

RICHTLIJN BEHANDELING MULTIEPEL MYELOOM 2015

S. Zweegman, H.M. Lokhorst, M-D. Levin, E. de Waal, G.M.J. Bos, M.J. Kersten, A. Croockewit, P. Ypma, S.K. Klein, M.C. Minnema, P. Sonneveld, namens de Myeloom Werkgroep van HOVON.

29 januari 2015 (correcties 28 juni 2015)

Inleiding.....	1
Samenvatting van de richtlijn – de aanbevelingen.....	2
1. Initiële behandeling bij patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie (≤65, te overwegen bij patiënten 65-70 jaar).....	2
1-I INDUCTIE THERAPIE.....	2
1-II STAMCELMOBILISATIE.....	2
1-III AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE.....	2
1-IV ONDERHOUDSTHERAPIE NA AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE.....	3
1-V ALLOGENE STAMCELTRANSPLANTATIE.....	3
2. Initiële behandeling bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie (patiënten ≥66 jaar niet in aanmerking komend voor een autologe transplantatie en ≥70 jaar).....	3
2-I INDUCTIETHERAPIE.....	3
2-II ONDERHOUDSTHERAPIE NA INDUCTIETHERAPIE.....	4
3. Behandeling van recidief MM.....	4
3-I PATIËNTEN DIE IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN ALLOGENE STAMCELTRANSPLANTATIE.....	4
3-II PATIËNTEN DIE IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN (TWEEDE) AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE.....	4
3-III PATIËNTEN DIE NIET IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN ALLOGENE EN/OF (TWEEDE) AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE.....	5
4. Supportive care.....	6
Onderbouwing van de richtlijn en de aanbevelingen.....	7
1. Initiële behandeling van patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie.....	7
2. Initiële behandeling van patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie ...	9
3. Behandeling van recidief MM.....	17
4. Aanbevelingen voor ondersteunende therapie.....	20
5. Therapieschema's.....	22
Verantwoording.....	29

Inleiding

De laatste richtlijn voor de behandeling van het Multipel Myeloom (MM) is in 2012 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. Alleen op deze wijze kan de waarde van nieuwe behandelingsmodaliteiten vastgesteld worden. Deze richtlijn betreft tevens aanbevelingen voor patiënten die niet willen of kunnen participeren in studies. Bij deze aanbevelingen is, waar mogelijk, uitgegaan van overlevingsvoordeel als parameter. Zeker bij de behandeling van het recidief of resistent MM ontbreken niet zelden gegevens over de optimale duur van de behandeling. Dan is uitgegaan van de duur zoals beschreven in de grootste beschikbare studies. De richtlijn begint met

een samenvatting van de aanbevelingen. Vervolgens vindt u de onderbouwing. Aan het eind van de richtlijn vindt u de verschillende behandelingschema's.

Samenvatting van de richtlijn – de aanbevelingen

1. Initiële behandeling bij patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie (≤65, te overwegen bij patiënten 65-70 jaar)

De MWG is van mening dat patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie behandeld dienen te worden binnen studieverband. In 2015 zal de HOVON 131/IFM studie starten waarin de waarde van daratumumab als onderdeel van de inductietherapie, consolidatietherapie en onderhoudstherapie zal worden onderzocht. Tevens is er een vervolg komen op de Carthadex trial, een niet-gerandomiseerde studies waarin de klinische uitkomst van 8 inductie cycli carfilzomib, thalidomide en dexamethason (CTd), gevolgd door een autologe stamceltransplantatie en 4 consolidatie cycli CTd wordt onderzocht.

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

1-I INDUCTIE THERAPIE

De MWG is van mening dat inductietherapie voor een autologe stamceltransplantatie een bortezomib-bevattend regime moet zijn, bestaande uit drie middelen. Gezien het feit dat binnen afzienbare tijd de HOVON 131 studie geïnitieerd zal worden adviseert de MWG de standaard inductie van deze studie; Bortezomib/Thalidomide/Dexamethason (VTD 4 kuren). Alternatief is de inductietherapie die in de recente HOVON 95 studie werd gebruikt; Bortezomib/Cyclofosfamide/Dexamethason (VCD 4 kuren).

Bortezomib/Adriamycine/Dexamethason (PAD) verdient niet de voorkeur.

De MWG adviseert subcutane toediening van Bortezomib.

1-II STAMCELMOBILISATIE

De MWG adviseert Cyclofosfamide te gebruiken als mobilisatieschema. Indien Cyclofosfamide in een dosering van 2 g/m² wordt gegeven, zoals in de HOVON 95 studie, is toediening van Mesna (Natrium-2-mercapto-ethaansulfonaat) een vereiste (hetgeen poliklinisch kan worden toegediend). Cyclofosfamide 1000-1250 mg/m² kan tevens overwogen worden.

Aanbevolen wordt een dubbele hoeveelheid stamcellen ($\geq 4 \times 10^6$ CD34/kg) te verzamelen, en op te slaan zodat een tweede transplantatie bij recidief of in voorkomende gevallen een dubbeltransplantatie mogelijk is.

1-III AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE

Na de hiervoor beschreven inductietherapie, is toediening van 200 mg/m² Melfalan gevolgd door een autologe stamceltransplantatie de standaard intensificatietherapie. Bij een GFR < 40 ml/min is de dosering 140 mg/m².

Er is geen standaardindicatie voor een dubbeltransplantatie. Een dubbeltransplantatie kan overwogen worden bij patiënten die een slechte respons op inductietherapie hadden en na de autologe stamceltransplantatie minder dan een VGPR bereikt hebben.

1-IV ONDERHOUDSTHERAPIE NA AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE

Er is geen standaardindicatie voor onderhoudstherapie met lenalidomide of bortezomib omdat er

1. nog onvoldoende eenduidige data zijn uit gerandomiseerde studies over lenalidomide onderhoudstherapie na een autologe stamceltransplantatie.
2. nog onvoldoende data zijn uit gerandomiseerde studies over bortezomib onderhoudstherapie na autologe stamceltransplantatie.

1-V ALLOGENE STAMCELTRANSPLANTATIE

De MWG is van mening dat er buiten studieverband alleen voor patiënten met een plasmacel leukemie een indicatie is voor allogene stamceltransplantatie in eerste lijn maar niet voor overige hoog risico MM patiënten.

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

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

2-I INDUCTIETHERAPIE

De MWG is van mening dat patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie behandeld dienen te worden binnen studieverband:

1. HOVON 126 waarin na 9 inductiecycli met Ixazomib/Thalidomide/Dexamethason randomisatie plaatsvindt tussen onderhoudstherapie met Ixazomib of placebo.
2. HOVON 123 voor patiënten ≥ 75 , die frail zijn of vanwege exclusiecriteria niet in aanmerking komen voor inclusie in de HOVON 126 studie. De behandeling bestaat uit Melfalan/Bortezomib/Prednison in een aangepast dosis-gereduceerd schema.

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

De MWG is van mening dat buiten studieverband:

1. Melfalan/Prednison/Bortezomib (MPV) de voorkeur verdient als eerstelijnstherapie.
2. Nadat Lenalidomide/Dexamethason (Rd) in de loop van 2015 vergoed zal worden, is ook Lenalidomide/Dexamethason (Rd) mogelijk als eerstelijnstherapie.

De keuze tussen MPV of Rd moet worden gemaakt op basis van a. voorkeur voor gedeeltelijk subcutane therapie versus orale therapie, b. duur van therapie (gelimiteerd tot 9 cycli in geval van MPV, tot aan progressie of toxiciteit in geval van Rd, **Rd18 kan overwogen worden zie voor overwegingen onder "MPT, MPV, MPR-R of Rd?"**).

3. Op het moment van vergoeding van Lenalidomide/Dexamethason heeft Melfalan/Prednison/Thalidomide (MPT), gezien het slechtere overlevingsvoordeel ten opzichte van Rd in de First trial en de hoge toxiciteit ten opzichte van MPR-R in de HOVON 87 studie, niet meer de eerste voorkeur.

De MWG adviseert subcutane toediening van Bortezomib.

Voor patiënten ouder dan 75 of patiënten tussen de 65 en 75 jaar met comorbiditeit is het advies de dosering of het interval van de therapie aan te passen zoals beschreven in tabel 1 in de paragraaf met therapieschema's.

2-II ONDERHOUDSTHERAPIE NA INDUCTIETHERAPIE

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

1. met bortezomib, omdat er onvoldoende data uit gerandomiseerde studies zijn over bortezomib onderhoudstherapie na conventionele inductietherapie met MPV
2. met lenalidomide. In plaats van onderhoudstherapie wordt geadviseerd lenalidomide/dexamethason voort te zetten in de therapeutische dosering tot aan progressie of therapie gerelateerde toxiciteit. In geval van toxiciteit eventueel in aangepaste dosering.

3. Behandeling van recidief MM

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

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

1. De MWG is van mening dat een allogene stamceltransplantatie bij het (eerste) recidief MM alleen in studieverband (momenteel de HOVON 96 studie, de Innate studie (UMCU; zie tekst) en een in 2015 te starten haplo-identieke allogene donor transplantatie studie (MUMC; zie tekst)) moet plaatsvinden. Een nieuwe HOVON studie specifiek voor recidief MM is in ontwikkeling.
2. 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 proteasoomremmer en/of IMiDs gevolgd door een autologe stamceltransplantatie hebben ondergaan en binnen 18 maanden een recidief hebben. Zie voor uitgebreide overwegingen de tekst.

3-II PATIËNTEN DIE IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN (TWEDE) AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE

1. Bij patiënten die nog geen autologe stamceltransplantatie hebben ondergaan of minimaal 18-24 maanden in remissie zijn geweest na een autologe stamceltransplantatie kan een eerste of respectievelijk een tweede autologe stamceltransplantatie overwogen worden.

2. Zie voor de keuze van re-inductietherapie voor deze autologe stamceltransplantatie hieronder.

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

3-III A. Recidief na voorgaande intensieve therapie [binnen of volgens HOVON 95]

Indien patiënten die *binnen* het HOVON 95 protocol zijn behandeld, refractair zijn voor lenalidomide EN bortezomib adviseert de MWG inclusie in de HOVON 114 studie. Deze studie is binnen zeer korte tijd open voor inclusie en zal bestaan uit een combinatie van carfilzomib en pomalidomide. Patiënten die nog geen autologe stamceltransplantatie hebben ondergaan mogen deze als deel van het protocol alsnog ondergaan.

