

Wijzigingen in de richtlijn 'Behandeling multipel myeloom 2018'

Update in the multiple myeloma treatment guideline 2018

prof. dr. S. Zweegman¹, dr. N.W.C.J. van de Donk², dr. M-D. Levin³, G.M.J. Bos⁴, drs. P. Ypma⁵, drs. E. de Waal⁶, prof. dr. M.J. Kersten⁷, dr. A. Croockewit⁸, dr. C.W. Choi⁹, dr. S.K. Klein¹⁰, dr. P.A. von dem Borne¹¹, dr. A. Broyl¹², dr. I. Nijhof¹³, dr. M.C. Minnema¹⁴ en prof. dr. P. Sonneveld¹⁵, *namens de Myeloomwerkgroep van HOVON*

SAMENVATTING

Recentelijk verscheen de richtlijn 'Behandeling multipel myeloom 2018'. Hierna vindt u de belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de richtlijn uit 2015. Deze betreffen de initiële behandeling van patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie, de initiële behandeling van patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie en de patiënten met een recidief van de ziekte. De wijzigingen zijn gebaseerd op nieuwe klinische gegevens die beschikbaar zijn gekomen uit gerandomiseerde fase 3-studies. De meest recente

versie van de gehele richtlijn is te vinden op de websites van zowel de NVvH als HOVON. De richtlijn wordt per module aangepast. De verwachting is dat dit in de komende maanden reeds zal gebeuren, aangezien op korte termijn diverse behandelcombinaties worden geregistreerd en hopelijk ook beschikbaar zullen komen. Deze samenvatting betreft de patiënten die niet in studieverband kunnen worden behandeld. Te allen tijde geldt dat behandeling binnen studieverband de voorkeur verdient.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:108-14)

¹internist-hematoloog, hoofd afdeling Hematologie, VU medisch centrum, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, ³internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Albert Schweitzer Ziekenhuis, ⁴internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Maastricht UMC+, ⁵internist-hematoloog, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, ⁶internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Medisch Centrum Leeuwarden, ⁷internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, ⁸internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Radboudumc, ⁹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMC Groningen, ¹⁰internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, MDL en Geriatrie, Meander MC, ¹¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, ¹²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Daniel den Hoed, Erasmus MC-Kanker Instituut, ¹³internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, ¹⁴internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMC Utrecht Cancer Center, ¹⁵internist-hematoloog, Professor of Hematology, afdeling Hematologie, Erasmus MC-Kanker Instituut. Correspondentie graag richten aan mw. prof. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog, hoofd afdeling Hematologie, VU medisch centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, Tel.: 020 444 26 04, e-mailadres: s.zweegman@vumc.nl

Belangenconflict en financiële ondersteuning: **S. Zweegman**: advisory boards van Celgene, Janssen en Takeda. Extern gefinancierd onderzoek: principal investigator van diverse HOVON-studies voor de behandeling van patiënten met multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie. Hiertoe is financiële ondersteuning verkregen van KWF en farmaceutische industrie (Celgene, Takeda, Janssen-Cilag). Reputatiemanagement: vice-voorzitter HOVON Myeloom Werkgroep. Lid medische adviesraad patiëntenvereniging multipel myeloom en myeloprofliferatieve neoplasmata. Lid bestuur Nederlandse Vereniging voor Hematologie. **N.W.C.J van de Donk**: extern gefinancierd onderzoek van Janssen, Celgene, BMS, Amgen, Novartis. Reputatiemanagement: secretaris HOVON Myeloom Werkgroep. **M-D. Levin**: adviesraad van Celgene, Amgen, Janssen. **G.M.J. Bos**: extern gefinancierd onderzoek: Celgene (fase 4-onderzoek). Kennisvalorisatie: CEO, CiMaas. CiMaas richt zich op vaccinontwikkeling, natural-killer-cellen en de ontwikkeling van antistoffen op het gebied van kanker. Reputatiemanagement: voorzitter Beleidsadviesgroep Kankeronderzoekfonds Limburg. **P. Ypma**: lid adviesraad plerixafor Sanofi, lid adviesraad carfilzomib Amgen. Extern gefinancierd onderzoek: deelname carfilzomib postmarketingstudie (fase 4). **E. de Waal**: geen. **M.J. Kersten**: honoraria advisory boards van Janssen, Amgen, Mundipharma. Extern gefinancierd onderzoek: Celgene, Millennium/Takeda. **A. Croockewit**: geen. **C.W. Choi**: geen. **S.K. Klein**: geen. **P.A. von dem Borne**: geen. **A. Broyl**: geen. **I. Nijhof**: geen. **M.C. Minnema**: advisory boards van Amgen, Serner, Celgene Takeda, Janssen. Extern gefinancierd onderzoek: Celgene. Reputatiemanagement: lid medische adviescommissie Hematon. **P. Sonneveld**: advisory boards en honoraria van Amgen, Celgene, Janssen, Karyopharm, SkylineDx, Takeda. Extern gefinancierd onderzoek: Amgen, Celgene, Janssen, Karyopharm, SkylineDx.

