van reductie van skelet-gerelateerde events. De vergelijking tussen pamidronaat en zoledronaat toonde gelijke effectiviteit. Een eventueel verschil in overleving was in deze studie geen eindpunt. De MRC IX studie toonde een superieure effectiviteit van zoledronaat, een progressievrij overlevingsvoordeel van 5.5 maanden en een overall survival voordeel van 2 maanden ten opzichte van clodronaat. Het is niet precies duidelijk wat de biologische verklaring is voor dit verschil in PFS en OS. De doodsoorzaken in de clodronaat arm waren met name qua infecties en nierfalen verschillend ten opzichte van de zoledronaat groep (4). Een recente subanalyse leerde overigens dat het overlevingsvoordeel alleen aantoonbaar was in de patiënten met botziekte of skelet-gerelateerde complicaties [breuken, noodzaak tot operatie of bestraling, myelumcompressie of osteolytische bothaarden] en niet in de patiënten zonder botziekte (4).

De NMSG onderzocht of 30 mg pamidronaat net zo effectief was als 90 mg pamidronaat. Er bleek geen verschil in gerapporteerde fysieke gezondheid en skelet-gerelateerde complicaties (5). Recent werden de resultaten van een onderzoek gepubliceerd onder 1822 patiënten met maligne ziekten, waaronder 278 patiënten met MM, waarbij werd aangetoond dat het aantal skelet-gerelateerde events gelijk was onafhankelijk of zoledronaat eenmaal per 4 of 12 weken gedurende 2 jaar werd toegediend. De incidentie van bijwerkingen was identiek. Tevens vond een exploratieve analyse naar de bot turnover markers plaats. De bot turnover markers waren zelfs hoger bij patiënten die zoledronaat per 12 weken toegediend kregen (6).

Tijdens bisfosfonaat-therapie is extra voorzichtigheid geboden in geval van nierinsufficiëntie. Bij een klaring <30 ml/minuut dient geen zoledronaat te worden toegediend en bij voorkeur tevens geen

pamidronaat. Indien toch pamidronaat gegeven moet worden in verband met hypercalciëmie, dan dient de dosis te worden gereduceerd (maximaal 30 mg in 4-6 uur toegediend). Echter in geval van hypercalciëmie en nierinsufficiëntie kan hypercalciëmie ook effectief bestreden worden met hyperhydratie, calcitonine, of denosumab. Denosumab is een RANK ligand inhibitor, die de vorming, werking en overleving van osteoclasten tegengaat. Het is geregistreerd voor de preventie van skelet gerelateerde morbiditeit. Het werd in de studies met multipel myeloom maandelijks toegediend in de dosering van 120mg sc en kan worden overwogen bij nierfunctiestoornissen. (7,8,9)

Een internationale gerandomiseerde studie vergeleek maandelijks denosumab met maandelijks zoledronaat in MM, n=1718 patiënten. Patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen met een kreatinineklaring <30 ml/min waren niet geïnccludeerd, vanwege de randomisatie 1:1 met zoledronaat. (NB in andere studies is denosumab ook aan patiënten met een kreatinineklaring <30 ml/min toegediend). Het betrof hier een non-inferiority design, met als primair eindpunt skelet gerelateerde events. Denosumab was niet-inferieur aan zoledronaat (HR=0.98; CI: 0.85-1.14, p = 0.01). Een ongeplande exploratieve analyse toonde een mogelijk PFS voordeel in de denosumab behandelde patiënten (HR=0.82; 95% CI: 0.68–0.99; P=0.036), geen OS voordeel. Bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar behoudens voor nierfunctiestoornissen en hypocalciëmie: in patiënten met een kreatinineklaring <60ml/min, ontwikkelde 13% van de denosumab groep verslechtering nierfunctie versus 26% in de zoledronaatgroep (p<0.01). Daarentegen ontwikkelde 17% van de denosumab groep ernstige hypocalciëmie versus 12% in de zoledronaat groep (p=0.009). (9) Het advies betreft dan ook op om bij starten denosumab, maar ook bij bisfosfonaten, calcium en vitamine D suppletie te starten, tenzij hypercalciëmie, en deze elektrolyten te controleren na opstarten.

Een ander aandachtspunt voor denosumab is het rebound fenomeen na staken van de denosumab: Al in de fase 2 studie bleek dat na het stoppen van behandeling met denosumab de botdichtheid in het eerste jaar weer snel afnam, tot een waarde van vóór de behandeling. Dit wordt toegeschreven aan het feit dat denosumab, anders dan bisfosfonaten, niet bindt aan het skelet waardoor na stoppen een versnelling van de botafbraak optreedt ("rebound effect"). Daarnaast zij er aanwijzingen dat dit rebound effect in het eerste jaar na stoppen gepaard kan gaan met multipele wervelfracturen. Alhoewel er onduidelijkheid is over de frequentie van optreden van 'rebound' wervelfracturen na het staken van denosumab, zijn er voldoende argumenten om deze behandeling niet zomaar te stoppen zonder een alternatieve behandeling te overwegen. Bij personen met een verhoogd fractuurrisico, gedefinieerd als T-score < -2.5, of < -2.0 met multipele eerdere wervelfracturen of andere belangrijke risicofactoren, valt het te overwegen om de behandeling met denosumab te continueren, dan wel het effect te bestendigen met nog minimaal 2x een infuus met zoledroninezuur of met een oraal bisfosfonaat (10, 11)

NB de bifosfanaat clodroninezuur is inferieur aan zoledroninezuur en pamidronaat tav voorkomen van skeletgerelateerde events en wordt niet standaard geadviseerd, maar kan bij nierfunctiestoornissen, als alternatief aan denosumab, overwogen worden, tot een klaring \geq 12ml/min. (12)

Bij bifosfonaten, en in mindere mate ook bij denosumab, is voorzichtigheid geboden bij tandheelkundige ingrepen in verband met verhoogde kans op osteonecrose van de kaak. Daarom dient tandheelkundige sanering, zoals tand/kiesextractie, wortelkanaalbehandeling, het plaatsen van tandimplantaten of helen van trauma zoals drukplaatsen ontstaan bij een slecht zittende prothese, voor aanvang met bisfosfonaten plaats te vinden. Indien mogelijk wordt de bisfosfonaat-behandeling minimaal 3 maanden voor een invasieve tandheelkundige ingreep gestopt, en 3 maanden erna herstart.

Radiotherapie wordt ingezet in het geval van een solitair plasmacytoom, en overwogen igv symptomatische compressie van het ruggenmerg, een persisterend pijnlijke lytische laesie ondanks antimyloom therapie en ter preventie van pathologische fracturen indien sprake van een dreigende pathologische fractuur (1).

Kyfoplastiek wordt weinig toegepast bij multipel myeloom. Het valt te overwegen voor de behandeling van pijnlijke vertebrale compressiefracturen, onvoldoende reagerende op pijnstilling. Een grote fase III studie laat zien dat in deze specifieke groep multipel myeloom patiënten 80% van deze patiënten afname van pijn ervaart tgv kyfoplastiek (13).

Orthopedische chirurgie kan worden ingezet in de volgende situaties: ter preventie van pathologische fracturen indien er sprake is van een dreigende pathologische fractuur, ter fixatie van een pathologische fractuur in pijpbeenderen, ter stabilisatie van het axiale skelet in het geval van een instabiele axiale fractuur en in het geval van compressie op het myelum tgv botfragmenten (1).

Referenties

1. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastiris E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015;100(10):1254-66.
2. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):587-600.
3. Delforge M, Ludwig H. How I manage the toxicities of myeloma drugs. *Blood*. 2017;129(17):2359-67.
4. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Szubert AJ, Bell SE, Drayson MT, et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: MRC Myeloma IX trial. *Blood*. 2012.