Buiten studieverband gelden de onderstaande adviezen.

1. Indien een recidief *tijdens* de HOVON 95 studie optreedt adviseert de MWG een bortezomib-gebaseerd regime als het recidief optreedt tijdens of binnen een jaar na staken van lenalidomide onderhoudstherapie, en er in het verleden een respons op bortezomib was.
2. Indien een recidief *na behandeling in of volgens* de HOVON 95 optreedt adviseert de MWG behandeling met een bortezomib- of lenalidomide-gebaseerd regime afhankelijk van waar de hoogste respons mee werd bereikt. Indien de respons < VGPR was kan combinatie van bortezomib met een IMiD (**lenalidomide [VRD] of thalidomide [VTD]**) of een combinatie van één van beide met cyclofosfamide overwogen worden.
3. Tevens dient participatie aan niet-HOVON studies overwogen te worden, overleg daartoe met het consultverlenend ziekenhuis en zie:
<http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html>
4. Voor lenalidomide EN bortezomib-refractaire ziekte zie hieronder.

3-III B. Recidief na voorgaande niet-intensieve therapie

1. De MWG adviseert therapie met lenalidomide/dexamethason bij een eerste recidief na een proteasoomremmer-bevattende eerstelijns therapie (MPV). De optimale duur is niet vastgesteld, de MWG adviseert tot aan progressie in tolerabele doseringen (zie voor overwegingen de tekst).
2. De MWG adviseert therapie met bortezomib/dexamethason bij een eerste recidief na een IMiD-bevattende eerstelijns therapie (lenalidomide/dexamethason of MPT). De optimale duur is niet vastgesteld, de MWG adviseert acht 3-wekelijkse inductiecycli en drie 5-wekelijkse onderhoudscycli.
3. Bij een responsduur langer dan 1 jaar kan herbehandeling met het initiële regime overwogen worden indien andere combinaties van middelen niet beschikbaar zijn. Dit geldt tevens bij een volgend recidief.
4. Tevens dient participatie aan niet HOVON studies overwogen te worden, overleg daartoe met het consultverlenend ziekenhuis en zie:
<http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html>

3-III C. Lenalidomide/thalidomide OF bortezomib refractaire ziekte na voorgaande niet-intensieve therapie

1. De MWG adviseert bortezomib bij lenalidomide (of thalidomide)-refractaire patiënten.
2. De MWG adviseert lenalidomide bij bortezomib-refractaire patiënten.

3-III D. Lenalidomide EN bortezomib refractaire ziekte

1. De MWG adviseert contact op te nemen met het consultverlenend ziekenhuis om voor patiënten die zowel lenalidomide- als bortezomib-refractair zijn de meest optimale therapie vast te stellen en met name te beoordelen of participatie in klinische studies mogelijk is, gezien de slechte prognose.

Voor een actueel overzicht van deze studies kunt u terecht op de HOVON website (<http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html>).

2. Buiten deze studies kan monotherapie met alkylerende middelen, alkylerende middelen in combinatie met prednison of de additie van alkylerende therapie aan reeds voorgeschreven therapie overwogen worden.
3. Buiten deze studies en na (toevoegen van) alkylerende therapie (aan reeds voorgeschreven therapie), kan behandeling met pomalidomide overwogen worden. De indicatie hiertoe moet in het multidisciplinair overleg met het academische consultverlenend ziekenhuis worden vastgesteld en vastgelegd. Behandeling zal vooralsnog alleen mogelijk zijn in HOVON echelon A, B en C ziekenhuizen.

4. Supportive care

Botziekte

1. De MWG is van mening dat iedere patiënt met MM behandeld moet worden met een bisfosfonaat ofwel pamidronaat 30 mg ofwel zoledronaat 4 mg in een frequentie van eenmaal per maand.
2. Bij patiënten met botziekte bij aanvang kan overwogen worden zoledronaat i.p.v. pamidronaat toe te dienen, gezien het gerapporteerde overlevingsvoordeel.
3. De behandeling met bisfosfonaten dient gedurende 2 jaar gegeven te worden. Alleen bij nog actieve ziekte kan overwogen worden daarna de therapie met bisfosfonaten met een frequentie van 1 maal per drie maanden voort te zetten. Bij progressie of recidief van de ziekte wordt aanbevolen deze behandeling te hervatten in een frequentie van eenmaal per 3 maanden. Patiënten dienen indien mogelijk voor start van de behandeling met bisfosfonaten tandheelkundige sanering te ondergaan. Indien tijdens behandeling met bisfosfonaten een tandheelkundige ingreep moet plaatsvinden, dient er antibiotische profylaxe (gericht op o.a. actinomyces, bv clindamycine of amoxicilline/clavulaanzuur) gegeven te worden.

Tromboseprofylaxe

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

Infectieprofylaxe

1. De MWG adviseert herpes profylaxe met valaciclovir tweemaal daags 500 mg, vanaf de start tot 3 weken na het staken van bortezomib
2. De MWG adviseert antibioticaprofylaxe ter preventie van met name gram-positieve cocen bij therapie waar hoge dosis corticosteroiden (dexamethason >480 mg/maand) deel van uitmaken. Bij ouderen, patiënten met co-morbiditeit of bij therapieschema's waar neutropenie te verwachten is, kan ook bij lagere doseringen corticosteroiden antibioticaprofylaxe overwogen worden.

Onderbouwing van de richtlijn en de aanbevelingen

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

In het algemeen wordt een autologe stamceltransplantatie verricht in patiënten die 65 jaar of jonger zijn. Echter bij patiënten tussen de 65 en de 70 jaar, die in goede klinische conditie zijn, kan een autologe stamceltransplantatie worden overwogen. Er is een niet-gerandomiseerde studie verricht waarin een autologe stamceltransplantatie werd verricht bij patiënten tussen de 65 en 75 jaar.¹ Een hogere kans op overlijden ten gevolge van adverse events werd beschreven in de patiënten ouder dan 70 jaar, hoewel dit niet significant was (5/26 vs 3/76, $p = 0,24$).

Inductietherapie

Het doel van inductietherapie is het bereiken van een zo goed mogelijke respons, daar uit diverse studies is gebleken dat de mate van respons die bereikt wordt door inductietherapie zich vertaalt in een langere progressie vrije overleving (PFS) na de autologe stamceltransplantatie.²

De respons na inductie met zowel thalidomide (Thalidomide/Dexamethason, Cyclofosfamide/Thalidomide/Dexamethason of Thalidomide/Adriamycine/Dexamethason) als bortezomib (Bortezomib/Dexamethason of Bortezomib/Adriamycine/Dexamethason) is hoger dan kan worden bereikt met Vincristine/Adriamycine/Dexamethason (\geq VGPR van ongeveer 15 naar 35% en CR van ongeveer 5 naar 15%). Incorporatie van twee novel agents (Bortezomib/Thalidomide/Dexamethason) doet de respons verder toenemen (\geq VGPR ongeveer 65% en CR ongeveer 30%). Hiervan is de invloed op de PFS en de algehele overleving (OS) echter niet bekend. In deze studie werd niet alleen gerandomiseerd tussen inductie met Bortezomib/Thalidomide/Dexamethason versus Thalidomide/Dexamethason, tevens werd na dubbele autologe stamceltransplantatie gerandomiseerd tussen 2 consolidatie cycli met ofwel Bortezomib/Thalidomide/Dexamethason ofwel Thalidomide/Dexamethason. De respons na inductietherapie en autologe stamceltransplantatie was in beide armen gelijk. Een landmark analyse toonde aan dat consolidatietherapie met Bortezomib/Thalidomide/Dexamethason (VTD) de PFS verlengde (3 jaars PFS 60 versus 48%). De OS was niet significant verschillend.^{3,4} De IFM vergeleek Bortezomib/Dexamethason met Bortezomib/Thalidomide/Dexamethason, echter hiervan zijn momenteel alleen de responspercentages bekend (significant verschillend; 36 versus 49%), en zijn er nog geen gegevens bekend over de invloed op PFS en OS.⁵ De Duitse GMMG heeft een gerandomiseerde studie verricht tussen Bortezomib/Adriamycine/Dexamethason (PAD) versus Bortezomib/Cyclofosfamide/Dexamethason (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%)⁶. Tijdens de ASH 2015 werd een retrospectieve case control studie gepresenteerd waaruit bleek dat de respons na inductie met VTD beter was dan na VCD; CR 19 versus 7%, \geq VGPR 43 versus 32% en \geq PR 93 versus 84%.⁷

Van de HOVON 50 studie (Thalidomide/Adriamycine/Dexamethason versus Vincristine/Adriamycine/Dexamethason) en de HOVON 65 studie (Bortezomib/Adriamycine/Dexamethason versus Vincristine/Adriamycine/Dexamethason) zijn wel gegevens over PFS en OS bekend, waarbij in beide studies de experimentele arm resulteerde in een significant langere PFS (respectievelijk 34 versus 25 maanden en 35 versus 28 maanden), echter alleen in de HOVON 65 studie werd ook een significant overlevingsvoordeel bereikt (61 versus 55 maanden).^{8,9} In de IFM studie resulteerde Bortezomib/Dexamethason in vergelijking tot Vincristine/Adriamycine/Dexamethason tevens in een

superieure respons, echter er was alleen een trend in verbetering van de PFS en een verschil in OS ontbrak. Patiënten die na een eerste autologe stamceltransplantatie minder dan een VGPR bereikten ondergingen een tweede autologe stamceltransplantatie, hetgeen mogelijk een verklaring vormt voor het ontbreken van PFS en OS voordeel door toevoeging van bortezomib. Het aantal patiënten dat minimaal een VGPR na de eerste autologe stamceltransplantatie behaalde en daarmee in aanmerking kwam voor een tweede autologe stamceltransplantatie was wel lager na inductie met bortezomib/dexamethason dan na inductie met VAD; 38.6% versus 56%. Overigens onderging maar respectievelijk 20.8 versus 27.2% een tweede transplantatie.¹⁰ Recent is een meta-analyse gepubliceerd waarin bortezomib-based (n=787) versus non-bortezomib-based (n=785) inductietherapie werd vergeleken. Het percentage patiënten dat na de autologe stamceltransplantatie een CR of near CR behaalde was significant hoger in de bortezomib-behandelde patiënten (38% versus 24%). Daarnaast bleek de OS op 3 jaar statistisch significant hoger; 80% versus 75%.¹¹

Op basis van bovengenoemde studies kan geconcludeerd worden dat een bortezomib-bevattende inductie therapie niet alleen leidt tot een betere remissie voor autologe stamceltransplantatie maar zich ook vertaalt in een betere OS. In Nederland werd in de HOVON 65 PAD gebruikt en in de HOVON 95 VCD. Uit een recente Duitse studie blijkt dat VCD non-inferieur is aan PAD en minder PD en toxiciteit geeft. Hiermee heeft VCD de voorkeur boven PAD. Daarnaast is beschreven dat VTD leidt tot een hogere respons dan VCD, echter dit betrof een retrospectieve case control studie. Een duidelijke voorkeur op basis van PFS en OS tussen VTD en VCD is er niet. Gezien de aankomende HOVON 131 studie waarin VTD wordt gebruikt als standaard inductie is VTD het advies. VCD is een alternatieve optie.

