

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av myelomatose

Norsk myelomatosegruppe

Versjon 1.4 (Oktober 2026)

Innhold

Innholdsfortegnelse

INNHOLD **1**

FORFATTERE **4**

VERSJONSLOGG 4
FORBINDELSER 4

DIAGNOSTISKE KRITERIER **5**

AVGRENSING MOT ANDRE RELEVANTE SYKDOMMER 6
Mb Waldenström *6*
AL Amyloidose *6*
UTREDNING AV MYELOMATOSE 7
BILDEDIAGNOSTIKK VED MYELOMATOSE 8
BIOBANK OG FISH 8
NIVÅER OG REKKEFØLGE PÅ UTREDNING 9
Lavrisikoutredning (MGUS mer sannsynlig diagnose) *9*
Høyrisikoutredning *9*
Full utredning *9*
OPPFØLGING AV MGUS, ULMENDE MYELOMATOSE OG PLASMACYTOMER 9
MGUS *9*
Plasmacytomer etter behandling og ulmende myelomatose *10*
STADIEINNDELING OG PROGNOSE 10

BEHANDLING **12**

FØRSTEGANGSBEHANDLING AV MYELOMATOSE 12
Pasienter som er kandidater for HMAS (<70 år) *13*
Pasienter som ikke er kandidater for HMAS (> ca. 70 år) *17*
Behandling ved nyresvikt *18*
Generelt om behandlingsdoser, dosereduksjoner og seponering *18*
Plasmacelleleukemi *19*
BEHANDLING AV TILBAKEFALL 19
Andrelinjebehandling *20*
Tredjelinjebehandling *22*
Fjerdelinjebehandling *24*
Behandling fra 5.linje *26*
BEHANDLING MED KIMÆR ANTIGEN-RESEPTOR T-CELLE (CAR-T) BEHANDLING 27
Seleksjon av pasienter når begrenset kapasitet *27*
Henvisning til CAR-T *28*
Brobehandling *28*
Lymfodeplesjon og reinfusjon *29*
Oppfølging etter CAR-T *29*
SPESIELLE FORHOLD OG BIVIRKNINGER VED NYERE BEHANDLINGER 29
STRÅLEBEHANDLING 31
Kan strålebehandling og kjemoterapi gis samtidig? *31*
Rebestråling *31*
Tilbakefall med plasmacytomer *31*

Kirurgisk behandling *31*
Situasjoner hvor strålebehandling, kirurgisk behandling og kjemoterapi vurderes opp mot hverandre *31*
STØTTEBEHANDLING 35
Tromboseprofylakse *35*
Bisfosfonater og RANKL-hemmer (denosumab) *36*
Infeksjonsforebyggende behandling *37*
Anemibehandling *40*
BEHANDLING AV HYPERKALSEMI 41
VURDERING AV BEHANDLINGSRESPONS OG KONTROLL 42
Responskriterier [12] *42*
«MINIMAL RESIDUAL DISEASE» (MRD) 44
VERSJONSLOGG 45
REFERANSER 47

Forfattere

Følgende forfattere har skrevet Handlingsprogrammet for myelomatose. Gruppen har representanter fra alle de fire regionale helseforetakene og er ellers satt sammen av spesialister med spesiell interesse for myelomatose, bred klinisk erfaring og bred forskningserfaring.

Medlem	Arbeidsgiver	PubMed	Forskergruppe
Fredrik Schjesvold MD PhD	Oslo Universitetssykehus	PubMed.gov	OMC/OUS/UiO, NMSG
Tobias S. Slørdahl MD PhD	St. Olavs hospital	PubMed.gov	St.Olavs/NTNU, NMSG
Einar Haukås MD PhD	Stavanger Universitetssykehus	PubMed.gov	NMSG
Galina Tsykunova MD	Helse Bergen - Haukeland	PubMed.gov	NMSG
Nils Morten Leknes MD	Universitetssykehuset i Nord-Norge		NMSG
Anette Eilertsen MD PhD	Akershus Universitetssykehus	PubMed.gov	NMSG
Øyvind Hjertner MD PhD	St. Olavs hospital	PubMed.gov	St.Olavs/NTNU, NMSG
Frida Bugge Askeland MD	Oslo Universitetssykehus	PubMed.gov	OMC/OUS/UiO, NMSG

Versjonslogg

Myelomatosebehandlingen endrer seg raskt og Handlingsprogrammet for myelomatose vil endres fortløpende basert på ny forskning og nye beslutninger i Nye metoder. Siste kapittel i Handlingsprogrammet vil derfor inneholde en versjonslogg som viser hva som er nytt i hver versjon.

Forbindelser

De fleste i gruppen jobber med kliniske studier og forskning, og vil derfor ha et nært samarbeid med privat næringsliv. Handlingsprogramgruppen praktiserer full åpenhet om hvilke forbindelser medlemmene har. Her finnes oversikten over alle forbindelser. Honorarer medlemmene får kan være både betalt til arbeidsgiver eller privatperson. Uansett hvor honorarer er utbetalt til arbeidsgiver utgjør det en mulig interessekonflikt og oppgis derfor her. Beløpene som overføres publiseres offentlig på det enkelte legemiddelfirmas nettside og er tilgjengelig for alle som ønsker innsyn.

Navn	Forbindelser
Fredrik Schjesvold	**Honorar**: Amgen, BMS, Takeda, Abbvie, Janssen/J&J, Oncopeptides, Sanofi, Pfizer, GSK, Menarini, Astra-Zeneca
	Advisory board: GSK, BMS, Janssen/J&J, Oncopeptides, Sanofi, Galapagos, Pfizer, Regeneron
	Forskningsmidler:
Tobias S. Slørdahl	**Honorar**: Takeda, Amgen, Janssen/Johnson&Johnson, AbbVie, Pfizer, Bristol Myers Squibb, GSK, Pfizer, Menarini Group, Sanofi
	Advisory board: Bristol Myers Squibb, Sanofi, Amgen, GSK, Janssen/Johnson&Johnson
	Forskningsmidler: Takeda, Janssen/Johnson&Johnson, CSL
Einar Haukås	**Honorar**: Cilag, Johnson&Johnson
	Advisory board: Johnson &Johnson, Sanofi
	Forskningsmidler:
Galina Tsykunova	**Honorar**: Janssen/Johnson&Johnson, Sobi, Grifols
	Advisory board: Sanofi, Janssen/Johnson&Johnson
	Forskningsmidler:
Nils Morten Leknes	**Advisory board:** Sanofi
Anette Eilertsen	**Honorar**: Bayer, Incyte, Janssen/ Johnson&Johnson og Pfizer
	Advisory board: GSK, Janssen/Johnson&Johnson, Pfizer og Sanofi
Øyvind Hjertner	Har ingen interessekonflikter
Frida Bugge Askeland	**Honorar**: Sanofi, Janssen/Johnson&Johnson, Amgen.
	Advisory board: Sanofi, Janssen/Johnson&Johnson
	Forskningsmidler: Sanofi

Med honorar menes ytelse for arbeid med foredrag, utdanningsmateriell eller rådgivning for firma. Advisory board betyr at man har fått honorar for å ha deltatt i en ekspertgruppe som har gitt firma faglige råd knyttet til myelomatose. Et vanlig advisory board handler om å diskutere nye publiserte og upubliserte forskningsresultater innen feltet. Et advisory board består typisk av flere eksperter og kan være nasjonale eller internasjonale. Forskningsmidler betyr at man leder et forskningsprosjekt som helt eller delvis har mottatt penger fra privat næringsliv.

Diagnostiske kriterier

Diagnosen myelomatose bygger på biopsi fra benmarg eller biopsi fra en tumor. I tillegg vurderes om det foreligger tegn på organpåvirkning eller tilstedeværelse av myelomdefinerende biomarkører. Det skilles mellom monoklonal gammopati av usikker betydning (signifikans) (MGUS), plasmacytom, ulmende («smouldering») myelomatose og behandlingskrevende myelomatose. [1]

Tabell med definisjonene:

Tilstand	**Kriterier**
Behandlingskrevende myelomatose	≥10 % klonale plasmaceller i benmarg eller biopsiverifisert plasmacytom i bein eller ekstramedullært og minst ett myelomatosedefinerende kriterium. Myelomatosedefinerende kriterier: **C** Hyperkalsemi. Albumin-korrigert Ca >0,25 mmol/L over referanseverdi eller > 2,75 mmol/L. **R** Nyresvikt. Forhøyet kreatinin >177 µmol/L eller eGFR <40 mL/min/1,73m^2. Nyrebiopsi anbefales ved tvil om relasjon mellom plasmacellesykdommen og nyresvikten. **A** Anemi. Hb <10 g/dL eller 2 g/dL under laboratoriets referanseområde. **B** Skjelettsykdom. En eller flere osteolytiske lesjoner (minst 5 mm) påvist ved lavdose CT eller røntgen. Ved usikre funn bør undersøkelsen gjentas etter 3–6 måneder fremfor å starte behandling Ved fravær av CRAB vil tilstedeværelse av ett av følgende tre kriterier regnes som myelomatosedefinerende kriterium: i) ≥60 % klonale plasmaceller i beinmargen ii) Forhøyet ratio av frie lette kjeder i serum (kappa/lambda eller lambda/kappa) ≥100, forutsatt at konsentrasjonen av den involverte frie lette kjeden er >100 mg/L. iii) ≥2 fokale lesjoner på MR (minst 5 mm) (MR helkropp) **Kommentarer** Bemerk at infeksjonstendens, polynevropati, osteoporose eller kompresjonsfraktur ikke er blant kriteriene da de betraktes som for uspesifikke. Husk også at spesielt anemi, hyperkalsemi og nyresvikt må utredes med tanke på andre årsaker.
Ulmende myelomatose	• Serum M-komponent ≥30 g/L og/eller urin M-komponent ≥500 mg per 24 t og/eller klonale plasmaceller i benmarg 10–59 %. • Ingen myelomatosedefinerende kriterier og fyller ikke kriterier for AL-amyloidose.
MGUS	• <10 % klonale plasmaceller i benmarg. • Tilstedeværelse av klonal markør i serum eller urin. – Serum M-komponent <30 g/L og urin M-komponent <500 mg per 24t *og/eller* – FLC-ratio <0,26 eller >1,65 • Fyller ikke noen myelomatosedefinerende kriterier
Solitært plasmacytom [1, 2]	• Solitær lesjon i ben eller bløtvev forårsaket av klonale plasmaceller (biopsi). • CT skjelett og MR helkropp viser ingen ytterligere lesjoner. • Ingen myelomatosedefinerende kriterier oppfylt.

	Pasienter med solitært plasmacytom, som ikke har klonale plasmaceller i benmarg har en 10% risiko for progresjon til myelomatose i løpet av 3 år. Pasienter med solitært plasmacytom i ben med minimal marginfiltrasjon (<10 % klonale plasmaceller i benmarg) har 60% risiko for utvikling av myelomatose i løpet av tre år. Pasienter med solitært plasmacytom i bløtvev med minimal marginfiltrasjon (< 10% plasmaceller i benmarg) har 20 % risiko for utvikling av myelomatose i løpet av tre år.
Plasmacelleleukemi Fernández de Larrea et al., 2021	Plasmaceller >5 % av leukocytter i blod.

Avgrensing mot andre relevante sykdommer

Mb Waldenström

Mb Waldenström er definert som påvisning av lymfoplasmacytisk lymfom i benmargen og sirkulerende monoklonalt IgM (se underkapittel om Waldenströms makroglobulinemi [Lenke til 11.1]). Man ser imidlertid av og til IgM-myelomatose. For å skille disse er følgende informasjon nyttig:

- MYD88 L265P-mutasjonen er bare til stede i Mb Waldenström
- Translokasjoner i kromosom 14 og osteolytiske lesjoner er bare til stede ved myelomatose. Ved IgM-myelomatose er t(11;14) den vanligste.

Hvis ikke noe av dette er til stede, må man basere seg på patologens vurdering hva sykdommen passer best med. Hvis konklusjonen er at det er myelomatose, men pasientens klonale plasmaceller er CD20-positive, er det teoretiske holdepunkter for at CD20-antistoffer kan være nyttig som en del av behandlingen.

AL Amyloidose

Se eget handlingsprogram. Pasienter med MGUS eller myelomatose utredes og følges med følgende prøver for å fange opp potensiell samtidig AL amyloidose:

- NT-ProBNP, ALP, INR, U-albumin

Utredning av myelomatose

Laboratorieprøver

Følgende laboratorieprøver anbefales: Serumelektroforese med kvantitering av M-komponent. Frie lette kjeder i serum. Hb, hvite med diff. telling, trombocytter, kreatinin, estimert GFR, kalsium eller ionisert kalsium, albumin, β2mikroglobulin, LD, IgG, IgA, IgM. NT-Pro-BNP, Troponin T, ALP og Urin-albumin. Blodutstryk. PTH-måling bør vurderes ved hyperkalsemi for å utelukke primær hyperparathyreoidisme.

Viktige aspekter ved kartlegging av M-komponent i serum og blod.

- **Proteinelektroforese av serum** for å avdekke en monoklonal komponent (M-komponent). Det benyttes gel- eller kapillærelektroforese av serum for å påvise det monoklonale proteinet som et bånd eller en topp som avviker fra det normale elektroforetiske mønsteret. Kapillærelektroforese er vanligst i Norge. Monoklonale proteiner bør kvantiteres. M-komponenten kvantiteres ved å måle arealet under elektroforesekurven, enten ned til grunnlinjen ("perpendicular drop", PD) eller ned til en manuelt satt linje som formodentlig skiller den monoklonale komponenten fra den polyklonale bakgrunnen ("tangent skimming", TS). Som regel vil PD overestimere og TS underestimere konsentrasjonen av M-komponenten. En bør være oppmerksom på at dette kan påvirke aksjonsgrensene som benyttes for sykdom- og responsklassifisering. Hvor stor variasjonen blir avhenger bl.a. av hvor M-proteinet ligger, størrelsen på M-komponenten, antall topper, om det er mye eller lite polyklonal bakgrunn, hvem som kvantiterer osv. I Norge brukes begge kvantiteringsmetodene, men TS er mest vanlig. I internasjonale studier er ofte PD brukt. Det anbefales at pasienter med M-komponent følges opp med samme kvantiteringsmetode over tid. Alle nypåviste monoklonale proteiner skal verifiseres og typebestemmes med immunsubtraksjon (immuntyping på kapillærelektroforese) eller immunfiksering (på gel).

  Ved spørsmål om komplett respons, må det gjøres immunfiksering. Selv om mange sykehus bruker immunsubtraksjon som hovedmetode for typebestemmelse, må det understrekes at immunsubtraksjon er ikke tilstrekkelig for komplett respons; til dette formålet må det gjøres immunfiksering.

- **Kvantitering av immunglobuliner**. Mange laboratorier kvantiterer rutinemessig IgA, IgM og IgG hos alle pasienter, både ved diagnostikk og oppfølging. IgD og IgE kan kvantiteres om aktuelt. Det er nyttig å vite om normale immunglobuliner er supprimert (immunoparese) fordi dette kan medvirke til infeksjonstendens. Dersom det er vanskelig å skille monoklonalt IgA fra underliggende normalt protein, kan kvantitert IgA benyttes som et alternativ til M-komponent-kvantitering.

- **Kvantitering av frie lette kjeder (kappa og lambda)**. Referanseområdene kan være metodeavhengige og dermed forskjellige fra laboratorium til laboratorium. De mest brukte metodene (reagenser) i Norge er Binding Site Freelite og Siemens N Latex, analysert med nefelometri eller turbidimetri. Økning av kappa eller lambdakjeder i serum sees hos ca. 80 % av myelomatosepasienter som produserer komplett immunglobulin og hos 100 % av de med lettkjedesykdom. Økning av begge lettkjedetyper skyldes ikke myelomatose, men kan ses ved nyresvikt med redusert utskillelse eller en polyklonal immunrespons. Unormal FLC-ratio tyder

på klonal sekresjon av frie lette kjeder, men kan endres noe ved nyresvikt avhengig av hvilken metode som brukes. Følg anbefalinger fra lokalt laboratorium.

- **Urin elektroforese:** Elektroforese, immunsubtraksjon og immunfiksering brukes på samme måte i urin som i serum. Urinelektroforese er relativt arbeidskrevende og kan i rutinepraksis utelates hvis pasienten har en M-komponent eller frie lette kjeder i serum som kan følges. Urinelektroforese med døgnsamling er fortsatt en standardundersøkelse i responskriteriene og derfor i alle myelomatosestudier. Spot- eller morgenurin har bare betydning ved påvisning av komplett respons, og kan ikke brukes til annen responsvurdering. Bestemmelse av frie lette kjeder i serum brukes ofte som alternativ til urinelektroforese, men gir ikke alltid tilsvarende svar. Ved enkelte laboratorier blir monoklonale frie lette kjeder i urin kalt Bence Jones-protein.

Bildediagnostikk ved myelomatose

Lavdose CT. Lavdose CT av skjelettet er standardutredning ved myelomatose [3]. Lavdose CT krever ingen kontrast. Man bør gjøre lavdose CT ved oppstart av hver behandlingslinje, hvis det ikke er tatt de siste 6 månedene.

MR fremstiller skjelettets bløtvev på en bedre måte enn CT, og vil gi bedre informasjon om intraspinale forhold og spørsmål om truende tverrsnittskade. MR har høy sensitivitet for myelomer, men kan ikke brukes til vurdering av beindestruksjon og frakturfare. MR gir ingen strålebelastning. MR-lesjoner er et av kriteriene som kan definere behandlingskrevende myelomatose. MR skal gjøres ved utredning og oppfølgning av solitært plasmacytom utgående fra skjelettet, og for å sette diagnosen ulmende myelomatose. MR er ikke nødvendig hvis pasienten har behandlingstrengende myelomatose ved andre kriterier.