Trefwoorden: behandeling, multipel myeloom, richtlijn

Keywords: guideline, multiple myeloma, treatment

SUMMARY

Recently the guideline 'Treatment multiple myeloma 2018' was published. Below are the most important changes from the 2015 guideline. These changes concern the initial treatment of patients eligible for autologous stem cell transplantation, the initial treatment of patients who are not eligible for autologous stem cell transplantation and the patients with a relapse of the sickness. The changes are based on new clinical data that have become available from

randomized phase 3 trials. The most recent version of the entire guideline can be found on the websites of both the NVvH and HOVON. The guideline will be adjusted per module. The expectation is that this will already happen in the coming months as several treatment combinations will be registered and hopefully also be available in the short term. This summary concerns patients who cannot be treated in a trial context. At all times treatment within a study context is preferable.

INITIËLE BEHANDELING VAN PATIËNTEN DIE IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE

Op basis van een meta-analyse waarin op bortezomib gebaseerde (n=787) versus non-bortezomib gebaseerde (n=785) inductietherapie werd vergeleken en die aantoonde dat niet alleen het percentage patiënten dat na de autologe stamceltransplantatie een complete remissie (CR) of 'near' CR behaalde significant hoger was bij de met bortezomib behandelde patiënten (38% versus 24%), maar ook de algehele overleving ('overall survival'; OS) op drie jaar statistisch significant hoger was (80% versus 75%), was het advies reeds een bortezomib-bevattend regime als inductietherapie te geven. Op basis van één gerandomiseerde studie en één retrospectieve 'case-matched' studie waarin werd aangetoond dat de toevoeging van thalidomide aan bortezomib en dexamethason (VTD) in een betere respons resulteerde dan wanneer cyclofosfamide werd toegevoegd (VCD); respectievelijk CR 13 versus 9%, \geq VGPR 66 versus 56% en \geq PR 92 versus 83% en CR 19 versus 7%, \geq VGPR 43 versus 32% en \geq PR 93 versus 84%, is in de huidige richtlijn het advies VTD te geven met als alternatief VCD. Er zijn niet-gerandomiseerde gegevens over bortezomib-lenalidomide-dexamethason (VRD) en carfilzomib-thalidomide-dexamethason (KTD: de Nederlandse Carthadex-studie) met een vergelijkbare respons voor autologe stamceltransplantatie als VTD, echter niet 'head to head' vergeleken. In geval van KTD trad polyneuropathie graad 3-4 slechts bij 1% van de patiënten op. Dat laatste, in samenhang met de bevinding dat Td inferieur is aan VTD qua respons, is de reden om bij bortezomib-geïnduceerde neuropathie of reeds bij diagnose aanwezige neuropathie carfilzomib als alternatief te benoemen. Dit wordt echter niet vergoed. Momenteel wordt getracht vergoeding binnen de DOT voor deze indicatie te verkrijgen.

VTD wordt geadviseerd als inductietherapie voor een autologe stamceltransplantatie.

Nieuw in de richtlijn is dat bij patiënten die bij diagnose een hoogrisicoclassificatie hebben, gedefinieerd als de aanwezigheid van del(17p) en/of t(4;14) en/of t(14;16) bij FISH-analyse van gezuiverde plasmacellen, wordt geadviseerd een zogenoemde dubbeltransplantatie te verrichten (tweemaal een autologe stamceltransplantatie). Dit komt voort uit een recente analyse van de gerandomiseerde HOVON 95-studie die verbetering toonde in zowel de progressievrije overleving ('progression-free survival'; PFS) als de OS met een dubbeltransplantatie versus een enkele transplantatie. De PFS na drie jaar was 44,2% voor hoogrisicopatiënten die slechts één transplantatie ondergingen versus 69,2% voor de patiënten die twee transplantaties ondergingen. Voor de OS na drie jaar waren deze percentages 72,8% versus 84,9%. Opvallend was dat de negatieve impact van het cytogenetisch hoog risico op de PFS geheel teniet werd gedaan door een tweede transplantatie; na twee transplantaties was de PFS na drie jaar gelijk tussen patiënten met hoog risico (69,2%) en standaard risico (76,4%). De tweede transplantatie dient 2-3 maanden na de eerste transplantatie te worden verricht en alleen mits na de eerste stamceltransplantatie minimaal een partiële respons is bereikt.