Gezien deze zeer goede resultaten van de inductietherapie zijn er studies gestart en inmiddels afgerond met als vraagstelling of een autologe transplantatie in eerstelijns nog steeds noodzakelijk is. Ter beantwoording van die vraag is in de HOVON 95 studie gerandomiseerd tussen hoge dosis melfalan (HDM) gevolgd door autologe stamceltransplantatie en 4 cycli lage dosis melfalan gecombineerd met bortezomib (MPV kuren). Daarnaast vond nog een randomisatie plaats tussen 2 consolidatiecycli met bortezomib en lenalidomide (VRD) en geen consolidatie. Alle patiënten ontvingen onderhoudstherapie met lenalidomide. Deze studie is inmiddels gesloten ivm het bereiken van het benodigde patiënten aantal. De resultaten zijn nog niet bekend. Een kleinere studie dan de HOVON 95 is wel gepubliceerd. In deze studie werd na inductie met Lenalidomide/Dexamethason, behandeling met Melfalan/Prednison/Lenalidomide vergeleken met 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.¹²

Recent is aangetoond dat subcutane toediening van Bortezomib even effectief is als intraveneuze toediening, gemeten aan de respons, tijd tot progressie en overleving. Daarentegen trad significant minder polyneuropathie (PNP) op (alle graderingen; 38 versus 53%, \geq graad 3; 6 versus 16%). Mogelijk heeft dit te maken met de lagere gemiddelde maximale bloedspiegel. De gemiddelde systemische blootstelling, gemeten als de area under the curve, en de gemiddelde 20S proteasoom remming waren niet verschillend. Daarom is het advies Bortezomib subcutaan te geven.¹³

Stamceltransplantatie

Een enkele transplantatie met HDM 200 mg/m² gevolgd door ASCT met reïfusie van minimaal 2×10^6 CD34/kg blijft aanbevolen als standaard behandelingschema. 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.⁵⁵ De waarde van een tweede autologe transplantatie in aansluiting op de eerste is 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.¹⁴ Daarnaast bleek bij een langere follow-up het PFS en OS voordeel niet meer aanwezig.¹⁵ De Italiaanse Bologna 96 studie toonde tevens een EFS voordeel, echter geen OS voordeel. En ook hier bleken met name die patiënten baat te hebben die minder dan een near CR bereikten.¹⁶ Wat de waarde is van een dubbeltransplantatie bij gebruik van nieuwe middelen zowel in de inductiefase alsmede als consolidatie is niet te onderbouwen met gerandomiseerde studies. De Franse en Italiaanse studies incorporeren op basis van bovenstaande gegevens een tweede transplantatie bij het bereiken van een onvoldoende (<VGPR) respons. Ook in de recent gepubliceerde studie van de IFM waarin de waarde van Lenalidomide onderhoud werd onderzocht, onderging een deel van de patiënten een tweede autologe stamceltransplantatie. De analyse van de HOVON 65/GMMG 5 studie waarbij de GMMG twee autologe transplantaties verrichtte is interessant in deze, maar helaas ook niet conclusief. De 5-jaars OS van de patiënten die binnen de GMMG werden behandeld was beter dan die bereikt bij patiënten behandeld binnen de HOVON; respectievelijk 54 en 55% in de VAD arm en 70% en 55% in de PAD arm. In de studie vond er echter geen strikte randomisatie plaats tussen 1 versus 2 autologe stamceltransplantaties en daarom is er geen uitspraak te doen op basis van deze studie.⁹ Toekomstige studies waarin ofwel gerandomiseerd wordt tussen 1 of 2 autologe stamceltransplantaties ofwel gepowerd wordt voor de verschillende handelswijzen in Europa zullen hopelijk duidelijk maken wie baat heeft bij een tweede stamceltransplantatie.

Allogene stamceltransplantatie in eerste lijn

Het is bekend dat patiënten met een bij aanvang cytogenetisch slecht risicoprofiel een slechte PFS en OS hebben. Dit bleek voor patiënten met chromosomale afwijkingen (del(17p13), t(4;14), of +1q21) in combinatie met een ISS stadium van II of III respectievelijk 1,5 jaar en 2-3 jaar te zijn.^{17;18} Deze groep betreft ongeveer 5% tot 8% van alle jongere eerste lijns 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 behandelingen gerelateerde morbiditeit. Om die reden is besloten vooralsnog geen allogene stamceltransplantatie in eerste lijn te adviseren.

De prognose van patiënten met een plasmacelleukemie is zeer slecht. Om die reden is de HOVON 129 studie ontwikkeld.¹⁹ In deze studie worden patiënten met primaire plasmacel leukemie behandeld met carfilzomib-lenalidomide-dexamethason (CRd) kuren gevolgd door hoge-dosis melfalan met autologe stamceltransplantatie. Hierna volgt een consolidatie met 2 CRd kuren, een allogene stamceltransplantatie, en onderhoud met carfilzomib-lenalidomide. Patiënten die geen donor hebben of geen allogene stamceltransplantatie willen of kunnen ondergaan, ondergaan een dubbele autologe stamceltransplantatie.

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

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

Melfalan/Prednison/Thalidomide - MPT

Een meta-analyse van 6 gerandomiseerde studies die Melfalan/Prednison/Thalidomide (MPT) vergeleken met Melfalan/Prednison toonde een verbetering van zowel de PFS (mediaan 20.3 versus 14.9 maanden) als de OS (mediaan 39.3 versus 32.7). De overlevingswinst bereikt met toevoeging van thalidomide bedraagt dus 6.6 maanden. Wel is van belang dat er alleen in de twee IFM studies en in de HOVON 49 studie sprake was van overlevingswinst.²⁰ Tevens werd de overleving na de eerst gerapporteerde progressie vergeleken tussen beide armen. De Hazard Ratio was 1.02, hetgeen suggereert dat de overleving na het optreden van een relapse in de MPT arm niet korter is dan na een relapse in de MP arm.

Een subgroepanalyse toonde aan dat de superioriteit van MPT niet werd beïnvloed door bekende prognostische factoren (ISS en cytogenetica). Ook bij patiënten >75 jaar bleek MPT superieur. Alleen bij patiënten met een kreatininegehalte ≥ 176 $\mu\text{mol/l}$ bleek er geen voordeel van MPT ten opzichte van MP te bestaan.

Gezien het grote verschil in schema's is niet goed te bepalen welk therapieschema het meest optimaal is. Ook in de studies met overlevingsvoordeel werden verschillende schema's gebruikt. In de Franse studies werden 12 cycli MPT (per 6 weken, dus 72 weken therapie) gegeven, zonder onderhoudstherapie. De dosering Melfalan bedroeg 0.25 mg/kg gedurende 4 dagen, Prednison 2 mg/kg gedurende 4 dagen en gemiddeld Thalidomide 200 mg in de patiënten < 75 jaar (mediane duur van behandeling met thalidomide 11 maanden) en 100 mg bij patiënten ≥ 75 jaar (mediane duur van behandeling met thalidomide 13.5 maanden).^{21;22} In de HOVON studie werden 8 cycli MPT (per 4 weken, dus 32 weken therapie) gegeven met de mogelijkheid tot continueren bij een voortgaande respons, gevolgd door onderhoudstherapie met thalidomide. De dosering Melfalan was 0.25 mg/kg en Prednison 1 mg/kg gedurende 5 dagen. De dosering Thalidomide was 200 mg (mediane duur 8 maanden).²³

Melfalan/Prednison/Bortezomib - MPV

De VISTA studie waarin MPV werd vergeleken met MP toonde eveneens 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). Bij een recente 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.

Een belangrijke bevinding was dat ook na therapie voor een recidief het overlevingsvoordeel van MPV bleef bestaan (mediaan 55.7 maanden versus 46.4 maanden), met andere woorden er zijn geen aanwijzingen dat er resistente ziekte ontstaat na eerstelijns therapie met bortezomib.

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). In tegenstelling tot MPT blijkt MPV ook bij patiënten met een verminderde nierfunctie (gedefinieerd als een klaring < 60 ml/minuut) effectiever dan MP (mediaan 56.8 versus 36.7 maanden). Het voorheen gerapporteerde teniet doen van de negatief prognostische waarde van de t(4;14) bleek bij lange follow up niet meer aantoonbaar: patiënten met een t(4;14) blijven ondanks het gebruik van bortezomib een slechtere prognose hebben dan patiënten zonder t(4;14). In het kleine aantal, high risk patiënten was MPV niet superieur ten opzichte van MP (HR 0.85, 95% CI 0.30-2.41)²⁴

Melfalan/Prednison/Lenalidomide– MPR

De MM-015 studie waarin MPR gevolgd door Lenalidomide onderhoud (MPR-R), MPR zonder onderhoudstherapie en MP werden vergeleken toonde tevens een verbetering van de PFS door toevoeging van Lenalidomide aan MP. Het bleek dat de onderhoudstherapie hiervoor

verantwoordelijk was (mediane PFS respectievelijk 31 maanden met MPR-R, 14 maanden met MPR en 13 maanden met MP). Een overlevingsvoordeel werd na 30 maanden follow up niet aangetoond. Tevens werd de overleving na de eerst gerapporteerde progressie vergeleken tussen MPR-R en MP. De Hazard Ratio was 1.3, hetgeen suggereert dat er geen kortere overleving is na het optreden van een relapse in de MPR-R arm ten opzichte van de MP arm (3 jaars overleving respectievelijk 48.3 versus 58.2%).