FDG-PET/CT brukes i følgende situasjoner:

- Obligat ved oppfølging av non-sekretorisk myelomatose
- Obligat ved utredning og oppfølging av ekstramedullært solitært plasmacytom
- Obligat ved responsvurdering av pasienter med ekstra- eller paramedullær sykdom
- Kan brukes som prognostisk undersøkelse etter HMAS, før eventuelt vedlikehold, og oppfølging årlig av pasienter med positiv PET fra denne undersøkelsen.

Biobank og FISH

Det anbefales at det sendes prøver til biobank. Det kan gjøres enten ved å sende til lab for prøvetaking og spesiell hematologi ved St. Olavs hospital, eller ved å kontakte Oslo myelomatosesenter. Ved å sende prøver til Biobank1 får man svar tilbake på FISH for del17, t(4;14), t(14;16), t(11;14), t(14;20) og gain1q, amp1q, monoallelisk del1p32, biallelisk del1p32 og TP53 mutasjonsanalyse, som er de viktigste endringene av prognostisk betydning. Rekvisisjonsskjema og samtykkeskjema sendes samlet med prøvene.

Nivåer og rekkefølge på utredning

Lavrisikoutredning (MGUS mer sannsynlig diagnose)

Hvilke pasienter:

- Lettkjederatio < 8, IgG M-komponent <15 g/l, IgA M-komponent <5g/l, ingen symptomer.

Hva skal gjøres:

- Blod- og urinprøver (se over)
- Anamnese på symptomer fra myelomatose og/eller amyloidose
- Ikke benmarg eller radiologisk undersøkelse

Høyrisikoutredning

Hvilke pasienter.

- Lettkjederatio >8 *eller*
- IgG M-komponent >15 g/L *eller*
- IgA M-komponent > 5g/L *eller*
- Plasmacytom *eller*
- Mistenkt relaterte symptomer

Hva skal gjøres:

- Blod- og urinprøver (se over)
- CT myelomatose.
- Benmargsutstryk og benmargsbiopsi

MR helkropp gjøres hos pasienter med >10 % plasmaceller i biopsi, men som ikke fyller kriterier for behandlingskrevende myelomatose.

Full utredning

Hvilke pasienter:

- Pasienter som har påvist behandlingskrevende myelomatose
- Nyhenviste pasienter med «sikker» behandlingskrevende myelomatose
- Pasienter med påviste plasmacytomer med klonal sykdom i benmargen
- Pasienter med ulmende myelomatose

Hva skal gjøres:

- Utredning som under «høyrisikoutredning»
- Virusserologi for HBV, HCV og HIV
- FISH av benmarg, og TP53-mutasjonsanalyse
- Biobanking om mulig

Andre undersøkelser:
Flowcytometri er aktuelt ved spørsmål om minimal restsykdom (MRD), også i rutinepraksis.

PET-CT ved diagnose og som responsevaluering gir prognostisk informasjon, og kan være aktuelt.

Oppfølging av MGUS, ulmende myelomatose og plasmacytomer

MGUS

Det anbefales oppfølging hos fastlege etter 6 måneder og deretter årlig. Hematolog bør beskrive hva fastlege skal være oppmerksom på og hvilke blodprøver som skal tas: Følgende prøver bør følges: Hb, kreatinin, kalsium, NT-proBNP, ALP, S-elektroforese, frie lette kjeder, U-albumin/kreatinin-ratio.

Lav terskel for radiologiske undersøkelser, og tilbakehenvisning ved økning på 5g/l M-komponent eller økning i involvert lettkjede på >100mg/l. Husk symptomer og funn tydende på AL-amyloidose, viktigst er albuminuri og forhøyet NT-pro-BNP.

Plasmacytomer etter behandling og ulmende myelomatose

Det anbefales oppfølging ved hematologisk/indremedisinsk poliklinikk hver 3. måned med standard blod- og urinprøver.
I tillegg, radiologisk oppfølging:

Solitært ekstramedullært plasmacytom:	FDG-PET/CT årlig i 5 år
Solitært plasmacytom utgående fra skjelett:	MR helkropp årlig i 5 år
Ulmende myelomatose med én MR lesjon:	Alternerende MR helkropp og CT skjelett hver 6. mnd
Ulmende myelomatose uten MR-lesjoner:	Årlig MR helkropp. Kan avsluttes etter 5 år ved stabile forhold og følges som MGUS. Hvis økning med 5 g/L M-komponent eller økning i involvert lettkjede på >100 mg/L, gjenopptas MR-undersøkelser.

Stadieinndeling og prognose

Det fins mange prognostiske markører. ISS er mest brukt og kan anvendes hos alle pasienter, også ved høydosebehandling og nedsatt nyrefunksjon. R-ISS (revised-ISS) er utarbeidet for pasienter behandlet initialt med IMIDs og proteasomhemmere.

ISS og FISH skal tas hos alle pasienter, og er et kvalitetsmål i kreftregisterets årlige rapport for B-cellesykdommer. FISH og TP53-mutasjonsanalyse skal tas ved tilbakefall hvis det ikke er tatt før.

Cytogenetiske forandringer ved myelomatose er svært hyppige. Forandringer som innbefatter tungkjedeimmunglobulingenet på kromosom 14 regnes som primære og har i de fleste tilfeller patogenetisk betydning. MGUS og myelomatose har de samme cytogenetiske forandringene, men andelen pasienter som har slike forandringer er høyere ved myelomatose. Cytogenetikk kan ikke brukes diagnostisk, men har prognostisk og dels terapeutisk betydning.

Følgende sykdomskarakteristika regnes som høyrisiko.

- del(17p) eller monosomi 17
- TP53-mutasjon
- t(4;14), t(14;16) eller t(14;20) **sammen med** gain1q og/eller del(1p32)
- del(1p32) **og** gain1q
- biallelisk del(1p32)
- Høy β2-mikroglobulin (>5,5mg/l) med normal kreatinin (<106 µmol/L)

Vi bruker også fortsatt ISS.

Internasjonalt prognostisk stadium (ISS)

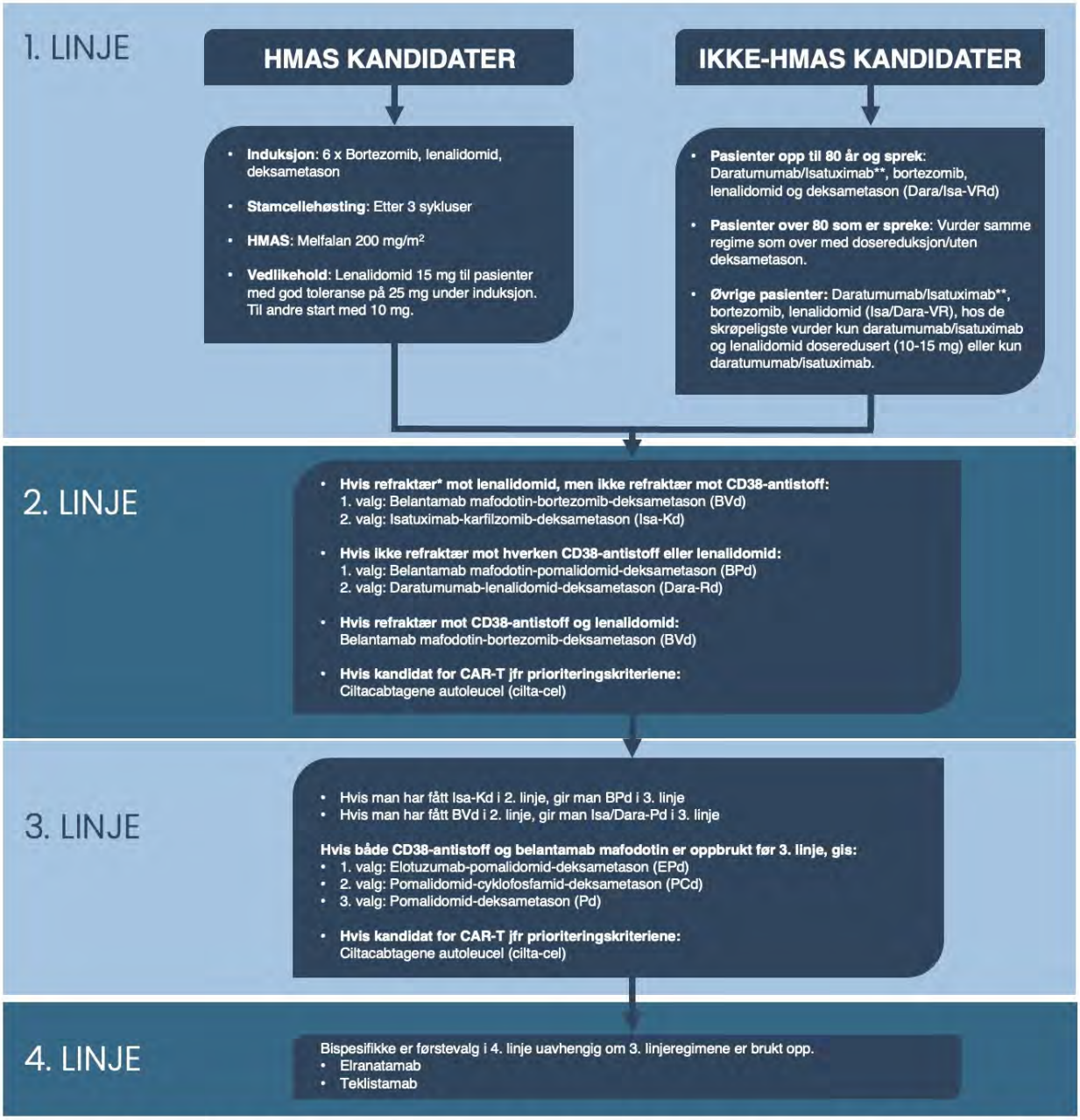
Stadium I	S-β2 mikroglobulin <3,5 mg/L og S-albumin ≥35 g/L
Stadium II	Verken I eller II
Stadium III	S-β2 mikroglobulin ≥5,5