Een dubbeltransplantatie wordt geadviseerd bij patiënten die bij diagnose een hoogrisicoclassificatie hebben, gedefinieerd als de aanwezigheid van del(17p) en/of t(4;14) en/of t(14;16) bij FISH-analyse van gezuiverde plasmacellen.

Er zijn vier gerandomiseerde studies (waarvan drie gepubliceerd) die de waarde van lenalidomide-onderhoudstherapie onderzoeken. Alle studies laten ongeveer een verdubbeling van de PFS zien met lenalidomide-onderhoudstherapie versus geen onderhoudstherapie, van ongeveer 20-30 maanden tot 40-50 maanden. Subgroepanalyse toont dat er geen sub-

groep is te detecteren die er geen baat bij heeft. Wel is het effect bij hoogrisicopatiënten gedefinieerd als del(17p, t(4;14) en/of t(14;16) in sommige studies minder uitgesproken, maar ook hier is er substantieel effect.

Onderhoudstherapie met lenalidomide (10 mg gedurende dag 1-21 per 28 dagen) tot aan progressie na een autologe stamceltransplantatie wordt geadviseerd bij alle patiënten. De onderhoudstherapie kan worden gestart na hematologisch herstel, binnen drie maanden.

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 van tweede primaire tumoren in de lenalidomide-groep. In de CALGB-studie betroffen dat 8 (van de 231) patiënten met een hematologische maligniteit (5 AML, 1 MDS, 1 Hodgkin, 1 NHL, 1 ALL) versus 1 NHL (van de 229 patiënten) in de controlegroep, en 10 patiënten met een variatie aan solide tumoren versus 5 in de controlegroep. Het aantal basaalcel- en plaveiselcelcarcinomen was gelijk; 4 versus 3 patiënten. In de IFM-studie was 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 controlegroep (302 patiënten). Ook het aantal solide tumoren, van diverse aard, was verschillend: 10 versus 4. Het aantal non-melanoomhuidcarcinomen was gelijk: 5 versus 3. De lymfatische maligniteiten kwamen met name voor bij patiënten die ofwel consolidatietherapie met DCEP ofwel een dubbeltransplantatie hadden ondergaan en minimaal twee jaar onderhoudstherapie. Dit heeft in de IFM-studie geleid tot staken van de lenalidomide-onderhoudstherapie in de studie. Bij deze transplantatiestudies bleek wel dat zelfs als de tweede primaire tumoren als 'events' werden gedefinieerd, de 'benefit-risk'-ratio nog positief is. De EFS bleef superieur (IFM 40 versus 23 maanden, CALGB 47% risicoreductie in 'events').

Een meta-analyse van deze studies toonde op de lange termijn ook een overlevingsvoordeel; mediane overleving niet bereikt versus 86 maanden HR 0,74 (0,62-0,89). Dit overlevingsvoordeel was overigens niet aanwezig bij mensen met een gestoorde nierfunctie, een verhoogd LDH en cytogenetisch hoog risico.

In de meeste studies wordt lenalidomide tot aan progressie gegeven, behoudens de IFM-studie om redenen zoals boven weergegeven. In de komende jaren zal duidelijk worden wat de optimale termijn is, omdat nu in Frankrijk en de Verenigde Staten een in opzet gelijke transplantatiestudie is verricht met als enig verschil lenalidomide-onderhoudstherapie gedurende twee jaar versus tot aan progressie. Vandaar dat de HOVON-Myeloomwerkgroep vooralsnog tot aan progressie adviseert.

INITIËLE BEHANDELING VAN PATIËNTEN DIE NIET IN AANMERKING KOMEN VOOR EEN AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE

In de voorgaande richtlijn werd reeds geadviseerd om bij patiënten met een nierfunctiestoornis, gedefinieerd als een kreatinineklaring <30 ml/minuut, melfalan, prednison, bortezomib (MPV) voor te schrijven, dit wordt in de huidige richtlijn uitgebreid met patiënten met een hoogrisicoclassificatie gedefinieerd als del(17p) en/of t(4;14) en/of t(14;16). Dit vanwege het feit dat lenalidomide, dexamethason (Rd) geen voordeel gaf ten opzichte van melfalan, prednison, thalidomide (de standaardgroep in de First-studie) bij hoogrisico-MM. De resultaten voor patiënten met een cytogenetische hoogrisicoziekte bij behandeling met VMP zijn minder eenduidig; hoewel bij eerdere analyses werd aangetoond dat de met VMP behandelde patiënten met een t(4;14) een vergelijkbare prognose hadden als de patiënten zonder hoogrisicocytogenetica, bleek dat bij langere follow-up niet meer aantoonbaar. De overige literatuur in ogenschouw nemende, hetgeen ook is weergegeven in de richtlijn van de International Myeloma Working Group, is er toch een voorkeur voor bortezomib gezien het (ten dele) tenietdoen van slechtrisico cytogenetische kenmerken, terwijl dat voor lenalidomide niet is beschreven. Tevens werd bij de ASH in 2017 een analyse getoond van de GIMEMA-studie die in een retrospectieve analyse met meer dan 500 patiënten de uitkomsten van MPV en Rd vergeleken bij patiënten met standaard- en hoogrisico-MM, waar tevens bleek dat behandeling met MPV het negatieve effect van cytogenetisch hoog risico op zowel PFS als OS geheel tenietdeed, terwijl dit bij behandeling met Rd niet het geval was.

Bij patiënten met een hoogrisicoclassificatie, gedefinieerd als de aanwezigheid van del(17p) en/of t(4;14) en/of t(14;16) bij FISH-analyse van gezuiverde plasmacellen heeft MPV de voorkeur boven Rd. Dit gold al voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

In de nieuwe richtlijn wordt geadviseerd Rd gedurende 18 maanden te geven en niet tot aan progressie. Dit vanwege een langetermijnanalyse van de First-studie waaruit bleek dat de OS van Rd18 gelijk was aan Rd tot aan progressie. Wel wordt geadviseerd behandeling met Rd tot aan progressie in plaats van 18 maanden te overwegen bij het minimaal bereiken van een 'very good partial respons' (VGPR) en het ontbreken van klinisch significante bijwerkingen, gezien het feit dat deze relatief milde continue behandeling bij patiënten met minimaal een VGPR de tijd tot de volgende behandeling met 30 maanden verlengde, hetgeen bij patiënten met een partiële respons 18 maanden was.

Tevens wordt geadviseerd bij patiënten ouder dan 70 jaar de IMWG-'frailty score' te berekenen en de dosering van de therapie hierop aan te passen. Dit gezien het feit dat niet-fitte en kwetsbare patiënten een duidelijk hogere kans op voortijdig staken van de therapie hebben, hetgeen leidt tot een slechtere overleving. De voorspellende waarde van de IMWG-'frailty score' werd gevalideerd in de HOVON 123-studie.

Het advies is behandeling met Rd te limiteren tot 18 cycli. Indien patiënten gedurende die periode een VGPR bereiken, moet sterk worden overwogen de behandeling voort te zetten tot aan progressie.

Hierin bleek dat zes inductiecycli MPV bij ongeveer 70% van de patiënten mogelijk waren, gelijk aan fitte patiënten, terwijl dit bij kwetsbare patiënten slechts 46% was. Mede gezien de bevindingen van de PETHEMA-studiegroep dat zes inductiecycli MPV gevolgd door onderhoudsbehandeling met bortezomib, wordt in de richtlijn genoemd dat zes cycli MPV gevolgd door twee jaar onderhoudsbehandeling met bortezomib (1 gift bortezomib per 2 weken of 1 cyclus bortezomib per 3 maanden), waarbij ongeveer een gelijke cumulatieve dosering bortezomib wordt bereikt, te overwegen is.

De werkgroep adviseert de IMWG-'frailty score' te bepalen bij patiënten ouder dan 70 jaar en de therapiedosis hierop aan te passen. De score is te vinden op www.myelomafrailtyscorecalculator.net en zal binnenkort in de Hematology-app worden geïncorporeerd.

BEHANDELING VAN PATIËNTEN MET EEN RECIDIEF VAN DE ZIEKTE

De behandeling van een recidief van de ziekte is afhankelijk van a) wanneer het recidief optreedt, b) of de ziekte refractair is voor IMiD's en/of proteasoomremmers, c) van het cytogenetisch risico en d) van patiëntgerelateerde factoren en voorkeuren.

Gezien de vele mogelijkheden is het vrijwel onmogelijk eenduidige adviezen te geven. Hieronder zijn de belangrijkste richtingen aangegeven.