Een subgroepanalyse toonde aan dat de superioriteit van MPR-R niet werd beïnvloed door bekende prognostische factoren (ISS en cytogenetica). Echter in deze studie bleken patiënten ouder dan 75 jaar geen baat te hebben bij MPR-R (mediane PFS 19 versus 15 maanden bij MP). Dit wordt zeer waarschijnlijk veroorzaakt door het vroegtijdig staken van de therapie in de inductiefase waardoor patiënten geen onderhoudstherapie met lenalidomide kregen (22% bij patiënten >75 jaar versus 13% bij patiënten tussen de 65 en 75 jaar) en een lagere dosering lenalidomide (lenalidomide dosisreductie 53% bij patiënten >75 jaar versus 39% bij patiënten tussen de 65 en 75 jaar, voor melalan dosisreductie bedroegen deze percentages respectievelijk 44% en 34%). Dit wordt ondersteund door een landmark analyse vanaf de start van onderhoud, waarin het effect op PFS onafhankelijk was van de leeftijd.²⁵

Tevens is recent de HOVON87/NMSG18 studie geanalyseerd waarin MPR-R vergeleken werd met MPT-T. Zie hiervoor onder de paragraaf "MPT, MPV, MPR-R of Rd?".

Lenalidomide/Dexamethason - Rd

Recent werden de uitkomsten van de First trial gepubliceerd, waarin Lenalidomide/Dexamethason tot aan progressie (Rd), Lenalidomide/Dexamethason gedurende 18 maanden (Rd18) en MPT (12 zes-weekse cycli, dus tevens 18 maanden) vergeleken werden.²⁶ 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. Echter een recente nog niet gepubliceerde update toonde dat zowel Rd als Rd18 in een superieure mediane OS leidde (respectievelijk 60% and 57% versus 51% with MPT). Subgroepanalyse toonde de superioriteit van Rd boven MPT aan in alle subgroepen behoudens in 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).

Veiligheid en toxiciteit van MPT, MPV,MPR-R en Rd

De toxiciteit van de hierboven beschreven therapieën is verschillend, waarbij MPT en MPV met name polyneuropathie induceren (respectievelijk 55% waarvan 7% graad 3 PNP in de IFM studie voor patiënten <75 jaar, echter 23% ≥ graad 3 PNP in de HOVON 49 studie, en 44% waarvan 13% graad 3 PNP in de VISTA studie, 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 HOVON 49 studie moest 16% van de patiënten de MPT vroegtijdig staken (versus 6% in de MP arm). In de VISTA studie moest 15% van de patiënten die met MPV behandeld werden de therapie staken (t.o.v. van 14% in de MP arm), echter bij een additionele 19% van de patiënten werd alleen de bortezomib gestaakt. MPR-R daarentegen veroorzaakt met name neutropenie (35%, hetgeen bij 67% van de patiënten ondersteuning met G-CSF noodzakelijk maakte). Het aantal infecties verschilde niet significant. Ditzelfde geldt in mindere mate voor Rd waar neutropenie bij 28% van de patiënten voorkwam versus 45% in de MPT arm. MPT,MPR-R en Rd gaan allen gepaard met een verhoogde kans op trombose. 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.²⁷

Een opmerkelijke bevinding was de toename van het aantal tweede maligniteiten bij de patiënten die lenalidomide kregen, ongeacht de duur van de therapie (ook in de MPR arm zonder R onderhoud; 7% versus 3% in de MP arm). Maar zelfs als de tweede primaire tumoren als events werden gedefinieerd was de EFS nog superieur; 29 maanden voor MPR-R versus 14 maanden voor MPR versus 13 maanden voor MP). In de HOVON 87 was het percentage en de "incidence rate" van tweede primaire tumoren gelijk; 6.6% en 2.8/100 persoonsjaren in de MPT-T arm versus 6.2% en 2.4/100 persoonsjaren in de MPR-R arm. In de First trial bedroegen deze percentages in de Rd, Rd18 en de MPT arm respectievelijk 3, 6 en 5%. Voor MPV is bij de langdurige follow up analyse onderzocht of er meer tweede primaire tumoren voorkwamen, dit bleek echter niet het geval; de exposure adjusted incidence rate was 0.017 versus 0.013 bij MP en gelijk aan de achtergrondincidentie. Dat laatste is niet helemaal verwacht, want van zowel MM als van het gebruik van alkylerende therapie is bekend dat het de kans op een tweede primaire tumor vergroot.^{28;29}

MPT, MPV, MPR-R of Rd?

Op basis van het PFS en OS voordeel ten opzichte van MP zijn zowel MPT en MPV geregistreerd en worden zij vergoed als eerstelijns therapie. Op basis van de beschikbare data kan in ieder geval geconcludeerd worden dat in geval van nierinsufficiëntie (kreatinine \geq 176 micromol/l) MPV gegeven dient te worden, omdat een subanalyse toont dat MPT in die situatie geen voordeel biedt ten opzichte van MP. Daarnaast zijn er biologische aanwijzingen maar ook klinische data uit de VISTA trial die suggereren dat bortezomib het botmetabolisme gunstig beïnvloedt ten opzicht van MP, en daarmee het aantal skeletgerelateerde events vermindert.^{30;30} Dit ondersteunt het gebruik van MPV bij aanwezigheid van MM botziekte, daar tot op heden van de IMiDs niet is beschreven dat het osteoblasten activeert. En hoewel niet head-to-head vergeleken is de overlevingswinst van MPV versus MP (13.3 maanden overlevingswinst, OS 56.4 maanden) hoger dan de overlevingswinst van MPT versus MP, zoals recent vastgesteld in een meta-analyse (6.6 maanden, OS 39.3 maanden).

Er zijn echter geen studies verricht waarin MPV werd vergeleken met MP in combinatie met een IMiD. Wel zijn er nu studies beschikbaar waarin thalidomide en lenalidomide zijn vergeleken. De First trial vergeleek Rd versus Rd18 versus MPT. De resultaten zijn hierboven beschreven; zowel de PFS als OS waren voor Rd significant beter dan voor MPT. De PFS van Rd was ook significant beter dan de PFS van Rd18. De OS van Rd, maar niet van Rd18, was significant beter dan van MPT **bij de eerste analyse. Bij een recente update bleek ook de OS van Rd18 significant beter dan MPT. De OS tussen Rd en Rd18 was 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 (bv. Op basis van voortgaande verbetering van respons en bijwerkingen).**

In de MM015 studie werd MPR-R met MP vergeleken en deze studie toonde geen overlevingsvoordeel. Toch steekt de PFS die bereikt wordt met MPR-R (31 maanden) gunstig af vergeleken met de PFS bereikt met MPT (20 maanden) en met MPV (24 maanden). Het voordeel in PFS in de MPR-R arm was echter alleen aantoonbaar bij patiënten tussen de 65 en 75 jaar, en niet bij patiënten \geq 75 jaar. De resultaten van de HOVON87/NMSG18 studie, waarin MPR-R met MPT-T werd vergeleken, zijn nog niet gepubliceerd maar wel geanalyseerd en gepresenteerd. Er bleek geen verschil in PFS tussen MPT-T en MPR-R; 20 maanden (95% CI 18-22) versus 22 maanden (95% CI 19-27 maanden) (HR 0.86 [0.72-1.04], p=0.12). Ook de OS bleek niet significant verschillend (mediaan 49 versus 50 maanden, 2 jaar overleving 73% versus 84%, HR 0.79 [0.61-1.03], p=0.08). Echter het aantal events bedraagt nog slechts 34% dus een langere follow up dan de huidige 33 maanden is nodig om een harde uitspraak te doen over een eventueel overlevingsvoordeel. Er was wel een

significant verschil in toxiciteit; graad II PNP 29% in de MPT-T arm versus 6% in de MPR-R arm. Voor graad ≥ 3 betroffen deze percentages 16 versus 2%. Toxiciteit leidde ook tot een hoger voortijdig staken van de therapie; slechts 39% van de patiënten >75 in de MPT-T arm startte onderhoudstherapie bij patiënten ≤ 75 jaar en bij alle patiënten in de MPR-R arm was dit rond de 60%. Een voortijdig staken ten gevolge van toxiciteit trad bij ongeveer 70% in de MPT-T arm op versus 24% (≤ 75 jaar) en 31% (>75 jaar) in de MPR-R arm. De toxiciteit in de MPR-R arm was voor het merendeel hematologisch van aard. Op basis van toxiciteit en een trend voor OS heeft MPR-R dus de voorkeur. In het licht van de bovenbeschreven First trial waar de mediane PFS 25.8 maanden en het % patiënten dat de therapie stakte ten gevolge van toxiciteit 28% was en waar de OS van Rd beter was dan MPT, zal Rd en niet MPR-R, met name in de eerste lijn worden ingezet, ondanks het feit dat een head to head vergelijking met MPR-R ontbreekt.

In het licht van bovenstaande is er tevens een nieuwe HOVON studie ontwikkeld – de HOVON 126. Uit bovenstaande blijkt namelijk dat een combinatie van alkylerende therapie en prednison met ofwel een IMiD ofwel bortezomib effectiever is dan MP. Echter de verschillende regimes worden gekenmerkt door toxiciteit met daarbij behorend vroegtijdig staken. De toxiciteit van melfalan is vooral hematologisch van aard en geeft daarnaast aanleiding tot meer tweede primaire tumoren. De toepasbaarheid van bortezomib en thalidomide wordt gehinderd door neuropathie, waarbij met name de pijnlijke neuropathie van bortezomib invaliderend kan zijn. Daarnaast zou er de voorkeur zijn voor een oraal regime. Dat is er in de vorm van Rd maar het is ook bekend dat een regime bestaande uit drie middelen in het algemeen in een hogere respons resulteert dan twee middelen. Dit geldt zeker voor de combinatie van een IMiD en een proteasoomremmer. Deze combinatie blijkt inderdaad zeer effectief en de hematologische en infectieuze complicaties waren significant minder vergeleken met VMP. Echter in beide behandelarmen werd tot 10% ernstige neuropathie gezien, m.n. door bortezomib.³¹ Daarom wordt in de HOVON 126 de orale proteasoomremmer ixazomib gebruikt in plaats van bortezomib, in combinatie met thalidomide en dexamethason. Na 9 inductiecycli vindt een randomisatie plaats tussen ixazomib of placebo om de waarde van onderhoudstherapie met een proteasoomremmer te bepalen. Er zijn namelijk aanwijzingen dat dit de PFS en OS verbeterd echter dit wordt nog niet gestaafd door hiervoor gerandomiseerde studies.^{32,9}

Concluderend, is de MWG vanwege bovenstaande van mening dat MPV de voorkeur heeft voor alle patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie. Op het moment dat Rd in 2015 vergoed wordt is dit naast MPV een alternatief schema in de eerstelijns. Er is geen head to head vergelijking tussen MPV en Rd. De mediane PFS en OS in de VISTA en de First trial zijn respectievelijk 24 en 25.5 maanden en 56.4 maanden versus 59% 4-jaarsoverleving. Daarbij is het van belang dat Rd18 een duidelijk slechtere mediane PFS had (20.7 versus 25.5 maanden en een 3 jaars PFS van 23% versus 43%), maar een zelfde OS als Rd, hetgeen nog betrokken kan worden in de keuze van therapie. De keuze zal echter met name afhangen van subcutane versus orale therapie en therapie gedurende een gelimiteerde periode (9 cycli gedurende 54 weken) of continue tot aan progressie en indien geen voorkeur op basis van deze inhoudelijke argumenten in een macro-economisch kader, de kosten. Voor MPT is gezien het verminderde overlevingsvoordeel tov Rd (head to head) en MPV (niet head to head) en de hoge toxiciteit zoals uit de HOVON 87 ook weer bleek geen plaats meer zijn in eerste lijn.