5. Gimsing P, Carlson K, Turesson I, Fayers P, Waage A, Vangsted A, et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):973-82.
6. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;317(1):48-58.
7. Dimopoulos MA, Terpos E. Renal insufficiency and failure. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2010;431-6.
8. Bech A, de BH. Denosumab for tumor-induced hypercalcemia complicated by renal failure. *Ann Intern Med*. 2012;156(12):906-7.
9. Noopur Raje ET, Wolfgang Willenbacher, Kazuyuki Shimizu, Ramón García-Sanz, Brian Durie, Wojciech Legieć, Marta Krejčí, Kamel Laribi LZ, Paul Cheng, Douglas Warner, G David Roodman. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):370-381.
10. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. 2017;105:11-7.
11. Wolffenbuttel BHR, Abma EM, Appelman-Dijkstra NM. Het Denosumab Dilemma *Ned Tijdschr Geneesk*. 2018 May 14;162
12. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009; **20**(8): 1303-17
13. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, Zonder J, Schechtman K, Tillman JB, et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(3):225-35.

2. TROMBOSEPROFYLAXE

AANBEVELINGEN

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

ONDERBOUWING

In een gerandomiseerde studie werd de effectiviteit van carbasalaatcalcium (Ascal®) 100 mg/dag vergeleken met LMWH (Enoxaparin) bij nieuw gediagnosticeerde patiënten, zonder eerdere veneuze/arteriële trombose in de voorafgaande 12 maanden, die behandeld werden met lenalidomide-dexamethason inductie gevolgd door MPR onderhoud (dit laatste werd gerandomiseerd tegen hoge dosis melfalan, echter vanaf inductie met lenalidomide-dexamethason werden deze patiënten niet meer in de analyse betrokken). De incidentie van trombotische events, zowel DVT als PE bleken niet significant verschillend (1).

Tromboseprofylaxe dient te bestaan uit carbasalaatcalcium (Ascal®) 100 mg/dag tot 2 maanden na het stoppen van een IMiD-bevattende therapie. Carbasalaatcalcium dient te worden vervangen door laagmoleculairgewicht- heparine (bijvoorbeeld nadroparine (Fraxiparine®) 2850 anti-Fxa IE) indien er additionele risicofactoren zijn voor trombose, zoals voorgaande trombose, combinatiebehandeling met doxorubicine of bij een hoge dosis dexamethason van meer dan 460 mg/maand.

Bij tumorreductie na 2 kuren: switch overwegen LMWH → ascal gezien ongemak sc toediening LMWH

Tijdens thalidomide en lenalidomide onderhoud is geen standaard profylaxe nodig, tenzij er sprake is van additionele risicofactoren(2).

Referenties(1)

1. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119(4):933-9; quiz 1093.
2. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, Blade J, Offidani M, Gay F, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood*. 2008;111(8):3968-77.

3. INFECTIES

AANBEVELINGEN

a. Profylaxe

1. De MWG adviseert herpes profylaxe met valaciclovir tweemaal daags 500 mg, vanaf de start tot 3 weken na het staken van een proteasoomremmer (bortezomib, ixazomib of carfilzomib) of daratumumab (SORT B).
2. De MWG adviseert antibioticaprofylaxe met cotrimoxazol 480mg 1x daags ter preventie van met name grampositieve coccen en pneumocystis jirovecii bij therapie waar corticosteroiden (dexamethason \geq 20 mg/week of equivalent) deel van uitmaken (SORT B).
3. Geadviseerd wordt bij diagnose MM profylactisch levofloxacin 500mg 1x daags gedurende de eerste 12 weken toe te voegen (SORT A)

b. Vaccinaties

Vaccinatie-advies voor patiënten met multipel myeloom wordt geadviseerd volgens de Nederlandse richtlijn 'vaccinatie bij afweerstoornissen, RIVM handleiding; vaccinatie bij hematologische aandoeningen'. Deze richtlijn is in een vergevorderd stadium van ontwikkeling, momenteel in te zien als conceptversie. In toekomstige versies van het supportive care gedeelte van de richtlijn MM tav vaccinaties, zal dan ook volledig naar de richtlijn 'vaccinatie bij afweerstoornissen, RIVM handleiding; vaccinatie bij hematologische aandoeningen' verwezen worden; voornamelijk belangrijke punten hieronder samengevat.

1. Influenza vaccinatie wordt geadviseerd bij iedere patiënt en tevens zijn of haar huisgenoten (SORT B).

2. Pneumokokken vaccinatie wordt geadviseerd bij iedere patiënt volgens het volgende schema:

Polyvalent pneumokokkenvaccin: eerste dosis met conjugaat vaccin (Prevenar[®]), booster dosis na 60 – 90 dagen met polysaccharidevaccin (Pneumovax[®]). Elke 5 jaar herhalen (SORT B).

Volledige bescherming is echter niet gegarandeerd gezien de vaak suboptimale immuunrespons (SORT B). Bepaling van antistoftiters na vaccinatie kan verricht worden uit studieoogpunt, maar heeft geen consequenties omdat het verhogen van de titer door herhaaldelijk vaccineren niet onderzocht is.

Onderhoudstherapie met lenalidomide lijkt de vaccinatierespons niet extra negatief te beïnvloeden (SORT B). Ook behandeling met daratumumab lijkt de vaccinatierespons met pneumococcenvaccin niet negatief te beïnvloeden (SORT B).

Bovenstaande vaccinaties worden bij voorkeur in een vroeg stadium aanbevolen, dus ook reeds bij asymptomatisch MM (SORT C).

Vaccins met levende pathogenen dienen vermeden te worden (SORT B).

c. Intra-Veneuze Immuno-Globulinen (IVIG) bij recidiverende infecties

1. IVIG wordt geadviseerd bij multipel myeloompatiënten met frequente (>2 infecties/jaar) of ernstig verlopende infecties in aanwezigheid van hypogammaglobulinemie (serumwaarden IgG en IgA lager dan normaal, met variabele serumwaarden IgM) en bij reeds gebruik van antibiotische profylaxe met azitromycine 3x/week (SORT B).

2. Het advies betreft te streven naar een totaal IgG tussen de 5-7 gram/l (SORT C).

ONDERBOUWING

De aanbevelingen in de samenvatting berusten grotendeels op expert opinions volgens de internationaal geldende IMWG- en EMN-richtlijnen (1-3), en zijn in lijn met de Nederlandse richtlijn 'vaccinatie bij afweerstoornissen, RIVM handleiding; vaccinatie bij hematologische aandoeningen'. Deze richtlijn is in een vergevorderd stadium van ontwikkeling en reeds in te zien als concept richtlijn.

Daar waar specifieke studies zijn, zijn deze hieronder beschreven.

Multipel myeloom (MM) en infectierisico

Bacteriële infecties treden frequent op bij MM patiënten, waarbij een verhoogde mortaliteit is waargenomen. Vooral in de eerste drie tot 12 maanden na diagnose is er een verhoogd infectierisico aanwezig, bijv. ten gevolge van *Streptococcus pneumoniae* (4-6). Bacteriële en virale infecties zijn in ruim 20% de oorzaak van overlijden bij MM patiënten (7). Vaccinatie ter preventie van deze infecties is aan te bevelen, maar de effectiviteit van de vaccins zal verminderd zijn door de immunestoornis bij MM patiënten en door chemotherapie (8).

Bij multipel myeloom is de hoogste incidentie van invasieve pneumokokkenziekte (IPD) bij hematologische aandoeningen gemeld: tot honderd keer verhoogd ten opzichte van de algemene bevolking in Scandinavië voordat daar begonnen werd met kindervaccinatie-programma's tegen pneumokokkeninfecties (9,10). In Nederlands onderzoek naar risico op IPD werden patiënten met MM onder de hoog-risicogroep gerekend (11). In deze groep was bij patiënten beneden de 65 jaar het risico op IPD 18 keer verhoogd ten opzichte van de normaal-risico populatie en 5 keer verhoogd in bij personen van 65 jaar of ouder.

Ook virale luchtweginfecties, waaronder influenza, komen vaker voor bij MM patiënten (12, 13). Tevens is er een verhoogd risico op Herpes Zoster wat door behandeling, zoals bortezomib en daratumumab, nog meer verhoogd wordt (7, 14).