Bij patiënten die een autologe stamceltransplantatie (auSCT) hebben ondergaan is de eerste vraag hoe lang na de auSCT de ziekte recidiveert. Als dit ≥ 2 jaar na de auSCT is zonder dat onderhoudstherapie met lenalidomide werd gegeven, is het advies, zo mogelijk, een auSCT te herhalen. De tijdspanne van twee jaar is langer dan de 18 maanden in de voorgaande richtlijn, gezien het aantal therapeutische mogelijkheden met een PFS die langer is dan te verwachten na een tweede auSCT (in het algemeen is de PFS na een tweede auSCT korter dan de PFS na de eerste auSCT). Indien onderhoudsbehandeling met lenalidomide werd gegeven na de eerste auSCT wordt geadviseerd alleen indien de eerste PFS ≥ 3 jaar is een tweede auSCT te verrichten. Dit vanwege de bijdrage van lenalidomide-onderhoudstherapie na de auSCT. Dit verdubbelt de PFS ten opzichte van geen onderhoudsbehandeling (van 20 zonder lenalidomide-onderhoudstherapie naar ongeveer 40-50 maanden met lenalidomide-onderhoudstherapie).

Indien de PFS na de eerste auSCT korter is dan 2-3 jaar wordt de therapie zoals hieronder beschreven geadviseerd. Indien de PFS na eerste auSCT zeer kort was (< 18 maanden) wordt geadviseerd met het consultverlenend ziekenhuis contact op te nemen aangezien de prognose van deze patiënten in die mate beperkt is dat een allogene SCT of experimentele therapie moet worden overwogen (dat laatste zeker indien de PFS na een eerste auSCT < 6 maanden was).

De re-inductietherapie voor een tweede autologe stamceltransplantatie kunnen hierna beschreven regimes zijn, echter bij gebleken goede respons op voorgaande inductietherapie kan tevens herhaling van dat regime (in het algemeen bortezomib in combinatie met thalidomide-dexamethason (VTd) of met cyclofosfamide-dexamethason (VCd)).

De therapeutische mogelijkheden na eerstelijnsbehandeling (dit geldt ook voor patiënten die geen auSCT hebben ondergaan) zijn als volgt:

1. Indien progressie van de ziekte na of tijdens behandeling met lenalidomide optreedt, wordt geadviseerd een therapieschema met een proteasoomremmer te kiezen (mits niet refractair voor een proteasoomremmer).



FIGUUR 1. Behandelalgoritme voor patiënten die een recidief ontwikkelen tijdens of na behandeling met lenalidomide, mits niet refractair voor bortezomib en/of carfilzomib. Behandel mogelijkheden na of tijdens behandeling met lenalidomide. Bij voorkeur overgaan op een proteasoomremmer-gebaseerd regime zoals in de figuur is weergegeven. Echter bij langzaam progressieve ziekte, ontbreken van CRAB-symptomen en/of specifieke comorbiditeit kan een herhaalde behandeling met Rd of een Rd-gebaseerd regime worden overwogen, *alleen* indien het recidief >6 maanden na het staken van lenalidomide optreedt en de patiënt tevoren nooit refractair was voor lenalidomide (dus NIET refractair voor lenalidomide op enig moment). Bedenk bij patiënten die in aanmerking komen voor een auSCT of een tweede transplantatie dat dit nog tot de mogelijkheden behoort na re-inductie met bovenstaande regimes. Zie hiervoor in de tekst.

¹Nog niet vergoed, in de sluis.

Hiertoe zijn beschikbaar (zie Figuur 1):