Dosisaanpassingen inductietherapie bij comorbiditeit en bij fragiele patiënten

Het risico op voortijdig staken van effectieve therapie ten gevolge van toxiciteit is een reëel probleem bij de oudere patiënt met comorbiditeit en bij de fragiele patiënt. Voor fragiele en/of oudere patiënten is daarom het advies de dosering aan te passen zoals beschreven in de paragraaf met therapieschema's, teneinde voortijdig staken van de therapie te voorkomen. Deze aanpassingen zijn

gebaseerd op niet-gerandomiseerde studies ten aanzien van de wekelijkse toediening van bortezomib (zie hieronder beschreven). De overige dosisaanpassingen zoals die in de tabel doseringsschema's zijn beschreven, berusten op expert opinions, onder andere vanuit het European Myeloma Network (EMN).³³

Het risico op polyneuropathie neemt af bij het geven van bortezomib eenmaal per week. In de Spaanse PETHEMA studie waarin VMP 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).³¹ In de GIMEMA studie waarin VMPT-VT vergeleken werd met VMP, 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.³⁴

Gezien het feit dat deze dosisaanpassingen op expert opinions zijn gebaseerd en de kalenderleeftijd geen goede voorspeller is van de biologische leeftijd is de HOVON 123 ontwikkeld. In deze studie wordt 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.

Onderhoudstherapie

Onderhoudstherapie na autologe stamceltransplantatie

Lenalidomide

Recent zijn twee gerandomiseerde fase III studies gepubliceerd waarin is aangetoond dat lenalidomide na één of twee autologe stamceltransplantaties de PFS verbetert van ~20 maanden naar ~40 maanden. In de studie van de CALGB bleek ook de OS na 3 jaar significant hoger; 88% versus 80% (HR 0.62; 95% CI 0.4-0.95). De OS na 4 jaar was in de IFM studie gelijk; 73% versus 75%. Informatie over de kwaliteit van leven of het uitstellen van ernstige symptomen zoals botziekte en nierfalen ontbreekt in beide studies.

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

De meest opmerkelijke bevinding was de toename in tweede primaire tumoren in de lenalidomide arm. In de CALGB studie betroffen dat 8 (van de 231) patiënten met een hematologische maligniteit (AML 5, MDS 1, Hodgkin 1, NHL 1, ALL 1) versus 1 NHL (van de 229 patiënten) in de controlearm, en 10 patiënten met een variatie aan solide tumoren versus 5 in de controlearm. Het aantal basaalcel- en plaveiselcelcarcinomen was gelijk; 4 versus 3 patiënten.

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

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

Concluderend is er dus voornamelijk geen standaard indicatie voor lenalidomide onderhoudstherapie gezien de conflicterende data betreffende verbetering van OS

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 subanalyse naar PFS vanaf het moment van de laatste autologe stamceltransplantatie toonde zowel bij bortezomib als thalidomide onderhoudstherapie een toename van de respons (23 versus 24%), echter de PFS in de PAD arm (met bortezomib onderhoud) vanaf de laatste HDM was significant beter dan in de VAD arm (met thalidomide onderhoud)(31 versus 26 maanden). Daarnaast bleek dat thalidomide onderhoud meer toxisch is: 31% van de patiënten moest de onderhoudstherapie staken.³⁵

Concluderend is er dus geen standaard indicatie voor bortezomib onderhoudstherapie.

Thalidomide

Een recente 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 geïncludeerd. 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.³⁶ Een belangrijk bewijs voor de toegevoegde waarde in de goed risico patiënten werd geleverd door een subanalyse van de MRC-IX studie, waaruit bleek dat het PFS voordeel bij thalidomide maintenance alleen werd waargenomen bij de patiënten met een gunstig moleculair profiel, en niet bij de prognostisch ongunstige groep (gedefinieerd als gain 1q, del1p, t(4;14), t(14;16), t(14;20) en del17p). De

OS bleek niet significant verschillend in deze patiëntengroep, maar na 4 jaar lijkt er een overlevingsvoordeel te ontstaan dat bij langere FU duur mogelijk significant wordt. Bij de slecht risicogroep was de OS zelfs significant slechter in de thalidomide onderhoudsarm.

Voorheen werd op basis van de IFM9902 studie geadviseerd alleen thalidomide onderhoudstherapie te geven indien er na de stamceltransplantatie minder dan een VGPR werd bereikt. Het feit dat juist in deze studie het overlevingsvoordeel bij langdurige follow up niet meer aantoonbaar is, betekent dat de mate van respons na de autologe stamceltransplantatie niet van belang is bij de keuze voor wel of geen thalidomide onderhoudstherapie.¹⁵

Concluderend is er dus geen standaard indicatie voor thalidomide onderhoudstherapie.

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

Lenalidomide

Lenalidomide onderhoudstherapie is alleen gerandomiseerd onderzocht in de MM015 studie (zie hiervoor MPR onder initiële therapie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie). Concluderend is onderhoudstherapie met lenalidomide noodzakelijk om het voordeel in PFS van MPR ten opzichte van MP te verkrijgen en bleek dit PFS voordeel niet aantoonbaar bij patiënten ouder dan 75 jaar. Daarnaast bleek er in de gehele studiebevolking geen OS voordeel ten opzichte van de standaardarm MP. Dientengevolge is er volgens de MWG vooralsnog geen indicatie voor MPR gevolgd door onderhoudstherapie met lenalidomide.

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 VMPT (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 VMP. De PETHEMA vergeleek inductietherapie bestaande uit VMP en VTP (met 1 maal per week bortezomib ipv 2 maal 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 de PFS mogelijk zelfs beter is dan bij het klassieke VISTA schema bestaande uit 9 cycli met in de eerste 4 cycli 2 maal per week bortezomib. Onderhoudstherapie bleek 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). Dientengevolge is er volgens de MWG op dit moment onvoldoende bewijs voor Bortezomib onderhoudsbehandeling.

Thalidomide

Er zijn slechts twee trials waarin randomisatie plaatsvond tussen wel of geen thalidomide onderhoudstherapie na niet-intensieve therapie bij ouderen. De CEMSG trial toonde PFS voordeel in de thalidomide *plus* interferon onderhoudsarm versus interferon (27.7 versus 13.2 maanden), maar geen OS voordeel. De MRC IX studie toonde slechts een minimaal PFS voordeel (11 versus 9 maanden) en tevens geen OS voordeel. Ook bij de ouderen was er in de MRC IX studie een negatief effect van thalidomide onderhoudstherapie bij patiënten met prognostisch slecht cytogenetisch profiel. In de meta-analyse waarin overlevingsvoordeel van thalidomide werd aangetoond, betroffen alleen deze

twee studies oudere patiënten. Er is dus maar 1 studie met monotherapie thalidomide onderhoud, die geen overlevingsvoordeel toont, en maar minimale verlenging van de PFS.

De 6 studies waarin MPT vergeleken werd met MP hadden verschillende thalidomide onderhoudschemas en er werd niet separaat gerandomiseerd tussen wel of geen thalidomide onderhoud. In 4 van de 6 studies werd na MPT onderhoudstherapie gegeven, variërend van 50-200 mg thalidomide per dag tot aan progressie. Alleen de HOVON 49 studie, waarin 50 mg werd gegeven, toonde overlevingsvoordeel van MPT-T versus MP. De inductieperiode mede in ogenschouw nemende werd in de HOVON 49 gedurende de langste periode thalidomide gebruikt (24 maanden versus 13 maanden in de CEMSG trial en 7 maanden in de MRCIX trial). Het ontbreken van effect is dus mogelijk gelegen in het feit dat door toxiciteit de periode waarin thalidomide gegeven kan worden te kort is. Ook een analyse van de MRC IX studie suggereert dat onderhoudsbehandeling belangrijker is dan consolidatie.

Concluderend is het effect van thalidomide onderhoudstherapie na een thalidomide-bevattend inductieschema zeer beperkt en is er dus geen standaard indicatie voor thalidomide onderhoudstherapie. Daarnaast wordt een thalidomide-bevattend inductieschema niet meer geadviseerd.