Herpes zoster-profylaxe is noodzakelijk tijdens inductietherapie met bortezomib, bestaande uit valaciclovir tweemaal daags 500 mg, tot 3 weken na het staken van bortezomib gezien het verhoogd

voorkomen tot 10-15% (14). Ook daratumumab geeft in de studies een verhoogde kans (2-5%) op herpes zoster. Valaciclovir profylaxe wordt geadviseerd (27, 28)

Het toevoegen van levofloxacin 500mg 1x daags profylactisch gedurende de eerste 12 weken na diagnose multipel myeloom reduceert het aantal gramnegatieve infecties significant (HR 1.52, $p=0.002$). Het aantal febrile episoden en overlijden wordt significant verlaagd met het gebruik van profylactisch levofloxacin 500mg 1x daags gedurende de 1^e 12 weken na diagnose (HR 1.47, $p=0.009$). De combinatie van cotrimoxazol profylaxe gecombineerd met levofloxacin gedurende 12 weken na diagnose myeloom laat een verdere verbetering van de overleving zien (HR 1.75, $p=0.0008$), dit is een additief effect. Deze studie toonde tov placebo geen verhoging van het aantal clostridiuminfecties, of dragerschap van resistente bacteriën. (15)

Beperkte effectiviteitsdata vaccinaties: Onderzoek naar de klinische effectiviteit van vaccinatie tegen pneumokokken-, influenza- en Haemophilus influenzae b infectie bij patiënten met hematologische aandoeningen is beperkt vanwege de grote aantallen hematologische patiënten die nodig zijn om effect van vaccinatie bij zeldzame infecties te kunnen aantonen. Alleen voor influenzavaccinatie is gerandomiseerd aangetoond dat het luchtweginfecties en ziekenhuisopnames vermindert bij volwassenen met multipel myeloom of bij kinderen met lymfoom of leukemie (16). Gezien de bestaande internationale aanbevelingen voor vaccinatie tegen influenza- en pneumokokkeninfectie bij hematologische aandoeningen zullen er geen gerandomiseerde onderzoeken versus placebo gaan plaatsvinden, omdat dat niet ethisch wordt geacht. Wel zijn gegevens bekend bij meerdere hematologische aandoeningen over secundaire uitkomsten na vaccinatie, de antistoftiters na vaccinatie. Meestal zijn die antistoftiters verlaagd ten opzichte van gezonde controles, waardoor de beschermingsgraad en/of de duur van bescherming door de vaccinatie verminderd kunnen zijn. Zelfs een beperkte afname van de hoge infectie- en complicatierisico's of van de kans op het voorkomen van onderbreking van de behandeling van de hematologische aandoening is al wenselijk. Dit, tezamen met het ontbreken van een veiligheidsrisico van het vaccin wordt vaccinatie met het influenza-, en pneumokokkenvaccin standaard aanbevolen.

NB Onderhoudstherapie met lenalidomide lijkt de vaccinatierespons niet extra negatief te beïnvloeden (17). Ook behandeling met daratumumab lijkt de vaccinatierespons met pneumococcenvaccin niet negatief te beïnvloeden (18).

influenzavaccinatie

Patiënten met MM komen in aanmerking voor jaarlijkse influenzavaccinatie vanwege leeftijd (indien > 60 jaar is dit een landelijk RIVM advies), maar ook al beneden 60 jaar vanwege het verhoogde infectierisico bij deze patiëntengroep. Het bewijs voor het effect van influenzavaccinatie op reductie van ziekte of complicaties bij MM is aanwezig, maar gebaseerd op weinig kwalitatief goede data (zie meta-analyse (16)). Serologisch onderzoek na influenzavaccinatie toont lagere antistoftiters bij patiënten dan bij gezonde controles (16, 19-23).

Het toedienen van een tweede dosis van het standaard influenzavaccin leidt niet tot een verbetering van de matige respons (21,22,24), maar een of twee doses van het hoge dosis influenzavaccin (nog niet geregistreerd in Nederland) zouden mogelijk wel beschermend kunnen zijn (25).

Pneumokokkenvaccinatie

Het Gezondheidsraadadvies om iedereen van 60 jaar en ouder te vaccineren tegen pneumokokken geldt ook voor MM patiënten, waarbij echter de aanbeveling is te vaccineren met PCV13 gevolgd na

minimaal 2 maanden door PPV23 (ECIL 7 richtlijn, 2017). Ook bij patiënten beneden 60 jaar wordt pneumokokkenvaccinatie met deze twee vaccins in de volgorde PCV13-PPV23 aanbevolen. Een verminderde mate van bescherming door het vaccin ten gevolge van de ziekte is aannemelijk, maar gezien het nog resterende beschermende effect, de sterk verhoogde gevoeligheid voor pneumokokkeninfecties en het ontbreken van een veiligheidsrisico van het vaccin wordt vaccinatie standaard aangeraden.

Gezien de periode waarin pneumokokkeninfecties het meest frequent voorkomen (in de eerste maanden na diagnose) is het te adviseren gelijk na vaststellen van diagnose te vaccineren tegen pneumokokkeninfecties, bij voorkeur minimaal 2 weken vóór start van chemotherapie (ECIL 7 richtlijn, 2017).

Bepaling van anti-pneumokokken antistoftiters na vaccinatie kan verricht worden uit studieoogpunt, maar heeft geen consequenties omdat het verhogen van de titer door herhaaldelijk vaccineren niet onderzocht is.

Overige geïnactiveerde vaccins

Een afgenomen vaccinatie respons tegen andere geïnactiveerde vaccins is aannemelijk, maar niet onderzocht bij MM. Daarom moet bij een verwonding met tetanusrisico altijd tetanusimmuglobulines (TIG) worden toegevoegd aan het herhalen van de tetanusvaccinatie (conform de LCI-richtlijn tetanus).

Het nieuwe recombinant zostervaccin (Shingrix) is onderzocht bij deze patiëntenpopulatie op immunogeniciteit of effectiviteit bij de preventie van Herpes Zoster of post-herpetische neuralgie, waarbij nog een substantiële bescherming (vaccineffectiviteit > 80%) werd aangetoond in de eerste 12 maanden na vaccinatie (26). Het meest optimale resultaat krijgt men bij vaccinatie na chemotherapie, omdat lagere antistoftiters aangetoond werden als men tijdens chemotherapie werd gevaccineerd. Het Europees Myeloom Netwerk beveelt daarom ook "proactief gebruik" van Shingrix aan, vooral bij gebruik van proteasoom-inhibitoren (o.a. bortezomib) en anti-CD38 antilichamen (27,28).

Levende verzwakte vaccins

Levend verzwakte vaccins, zoals het huidige vaccin tegen Herpes Zoster (Zostavax), zijn gecontra-indiceerd bij MM, op basis van het potentiële veiligheidsrisico van infectie met het vaccinavirus.

IVIG

Er is slechts 1 studie verricht naar de waarde van IVIG in MM patiënten en deze is van oudere datum en dus niet verricht ten tijde van de nieuwe middelen. In deze studie verminderde IVIG de frequentie en ernst van bacteriële infecties significant, met name in de groep patiënten met matige immuunrespons op pneumococcenvaccinatie. Er was geen overlevingsvoordeel (29).

Referenties

1. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastiris E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015;100(10):1254-66.

2. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):587-600.
3. Delforge M, Ludwig H. How I manage the toxicities of myeloma drugs. *Blood*. 2017;129(17):2359-67.
4. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *Journal of clinical oncology* 2005;23(36):9219-26.
5. Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Annals of internal medicine*. 1982;96(1):47-50.
6. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(8):1211-25
7. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Bjorkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1):107-13.
8. Alemu A, Richards JO, Oaks MK, Thompson MA. Vaccination in Multiple Myeloma: Review of Current Literature. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2016;16(9):495-502.
9. Lindstrom V, Aittoniemi J, Lyytikainen O, Klemets P, Ollgren J, Silvennoinen R, et al. Invasive pneumococcal disease in patients with haematological malignancies before routine use of conjugate vaccines in Finland. *Infectious diseases (London, England)*. 2016;48(5):399-402.
10. Backhaus E, Berg S, Andersson R, Ockborn G, Malmstrom P, Dahl M, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC infectious diseases*. 2016;16:367.
11. Wagenvoort GH, Knol MJ, de Melker HE, Vlaminckx BJ, van der Ende A, Rozenbaum MH, et al. Risk and outcomes of invasive pneumococcal disease in adults with underlying conditions in the post-PCV7 era, The Netherlands. *Vaccine*. 2016;34(3):334-40.