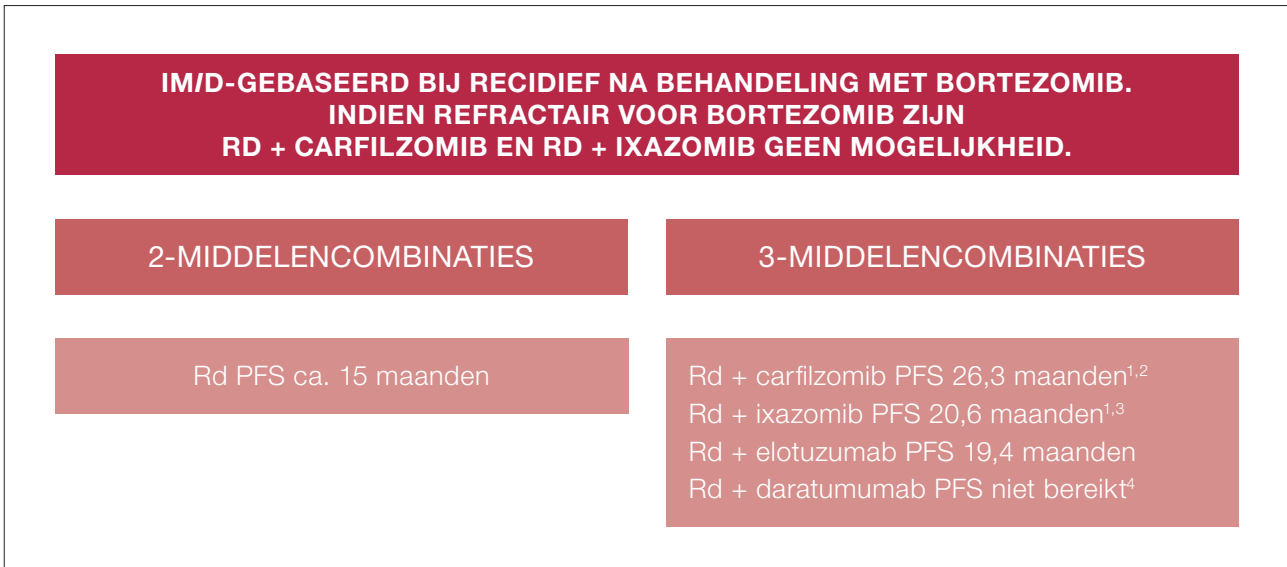
- a. Bortezomib-dexamethason (Vd)
- b. Carfilzomib-dexamethason (Kd)
- c. Panobinostat-bortezomib-dexamethason plus (Pano-Vd)
- d. Daratumumab-bortezomib-dexamethason plus (Dara-Vd) (nog in de sluis)
- e. Herhaalde behandeling met Rd of een Rd-gebaseerd regime kan worden overwogen *alleen* indien het recidief >6 maanden na het staken van lenalidomide optreedt en de patiënt tevoren nooit refractair was voor lenalidomide (dus NIET refractair voor lenalidomide op enig moment) - zie hiervoor onder punt 2

Het advies is Kd te geven gezien niet alleen een superieure mediane PFS (18,7 versus 9,4 maanden; HR 0,53; 95%-BI 0,44-0,65), maar ook een overlevingsvoordeel van 7,6 maanden; 47,6 maanden met Kd versus 40,0 maanden met Vd; HR=0,79; 95%-BI 0,65-0,96; p=0,01.

Een alternatief is Dara-Vd als dat uit de sluis is. Met dit regime is er 61% risicoreductie van progressie (mediane PFS 16,8 versus 7,2 maanden; HR 0,39; 95%-BI 0,28-0,53; p<0,0001). Tevens toonde een eerste preliminaire analyse een langere PFS2 ten opzichte van Vd. Vergoeding is echter een vereiste voordat dit advies kan worden geïmplementeerd.

Bij de keuze tussen Kd en Dara-Vd spelen de volgende factoren een rol:

- Cytogenetisch risicoprofiel
Bij een cytogenetisch hoogrisicoprofiel, gedefinieerd als del17p, t(4;14) en t(14;16), heeft Dara-Vd de voorkeur, gezien het nagenoeg geheel tenietdoen van de negatieve invloed van het hoge risico, terwijl Kd weliswaar ook bij hoogrisico-ziekte superieur is ten opzichte van Vd, echter het negatieve risico wordt maar ten dele tenietgedaan.
- Het bijwerkingenprofiel
Het bijwerkingenprofiel is verschillend. Kd gaf vaker graad 3/4 hypertensie dan Vd; 9 versus 3% en minder vaak graad 3/4 perifere neuropathie <1% versus 6% en diarree 3% versus 8%. Tevens worden klachten van hartfalen en dyspneu tot 5% beschreven. De hematologische toxiciteit was niet verschillend ten opzichte van Vd. Dara-Vd gaf nagenoeg geen additionele bijwerkingen ten opzichte van Vd. Er was alleen een toename van 12% in graad 3/4 trombopenie ten opzichte van Vd (45 versus 33%). De overige hematologische en niet-hematologische toxiciteit was gelijk. De infusie-gerelateerde bijwerkingen waren mild (meestal graad 1/2, met 8% graad 3) en slechts 1% moest vanwege infusie-gerelateerde bijwerkingen de therapie staken. In geval van hartziekte heeft Dara-Vd de voorkeur, bij obstructief longlijden of polyneuropathie Kd. Bij patiënten met zowel cardiaal en obstructief longlijden kan tevens Vd worden overwogen.
- De snelheid van het recidief en het bestaan van CRAB