3. Behandeling van recidief MM

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

De MWG adviseert om bij patiënten met een vroeg recidief (binnen 18 maanden) na autologe PBSCT een allogene stamceltransplantatie te overwegen, mits in studieverband. Alvorens tot een allogene stamceltransplantatie over te gaan zijn een aantal ziekte- en patientgerelateerde karakteristieken in het licht van de transplantatie-gerelateerde mortaliteit (TRM) en morbiditeit van belang. Daarnaast dient zoals gebruikelijk bij allogene transplanteren de Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) score berekend te worden om de nadelen van een allogene transplantatie goed te inventariseren. De voordelen van een allogene stamceltransplantatie zijn in tweede lijn nog niet uitgekristalliseerd. Er zijn alleen enkele niet gerandomiseerde fase II studies over de rol van non-myeloablatieve allogene stamceltransplantatie bij recidief van MM. In het algemeen is er een TRM van rond de 15-20% en lijkt een subgroep van patiënten langetermijnsvoordeel te hebben.^{37,38,39,40} 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. Patiënten voor wie een allogene stamceltransplantatie het beste alternatief is, kunnen geïnccludeerd worden in de HOVON 96 studie mits een HLA compatibele donor beschikbaar is. Tevens is er voor deze patiënten in het UMCU de Innate studie mogelijk waarin onderzocht wordt of $\alpha\beta$ T-cel depletie van het stamceltransplantaat de veiligheid verbetert met intact laten van het anti-tumor effect. In 2015 zal voor deze groep patiënten, mits <61 jaar, tevens een HOVON-geassocieerde studie naar de waarde van haplo-identieke transplantaties met een mogelijkheid van Natural Killer cel alloreactiviteit van start gaan. Overleg met een transplantatiecentrum voor patiënten met een vroeg recidief is daarom van belang.^{37,38,39,40}

De MWG adviseert daarom bij patiënten met een eerste recidief van MM een allogene stamceltransplantatie alleen in studieverband te verrichten, momenteel de HOVON 96 studie, de Innate studie en in de loop van 2015 tevens een haplo-identieke transplantatie studie. Voor deze laatste 2 studies kunnen overigens ook patiënten in aanmerking komen met chemosensitief recidief na meerdere lijnen chemotherapie.

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

Indien nog geen autologe stamceltransplantatie werd verricht of 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 voor een allogene stamceltransplantatie zijn. Bij patiënten die een eerste remissieduur hebben van $\geq 18-24$ maanden na een autologe stamceltransplantatie kan een tweede autologe stamceltransplantatie overwogen worden. In het algemeen zal de duur van de respons korter zijn, vandaar dat in vele centra deze responsduur na de eerste transplantatie wordt gehanteerd. De keuze hangt mede af van de behandelingsmogelijkheden ter consolidatie nadien.⁴¹ Voor transplantatie dient allereerst re-inductietherapie gegeven te worden. De keuze van re-inductietherapie wordt hieronder beschreven.

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

Bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe en/of allogene stamceltransplantatie komen behandeling met bortezomib, lenalidomide of thalidomide, allen in combinatie met dexamethason, in aanmerking. Van bortezomib monotherapie en lenalidomide/dexamethason is in gerandomiseerde fase III studies versus hoge dosis dexamethason een significant langere tijd tot progressie en overleving aangetoond, op basis waarvan deze middelen geregistreerd zijn.^{42,43,44} Directe vergelijkende studies met deze combinaties zijn niet uitgevoerd. Van de combinatie thalidomide/dexamethason als recidiefbehandeling zijn alleen retrospectieve studies gepubliceerd. Daarnaast zijn diverse combinaties met een combinatie van een IMiD met een proteasoomremmer in niet-gerandomiseerde fase II studies onderzocht. De responspercentages zijn in het algemeen hoger dan verkregen met een enkel nieuw middel, echter het effect op PFS en OS in vergelijking tot bortezomib/dexamethason en lenalidomide/dexamethason is niet bekend.⁴⁵

De MWG is om bovenstaande van mening dat de 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. Ziektegerelateerde 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 adviezen 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) is geweest, kan deze therapie tevens herhaald worden. Het verdient de voorkeur ook bij een recidief van de ziekte patiënten binnen HOVON studieverband te behandelen. Soms zijn er lokale studieprotocollen. Hiervoor wordt verwezen naar de HOVON website (<http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html>).

Overwegingen indien de initiële therapie bestond uit een autologe stamceltransplantatie. In het algemeen geldt dat een patiënt met een recidief na behandeling volgens de HOVON 95 studie alle meest effectieve middelen reeds voorgeschreven heeft gekregen. De HOVON 114 studie voor patiënten met **een bortezomib- EN lenalidomide-refractair** recidief na participatie in de HOVON 95 is bijna geopend en zal bestaan uit een combinatie van carfilzomib en pomalidomide. Buiten studieverband geldt dat indien het recidief tijdens of binnen een jaar na onderhoudstherapie met lenalidomide optreedt, en er een respons was op bortezomib, een bortezomib-bevattend schema

de voorkeur heeft. Indien het recidief langer dan een jaar na staken van de lenalidomide optrad is de keuze afhankelijk van de eerdere respons op bortezomib of lenalidomide. Bij voorkeur wordt het middel dat resulteerde in een VGPR of meer voorgeschreven. Indien de respons <VGPR was kan de combinatie van bortezomib met een IMiD (lenalidomide [VRD] of thalidomide [VTD]) of een combinatie van één van beide met cyclofosfamide overwogen worden. De MWG adviseert overigens bij patiënten die een recidief hebben na inclusie in de HOVON 95 studie contact op te nemen met het consulterende academische centrum, gezien het in studieverband beschikbaar komen van nieuwe (orale) proteasoomremmers, derde generatie IMiDs en monoclonale antistoftherapie en het feit dat deze patiënten reeds uitgebreid voorbehandeld zijn. Voor een actueel overzicht van de verschillende studies wordt verwezen naar de HOVON website (<http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html>)

Overwegingen indien de initiële therapie bestond uit niet-intensieve therapie.

De MWG adviseert behandeling met lenalidomide en dexamethason voor patiënten die eerstelijns therapie met VMP kregen. De optimale duur van therapie is niet vastgesteld, echter op basis van de MM009 en MM010 studie is het advies dit tot aan progressie in een voor beide middelen tolerabele dosering voort te zetten. In de klinische praktijk wordt om die reden de dexamethason bij een goede respons na minimaal 6 cycli vaak gestaakt en soms ook de dosering lenalidomide vermindert^{43,44}. De verwachting is dat op basis van de resultaten van de Aspire trial, waarin lenalidomide en dexamethason vergeleken werd met lenalidomide, dexamethason en carfilzomib, carfilzomib beschikbaar zal komen voor de behandeling van patiënten met recidief MM. Op de wat langere termijn zullen soortgelijke resultaten ook beschikbaar komen voor ixazomib en elotuzumab. De MWG zal zich uitspreken over de plaatsbepaling van carfilzomib zodra het middel is geregistreerd.

Voor patiënten die in de eerste lijn werden behandeld met MPT adviseert de MWG bortezomib en dexamethason. Dit geldt ook voor patiënten die met lenalidomide en dexamethason werden behandeld. De optimale duur is niet vastgesteld, echter op basis van de APEX studie is het advies 8 driewekelijkse cycli te geven (dag 1,4,8,11) en 3 vijf-wekelijkse cycli (dag 1,8,15,22).⁴² Voor ouderen met comorbiditeit worden onder "Behandelschema's" dosisaanpassingen beschreven.

Tevens kan in eerste of tweede instantie het regime dat voorheen in een responsduur langer dan een jaar resulteerde herhaald worden indien er geen andere middelen of combinaties van middelen beschikbaar zijn. Herbehandeling met bortezomib werd in de VISTA studie onderzocht, en toonde een respons bij ongeveer 70% van de patiënten. In de bortezomib-naïeve patiënten was deze respons minimaal hoger dan in de bortezomib-voorbehandelde patiënten, terwijl de OS gelijk was. In kleinere fase II studies werd een respons gevonden van 40-60% met een duur van mediaan ongeveer 9 maanden, hetgeen op voortdurende gevoeligheid duidt. Herbehandeling met een IMiD leidt, ondanks de aanwezigheid van kruisresistentie, gezien de kortere duur van respons, tot aanzienlijk voordeel t.o.v. dexamethason behandeling alleen. De MM009 en MM010 studies tonen aan dat lenalidomide na thalidomide behandeling weliswaar tot een lagere respons leidt (ongeveer 55 vs 65%) en een kortere duur van respons (ongeveer 8 versus 13 maanden), maar dat de OS van thalidomide-voorbehandelde en -naïeve patiënten niet verschilt (33 versus 36 maanden). In een retrospectieve studie werd aangetoond dat lenalidomide na thalidomide voorbehandeling in ongeveer 50% van de patiënten tot een respons leidt, terwijl dit andersom maar 25% is. Tevens geeft lenalidomide na lenalidomide voorbehandeling nog een aanzienlijke responskans van 50%.⁴⁶

Overwegingen bij lenalidomide- OF bortezomib-refractaire MM.

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

patiëntengroep geen studies beschikbaar zijn. Voor studies zie de HOVON website. In een kleine studie in het UMCU bleek 64.3% van de patiënten die refractair waren tijdens (n=10) of na (n=2) therapie met lenalidomide/dexamethason na toevoeging van een lage dosis cyclofosfamide oraal wederom een respons te vertonen (voor therapieschema zie paragraaf behandelingschema's). Hiermee werd in deze uitgebreid voorbehandelde patiëntengroep een mediane PFS van 12.2 maanden behaald en leefde na 1 jaar nog 92.9% van de patiënten. Dit heeft geleid tot een fase II studie om de maximaal tolerabele dosering van lenalidomide en cyclofosfamide vast te stellen en met deze dosis een fase II studie te verrichten; de REPEAT studie. De maximaal tolerabele dosis bleek lenalidomide 25 mg, cyclofosfamide 50 mg en prednison 20 mg. Het fase II gedeelte is afgerond, de resultaten zijn nog niet gepubliceerd.⁴⁷ Bij patiënten die lenalidomide-refractair zijn en er geen mogelijkheid is tot therapie met bortezomib adviseert de MWG op basis van de reeds gepubliceerde data toevoeging van cyclofosfamide en prednison of cyclofosfamide monotherapie.

Overwegingen bij lenalidomide- EN bortezomib-refractaire patiënten

De prognose van deze patiënten is in het algemeen slecht. Een recente analyse van bortezomib-resistente patiënten die een recidief hadden na behandeling met een IMiD, refractair waren tijdens of niet met een IMiD behandeld konden worden, toonde een mediane overleving van 9 maanden en een event free survival van 5 maanden.⁴⁸ Daarom adviseert de MWG voor patiënten die zowel lenalidomide- als bortezomib-refractair zijn contact op te nemen met het consultverlenend ziekenhuis ter beoordeling van de participatie in studies. Dit gezien het beschikbare komen van nieuwe (orale) proteasoomremmers, derde generatie IMiDs en monoclonale antistoffen.¹⁹ Deze patiënten kunnen, ook participeren aan de Innate en de haplo-identieke allogene transplantatiestudies zoals hierboven vermeld. Voor een actueel overzicht van deze studies wordt verwezen naar de HOVON website (<http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html>).