13. Lavi N, Avivi I, Kra-Oz Z, Oren I, Hardak E. Community-acquired respiratory infections are common in patients with non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2018;26(7):2425-31.
14. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. J Clin Oncol. 2008;26(29):4784-90
15. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, Iqbal G, Pratt G, Yong K, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Dec;20(12):1760-1772.
16. Cheuk DK, Chiang AK, Lee TL, Chan GC, Ha SY. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. Cochrane Database Syst Rev. 2011(3):Cd006505.
17. Palazzo M, Shah GL, Copelan O, Seier K, Devlin SM, Maloy M, et al. Revaccination after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is Safe and Effective in Patients with Multiple Myeloma Receiving Lenalidomide Maintenance. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2018;24(4):871-6.
18. Kristine A Frerichs, Patricia W C Bosman, Jeroen F van Velzen, Pieter L A Fraaij, Marion P G Koopmans, et al. Effect of daratumumab on normal plasma cells, polyclonal immunoglobulin levels, and vaccination responses in extensively pre-treated multiple myeloma patients. 2020 Jun;105(6):e302-e306.
19. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B in patients with multiple myeloma. British journal of cancer. 2000;82(7):1261-5.
20. Rapezzi D, Sticchi L, Racchi O, Mangerini R, Ferraris AM, Gaetani GF. Influenza vaccine in chronic lymphoproliferative disorders and multiple myeloma. European journal of haematology. 2003;70(4):225-30.
21. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. British journal of haematology. 2005;130(1):96-8.
22. Hahn M, Schnitzler P, Schweiger B, Kunz C, Ho AD, Goldschmidt H, et al. Efficacy of single versus boost vaccination against influenza virus in patients with multiple myeloma. Haematologica. 2015;100(7):e285-8.

23. Cherif H, Hoglund M, Pauksens K. Adjuvanted influenza a (H1N1) 2009 vaccine in patients with hematological diseases: good safety and immunogenicity even in chemotherapy-treated patients. *European journal of haematology*. 2013;90(5):413-9.
24. Sanada Y, Yakushijin K, Nomura T, Chayahara N, Toyoda M, Minami Y, et al. A prospective study on the efficacy of two-dose influenza vaccinations in cancer patients receiving chemotherapy. *Japanese journal of clinical oncology*. 2016;46(5):448-52.
25. Branagan AR, Duffy E, Albrecht RA, Cooper DL, Seropian S, Parker TL, et al. Clinical and Serologic Responses After a Two-dose Series of High-dose Influenza Vaccine in Plasma Cell Disorders: A Prospective, Single-arm Trial. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2017;17(5):296-304.e2.
26. Dagnev AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(9):988-1000.
27. Ludwig H, Boccadoro M, Moreau P, San-Miguel J, Cavo M, Pawlyn C, et al. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*. 2020.
28. L DRGONA, C GUDIOL, S LANINI , B SALZBERGER , G IPPOLITO, M MIKULSKA. ESCMID STUDY GROUP FOR INFECTIONS IN COMPROMISED HOSTS (ESGICH) CONSENSUS DOCUMENT ON THE SAFETY OF TARGETED AND BIOLOGICAL THERAPIES: AN INFECTIOUS DISEASES PERSPECTIVE (AGENTS TARGETING LYMPHOID OR MYELOID CELLS SURFACE ANTIGENS [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 AND CCR4) . 2018 JUN;24 SUPPL 2:S83-S94.
29. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet*. 1994;343(8905):1059-63.

4 – erythropoietine

AANBEVELINGEN

1. Behandeling met erythropoëtine-stimulerende agentia kunnen worden overwogen indien anemie persisteert ondanks respons op antimyeloombtherapie mits het Hb-gehalte bij herhaling <6.2 mmol/L is en andere oorzaken van anemie zijn uitgesloten (SORT C).

2. De adviesdosis/standaarddosis erythropoëtine (SORT C):

- epoëtine-alfa (eprex) 40.000U/week,
- epoëtine-beta (neorecormon) 30.000U/week
- darbepoëtine (aranesp) 150µg/week of 500 µg elke 3 weken

3. Erythropoëtine suppletie dient gestaakt te worden indien er na 4 weken geen adequate Hb-respons wordt bereikt (gedefinieerd als een minimale stijging van 0.6 mmol/L) (SORT A).

4. IJzersuppletie wordt aanbevolen indien de transferrine saturatie verlaagd is.

5. Het advies is het hemoglobinegehalte mbv erythropoëtine niet hoger te laten stijgen dan 7.4 mmol/L.

5 – G-CSF

AANBEVELINGEN

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

6 – Lenalidomide-geïnduceerde diarree

AANBEVELINGEN

1. Bij lenalidomide-geïnduceerde diarree, die veroorzaakt kan zijn door galzuurmalabsorptie, adviseert de MWG vermindering van de intake van vet (tot 20% van de totale calorie-intake) en het starten van een galzuurbindend hars, zoals colestyramine (Questran[®]), maximaal 6 maal daags 4 g (= 1 sachet) >4 uur voor en na lenalidomide-inname. De dosering individualiseren op geleide van het effect; verlagen bij obstipatie en bij persisterende diarree, de dosering eventueel ophogen naar maximaal 24 g (= 6 sachets) per dag

2. een alternatief voor colestyramine is colesevelam (Cholestagel[®]) tot maximaal 6 maal daags 625 mg >4 uur voor en na lenalidomide-inname, ingenomen samen met voeding.

ONDERBOUWING

Lenalidomide-geïnduceerde diarree, die veroorzaakt kan zijn door galzuurmalabsorptie, kan tot lang na aanvang van de therapie optreden (tot meer dan een jaar na aanvang). Behandeling met een galzuurbindend hars, zoals colestyramine (Questran[®]), maximaal 6 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 (1).

Referenties

1. Pawlyn C, Khan MS, Muls A, Sriskandarajah P, Kaiser MF, Davies FE, et al. Lenalidomide-induced diarrhea in patients with myeloma is caused by bile acid malabsorption that responds to treatment. *Blood*. 2014;124(15):2467-8.

THERAPIESCHEMA'S

De hieronder gegeven schema's zijn gebaseerd op doseringen toegepast in de gerandomiseerde fase III studies/registratiestudies- en teksten. De schema's die (experimenteel) alleen nog in trial worden toegepast worden niet weergegeven, er wordt verwezen naar desbetreffende trial.

Bij de schema's die ten tijde van het uitkomen van de richtlijnen nog niet vergoed worden zal een opmerking hierover staan.

Doseringen moeten meestal aangepast worden bij het optreden van hematologische of non-hematologische toxiciteit, waarvoor verwezen wordt naar huidige en voorgaande HOVON protocollen en SMPC teksten. Er is een praktische leidraad toegevoegd voor dosisaanpassingen bij de oudere patiënt met comorbiditeit, zie 'Therapieschema's module 4'. Tevens worden separaat aanbevelingen gegeven voor verminderde renale klaring (lenalidomide) en voor polyneuropathie (bortezomib en thalidomide), alsmede dose-level reductiestappen voor carfilzomib en ixazomib.

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

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

Voor supportieve care zie 'Behandeling module 4'
<http://www.hematologienederland.nl/hematline/node/872>

Voor onderstaande therapieschema's geldt:

1. Bij gebruik van proteasoomremmers en daratumumab is herpes zoster profylaxe met valaciclovir 2 dd 500 mg vereist
2. Bij gebruik van de immunomoduloire middelen is tromboseprofylaxe noodzakelijk, zie voor de keuze van tromboseprofylaxe 'Behandeling module 4'
<http://www.hematologienederland.nl/hematline/node/874>
3. Bij carfilzomib is stringente bloeddrukcontrole en regulatie noodzakelijk om cardiale toxiciteit te voorkomen
4. Bij gebruik van daratumumab zijn specifieke voorzorgsmaatregelen ter preventie van injectie-/infusie-gerelateerde reacties noodzakelijk (bron <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11488/smpc>)

Als orale premedicatie 1-3 uur voorafgaande aan daratumumab **subcutaan:**

- dexamethason 20 mg po (of of methylprednisolon 100 mg)); indien een corticosteroid in het behandelingschema zit is deze behandelingsdosering voldoende als premedicatie
- paracetamol 1000 mg po
- clemastine 1-2 mg po

- optioneel: montelukast 10 mg po vooraf aan of na de eerste gift, eventueel te herhalen bij de tweede gift daratumumab

Na de eerste injectie kan bij het ontbreken van injectie gerelateerde reacties de dosis van het corticosteroid eventueel worden verlaagd (dexamethason 10 mg, methylprednisolon 60 mg of equivalent). De dag na de daratumumab injectie kan toediening van 4 mg dexamethason (of 20 mg prednisolon) worden overwogen.