Revidert-Internasjonalt prognostisk stadium (R-ISS)

R-ISS stadium I	ISS stadium I og normal LD og ikke høyrisiko FISH (del17p, t(4;14), t(14;16))	5 års overlevelse 82 %
R-ISS stadium II	Verken R-ISS I eller R-ISS III	62 %

R-ISS stadium III	ISS III og samtidig høy LD eller påvist del17p, t(4;14) eller t(14;16).	40 %

Behandling



* Med refraktær menes at pasienten har hatt progresjon under behandling med eller innen 60 dager etter seponering av et medikament eller regime.
**Der hvor daratumumab og isatuximab er skilt med skårstrek, betyr det at man kan velge mellom de to medikamentene.

Førstegangsbehandling av myelomatose

Behandling av myelomatose kan grovt deles inn i to: Behandling for de som er kandidater for høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) og de som ikke er det. Pasienter <70 år tilbys høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS) med mindre det foreligger kontraindikasjoner for dette. På grunn av risiko for sekundære maligniteter kan pasienter under cirka 65 vurdere å utsette HMAS til 2.linje og behandles som pasienter hvor HMAS er uaktuelt. Dette gjelder spesielt så lenge daratumumab ikke kan brukes før og etter HMAS.

Pasienter som er kandidater for HMAS (<70 år)

Behandlingsrelatert mortalitet ved HMAS er lav selv om bivirkninger kan være betydelige. Behandlingen omfatter 4 faser: **1)** Induksjonsbehandling, **2)** Stamcellehøsting **3)** HMAS og **4)** Vedlikeholdsbehandling.

Induksjonsbehandlingen

Anbefalt induksjonsregime i Norge er bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd) i påvente av at det beste godkjente induksjonsregime blir refundert, som er CD-38 antistoff (daratumumab/isatuksimab), lenalidomid, bortezomib og deksametason (anti-CD38-VRd). De to CD38-antistoffene anses som effektmessig likestilte og hvilket CD38-antistoff som benyttes vil avhenge av hvilket som til enhver tid er prismessig gunstigst.

Bortezomib, lenalidomid, deksametason (VRd)		
Sykluslengde: 28 dager. Antall sykluser: 6 før HMAS		
Bortezomib (subkutant)	1,3 mg/m^2	Dag 1, 8, 15
Lenalidomid (peroralt) Ved eGFR <30	25 mg 15 mg	Dag 1-21
Deksametason (peroralt)	40 mg	Dag 1, 8, 15, 22
Støttebehandling Husk profylakse mot herpes zoster (valaciklovir 250 mg x 2) og tromboseprofylakse med acetylsalisylsyre 75 mg x 1. Pasienter med flere risikofaktorer for trombose anbefales antikoagulasjon isteden for acetylsalisylsyre.		

Daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametason (Dara-VRd)* (IKKE REFUNDERT)		
Sykluslengde: 28 dager. Antall sykluser: 6 før HMAS		
Daratumumab (subkutant)	1800 mg	Syklus 1-2: Dag 1, 8, 15, 22 Syklus 3-6: Dag 1, 15
Bortezomib (subkutant)	1,3 mg/m^2	Dag 1, 8, 15
Lenalidomid (peroralt) Ved eGFR <30	25 mg 15 mg	Dag 1-21
Deksametason (peroralt)	40 mg	Dag 1, 8, 15, 22
Støttebehandling: Husk profylakse mot herpes zoster (valaciklovir 250 mg x 2) og tromboseprofylakse med acetylsalisylsyre 75 mg x 1. Pasienter med flere risikofaktorer for trombose anbefales antikoagulasjon isteden for acetylsalisylsyre.		
Forbehandling: Før de første to dosene daratumumab og inntil minst en reaksjonsfri injeksjon gis behandlingsdosen med deksametason, cetirizin 10 mg og paracetamol 1000 mg som forbehandling 1-3 timer før daratumumabinjeksjon. Ved KOLS/astma legger man til montelukast som premed på de første dosene.		

Isatuksimab, bortezomib, lenalidomid, deksametason (Isa-VRd)* (IKKE REFUNDERT)		
Sykluslengde: 28 dager. Antall sykluser: 6 før HMAS		
Isatuksimab (subkutant)	1400 mg	Syklus 1: Dag 1, 8, 15, 22 Syklus 2 og videre: Dag 1, 15
Bortezomib (subkutant)	1,3 mg/m^2	Dag 1, 8, 15
Lenalidomid (peroralt) Ved eGFR <30	25 mg 15 mg	Dag 1-21

Deksametason (peroralt)	40 mg	Dag 1, 8, 15, 22
Støttebehandling: Husk profylakse mot herpes zoster (valaciklovir 250 mg x 2) og tromboseprofylakse med acetylsalisylsyre 75 mg x 1. Pasienter med flere risikofaktorer for trombose anbefales antikoagulasjon isteden for acetylsalisylsyre.		
Forbehandling: Deksametason behandlingsdose gis som forbehandling før isatuksimab. Ved de to første dosene og inntil en ukomplisert injeksjon gis også cetirizin 10 mg og paracetamol 1000 mg. Gis 1-3 timer før. Dersom man avslutter deksametason som ledd i behandlingen trenger man ingen forbehandling for isatuksimab, forutsatt at man har gitt det med de første dosene som angitt over. Ved KOLS/astma legger man til montelukast som premedikasjon før de første dosene.		

*Dara-VRd og Isa-VRd som induksjonsbehandling før HMAS er til metodevurdering hos Beslutningsforum for Nye Metoder

Begrunnelse

Hensikten med induksjonsbehandling før HMAS er å redusere tumorvolum mest mulig før den konsoliderende høydosebehandlingen. I Norge har vi historisk benyttet oss av tre ulike triplettinduksjonsregimer:

- Bortezomib, lenalidomid, deksametason (VRd)
- Syklofosfamid, bortezomib, deksametason (CVd)
- Bortezomib, thalidomid, deksametason (VTd)

VRd har ikke blitt sammenlignet direkte mot de andre regimene i kliniske studier og man må støtte seg på studiesammenligning og retrospektive studier. CVd og VTd er sammenlignet i IFM2013-04 studien (Moreau 2016). I fase 3 studien PETHEMA/GEM2012 (Rosinol 2017) behandlet man pasienter med 6 induksjonssykluser med VRd, deretter HMAS og så 2 konsolideringssykluser med VRd. 50,2 % av pasientene oppnådde komplett respons eller bedring etter konsolidering. I IFM2013-04 studien oppnådde 13 % og 8,9 % CR eller bedre på henholdsvis VTd og CVd. Basert på den dypere responsen på VRd er dette anbefalingen i Norge. En retrospektiv studie[4] på alle norske pasienter (n=1354) som har gjennomgått HMAS mellom 2008 og 2020 sammenlignet utfallet mellom pasienter som fikk VRd og CVd. Det er vanskelig å sammenligne de to behandlingene også her, ettersom bruken av konsolidering og vedlikehold har vært forskjellig med CVd og VRd, men median PFS var 30,1 måneder for CVd og 55,1 måneder for VRd.