FIGUUR 2. Behandelalgoritme voor patiënten die een recidief ontwikkelen na behandeling met bortezomib. Indien refractair voor bortezomib zijn Rd + carfilzomib en Rd + ixazomib geen mogelijkheid. Indien een recidief optreedt tijdens of na voorgaande behandeling met bortezomib, bij voorkeur overgaan tot een lenalidomide-gebaseerd regime zoals in de figuur is weergegeven. Echter bij langzaam progressieve ziekte, ontbreken van CRAB-symptomen en/of specifieke comorbiditeit kan een herhaalde behandeling met een proteasoomremmer of een proteasoomremmer-gebaseerd regime worden overwogen *alleen* indien het recidief >6 maanden na het staken van de proteasoomremmer optreedt en de patiënt tevoren nooit refractair was voor de proteasoomremmer (dus NIET refractair voor de desbetreffende proteasoomremmer op enig moment). Bedenk bij patiënten die in aanmerking komen voor een auSCT of een tweede transplantatie dat dit nog tot de mogelijkheden behoort na re-inductie met bovenstaande regimes. Zie hiervoor in de tekst.

¹Exclusie van bortezomib-refractaire patiënten, ~70% wel tevoren bortezomib. ²Beperkte gegevens over de effectiviteit van carfilzomib bij bortezomib-refractaire patiënten. ³Geen gegevens over de effectiviteit van ixazomib bij bortezomib-refractaire patiënten. ⁴Nog in de sluis.

Bij patiënten met een langzaam biochemisch recidief zonder klachten, met een goede reactie op Vd in het verleden en zonder polyneuropathie kan natuurlijk tevens Vd worden overwogen. Ook kan bij patiënten met een langzaam biochemisch recidief zonder klachten, met een goede reactie op Rd in het verleden, een herhaalde behandeling met Rd of een Rd-gebaseerd regime worden overwogen.

2. Na of tijdens behandeling met een proteasoomremmer wordt geadviseerd een therapieschema met lenalidomide te kiezen (mits niet refractair voor lenalidomide). Hiertoe zijn beschikbaar (zie *Figuur 2*):
 - a. Lenalidomide-dexamethason (Rd)
 - b. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethason (KRd)*
 - c. Ixazomib-lenalidomide-dexamethason (IRd)*
 - d. Elotuzumab-lenalidomide-dexamethason (ERd)
 - e. Daratumumab-lenalidomide-dexamethason (DRd) (nog in de sluis)
 - f. Herhaalde behandeling met een proteasoomremmer of een proteasoomremmer-gebaseerd regime kan worden

overwogen *alleen* indien het recidief >6 maanden na het staken van de proteasoomremmer optreedt en de patiënt tevoren nooit refractair was voor de proteasoomremmer (dus NIET refractair voor de desbetreffende proteasoomremmer op enig moment) - zie hiervoor onder punt 1

*Indien de patiënt refractair is voor bortezomib zijn KRd en IRd GEEN mogelijkheid, aangezien in de studies geen patiënten werden geïnccludeerd die refractair waren voor bortezomib. Er zijn weliswaar zeer gelimiteerde gegevens over effectiviteit van carfilzomib bij bortezomib-refractaire patiënten uit één kleine studie, maar ERd of DRd hebben bij bortezomib-refractaire patiënten de voorkeur.

Het advies is een drie-drugregime te geven van KRd, IRd, ERd of DRd, omdat vergeleken met lenalidomide-dexamethason een langere progressievrije overleving wordt bereikt. De combinatie met carfilzomib en elotuzumab leidde tevens tot een langere algehele overleving (carfilzomib 48,3 versus 40,4 maanden; HR 0,79 (95%-BI 0,67-0,95) en elotuzumab

43,7 versus 39,6; HR 0,77 (95%-BI 0,61-0,97)). Voor daratumumab is de follow-upduur nog te kort om een uitspraak te doen over de overleving.