Als intraveneuze premedicatie 1-3 uur voorafgaande aan daratumumab **intraveneus**:

- dexamethason 20 mg iv (of of methylprednisolon 100 mg)); indien corticosteroid in het behandelingschema is deze behandelingsdoserings volvoende als premedicatie en na de eerste infusie kan corticosteroid oraal worden gegeven
- paracetamol 1000 mg p.o.
- clemastine 1-2 mg p.o. of i.v.
- optioneel: montelukast 10 mg po vooraf aan of na de eerste gift, eventueel te herhalen bij de tweede gift daratumumab

De dag na de daratumumab injectie kan toediening van 4 mg dexamethason (of 20 mg prednisolon) worden overwogen.

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

Antihistaminicum (difenhydramine of equivalent) op de eerste en tweede dag na elke daratumumab infusie/injectie en een kortwerkende β_2 adrenerge receptor agonist. Deze laatste in geval van astma vervangen door inhalatiecorticosteroiden \pm langwerkende β_2 adrenerge receptoragonisten en in geval van COPD vervangen door langwerkende bronchodilatoren zoals tiotropium of salmeterol \pm inhalatiecorticosteroiden

5. Daratumumab interfereert met bloedgroeypering door binding aan ery's en kan aanleiding zijn voor een positieve directe antiglobulinetest. Een positieve indirecte Coombstest ten gevolge van daratumumab kan tot 6 maanden na de laatste infusie met daratumumab voorkomen. De rode bloedcellen van patiënten dienen volledig fenotypisch getypeerd te worden alvorens de behandeling met daratumumab te starten. Rode-bloedcelgenotypering (Sanquin) wordt niet beïnvloed door daratumumab en kan op ieder moment uitgevoerd worden.

6. Bij gebruik van isatuximab zijn specifieke voorzorgsmaatregelen ter preventie van injectie-/infusie-gerelateerde reacties noodzakelijk (Bron: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_en.pdf)

Als premedicatie 15-60 min voor Isatuximab infusie:

- dexamethason 20-40 mg p.o. of i.v. (20 mg voor pt > 75 jr)(doserings in het behandelingschema)
- paracetamol 1000 mg p.o.
- clemastine 1-2 mg p.o. of i.v. (eerste 4 infusies i.v.)

Indien de eerste 4 infusies géén infusiereactie is opgetreden mag de premedicatie worden gestaakt.

1 Initiële behandeling bij patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie

Let op! Bij gebruik van **proteasoomremmers** en **daratumumab** is herpes zoster profylaxe met valaciclovir 2 dd 500 mg vereist. Bij gebruik van de **immunomodulatoire middelen** is tromboseprofylaxe noodzakelijk. Bij **carfilzomib** is stringente bloeddrukcontrole en regulatie noodzakelijk om cardiale toxiciteit te voorkomen. Bij gebruik van **daratumumab** zijn specifieke voorzorgsmaatregelen ter preventie van infusie-gerelateerde reacties noodzakelijk. > Zie inhoudspagina 'Therapieschema's <http://www.hematologienederland.nl/hematline/node/891>

Er is gekozen om daratumumab subcutaan te gebruiken in de schema's. De subcutane toediening van daratumumab is goedgekeurd en vergoed sinds 1 september 2020.

Bij daratumumab monotherapie is het iv daratumumab schemavor naslag weergegeven.

1-I INDUCTIETHERAPIE

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	40 mg	p.o.	Dag 1,2,4,5,8,9,11,12

* afhankelijk van het feit of de kuur 1 maal per 3 of 4 weken wordt gegeven, als inductie therapie heeft een cyclusduur van 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

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

Dara-VTD Daratumumab- Bortezomib – Thalidomide – Dexamethason (frequentie 1x per 4 weken, totaal 4 kuren)

Daratumumab	1800 mg	s.c.	Cyclus 1 t/m 2; dag 1,8,15,22 Cyclus 3 en 4; dag 1,15
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	40 mg	p.o.	Dag 1,2,8,9,15,16,22,23

VRD; Bortezomib – Lenalidomide – Dexamethason, frequentie 1x per 3 weken, 3 cycli

Bortezomib	1.3 mg/m ²	s.c.	Dag 1,4,8,11
Lenalidomide	25 mg	p.o.	Dag 1-14
Dexamethason	40 mg	p.o.	Dag 1,2,4,5,8,9,11,12

1-II STAMCELMOBILISATIE

Cyclofosfamide 2000 mg/m² gevolgd door stamcelmobilisatie (bij een cyclofosfamide schema van 1000 -1250 mg/m² is geen Mesna nodig)			
Cyclofosfamide	2000 mg/m ²	i.v.	Dag 1
Mercapto-ethaansulfonzuur (Mesna)	3 dd 20 mg/kg*	i.v.	Dag 1
Mercapto-ethaansulfonzuur (Mesna)	1 dd 20mg/kg#	i.v.	Dag 2
G-CSF	2 dd 5 µg/kg^	s.c.	Dag 5 t/m dag van laatste ferese^

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

Mercapto-ethaansulfonzuur wordt intraveneus toegediend op dag 2. Indien beschikbaar en leverbaar is het ook mogelijk dit oraal toe te dienen, in de dosering 40 mg/kg.

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

1-III AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE

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

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

^ voor hydratieschema wordt verwezen naar lokale protocollen

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

1-IV CONSOLIDATIETHERAPIE NA AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE

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

Aan te vangen 30-60 dagen post-autologe stamceltransplantatie

1-V ONDERHOUDSTHERAPIE NA AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE/NA CONSOLIDATIETHERAPIE

Onderhoudstherapie Lenalidomide (na auSCT) (frequentie 1x per 28 dagen)			
Lenalidomide	10 mg	p.o.	Dag 1 t/m 21

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

N.B. Bij fysiek en hematologisch herstel mag ook eerder gestart worden, namelijk na 2-3 maanden (Bron: Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med 2014;371:895-905.

Er is bij monotherapie lenalidomide geen indicatie voor tromboseprofylaxe

2 Initiële behandeling bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie

Let op! Bij gebruik van **proteasoomremmers** en **daratumumab** is herpes zoster profylaxe met valaciclovir 2 dd 500 mg vereist. Bij gebruik van de **immunomodulatoire middelen** is tromboseprofylaxe noodzakelijk. Bij **carfilzomib** is stringente bloeddrukcontrole en regulatie noodzakelijk om cardiale toxiciteit te voorkomen. Bij gebruik van **daratumumab** zijn specifieke voorzorgsmaatregelen ter preventie van infusie-gerelateerde reacties noodzakelijk. > Zie inhoudspagina ‘Therapieschema’s’ <http://www.hematologienederland.nl/hematline/node/891>

2-I INDUCTIETHERAPIE

Dara-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) ‘ALCYONE schema’			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	Cyclus 1; dag 1,8,15,22,29,36 Cyclus 2 tm 9: dag 1,22
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, 22 en 29) in cyclus 2-9
Gevolgd na 9 cycli door onderhoudstherapie daratumumab (frequentie 1 x per 4 weken)			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	Dag 1

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 *aanpassen dosering bij leeftijd >75 jr of BMI<18,5 (20 mg)1x per week

2II GEMODIFICEERD SCHEMA MET 6 INDUCTIECYCLI GEVOLGD DOOR ONDERHOUDSTHERAPIE MET BORTEZOMIB

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)			
Bortezomib	1.3 mg/m ²	s.c.	Dag 1,4,8,11

In de PETHEMA studie werd bortezomib gedurende de onderhoudsfase gecombineerd met prednison of thalidomide, hetgeen niet het advies is van de MWG gezien het feit dat dit schema met name bij niet-fitte patienten zal worden toegepast.