VRd regimet har blitt utfordret av to kvadruppelregimer, henholdsvis daratumumab-VRd og isatuksimab-VRd. Begge er EMA-godkjent basert på PERSEUS-studien[5] og GMMG-HD7-studien[6]. I PERSEUS sammenlignet man Dara-VRd med VRd. Estimert 48 måneders PFS var 84,3 % for Dara-VRd mot 67,7 % i VRd gruppen. Det var også dypere responser med Dara-VRd hvor 87,9 % oppnådde CR og 75,2 % ble MRD negative, mot henholdsvis 70,1 % og 47,5 % med VRd. Tillegg av daratumumab ga litt høyere andel nøytropeni (62,1% mot 51,0%) og trombocytopeni (29,1% mot 17,3%), og andelen alvorlige bivirkninger var noe høyere (29,1 % mot 17,3 %). I GMMG-HD7 sammenlignet man Isa-VRd med VRd, fulgt av singel eller tandem HMAS. I denne studien ble det også gjort en andre randomisering til vedlikehold med enten lenalidomid eller lenalidomid og isatuksimab. Resultater fra induksjonsbehandlingen foreligger, mens resultatene fra andre randomisering på vedlikeholdsbehandlingen ikke er publisert. Pasienter som fikk Isa-VRd oppnådde dypere responser, 43,5 % CR vs 34,0 %. Man fant at 66 % av pasienter som fikk Isa-VRd oppnådde MRD negativitet etter HMAS, mot 48 % i kontrollarmen. PFS var også bedre i Isa-VRd armen, uavhengig av vedlikeholdsbehandling (HR 0,70). Andelen bivirkninger var tilsvarende i de to armene, med unntak av trombocytopeni og nøytropeni som var høyere i isa-VRd armen [6]. Dette er grunnlaget for at anti-CD38-VRd vil være anbefalt regime i Norge hvis dette refunderes.

Når det gjelder hvor mange induksjonssykluser og konsolideringssykluser som gis har variert i forskjellige studier. Felles er at pasientene har fått totalt 6-8 kurer (induksjon+konsolidering). Av praktiske hensyn og for minst mulig opphold i behandling etter HMAS, går vi bort fra konsolidering i Norge, men gir heller seks induksjonssykluser. Sykluslengden endres fra 21 til 28 dager og man høster stamceller etter tre sykluser. Høsting etter 3 sykluser er spesielt viktig når man starter med Dara-VRd da det er vanskeligere å høste etter for lang behandling med et CD38-antistoffinneholdende regime.

Stamcellehøsting

Bør gjøres etter 3. induksjonssyklus. Daratumumab kan vanskeliggjøre stamcellehøsting, og hvis dette gis i induksjonsbehandlingen så bør det gå minst 4 uker mellom siste daratumumab-dose og stamcellehøsting. Stamceller høstes fra perifert blod etter behandling med syklofosfamid og G-CSF eller med G-CSF alene etter lokale retningslinjer. Pleriksafor er nå blitt markant billigere enn tidligere. Dette gjør høsting uten bruk av syklofosfamid mer aktuelt fordi man kan gi Pleriksafor liberalt.

Minste antall stamceller per HMAS-behandling er 2,0 x 10^6 CD34 positive celler/kg kroppsvekt. Det bør høstes til minst én stamcelleinfusjon. Hvis man planlegger tandem HMAS må det høstes til to. Etter CAR-T-behandling kan autologe stamceller være nyttig for å behandle eventuell langvarig nøytropeni. Hvis man tenker at CAR-T behandling kan være aktuelt senere i sykdomsforløpet så bør det høstes minst 4,0 x 10^6 CD34 positive celler/kg kroppsvekt.

Etter høsting startes det raskt opp med de tre siste induksjonssyklusene.

HMAS

Høydose melfalan		
Gis som engangsdose med stamcellestøtte dagen etter.		
Melfalan (intravenøst) Ved eGFR <30 ml/min*	200 mg/m^2 140 mg/m^2	Dag -1
Reinfusjon stamceller	Minimum 2,0 x 10^6 CD34+ celler/kg	Dag 0
*For pasienter med eGFR <30 anbefales det å doseredusere melfalan til 140 mg/m2 og det anbefales også minst 48 timer mellom avsluttet melfalan til start av reinfusjon		
Støttebehandling: Husk profylakse mot herpes zoster (valaciklovir 250 mg x 2) til 3 måneder etter HMAS.		

Etter 6 sykluser med induksjonsbehandlingen gis Melfalan iv. Det bør være kortest mulig tid mellom siste syklus og melfalan. Reinfunderte stamceller skal være minimum 2,0 x 10^6 CD34+ celler/kg kroppsvekt. Tandem HMAS kan vurderes til pasienter med cytogenetisk høyrisk, pasienter med progresjon under induksjon og pasienter med plasmacelleleukemi. Hvis påviselig ingen reduksjon av klonale markører etter første HMAS skal det ikke gis ny HMAS (unntatt hvis pasienten allerede er i CR etter induksjon)

Vi anbefaler at man gjør en vurdering av pasienten 8 uker etter HMAS. Man må da vurdere om pasienten er aktuell for tandem HMAS, basert på risikoprofil, eventuell progresjon før HMAS, og respons på den første HMASen. Hvis man ikke går for tandem HMAS og pasienten er i god allmenntilstand, så kan vedlikeholdsbehandling startes.

Vedlikeholdsbehandling etter HMAS.

Det anbefales oppstart av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid 8-14 uker etter HMAS. Tillegg av CD38-antistoff må avvente godkjennelse av beslutningsforum. Pasienter med genetisk

høyrisikosykdom anbefales per i dag dobbelt vedlikehold med lenalidomid og bortezomib hvis toleransen for bortezomib har vært god.

Lenalidomid vedlikehold		
Sykluslengde: 28 dager. Gjentas til progresjon eller uakseptabel toksisitet.		
Lenalidomid (peroralt) Hvis dårlig toleranse under induksjon:	15 mg 10 mg	Dag 1-21
Støttebehandling: Husk tromboseprofylakse med acetylsalisylsyre 75 mg x 1. Pasienter med flere risikofaktorer for trombose anbefales antikoagulasjon i stedet for acetylsalisylsyre.		

Lenalidomid og bortezomib vedlikehold til høyrisikopasienter		
Sykluslengde: 28 dager. Gjentas til progresjon eller uakseptabel toksisitet.		
Bortezomib (subkutant)	1,3 mg/m^2	Dag 1 og 15
Lenalidomid (peroralt) Hvis dårlig toleranse under induksjon:	15 mg 10 mg	Dag 1-21
Støttebehandling: Husk profylakse mot herpes zoster (valaciklovir 250 mg x 2) og tromboseprofylakse med acetylsalisylsyre 75 mg x 1. Pasienter med flere risikofaktorer for trombose anbefales antikoagulasjon i stedet for acetylsalisylsyre.		

Daratumumab og lenalidomid vedlikehold* (IKKE REFUNDERT)		
Sykluslengde: 28 dager. Behandlingsvarighet etter respons (se under).		
Daratumumab (subkutant)	1800 mg	Dag 1
Lenalidomid (peroralt) Hvis dårlig toleranse under induksjon:	15 mg 10 mg	Dag 1-21
Behandlingsvarighet: Det tas beinmargsaspirat til MRD ved EuroFlow av alle pasienter som er i mistenkt komplett respons (CR), det vil si hos pasienter som har negativ immunfiksering og normal lettkjederatio. Hvis MRD negativ (fravær av klonale plasmaceller med sensitivitet 10^{-5}) gjentas MRD ved EuroFlow etter 12 måneder. Hvis pasienten har vært i MRD negativ CR > 12 måneder kan daratumumab avsluttes, forutsatt at pasienten har fått minst 24 måneders vedlikeholdsbehandling med daratumumab. Lenalidomid kontinueres. Hvis pasienten ikke er MRD negativ ved første måling, gjentas ny beinmarg etter 1 år hvis pasienten fortsatt er i mistenkt CR. **Støttebehandling:** Husk profylakse mot herpes zoster (valaciklovir 250 mg x 2) og tromboseprofylakse med acetylsalisylsyre 75 mg x 1. Pasienter med flere risikofaktorer for trombose anbefales antikoagulasjon isteden for acetylsalisylsyre.		

*Daratumumab og lenalidomid vedlikehold er til metodevurdering hos Beslutningsforum for Nye Metoder

Begrunnelse:

En metaanalyse på 1208 pasienter med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid etter HMAS [7] basert på 3 randomiserte studier, 2 med placebokontroll og en uten, viste median totaloverlevelse >2 år lengre i behandlingsarmen. En engelsk større studie har senere vist tilsvarende resultater [8]. Det er økning av sekundære maligniteter i lenalidomidarmen, men dette slår ikke ut på dødeligheten. Det er farligere å ha myelomatose. Intensjonen i studien var behandling inntil progresjon. Pasienter sluttet imidlertid av ulike grunner og median tid på lenalidomid var 28 måneder.

PERSEUS-studien med kombinert vedlikeholdsbehandling med daratumumab og lenalidomid er nå godkjent av EMA. Daratumumab og lenalidomid er derfor å anse som standard vedlikeholdsbehandling etter HMAS, men er ikke innført av

Beslutningsforum for Nye Metoder. I studien avsluttet man daratumumab når pasienten hadde vært MRD negativ i 12 måneder. Vår anbefaling er at man kun gjør aspirasjon til flowcytometri (MRD EuroFlow) uten utstryk eller biopsi ved mistenkt CR, dette av ressurshensyn. I PERSEUS-studien restartet man daratumumab hvis pasienten ble MRD positiv eller ved tap av CR før PD. Vi har valgt å avstå fra dette da det ikke er gjennomførbart med hyppige MRD målinger i rutinepraksis. Man venter da på PD og starter 2. linjebehandling.