Indien patiënten niet aan studies kunnen participeren kan alkylerende therapie (cyclofosfamide of melfalan) in combinatie met prednison of als monotherapie worden gegeven worden, of cyclofosfamide aan de bestaande therapie van een IMiD ofwel een proteasoom inhibitor worden toegevoegd.

Recent verschenen de data van een gerandomiseerde fase III studie waarin pomalidomide in combinatie met lage dosis dexamethason vergeleken werd met hoge dosis dexamethason bij patiënten met een recidief die reeds uitgebreide behandeling kregen waaronder een IMiD (lenalidomide) EN een proteasoomremmer (bortezomib). 75% van de patiënten was refractair voor beide middelen. Het aantal patiënten dat een respons vertoonde was 30%. De duur van de respons was 8 maanden. Mediaan verbeterde de PFS alsmede een OS met resp. 2 (van 1.9 maanden naar 3.8 maanden) en 4 maanden (van 7.8 maanden naar 11.9 maanden). Het maakte geen verschil of er een recidief na IMiDs of proteasoomremmers was of dat er sprake was van refractair zijn op beide middelen. Om die reden heeft de werkgroep besloten dat bij patiënten die niet aan studies kunnen participeren en cyclofosfamide reeds is toegevoegd aan de bestaande therapie en geen effect had, of niet kan worden toegevoegd, behandeling met pomalidomide en dexamethason overwogen kan worden.

4. Aanbevelingen voor ondersteunende therapie

Preventie van Multipel Myeloom botziekte

Van clodronaat, pamidronaat en zoledronaat is effectiviteit bewezen in de zin van reductie van skeletgerelateerde events. De vergelijking tussen pamidronaat en zoledronaat toonde gelijke effectiviteit. Een eventueel verschil in overleving was in deze studie geen eindpunt. De recente MRC IX studie toonde naast een superieure effectiviteit van zoledronaat, tevens een overlevingsvoordeel van 5.5 maanden versus clodronaat. Het is niet precies duidelijk wat de biologische verklaring is daar de PFS weliswaar significant langer was, maar met 2 maanden minder uitgesproken dan de OS. De doodsoorzaken in de clodronaat arm waren met name qua infecties en nierfalen verschillend ten opzichte van de zoledronaat groep.⁴⁹ 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.⁴⁹

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.

Tijdens bisfosfonaat-therapie is extra voorzichtigheid geboden in geval van nierinsufficiëntie. Bij een klaring <30 ml/minuut dient geen zoledronaat te worden toegediend en bij voorkeur tevens geen pamidronaat. Indien toch pamidronaat gegeven moet worden in verband met hypercalciëmie, dan dient de dosis te worden gereduceerd (30-60 mg in 4-6 uur toegediend). Echter in geval van hypercalciëmie en nierinsufficiëntie kan hypercalciëmie ook effectief bestreden worden met hyperhydratie, calcitonine of denosumab.^{50,51}

Tevens is voorzichtigheid geboden bij tandheelkundige ingrepen in verband met verhoogde kans op osteonecrose van de kaak. Daarom dient tandheelkundige sanering voor aanvang met bisfosfonaten plaats te vinden. Indien mogelijk wordt de bisfosfonaat-behandeling minimaal 3 maanden voor een invasieve tandheelkundige ingreep gestopt. Hoewel niet te onderbouwen met klinische studies is gezien de vermeende rol van de microbiële flora (in het bijzonder actinomyces) bij de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak het advies antibioticaprofylaxe (bijvoorbeeld clindamycine of amoxicilline-clavulaanzuur) rondom de ingreep te geven gedurende minimaal 10 dagen, echter soms wordt 4 weken geadviseerd.

Tromboseprofylaxe

Recent is in een gerandomiseerde studie de effectiviteit van carbasalaatcalcium (Ascal®) 100 mg/dag vergeleken met LMWH (Enoxaparin) bij nieuw gediagnosticeerde patiënten die behandeld werden met lenalidomide/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.²⁷ Hiermee wordt de expert opinion uit de voorgaande richtlijnen onderbouwd.

Tromboseprofylaxe dient te bestaan uit carbasalaatcalcium (Ascal®) 100 mg/dag tot 2 maanden na het stoppen van een IMiD-bevattende therapie. Carbasalaatcalcium dient te worden vervangen door laagmoleculairgewicht- heparine (bijvoorbeeld nadroparine (Fraxiparine®) 2850 anti-Fxa IE) indien er additionele risicofactoren zijn voor trombose, zoals voorgaande trombose, combinatie met doxorubicine of bij een hoge dosis dexamethason van meer dan 460 mg/maand. Tijdens thalidomide en lenalidomide onderhoud is geen standaard profylaxe nodig, tenzij er sprake is van additionele risicofactoren.⁵²

Varicella Zoster reactivatie

Herpes zoster-profylaxe is noodzakelijk tijdens inductietherapie met bortezomib bestaande uit valaciclovir tweemaal daags 500 mg, tot 3 weken na het staken van bortezomib.⁵³

5. Therapieschema's

De hieronder gegeven schema's zijn volgens de in gerandomiseerde fase III gebruikte schema's.

De dosering moet aangepast worden bij het optreden van hematologische of non-hematologische toxiciteit, waarvoor verwezen wordt naar huidige en voorgaande HOVON protocollen. Voor polyneuropathie worden hieronder separaat adviezen gegeven. Tevens is een praktische leidraad toegevoegd voor dosisaanpassingen bij de oudere patiënt met comorbiditeit.

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 responsevaluatie moet worden gedaan om te beoordelen of continuering van de therapie zinvol is.

Voor supportieve care zie aldaar.

VCD Bortezomib – Cyclofosfamide – Dexamethason			
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

Herhalen elke 3 weken

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

VTD Bortezomib – Thalidomide – Dexamethason			
Bortezomib	1.3 mg/m ²	s.c.	Dag 1,4,8,11
Thalidomide	100 mg	p.o.	Dag 1 tm28
Dexamethason	40 mg*	p.o	Cyclus 1 en 2: Dag 1,2,8,9,15,16 * Tijdens cyclus 3 en 5 en tijdens consolidatie: 40 mg op dag 1,2 en 20 mg op dag 8,9,15,16

Cyclofosfamide 2000 mg/m ² gevolgd door stamcelmobilisatie (bij een cyclofosfamide schema van 1000 mg/m ² is geen Mesna nodig)			
Cyclofosfamide	2000 mg/m ²	i.v.	Dag 1
Mesna	3 dd 20 mg/kg*	i.v.	Dag 1
Mesna	1 dd 40 mg/kg	p.o.	Dag 2
G-CSF [^]	2 dd 5 µg/kg	s.c.	Dag 7 tm dag 12 of langer [tot aan laatste fereses]

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

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

HDM Hoge dosis Melfalan

Melfalan	100 mg/m ² *, [^]	i.v.	Dag 1,2
----------	---------------------------------------	------	---------

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

[^] ipv 100 mg/m² op dag 1,2 kan tevens 200 mg/m² op dag 1 gegeven worden, voor hydratieschema wordt verwezen naar lokale protocollen

MPV Melfalan – Prednison – Bortezomib – 9 x 6-weekse cycli volgens het VISTA protocol; 4 cycli 2 maal per week bortezomib a 6 weken schema + 5 cycli 1 maal per week bortezomib a 6 weken

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

* Herhalen elke 6 weken. Totaal 9 cycli na 4 cycli 2 x per week bortezomib in een 6 wekelijks schema overgaan op bortezomib 1 x per week schema (dag 1, 8, 22 en 29 in een 6 wekelijks schema)

MPV Melfalan – Prednison – Bortezomib – 1 maal per week in een 5 weekse cyclus 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 1,8,15,22

* Herhalen elke 5 weken. Indien tijdens de inductie therapie met MPV, bortezomib 1-wekelijks werd toegediend gedurende slechts 6 cycli, kan overwogen worden bortezomib in een gemodificeerd schema gedurende 3 jaar toe te dienen (voor therapieschema's zie tekst). Een andere overweging meer dan 6 cycli te geven; 9 cycli zoals in de VISTA trial werd gegeven.

VRD – Bortezomib – Lenalidomide – Dexamethason

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

Elke 4 weken herhalen

MPT – Melfalan – Prednison – Thalidomide

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

Elke 4 weken herhalen. Totaal 9 cycli.

Bortezomib– Dexamethason – 2 maal per week schema**VD 2x Bortezomib– Dexamethason – 2 maal per week schema**

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

Elke 3 weken herhalen. Totaal 11 cycli, na 8 cycli overgaan op bortezomib 1 per week schema, zie onder.

VD Bortezomib– Dexamethason – 1 maal per week schema

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

Elke 5 weken herhalen. Totaal 3 cycli, na 8 cycli waarin 2 maal per week bortezomib werd gegeven, zie boven.

Lenalidomide– Dexamethason

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

Elke 4 weken herhalen. Tot aan progressie.

*20 mg bij niet fitte patiënten of >75 jaar

Cyclo/[Dex] Cyclofosfamide monotherapie of in combinatie met dexamethason			
Cyclofosfamide	50-100 mg	p.o.	Dagelijks
Cyclofosfamide	1000 mg fixed dose	i.v.	om de 2-3 weken
Dexamethason of Prednison	20-40 mg 20 mg	p.o. p.o.	1,8,15,22 dagelijks

REP – Lenalidomide – Cyclofosfamide – Prednison			
Lenalidomide	25mg	p.o.	Dag 1-21
Cyclofosfamide	50mg	p.o.	Dag 1-28
Prednison	20 mg*	p.o.	Dag 1-28

Elke 4 weken herhalen.