Dara-RD; Daratumumab-Lenalidomide-Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken; tot ziekte progressie)			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	Cyclus 1 en 2; dag 1,8,15,22 Cyclus 3 tm 6: dag 1, 15 Cyclus 7 ev: dag 1
Lenalidomide	25 mg	p.o.	Dag 1-21 (aanpassen aan nierfunctie)
Dexamethason	40 mg	p.o.	Dag 1,8,15,22 *aanpassen dosering bij leeftijd >75 jr of BMI<18,5 (20 mg)1x per week

VRD; Bortezomib – Lenalidomide – Dexamethason, frequentie 1x per 3 weken, 8 cycli			
Bortezomib	1.3 mg/m ²	s.c.	Dag 1,4,8,11
Lenalidomide	25 mg	p.o.	Dag 1-14
Dexamethason	20 mg	p.o.	Dag 1,2,4,5,8,9,11,12

3 Behandeling van recidief MM

Let op! Bij gebruik van **proteasoomremmers** en **daratumumab** is herpes zoster profylaxe met valaciclovir 2 dd 500 mg vereist. Bij gebruik van de **immunomodulatoire middelen** is tromboseprofylaxe noodzakelijk. Bij **carfilzomib** is stringente bloeddrukcontrole en regulatie noodzakelijk om cardiale toxiciteit te voorkomen. Bij gebruik van **daratumumab** zijn specifieke voorzorgsmaatregelen mbt bloedgroepbepaling vooraf en ter preventie van injectie- of infusie-gerelateerde reacties noodzakelijk. > Zie inhoudspagina 'Therapieschema's' <http://www.hematologienederland.nl/hematline/node/891>

3-III-A LENALIDOMIDE REFRACTAIR

VD-Daratumumab sc; 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	1800 mg	s.c.	Cyclus 1 tm 3; dag 1,8,15 Cyclus 4 tm 8; dag 1
Gevolgd na 8 cycli door onderhoudstherapie daratumumab (frequentie 1 x per 4 weken)			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	Dag 1

VD-Panobinostat ; Bortezomib– Dexamethason – Panobinostat (frequentie 1 x per 3 weken; 8 cycli gevolgd door 4 cycli met frequentie 1 x per 6 weken ^{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

KD; Carfilzomib-Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken tot ziekteprogressie)			
---	--	--	--

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

VD; 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

*Totaal 11 cycli, na 8 cycli overgaan op een bortezomib 1 per week schema, zie hieronder

(vervolg)VD; Bortezomib–Dexamethason (frequentie 1 x per 5 weken; 3 cycli)

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

Kd-Daratumumab ; Carfilzomib – dexamethason – Daratumumab (frequentie 1 x per 4 weken tot ziekteprogressie)

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
Daratumumab s.c.	1800 mg	s.c.	Cyclus 1 tm 2; dag 1,8,15,22 Cyclus 3 tm 6; dag 1,15 Vanaf cyclus 7: dag 1

Bron: Lancet VOLUME 396, ISSUE 10245, P186-197, JULY 18, 2020 Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study Meletios Dimopoulos et al

Kd-Isatuximab ; Carfilzomib – dexamethason – Isatuximab (frequentie 1 x per 4 weken tot ziekte progressie)

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
Isatuximab	10 mg/kg	i.v.	Cyclus 1 ; dag 1,8,15,22 Cyclus 2 ev.; dag 1,15

Bron: Future Oncol. 2020 Jan;16(2):4347-4358. doi: 10.2217/fo-2019-0431. Epub 2019 Dec 13. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. Philippe Moreau

Pomalidomide - bortezomib – dexamethason (frequentie 1 x per 3 weken tot ziekte progressie)			
Bortezomib	1.3 mg/m ²	s.c.	Cyclus 1 tm 8: Dag 1,4,8,11 Cyclus 9 ev: dag 1,8
Dexamethason	20 mg	p.o.	Dag 1,2,4,5,8,9,11,12 (Cyclus 9 ev: dag 1,2,8,9) 10 mg bij leeftijd >75 jaar
Pomalidomide	4 mg	p.o..	Dag 1-14

Bron: Lancet Oncol. 2019 Jun;20(6):781-794. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4. Epub 2019 May 13.

Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial Paul G Richardson

3-III-B NIET REFRACTAIR VOOR LENALIDOMIDE

Herhaling: Let op! Bij gebruik van **proteasoomremmers** en **daratumumab** is herpes zoster profylaxe met valaciclovir 2 dd 500 mg vereist. Bij gebruik van de **immunomoduloire middelen** is tromboseprofylaxe noodzakelijk. Bij **carfilzomib** is stringente bloeddrukcontrole en regulatie noodzakelijk om cardiale toxiciteit te voorkomen. Bij gebruik van **daratumumab** zijn specifieke voorzorgsmaatregelen mbt bloedgroepbepaling vooraf en ter preventie van injectie- of infusie-gerelateerde reacties noodzakelijk. > Zie inhoudspagina ‘Therapieschema’s’ <http://www.hematologienederland.nl/hematline/node/891>

Dara (sc) -len-dex; Daratumumab sc -Lenalidomide-Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken; tot ziekte progressie)			
Daratumumab	1800 mg	s.c..	Cyclus 1 en 2; dag 1,8,15,22 Cyclus 3 tm 6: dag 1, 15 Cyclus 7 ev: dag 1
Lenalidomide	25 mg	p.o.	Dag 1-21 (aanpassen aan nierfunctie)
Dexamethason	40 mg*	p.o.	Dag 1,8,15,22 *aanpassen dosering bij leeftijd >75 jr of BMI<18,5 (20 mg)

KRD; Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken; 12 cycli met 6 toedieningen carfilzomib, gevolgd door 6 cycli met 4 toedieningen carfilzomib, na 18 cycli gevolgd door len-dex zonder carfilzomib tot ziekte progressie)[#]			
Carfilzomib	27 mg/m ² *	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 (aanpassen aan nierfunctie)
Dexamethason	40 mg	p.o.	Dag 1,8,15,22 *aanpassen dosering bij leeftijd >75 jr of BMI<18,5 (20 mg)
# Gevolgd na 12 cycli door 6 cycli met 4 toedieningen carfilzomib per cyclus			
Carfilzomib	27 mg/m ²	i.v.	Dag 1,2,15,16 (cyclus 13-18)
Lenalidomide	25 mg	p.o.	Dag 1-21 (aanpassen aan nierfunctie)
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 ziekte progressie			
Lenalidomide	25 mg	p.o.	Dag 1-21 (aanpassen aan nierfunctie)
Dexamethason	40 mg	p.o.	Dag 1,8,15,22 *aanpassen dosering bij leeftijd >75 jr of BMI<18,5 (20 mg)

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

Elo-len-dex; Elotuzumab-Lenalidomide-Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken; tot ziekte progressie)			
Elotuzumab	10 mg/kg	i.v.	Cyclus 1 en 2; dag 1,8,15,22 Cyclus 3 ev: dag 1, 15
Lenalidomide	25 mg	p.o.	Dag 1-21 (aanpassen aan nierfunctie)

Dexamethason	28 mg + 8 mg	p.o. i.v.	Cyclus 1 en 2: dag 1,8,15,22 Cyclus 3 ev : dag 1,15 *aanpassen dosering bij leeftijd >75 jr of BMI<18,5 (8 mg+ 8 mg)
	40 mg	p.o.	Let op: bij cyclus 3 ev dexamethason 40 mg dag 8,22 (aanpassen dosering bij leeftijd >75 jr of BMI<18,5 (20 mg)

3-III-C BORTEZOMIB EN LENALIDOMIDE REFRACTAIR RECIDIEF

REP; Lenalidomide – Cyclofosfamide – Prednison (frequentie 1 x per 4 weken; tot ziekte progressie)			
Lenalidomide	25mg	p.o.	Dag 1-21 (aanpassen aan nierfunctie)
Cyclofosfamide	50mg	p.o.	Dag 1-28
Prednison	20 mg*	p.o.	Dag 1-28 *na 8 weken therapie dosering verlagen tot 1 dd 10 mg

Pom-dex; Pomalidomide-Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken; tot ziekte progressie)			
Pomalidomide	4 mg	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)