Pasienter som ikke er kandidater for HMAS (> ca. 70 år)

Vi anbefaler at pasienter som er >70 år og som ikke er kandidater for HMAS behandles som følger:

- Pasienter mellom 70 og 80 år behandles med daratumumab/isatuksimab, bortezomib, lenalidomid og deksametason.
- Pasienter over 80 år som er spreke behandles på samme måte som over, men man bør vurdere å doseredusere/fjerne deksametason.
- Skrøpelige pasienter behandles med daratumumab/isatuksimab og doseredusert lenalidomid (15 mg). Daratumumab/isatuksimab monoterapi kan også være et alternativ til noen.

Daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametason (Dara-VRd)		
Sykluslengde: 28 dager. Gjentas til progresjon eller uakseptabel toksisitet.		
Daratumumab (subkutant)	1800 mg	Syklus 1-2: Dag 1, 8, 15, 22 Syklus 3-6: Dag 1, 15 Syklus 7 og videre: Dag 1
Bortezomib (subkutant)	1,3 mg/m^2	Syklus 1-8: Dag 1, 8, 15
Lenalidomid (peroralt)	25 mg	Dag 1-21
Deksametason (peroralt)	<75 år: 40 mg >75 år: 20 mg	Dag 1, 8, 15, 22 Lav terskel for å seponere deksametason etter 12 måneder.
Støttebehandling: Husk profylakse mot herpes zoster (valaciklovir 250 mg x 2) og tromboseprofylakse med acetylsalisylsyre 75 mg x 1. Pasienter med flere risikofaktorer for trombose anbefales antikoagulasjon isteden for acetylsalisylsyre.		
Forbehandling: Før de første to dosene daratumumab og inntil minst en reaksjonsfri injeksjon gis behandlingsdosen med deksametason, cetirizin 10 mg og paracetamol 1000 mg som forbehandling 1-3 timer før daratumumabinjeksjon. Ved KOLS/astma legger man til montelukast som premed på de første dosene.		

Isatuksimab, bortezomib, lenalidomid, deksametason (Isa-VRd)		
Sykluslengde: 28 dager. Gjentas til progresjon eller uakseptabel toksisitet.		
Isatuksimab (subkutant)	1400 mg	Syklus 1: Dag 1, 8, 15, 22 Syklus 2-17: Dag 1, 15 Syklus 18 og videre: Dag 1
Bortezomib (subkutant)	1,3 mg/m^2	Syklus 1-8: Dag 1, 8, 15
Lenalidomid (peroralt)	25 mg	Dag 1-21
Deksametason (peroralt)	<75 år: 40 mg >75 år: 20 mg	Dag 1, 8, 15, 22 Lav terskel for å seponere deksametason etter 12 måneder.
Støttebehandling: Husk profylakse mot herpes zoster (valaciklovir 250 mg x 2) og tromboseprofylakse med acetylsalisylsyre 75 mg x 1. Pasienter med flere risikofaktorer for trombose anbefales antikoagulasjon isteden for acetylsalisylsyre.		
Forbehandling: Deksametason behandlingsdose gis som forbehandling før isatuksimab. Ved de to første dosene og inntil en ukomplisert injeksjon gis også cetirizin 10 mg og paracetamol 1000 mg. Gis 1-3 timer før. Dersom man avslutter deksametason som ledd i behandlingen trenger man ingen forbehandling for isatuksimab, forutsatt at man har gitt det med de første dosene som angitt over. Ved KOLS/astma legger man til montelukast som premedikasjon før de første dosene.		

Daratumumab, lenalidomid, deksametason (DRd)
Sykluslengde: 28 dager. Gjentas til progresjon eller uakseptabel toksisitet.

Daratumumab (subkutant)	1800 mg	Syklus 1-2: Dag 1, 8, 15, 22 Syklus 3-6: Dag 1, 15 Syklus 7 og videre: Dag 1
Lenalidomid (peroralt)	25 mg	Dag 1-21
Deksametason (peroralt)	<75 år: 40 mg >75 år: 20 mg	Dag 1, 8, 15, 22 Lav terskel for å seponere deksametason etter 12 måneder.
Støttebehandling: Husk profylakse mot herpes zoster (valaciklovir 250 mg x 2) og tromboseprofylakse med acetylsalisylsyre 75 mg x 1. Pasienter med flere risikofaktorer for trombose anbefales antikoagulasjon isteden for acetylsalisylsyre.		
Forbehandling: Før de første to dosene daratumumab og inntil minst en reaksjonsfri injeksjon gis behandlingsdosen med deksametason, cetirizin 10 mg og paracetamol 1000 mg som forbehandling 1-3 timer før daratumumabinjeksjon. Ved KOLS/astma legger man til montelukast som premed på de første dosene.		

Begrunnelse:

CEPHEUS-studien ble publisert i 2025[9] og sammenlignet VRd med Dara-VRd hos pasienter som ikke var kandidater for HMAS eller som ikke ønsket HMAS. Pasientene var mediant 70 år i studien, så mange var i norsk HMAS alder (45 %).Ingen pasienter var over 80 år. Dara-VRd ga høyere responsrate (97 % vs 93 %) og dypere responser (CR og MRD rate 81,2 % og 60.9 % vs 61,6 % og 39,4 %). 54 måneders PFS var 68,1 % i Dara-VRd armen mot 49,5 % i VRd armen (HR 0,57), men studien har ikke vist noen OS gevinst av Dara-VRd foreløpig. Behandling med kvadrupletten gir høyere forekomst av grad 3 og 4 bivirkninger (92,4 % vs 85,6 %), primært er det infeksjoner og cytopenier som er høyre med kombinasjonen med daratumumab. CEPHEUS studien kom etter IMROZ studien. IMROZ studien er tilsvarende studie med isatuksimab i kombinasjon med VRd.

Resultatene fra IMROZ studien, der pasienter ≤81 år som ikke var aktuelle for HMAS mottok VRd med eller uten isatuksimab, ble publisert i juni 2024. Median alder var 72 år og 26% av pasientene i isa-gruppen var 75 år eller eldre. Gruppen som mottok isatuksimab oppnådde dypere responser, MRD negativ CR rate 55.5% mot 40.9% og lengre progresjonsfri overlevelse, 63.2% mot 45.2% etter 59 måneders median oppfølgning. Det var flere bivirkninger av grad 3 eller høyere i isa-armen (91.6% vs 84%).

Behandling ved nyresvikt

Bortezomib, bendamustin, karfilzomib, pomalidomid, daratumumab, isatuksimab, teklistamab, elranatamab og belantamab mafodotin kan brukes uten dosereduksjon. Lenalidomid gis i en dose på 15 mg daglig hvis eGFR <30, og i 25 mg daglig hvis >30, men krever initialt tett oppfølging av kreatinin og celletall.[10, 11]

Pasienter med nyresvikt har dårligere prognose enn pasienter uten nyresvikt. Det er derfor viktig å behandle pasienter med nyresvikt minst like godt som pasienter uten nyresvikt, og unngå unødvendig dosereduksjon. Man bør altså tilstrebe kvadrupletter også hos disse. Hvis man har startet opp behandlingen med redusert dose bør dosen økes ved god toleranse.

Nyretransplantasjon kan gjøres ved endestadium nyresvikt hvis nyrene er den dominerende/eneste sykdomsmanifestasjon og leveutsiktene ellers er gode.

Generelt om behandlingsdoser, dosereduksjoner og seponering

Behandling av myelomatose har i de aller fleste tilfeller en kontinuerlig intensjon, og pasienter vil stå på behandling store deler av sitt gjenværende liv. På den ene siden fordrer kontinuerlig behandling god toleranse; pasienter skal tåle behandlingen de står på. På den andre siden er det viktig at pasienter som tåler behandlingen godt, får den behandlingen de har nytte av. Toleranse hos den enkelte pasienten kan

være vanskelig å forutse. For å ivareta både pasientens mulighet for maksimal gevinst, og pasientens behov for et godt liv, foreslår vi derfor denne systematiske tilnærmingen.

Startdosene i et regime gis som det ble gitt i studien som ligger til grunn for dokumentasjonen. Dette gjelder de fleste regimene som er oppført her i handlingsprogrammet, i Felleskatalogen, og som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen og avgjørelser i Beslutningsforum. For noen regimer anbefaler Handlingsprogrammet lavere startdoser enn registrert. Dette er i tilfelle basert på dokumentasjon publisert etter at regimet ble registrert og klinisk erfaring.

Vi oppfordrer til lav terskel for dosereduksjon. Pasientene skal tolerere behandlingen, og gjør de ikke det skal dosen reduseres. Steroider (deksametason og prednisolon) bør dosereduseres først ved intoleranse. Ved tvil er det bedre å gå ned i dose enn å la være. Dette innebærer selvfølgelig bruk av skjønn. Det er viktig at man tilstreber å prøve lavere doser fremfor å avslutte behandling, hvis ikke dette er strengt nødvendig.