* Verlaag de dosering naar 10 mg na 8 weken therapie

Tabel 1 Leeftijd- en comorbiditeit-aangepaste dosering

	< 65 jaar	65 – 75 jaar	> 75 jaar of 65 – 75 jaar met co-morbiditeit
Prednison	2 mg/kg, dag 1-4 van een 4-6 weekse cyclus 60 mg/m ² , dag 1-4 van een 6 weekse cyclus	1 mg/kg, dag 1-4 van een 4-6 weekse cyclus 30 mg/m ² , dag 1-4 van een 6 weekse cyclus	1 mg/kg, dag 1-4 van een 4-6 weekse cyclus 10 mg/m ² , dag 1-4 van een 6 weekse cyclus
Dexamethason	40 mg d1,8,15,22	40 mg d1,8,15,22	20 mg d1,8,15,22
Melfalan	0.25 mg/kg, dag 1-4 van een 4-6 weekse cyclus 9 mg/m ² , dag 1-4 van een 6 weekse cyclus	0.18 mg/kg, dag 1-4 van een 4-6 weekse cyclus 7.5 mg/m ² , dag 1-4 van een 6 weekse cyclus	0.13 mg/kg, dag 1-4 van een 4-6 weekse cyclus 5 mg/m ² , dag 1-4 van een 6 weekse cyclus
Thalidomide	200 mg/dag	100 – 200 mg/dag	50 – 100 mg/dag
Lenalidomide	25 mg d1-21	15-25 mg d1-21	10-25 mg d1-21
Bortezomib	1.3 mg/m ² 2 x per week	1.3 mg/m ² 1-2 x per week	1.3 mg/m ² 1 x per week

zie voor specifieke schema's hierboven

Tabel 2A Officiële dosisaanpassing Bortezomib bij PNP

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

Tabel 2B Voorgestelde dosisaanpassing Bortezomib bij PNP⁵⁴

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 naar 1,0 mg/m ² of verminder toedieningsfrequentie van 2 naar 1 maal per week in dezelfde dosering. Bij patiënten die bortezomib 1 maal per week kregen dosisreductie met 1 dosislevel of overwegen bortezomib tijdelijk te staken en bortezomib 1 dosislevel lager pas te hervatten na regressie PNP tot graad ≤1
Graad 2 met pijn of graad 3 (beperking in dagelijks functioneren)	Stop behandeling

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

Tabel 3 Dosisaanpassing Lenalidomide bij nierfunctiestoornis

Nierfunctie	Dosisaanpassing
kreatinineklaring ≥ 50 ml/min	25 mg/dag (standaarddosering)
kreatinineklaring 30-50 ml/min	10 mg/dag*
kreatinineklaring ≤ 30 ml/min	15 mg/2 dagen [^]
nierinsufficiëntie 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

Reference List

1. Gay F, Magarotto V, Crippa C et al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. *Blood* 2013;122:1376-1383.
2. van de Velde HJ, Liu X, Chen G et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:1399-1406.
3. 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;376:2075-2085.
4. 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;120:9-19.
5. 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;118:5752-5758.
6. 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
7. Cavo, M. Superior Efficacy of VTD over VCD As Induction Therapy for Autotransplantation-Eligible, Newly Diagnosed, Myeloma Patients. *Blood* 2015; 124(21).
8. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2010;115:1113-1120.
9. 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
10. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:4621-4629.
11. 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;31:3279-3287.
12. Palumbo A, Cavallo F, Gay F et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N.Engl.J. Med.* 2014;371:895-905.
13. 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;12:431-440.
14. Attal M, Harousseau JL, Facon T et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N.Engl.J. Med.* 2003;349:2495-2502.
15. 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;28:1209-1214.
16. 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;25:2434-2441.
17. 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;119:940-948.

18. 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;32:2173-2180.
19. van de Donk NW, Kamps S, Mutis T, Lokhorst HM. Monoclonal antibody-based therapy as a new treatment strategy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012;26:199-213.
20. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011;118:1239-1247.
21. Facon T, Mary JY, Hulin C et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-1218.
22. Hulin C, Facon T, Rodon P et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J.Clin.Oncol.* 2009;27:3664-3670.
23. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:3160-3166.
24. San-Miguel, J. F. abstract 476. *Blood* 124(21). 2015.
25. Palumbo A, Hajek R, Delforge M et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N.Engl.J.Med.* 2012;366:1759-1769.
26. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N.Engl.J Med.* 2014;371:906-917.
27. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;119:933-939.
28. Thomas A, Mailankody S, Korde N et al. Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s. *Blood* 2012;119:2731-2737.
29. Landgren O, Thomas A, Mailankody S. Myeloma and second primary cancers. *N.Engl.J.Med.* 2011;365:2241-2242.
30. Delforge M, Terpos E, Richardson PG et al. Fewer bone disease events, improvement in bone remodeling, and evidence of bone healing with bortezomib plus melphalan-prednisone vs. melphalan-prednisone in the phase III VISTA trial in multiple myeloma. *Eur.J.Haematol.* 2011;86:372-384.
31. 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;11:934-941.
32. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol* 2014;32:634-640.
33. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N.Engl.J Med.* 2011;364:1046-1060.
34. Bringhen S, Larocca A, Rossi D et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010;116:4745-4753.
35. 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
36. 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;119:7-15.

37. 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;48:759-766.
38. 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;10:698-708.
39. 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;116:3621-3630.
40. 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;118:2413-2419.
41. Mansi JL, Cunningham D, Viner C et al. Repeat administration of high dose melphalan in relapsed myeloma. *Br.J.Cancer* 1993;68:983-987.
42. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N.Engl.J.Med.* 2005;352:2487-2498.
43. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N.Engl.J.Med.* 2007;357:2123-2132.
44. Weber DM, Chen C, Niesvizky R et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N.Engl.J.Med.* 2007;357:2133-2142.
45. 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;37:266-283.
46. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I et al. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and 'retreatment' approaches in the era of novel agents. *Leukemia* 2012;26:73-85.
47. van de Donk NW, Wittebol S, Minnema MC, Lokhorst HM. Lenalidomide (Revlimid) combined with continuous oral cyclophosphamide (endoxan) and prednisone (REP) is effective in lenalidomide/dexamethasone-refractory myeloma. *Br.J.Haematol.* 2010;148:335-337.
48. 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;26:1153.
49. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: MRC Myeloma IX trial. *Blood* 2012
50. Dimopoulos MA, Terpos E. Renal insufficiency and failure. *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.* 2010;2010:431-436.
51. Bech A, de BH. Denosumab for tumor-induced hypercalcemia complicated by renal failure. *Ann.Intern.Med.* 2012;156:906-907.
52. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2008;111:3968-3977.
53. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J.Clin.Oncol.* 2008;26:4784-4790.
54. Richardson PG, Delforge M, Beksac M et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012;26:595-608.
55. 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 Sep;114(4):822-9

Verantwoording

Doelstelling

De doelstelling van deze richtlijn is het bevorderen van adequate en zorgvuldige behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom. Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering, waar mogelijk berustend op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek.

Doelgroep

De richtlijn is van toepassing voor alle beroepsgroepen die bij de zorg voor volwassen patiënten met multipel myeloom zijn betrokken, zoals hematologen, internisten, pathologen en klinisch genetici. Ook patiënten kunnen kennis nemen van deze richtlijn.

Samenstelling en onafhankelijkheid werkgroep

Alle werkgroepleden hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Aan de auteurs die namens de werkgroep de richtlijn opstelden, is gevraagd een belangenverklaring in te vullen, waarin ze hun banden met de farmaceutische industrie aangeven (zie Bijlage 1).

Betrokken organisaties

Initiatief nemende organisatie: Myeloom Werkgroep (MWG) van stichting Hemato-Oncologie Volwassenen Nederland (HOVON)

Autoriserende vereniging: Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH).

Actualisatie

Uiterlijk 1 jaar na verschijnen van de definitieve richtlijn zal worden beoordeeld of herziening nodig is. Wanneer ontwikkelingen in de toekomst het eerder noodzakelijk maken deze richtlijn te herzien, zal de richtlijn vóór de termijn van 1 jaar vervallen en zal een herzieningsprocedure worden gestart.

Bijlage 1

Auteurs richtlijn

Prof. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog VUMC (vice-voorzitter HOVON MM werkgroep)
Prof. dr. P. Sonneveld, internist-hematoloog, Erasmus MC (voorzitter HOVON MM werkgroep)
Dr. G.M.J. Bos, internist-hematoloog, Maastricht UMC
Dr. A. J. Croockewit, internist-hematoloog, Radboud UMC
Prof. dr. M.J. Kersten, internist-hematoloog, AMC
Dr. S.K. Klein, internist-hematoloog, Meander MC
Dr. M-D Levin, internist-hematoloog, Albert Schweitzer ziekenhuis
Prof. dr. H. Lokhorst, internist-hematoloog, VUMC
Dr. M.C. Minnema, internist-hematoloog, UMC Utrecht
Dr. E. de Waal, internist-hematoloog, Medisch Centrum Leeuwarden
Dr. P.F. Ypma, internist-hematoloog, Haga ziekenhuis

Onafhankelijkheid

Aan alle werkgroepleden (auteurs richtlijn) is gevraagd een belangenverklaring in te vullen, waarin ze hun banden met de industrie aangeven. Een overzicht van de aangegeven belangen is hieronder weergegeven. De overige werkgroepleden hebben verklaard op dit moment of in de laatste vijf jaar geen activiteiten te hebben ontplooid op uitnodiging van of met subsidie/ sponsoring van de industrie.

Naam	Firma	Band
Prof. dr. P. Sonneveld	Celgene	Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium; ontvangen researchgelden
	Janssen	Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium; ontvangen researchgelden
	Onyx	Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium; ontvangen researchgelden
Prof. dr. S. Zweegman	Celgene	Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium; ontvangen researchgelden
	Janssen	Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium; ontvangen researchgelden
	Takeda Oncology	Ontvangen researchgelden
Dr. G.M.J. Bos	Celgene	Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium; ontvangen researchgelden
Prof. dr. M.J. Kersten	Celgene	Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium; ontvangen researchgelden; bijwonen Advisory Board
	Millenium/Takeda	Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium; ontvangen researchgelden; bijwonen Advisory Board
Dr. S.K. Klein	Boehringer ingelheim	Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium
	Celgene	Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium
	Janssen	Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium
	GSK	Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium
Dr. M-D. Levin	Celgene	Vergoeding voor bijwonen symposium

	Janssen	Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium, en voor organisatie onderwijs
Prof. dr. H.M. Lokhorst	Janssen	Vergoedingen voor consulting van Advisory Board; ontvangen researchgelden
	Genmab	Vergoedingen voor consulting van Advisory Board; ontvangen researchgelden
Dr. M.C. Minnema	Janssen Cilag	Vergoeding voor consulting; vergoeding voor bijwonen / spreken symposium
	Novartis	Vergoeding voor consulting; vergoeding voor bijwonen / spreken symposium
	Mundipharma	Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium
	Celgene	Vergoeding voor bijwonen / spreken symposium