Pom-cyclo-dex; Pomalidomide-cyclofosfamide-Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken; tot ziekte progressie)			
Pomalidomide	4 mg	p.o.	Dag 1-21
Cyclofosfamide	400 mg fixed dose#	p.o.	Dag 1, 8, 15
OF Cyclofosfamide	50-100 mg	p.o.	Dagelijks
Dexamethason	40 mg	p.o.	Dag 1,8,15,22

			*aanpassen dosering bij leeftijd >75 jr of BMI<18,5 (20 mg)
--	--	--	---

#Bron: Blood (2016) 127 (21): 2561–2568. MAY 26, 2016 Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. Rachid C. Baz

Daratumumab subcutaan (frequentie 1 x per 4 weken; tot ziekte progressie)			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	Cyclus 1 en 2; dag 1,8,15,22 Cyclus 3 tm 6 : dag 1, 15 Cyclus 7 ev: dag 1

Daratumumab intraveneus (frequentie 1 x per 4 weken; tot ziekte progressie)			
Daratumumab	16 mg/kg	i.v.	Cyclus 1 en 2; dag 1,8,15,22 Cyclus 3 tm 6 : dag 1, 15 Cyclus 7 ev: dag 1

Elo-pom-dex; Elotuzumab-Pomalidomide-Dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken; tot ziekte progressie)			
Elotuzumab	10 mg/kg	i.v.	Cyclus 1 en 2; dag 1,8,15,22
	20 mg/kg*		*Cyclus 3 ev: dag 1
Pomalidomide	4 mg	p.o.	Dag 1-21
Dexamethason	28 mg + 8 mg	p.o. i.v.	Cyclus 1 en 2: dag 1,8,15,22 Cyclus 3 ev : dag 1 *aanpassen dosering bij leeftijd >75 jr of BMI<18,5 (8 mg+ 8 mg)
	40 mg	p.o.	Let op: bij cyclus 3 ev dexamethason 40 mg dag 8,15,22 (aanpassen dosering bij leeftijd >75 jr of BMI<18,5 (20 mg)

Bron: N Engl J Med 379;19; p1811-1822. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. Dimopoulos M.A. et al. SMPC elotuzumab

Isatuximab –pom-dex; Isatuximab- pomalidomide- dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken tot ziekte progressie)			
Isatuximab	10 mg/kg	i.v.	Cyclus 1 ; dag 1,8,15,22

			Cyclus 2 ev.; dag 1,15
Pomalidomide	4 mg	p.o.	Dag 1-21
Dexamethason	40 mg (20 mg \geq 75 jaar)	i.v. of p.o.	Dag 1,8,15 en 22

Bron: Lancet. 2019 Dec 7;394(10214):2096-2107, Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Attal M. et al. SMPC isatuximab

OVERIGE SCHEMA'S

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

Cyclo(-Dex) Cyclofosfamide monotherapie of in combinatie met dexamethason / prednison (tot ziekte progressie)			
Cyclofosfamide OF Cyclofosfamide	50-100 mg 1000 mg fixed dose	p.o. i.v.	Dagelijks iedere 2-3 weken
Dexamethason OF Prednison	20-40 mg 20 mg	p.o. p.o.	1,8,15,22 dagelijks

4 Dosisaanpassingen op basis van leeftijd, co-morbiditeit en bijwerkingen

Let op! Bij gebruik van **proteasoomremmers** en **daratumumab** is herpes zoster profylaxe met valaciclovir 2 dd 500 mg vereist. Bij gebruik van de **immunomoduloire middelen** is tromboseprofylaxe noodzakelijk. Bij **carfilzomib** is stringente bloeddrukcontrole en regulatie noodzakelijk om cardiale toxiciteit te voorkomen. Bij gebruik van **daratumumab** zijn specifieke voorzorgsmaatregelen ter preventie van infusie-gerelateerde reacties noodzakelijk. > Zie inhoudspagina ‘Therapieschema’s’ <https://www.hematologienederland.nl/hematline/node/891>

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		(dosering halveren op indicatie)	dosering halveren
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 geïncubeerd (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)		

Tabel 2A 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)	Stak bortezomib

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

Dit geldt ook voor autonome neuropathie, zoals orthostase

Tabel 2B Dosisaanpassing Thalidomide bij PNP

Ernst van de symptomen	Dosisaanpassing en schema
Graad 1 (tintelingen met of zonder verlies van reflexen, geen pijn of functiebeperking)	geen actie of 50% dosis reductie
Graad 1 met pijn of graad 2 (geringe functiebeperking)	staak thalidomide. Als neuropathie herstelt tot graad 1 of volledig, overweeg herstarten behandeling met 50% dosis reductie, als benefit/ risk ratio gunstig is.
Graad 2 met pijn of graad 3 (beperking in dagelijks functioneren)	staak thalidomide

Tabel 3 Dosisaanpassing Lenalidomide bij nierfunctiestoornis

Nierfunctie	Dosisaanpassing
creatinineklaring \geq 50 ml/min	25 mg/dag (standaarddosering)
creatinineklaring 30-50 ml/min	10 mg/dag*
creatinineklaring \leq 30 ml/min	15 mg/2 dagen^
nierinsufficiëntie \leq 15 ml/min of met dialyse	5 mg/dag. Op de dagen van dialyse na de dialyse toedienen.

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

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

Tabel 4 Dosisaanpassing 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

^a Indien de symptomen niet verdwijnen, discontinueer carfilzomib therapie

Tabel 5 Dosisaanpassing ixazomib (Uit: SMPC Ixazomib)

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

STATUS VAN REGISTRATIE EN VERGOEDING VAN NIEUWE BEHANDELCOMBINATIES

Inductietherapie voor patienten die een autologe stamceltransplantatie ondergaan

	geregistreerd	vergoed
VTD	+	+
Dara-VTD	+	-
VRD	-	-
KTd	-	-

Inductietherapie voor patienten die geen autologe stamceltransplantatie ondergaan

	geregistreerd	vergoed
Dara-VMP	+	+
Rd	+	+
Dara-Rd	+	-
VRd	+	-

RRMM

	geregistreerd	vergoed
Dara-Vd	+	+
Kd	+	+
Vd	+	+
Dara-Kd	+	-
Isa-Kd	+	-
Pom-Vd	+	-
Pano-Vd	+	+
Dara-Rd	+	+
KRd	+	+
Ixa-Rd	+	+
Elo-Rd	+	+
REP	-	+
PEP	-	+
Elo-PomD	+	+
Isa-PomD	+	+
Belantamab mafodotin	+	-

REFERENTIES

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-e548.
2. Gay F, Magarotto V, Crippa C, et al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. *Blood.* 2013;122(8):1376-1383.
3. van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica.* 2007;92(10):1399-1406.
4. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3279-3287.
5. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet.* 2010;376(9758):2075-2085.
6. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2012;120(1):9-19.
7. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2011;118(22):5752-5758.
8. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood.* 2016;127(21):2569-2574.
9. Cavo M. Superior Efficacy of VTD over VCD As Induction Therapy for Autotransplantation-Eligible, Newly Diagnosed, Myeloma Patients. *Blood.* Vol. 124; 2015.
10. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10192):29-38.
11. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):431-440.
12. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(5):e370-e380.
13. Mai EK, Bertsch U, Durig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (PAd) in newly-diagnosed myeloma. *Leukemia.* 2015.
14. Chakraborty R, Muchtar E, Kumar S, et al. The impact of induction regimen on transplant outcome in newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(1):34-40.
15. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, et al. Phase 2 study of carfilzomib, thalidomide, and dexamethasone as induction/consolidation therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2015;125(3):449-456.
16. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371(10):895-905.

17. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1311-1320.
18. Cavo M, Beksac M, Dimopoulos M, et al. Intensification Therapy with Bortezomib-Melphalan-Prednisone Versus Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood*. 2016;128:673.
19. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e456-e468.
20. Attal M, Harousseau JL, Facon T. Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the IMF. *VIIIth International Myeloma Workshop*. 2001:28.
21. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2495-2502.
22. Barlogie B, Attal M, Crowley J, et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1209-1214.
23. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2434-2441.
24. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial. *J Clin Oncol*. 2012.
25. Cavo M, Gay FM, Patriarca F, et al. Double Autologous Stem Cell Transplantation Significantly Prolongs Progression-Free Survival and Overall Survival in Comparison with Single Autotransplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Analysis of Phase 3 EMN02/HO95 Study. *Blood*. 2017;130:401-401.
26. Palumbo A, Bringhen S, Bruno B, et al. Melphalan 200 mg/m² versus melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. *Blood*. 2010;115(10):1873-1879.
27. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood*. 2002;99(3):731-735.
28. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol*. 2001;114(4):822-829.
29. Rabin N, Percy L, Khan I, Quinn J, D'Sa S, Yong KL. Improved response with post-ASCT consolidation by low dose thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone as first line treatment for multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2012;158(4):499-505.
30. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2712-2717.
31. Ferrero S, Ladetto M, Drandi D, et al. Long-term results of the GIMEMA VEL-03-096 trial in MM patients receiving VTD consolidation after ASCT: MRD kinetics' impact on survival. *Leukemia*. 2015;29(3):689-695.
32. Sonneveld P. Consolidation Treatment with VRD Followed By Maintenance Therapy Versus Maintenance Alone in Newly Diagnosed, Transplant-Eligible Patients with Multiple Myeloma (MM): A Randomized Phase 3 Trial of the European Myeloma Network (EMN02/HO95). *Blood*. 2020.

33. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1782-1791.
34. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1770-1781.
35. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):57-73.
36. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279-3289.
37. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10168):253-264.
38. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(1):7-15.
39. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood*. 2012;119(4):940-948.
40. Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, et al. Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death. *J Clin Oncol*. 2014;32(20):2173-2180.
41. Van De Donk NWCJ, van der Holt B, Schjesvold FH, et al. Treatment of Primary Plasma Cell Leukemia with Carfilzomib and Lenalidomide-Based Therapy: Results of the First Interim Analysis of the Phase 2 EMN12/HOVON129 Study. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):693-693.
42. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2104-2115.
43. Bahlis N, Facon T, Usmani SZ, et al. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant: Updated Analysis of Maia. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):1875-1875.
44. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378(6):518-528.
45. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(8):509-518.
46. San Miguel J. DARATUMUMAB PLUS BORTEZOMIB-MELPHALAN-PREDNISONE (VMP) IN ELDERLY (≥ 75 YEARS OF AGE) PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA INELIGIBLE FOR TRANSPLANTATION (ALCYONE). *EHA congress*. 2018;abstract S107.
47. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519-527.
48. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906-917.
49. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):448-455.
50. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment

with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):934-941.

51. Larocca A, Mina R, Offidani M, et al. First-line therapy with either bortezomib-melphalan-prednisone or lenalidomide-dexamethasone followed by lenalidomide for transplant-ineligible multiple myeloma patients: a pooled analysis of two randomized trials. *Haematologica*. 2020;105(4):1074-1080.

52. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):906-917.

53. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018;131(3):301-310.

54. Bahlis NJ, Corso A, Mugge LO, et al. Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial. *Leukemia*. 2017;31(11):2435-2442.

55. Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2016;127(9):1109-1116.

56. Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, et al. E1A06: A phase III trial comparing melphalan, prednisone, and thalidomide (MPT) versus melphalan, prednisone, and lenalidomide (MPR) in newly diagnosed multiple myeloma (MM). In: J.Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Callander NS, Chanan-Khan AAA, Rajkumar V eds. *J Clin Oncol*; 2015:abstract 8511.

57. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119(4):933-939; quiz 1093.

58. Thomas A, Mailankody S, Korde N, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s. *Blood*. 2012;119(12):2731-2737.

59. Landgren O, Thomas A, Mailankody S. Myeloma and second primary cancers. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2241-2242.

60. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955-2962.

61. Brioli A, Kaiser MF, Pawlyn C, et al. Biologically defined risk groups can be used to define the impact of thalidomide maintenance therapy in newly diagnosed multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2013.

62. Larocca A, Salvini M, De Paoli L, et al. Efficacy and Feasibility of Dose/Schedule-Adjusted Rd-R Vs. Continuous Rd in Elderly and Intermediate-Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients: RV-MM-PI-0752 Phase III Randomized Study. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):305-305.

63. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2011;118(17):4519-4529.

64. Zweegman S, Palumbo A, Bringhen S, Sonneveld P. Age and aging in blood disorders: multiple myeloma. *Haematologica*. 2014;99(7):1133-1137.

65. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*. 2010;116(23):4745-4753.

66. Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, et al. Melphalan, prednisone and thalidomide versus melphalan, prednisone and lenalidomide (ECOG: E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2015.

67. Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica*. 2013;98(6):980-987.

68. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068-2074.

69. Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA--Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4459-4465.
70. Franssen LE, Raymakers RA, Buijs A, et al. Outcome of allogeneic transplantation in newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma: long-term follow-up in a single institution. *Eur J Haematol.* 2016;97(5):479-488.
71. Majolino I, Davoli M, Carnevalli E, et al. Reduced intensity conditioning with thiotepa, fludarabine, and melphalan is effective in advanced multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(4):759-766.
72. Kroger N, Perez-Simon JA, Myint H, et al. Relapse to prior autograft and chronic graft-versus-host disease are the strongest prognostic factors for outcome of melphalan/fludarabine-based dose-reduced allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004;10(10):698-708.
73. Shimoni A, Hardan I, Ayuk F, et al. Allogenic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with refractory and recurrent multiple myeloma: long-term follow-up. *Cancer.* 2010;116(15):3621-3630.
74. Kneppers E, van der Holt B, Kersten MJ, et al. Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 Trial. *Blood.* 2011;118(9):2413-2419.
75. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(7):e340-351.
76. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1621-1634.
77. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372(2):142-152.
78. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27-38.
79. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia.* 2020;34(7):1875-1884.
80. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(8):754-766.
81. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(11):e506-e515.
82. Mansi JL, Cunningham D, Viner C, et al. Repeat administration of high dose melphalan in relapsed myeloma. *Br J Cancer.* 1993;68(5):983-987.
83. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2487-2498.
84. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2123-2132.
85. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2133-2142.
86. van de Donk NW, Lokhorst HM, Dimopoulos M, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(4):266-283.
87. Mateos MV, Estell J, Barreto W, et al. Efficacy of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Myeloma Based on Prior Lines of Therapy: Updated Analysis of Castor. *Blood.* 2016;128:1150.

88. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020;396(10245):186-197.
89. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia*. 2017;31(6):1368-1374.
90. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1327-1337.
91. Mateos M-V, Sonneveld P, Hungria VTM, et al. Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients: Two-Year Update of Castor. *Blood*. 2018;132:3270-3270.
92. Weisel K, Spencer A, Lentzsch S, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):115.
93. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):781-794.
94. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-1331.
95. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol*. 2017;178(6):896-905.
96. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621-631.
97. Mateos MV, Masszi T, Grzasko N, et al. Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. *Haematologica*. 2017;102(10):1767-1775.
98. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2018;Jco2017765032.
99. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J*. 2020;10(9):91.
100. Kaufman JL, Dimopoulos MA, White D, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory myeloma: a cytogenetic subgroup analysis of POLLUX. *Blood Cancer J*. 2020;10(11):111.
101. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(9):1174-1180.
102. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*. 2017;130(24):2610-2618.
103. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012;26(5):1153.
104. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019;33(9):2266-2275.
105. Nijhof IS, Franssen LE, Levin MD, et al. Phase 1/2 study of lenalidomide combined with low-dose cyclophosphamide and prednisone in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(19):2297-2306.

106. Baz RC, Martin TG, 3rd, Lin HY, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood*. 2016;127(21):2561-2568.
107. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1207-1219.
108. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016.
109. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(1):37-44.
110. San MJ, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1055-1066.
111. San Miguel JF, Weisel KC, Song KW, et al. Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2015;100(10):1334-1339.
112. Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, et al. Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(9):519-530.
113. Weisel KC, Dimopoulos MA, Moreau P, et al. Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low - dose dexamethasone versus high - dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2016;101(7):872-878.
114. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;379(19):1811-1822.
115. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10214):2096-2107.