Når man er på laveste dose og medikamentet fortsatt ikke tolereres, må dette seponeres. Hvis det finnes alternativer, bør ikke medikamentet restartes.

Plasmacelleleukemi

Primær plasmacelleleukemi er en sjelden og aggressiv variant av plasmacelleneoplasi. Den er definert ved plasmacelletall >5 % i blod hos en pasient som oppfyller kriteriene for myelomatose, og som ikke har fått behandling tidligere. Tellingen må gjøres i blodutstryk. Behandling i førstelinje er induksjonsbehandling med anti-CD-38 monoklonalt antistoff, karfilzomib, lenalidomid og deksametason (Dara/Isa-KRd), tandem HMAS og dobbelt vedlikehold med anti-CD-38 monoklonalt antistoff og lenalidomid. Allogen stamcelletransplantasjon er aktuelt for utvalgte pasienter (alder og respons etter HMAS).

Behandling av tilbakefall

Progressiv sykdom defineres som 25 % økning av M-komponenten i serum eller urin, i differansen mellom lette kjeder (dFLC) eller økning i plasmacelleandelen i benmargen (se tabell 8.2). Det finnes to typer indikasjoner for behandling av tilbakefall:

- Klinisk tilbakefall: nye eller økte osteolytiske eller bløtvevslesjoner, forverring av hyperkalsemi, anemi eller nyresvikt. Hyperviskositet.
- Progressiv sykdom (se over og i tabell 8.2): Kort fortalt økning på 25 % i en eller flere klonale parametere, med et minimum på 5 g/L (s-M-komponent), 200 mg/døgn (u-M-komponent), 100 mg/L (dFLC), eller 10 % klonale plasmaceller (benmarg) [12].

Klinisk tilbakefall skal alltid behandles med mindre en rent lindrende tilnærming er mest hensiktsmessig for pasienten. I de aller fleste tilfeller bør også biokjemisk tilbakefall behandles. Det er publisert data som viser at det går bedre med pasienter som behandles på biokjemisk tilbakefall [13].

Når man skal vurdere hvilken behandling pasienten bør ha må man vurdere både alder, performance status, komorbiditet (organfunksjon, benmargsfunksjon, polynevropati mm.), preferanse (i.v. vs s.c. vs tabletter), refraktæritet for behandling og toksisitet. Et viktig prinsipp er å bytte til eller legge til et medikament med ny virkningsmekanisme. All behandling er i utgangspunktet kontinuerlig, selv om man dosereduserer og deretter seponerer hvis manglende toleranse. HMAS ved tilbakefall anbefales bare for pasienter som ikke tidligere har fått HMAS, og som anses å kunne tåle HMAS. Induksjonsregimet velges på samme måte som man velger tilbakefallsbehandling, og skal kontinueres etter HMAS

Andrelinjebehandling

Hvilken andrelinjebehandling pasientene anbefales er avhengig av hva de har fått i førstelinjebehandlingen og hvilke medikamenter man er refraktær mot, samt gjeldene refusjon. Med refraktær menes at pasienten har hatt progresjon under behandling med eller innen 60 dager etter seponering av et medikament eller regime. Følgende behandling anbefales:

- Hvis refraktær mot lenalidomid, eller har stoppet behandling grunnet intoleranse for lenalidomid, men ikke refraktær mot CD38-antistoff:
  1. valg: Belantamab mafodotin-bortezomib-deksametason (BVd) (gis som beskrevet under)
  2. valg: Isatuksimab-karfilzomib-deksametason (Isa-Kd) (gis som beskrevet under)

- Hvis ikke refraktær/intolerant hverken mot CD38-antistoff eller lenalidomid:
  1. valg: Belantamab mafodotin-pomalidomid-deksametason (BPd) (gis som beskrevet under)
  2. valg: Daratumumab-lenalidomid-deksametason (DRd) (gis som beskrevet under førstelinjebehandling)

- Hvis refraktær mot CD38-antistoff og lenalidomid:
  Belantamab mafodotin, bortezomib, deksametason (BVd) (gis som beskrevet under)

- Hvis kandidat for CAR-T behandling jfr eget avsnitt:
  Ciltakabtagen autoleucel (cilta-cel)

Isatuksimab, karfilzomib, deksametason (Isa-Kd)		
Sykluslengde: 28 dager. Gjentas til progresjon eller uakseptabel toksisitet.		
Isatuksimab (subkutant)	1400 mg	Syklus 1: Dag 1, 8, 15, 22 Syklus 2 og videre: Dag 1, 15
Karfilzomib (intravenøst)	20 mg/m^2 70 mg/m^2	Syklus 1: Dag 1: 20 mg/m^2, dag 8, 15: 70 mg/m^2 Syklus 2 og videre: 70 mg/m^2 dag 1, 8, 15
Deksametason (peroralt)	<75 år: 40 mg >75 år: 20 mg	Dag 1, 8, 15, 22
Støttebehandling: Husk profylakse mot herpes zoster (valaciklovir 250 mg x 2). Sjekk vaksinasjonsstatus og revaksiner hvis indikasjon.		
Forbehandling: Deksametason behandlingsdose gis som forbehandling før isatuksimab. Ved de to første dosene og inntil en ukomplisert injeksjon gis også cetirizin 10 mg og paracetamol 1000 mg. Gis 1-3 timer før. Dersom man avslutter deksametason som ledd i behandlingen trenger man ingen forbehandling for isatuksimab, forutsatt at man har gitt det med de første dosene som angitt over. Ved KOLS/astma legger man til montelukast som premedikasjon før de første dosene.		

Belantamab mafodotin, pomalidomid, deksametason (BPd)		
Sykluslengde: 56 dagers sykluser. Gjentas til progresjon eller uakseptabel toksisitet.		
Belantamab mafodotin	2,5 mg/kg 1,9 mg/kg	Dag 1 i syklus 1 Dag 1 i syklus 2 og videre
Pomalidomid (peroralt)	4 mg	Dag 1-21 og dag 29-49
Deksametason (peroralt)	<75 år: 40 mg >75 år: 20 mg	Dag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Støttebehandling: Husk profylakse mot herpes zoster (valaciklovir 250 mg x 2) og tromboseprofylakse med acetylsalisylsyre 75 mg x 1. Pasienter med flere risikofaktorer for trombose anbefales antikoagulasjon isteden for acetylsalisylsyre.		

Spesielle anbefalinger mot øyebivirkningene:
Øyelegeundersøkelse før første dose med belantamab mafodotin. Deretter ved symptomer. Profylaktisk kunstig tårevæske uten konserveringsmiddel (eks hyprosan, artelac etc) minst 4 ganger om dagen under hele behandlingen. Pasienten bør unngå kontaktlinser. Ved symptomer fra øynene nulles medikamentet og pasienten henvises til ny øyelegekontroll. Pasienten nuller medikamentet til bedring i klinikk og øyelegeundersøkelse. Deretter starter man opp igjen, men øker intervallet til neste dose. Hvis 1,9 mg/kg gir uholdbare øyesymptomer kan man forsøke med ett dosetrinn lavere (1,4 mg/kg).

Belantamab mafodotin, bortezomib, deksametason (BVd)		
Sykluslengde: 56 dagers sykluser. Gjentas til progresjon eller uakseptabel toksisitet.		
Belantamab mafodotin	2,5 mg/kg 1,9 mg/kg	Dag 1 i syklus 1 Dag 1 i syklus 2 og videre
Bortezomib (subkutant)	1,3 mg/m^2	Dag 1, 8, 15, 29, 36, 43 i syklus 1-4
Deksametason (peroralt)	<75 år: 40 mg >75 år: 20 mg	Dag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Støttebehandling: Husk profylakse mot herpes zoster (valaciklovir 250 mg x 2). **Spesielle anbefalinger mot øyebivirkningene:** Øyelegeundersøkelse før første dose med belantamab mafodotin. Deretter ved symptomer. Profylaktisk kunstig tårevæske uten konserveringsmiddel (eks hyprosan, artelac etc) minst 4 ganger om dagen under hele behandlingen. Pasienten bør unngå kontaktlinser. Ved symptomer fra øynene nulles medikamentet og pasienten henvises til ny øyelegekontroll. Pasienten nuller medikamentet ti bedring i klinikk og øyelegeundersøkelse. Deretter starter man opp igjen, men øker intervallet til neste dose. Hvis 1,9 mg/kg gir uholdbare øyesymptomer kan man forsøke med ett dosetrinn lavere (1,4 mg/kg).		

I august 2026 godkjente EMA kombinasjonen teklistamab+daratumumab. Regimet er IKKE innført i Nye metoder og kan derfor ikke brukes i Norge, men vi gjengir her hvordan regimet vil bli brukt i Norge dersom innføring.