Bij de keuze tussen KRd, IRd, ERd of DRd spelen de volgende factoren een rol:

- Effectiviteit
Een niet-'head-to-head'-vergelijking van de resultaten verkregen met carfilzomib, ixazomib, elotuzumab en daratumumab toont een risicoreductie in progressie van de ziekte ten opzichte van lenalidomide-dexamethason met respectievelijk 31%, 26%, 30% en 63% (HR 0,69; 0,74; HR 0,70 en 0,37). Daarnaast is voor KRd en ERd een overlevingsvoordeel aangetoond, de follow-up is nog te kort om uitspraak te doen over DRd, echter gezien de risicoreductie van progressie is dat wel de verwachting.
 - Cytogenetisch risicoprofiel
Bij een cytogenetisch hoogrisicoprofiel, gedefinieerd als del17p, t(4;14) en t(14;16), heeft een combinatie van drie middelen de voorkeur, gezien het *ten dele* tenietdoen van de negatieve invloed van het hoge risico met KRd, ERd en DRd en het *geheel* tenietdoen met IRd.
 - Het bijwerkingenprofiel
Zie hiervoor bij PI-gebaseerde combinaties.
 - De snelheid van het recidief en het bestaan van CRAB
Bij patiënten met een langzaam biochemisch recidief zonder klachten, met een goede reactie op Rd in het verleden kan natuurlijk tevens Rd worden overwogen.
3. Behandeling van lenalidomide- en proteasoomremmer-refractaire ziekte. Hiertoe zijn beschikbaar:
- a. Lenalidomide-cyclofosfamide-dexamethason (REP)
 - b. Pomalidomide-dexamethason (Pom-dex)
 - c. Daratumumab-monotherapie (wel reeds vergoed, in tegenstelling tot de combinaties met lenalidomide en bortezomib)

Het advies is allereerst behandeling met REP te geven. Dit advies berust op de REPEAT-studie waarin de toevoeging van 50 mg cyclofosfamide per dag aan lenalidomide 25 mg en prednison 20 mg/dag leidde tot een respons bij 69% van de mensen, een mediane PFS van 12,1 en een OS van 29,0, hetgeen, hoewel niet 'head-to-head' vergeleken met andere regimes, een gunstig resultaat is gezien een verwachte PFS van 5 maanden en een OS van 9 maanden.

Pomalidomide en daratumumab zijn beide bij uitgebreid voorbehandelde patiënten onderzocht en niet 'head-to-head' vergeleken. Pomalidomide leidde bij 30% van de patiënten tot een respons. De duur van de respons was 8 maanden. Mediaan verbeterde de PFS alsmede een OS met respectie-

velijk 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 IMiD's of proteasoomremmers was of dat er sprake was van refractair zijn op beide middelen. Daratumumab resulteerde in een respons bij 30-35% van de patiënten. Bij die patiënten die een respons verkregen, was de mediane duur van de respons 8 maanden en 65% van de patiënten met een respons op daratumumab was na 12 maanden nog vrij van progressie.

Bij beide middelen is de respons op korte termijn vast te stellen. Vandaar dat de MWG adviseert pomalidomide en daratumumab te staken indien er a) na 2, 3 of 4 kuren sprake is van progressieve ziekte, b) na 4 kuren stabiele ziekte is zonder klinische verbetering, en c) indien er na 6 kuren minder dan partiële respons is zonder klinische verbetering.

SUPPORTIVE CARE

Hiervoor wordt verwezen naar de richtlijn. Van belang hier te melden is dat nieuw in de richtlijn is geïncorporeerd dat patiënten met zowel een 'smouldering' MM en patiënten met MM die een behandelindicatie hebben (voorheen symptomatisch MM genoemd) een indicatie hebben tot vaccinaties zoals hieronder beschreven:

1. Influenzavaccinatie wordt geadviseerd bij iedere patiënt en tevens zijn of haar huisgenoten.
2. Pneumokokken- en Haemophilus Influenzae-vaccinatie wordt geadviseerd bij iedere patiënt volgens het volgende schema:
 - a. Polyvalent pneumokokkenvaccin: eerste dosis met conjugaatvaccin (Prevenar[®]), booster dosis na 60-90 dagen met polysaccharidevaccin (Pneumovax[®]). Elke vijf jaar herhalen.
 - b. Haemophilus-vaccinatie: Haemophilus influenzae B conjugaatvaccin (Act-Hib[®]-vaccin) (bij niet eerder gevaccineerde patiënten).
3. Volledige bescherming is echter niet gegarandeerd gezien de vaak suboptimale immuunrespons. Derhalve wordt monitoring van antistofrespons aanbevolen.
4. Vaccins met levende pathogenen dienen te worden vermeden.

REFERENTIES

Voor referenties wordt verwezen naar de richtlijn. Deze is te vinden op de NVvH-website:

www.hematologienederland.nl/sites/default/files/richtlijn-mm-behandeling_hovon_20171006_def.pdf#overlay-context=richtlijnen-1_of_de_HOVON-website: www.hovon.nl/behandeladvies/behandeladvies-mm.html.

ONTVANGEN 16 FEBRUARI 2018, GEACCEPTEERD 22 FEBRUARI 2018.