Teklistamab + daratumumab* (IKKE REFUNDERT)		
Sykluslengde: 28 dager. Gjentas til progresjon eller uakseptabel toksisitet.		
Teklistamab (subkutant)	Opptrapping	Dag 1 (1. step-up): 0,06 mg/kg Dag 3 (2. step-up): 0,3 mg/kg **Praktisk anbefaling:** Det må gå minst 48 timer fra 2. opptrappingdose og første fulldose. Første fulldose gis som ledd i syklus 1, men husk at denne må gis med forbehandling. Man må ikke gi ny opptrappingsdose eller første fulldose under pågående CRS/ICANs og man må ha vært fri for CRS uten behandling i minst 24 timer før neste dose gis. Oppstart behandling kan gjøres poliklinisk dersom pasienten bor innen 60 minutter fra sykehuset og er sammen med en kompetent voksen de første 48 timene etter hver opptrappingsdose.
	Syklus 1 (ukentlig)	Dag 1, 8, 15, 22: 1,5 mg/kg
	Syklus 2 (hver 2. uke)	Dag 1 og 15: 1,5 mg/kg
	Syklus 3+ (månedlig)	Dag 1: 1,5 mg/kg **Praktisk anbefaling:** Her kan man eventuelt gi 3,0 mg/kg på dag 1. Hvis man er usikker på om pasienten responderer på syklus 1, kan man vurdere om man skal gi ukentlig behandling en syklus til før man reduserer doseringsintervall.
Daratumumab (subkutant)	1800 mg	Syklus 1-2: Dag 1, 8, 15, 22 Syklus 3-6: Dag 1, 15 Syklus 7 og videre: Dag 1

		Praktisk anbefaling: Daratumumab starter samtidig med første fulldose teklistamab som gis på dag 1 i syklus 1.
Støttebehandling: Husk profylakse mot herpes zoster (valaciklovir 250 mg x 2) og pneumocystis jirovecii (bactrim 2 tabletter 3 ganger ukentlig eller tilsvarende). Nesten alle pasienter som responderer vil utvikle alvorlig hypogammaglobulinemi og pasienten må informeres at man stort sett bør starte immunglobulinsubstitusjon fra 2. syklus. Sjekk vaksinasjonsstatus og revaksiner **før oppstart** hvis indikasjon og tid til å utsette behandling. Vaksinasjon rett før oppstart (dager) anbefales ikke grunnet mulig økt risiko for CRS. Behandling skal aldri starte under pågående infeksjon.		
Forbehandling: Deksametason 16 mg, cetirizin 10 mg og paracetamol 1000 mg gis alltid 1-3 timer før begge step-up-doser og første fulldose. Hvis reaksjon (injeksjonsreaksjon eller CRS) på første fulldose gis forbehandling helt til en injeksjon er gitt helt uten reaksjon. Tocilizumab kan gis profylaktisk 8 mg/kg (maksimalt 800 mg) 3 timer (+/- 1 time) før første opptrappingsdose. Dette reduserer risikoen for CRS betydelig.		

***Kombinasjonen teklistamab/daratumumab er ikke vurdert i Nye Metoder og kan derfor ikke brukes.**

Begrunnelse:

For pasienter som er refraktære for lenalidomid ved første tilbakefall er det flere regimer som har markedsføringstillatelse basert på fase 3-studier: Dara-Kd (CANDOR), Isa-Kd (IKEMA), BPd (DREAMM-8), BVd (DREAMM-7) og Cilta-Cel (Cartitude-4). Man venter fortsatt på refusjon av ciltacel (CAR-T) som vil bli foretrukket behandling for aktuelle pasienter.

BVd er godkjent på bakgrunn av DREAMM-7 studien. Det var en fase 3 studie med 494 pasienter som var randomisert til enten BVd eller DVd. Etter en median oppfølgingstid på 28,2 måneder var PFS 36,6 måneder i BVd gruppen mot 13,4 i DVd gruppen (HR for progresjon eller død 0,41 (05 % CI, 0,32-0,53, p<0,001).[14] I en senere studie etter median oppfølgingstid på 39,4 måneder, ble oppdaterte totaloverlevelsestall publisert, her fant man at median OS ikke var nådd i noen av armene, men HR for død var 0,58 (95 % CI 0,43-0,79; p=0,0002) med BVd.[15] Grad 3 eller høyere bivirkninger var sett hos 95 % i BVd gruppen mot 78 % i DVd gruppen. Det er spesielt øyebivirkninger som utgjør en stor forskjell, med 79 % i BVd mot 29 % i DVd armen.[14]

BPd er godkjent av EMA på bakgrunn av DREAMM-8 studien, og er pr. februar 2026 til metodevurdering hos Beslutningforum for Nye Metoder. Det var en fase 3 studie med 302 pasienter som var randomisert til BPd eller PVd. Etter en median oppfølgingstid på 21,8 måneder var 12-måneders estimert PFS med BPd 71 % sammenlignet med 51 % i PVd armen. Grad 3 eller høyere bivirkninger forekom hos 94 % i BPd armen mot 76 % i PVd armen. Øyebivirkninger fant man hos 89 % i BPd armen mot 30 % i kontrollarmen. Øyebivirkninger førte til at 9 % avsluttet behandlingen i BPd armen.[16]

Doseringsintervallet av belantamab mafodotin har vært tettere i både DREAMM-7 (Sykluslengde 21 dager, 2,5 mg dag 1) og DREAMM-8 (Sykluslengde 28 dager, 2,5 mg C1D1 og 1,9 mg D1 i videre sykluser) studien sammenlignet med det vi anbefaler i Handlingsprogrammet. Årsaken til valget om å dosere belantamab mafodotin lavere og sjeldnere i Handlingsprogrammet er basert på at pasienter i disse studiene uansett gikk ned i dosene grunnet øyetoksisitet. I disse studiene ble belantamab mafodotin gitt i intervaller på median 8-12 uker innen 9 måneder av behandling. Grunnen til dette er at man i studiene ved øyetoksisitet måtte vente til resolusjon av symptomene før neste dose. Det var median 12 uker til resolusjon av øyesymptomene. Nesten alle respondere trengte dosereduksjon. De fleste pasienter hadde oppnådd en respons før dosereduksjon, men majoriteten av de som ikke hadde det oppnådde senere en respons eller fikk en dypere respons etter dosereduksjon. Median PFS hos pasienter som hadde minst en doseutsettelse på 12 uker eller mer var 36,6 måneder i DREAMM-7 og ikke nådd i DREAMM-8.[17] Det er derfor lite som taler for at sjeldnere behandling er ineffektivt, men øker heller sannsynligheten for at pasienter kan bli stående på behandling. Det gis derfor hver 8. uke som standard i Norge.

Kombinasjonen av teklistamab og daratumumab er studert i MajesTEC-3 studien. Studien inkluderte 587 pasienter som ble randomisert til enten teklistamab-daratumumab eller daratumumab, pomalidomid, deksametason (DPd) (90,7 %) eller daratumumab, bortezomib, deksametason (DVd) (9,3 %). Den estimerte 36-måneders progresjonsfri overlevelse var 83,4 % (95 % CI, 78,2-87,4) i teklistamab-daratumumab gruppen mot 29,7 (95 % CI, 23,6-36,0) i DPd eller DVd gruppen (HR 0,17, 95 % CI 0,12-0,23). Andelen som hadde komplett respons eller bedre var 81,8 % i tec-dara armen mot 32,1% i kontrollarmen. MRD negativitet (NGS 10^{-5}) var på 58,4 % i tek-dara armen mot 17,1 % i kontrollarmen. Den estimerte 36-måneders totaloverlevelse var 83,3 % (95 % CI 78,3-87,2) med tek-dara mot 65 % (95 % CI, 58,8-70,5%) i DPd eller DVd armen. Infeksjoner, hoste og hypogammaglobulinemi var signifikant vanligere i tek-dara armen og det er således viktig med god infeksjonsprofylakse og oppfølging av disse pasientene. Teklistamabdoseringen følger foreløpig norsk dosering,

Tredjelinjebehandling

Samme vurderinger gjøres som for andrelinjebehandling når det gjelder tidligere behandling. Hvis pasienter kommer til tredje linje og ikke har brukt beste regime fra andrelinjebehandlingen brukes dette i tredje linje som angitt her:

- **Hvis man har fått Isatuksimab-karfilzomib-deksametason (Isa-Kd) i 2. linje, gir man belantamab mafodotin-pomalidomid-deksametason (BPd) i 3. linje**
- **Hvis man har gitt belantamab mafodotin-bortezomib-deksametason (BVd) i 2. linje, gis isatuksimab/daratumumab-pomalidomid-deksametason (Isa/D-Pd) i 3. linje.**

Hvis man har brukt både CD38-antistoff og belantamab mafodotin når man kommer til 3. linje anbefales:

- **1. valg: Elotuzumab, pomalidomid, deksametason (EPd)** (gis som beskrevet under)
- **2. valg: Pomalidomid, syklofosfamid, deksametason (PCd)** (gis som beskrevet under)
- **3. valg: Pomalidomid, deksametason (Pd)** (Gis som PCd uten C)

Hvis kandidat for CAR-T behandling jfr eget avsnitt:
- **Ciltakabtagen autoleucel (cilta-cel)**

Elotuzumab, pomalidomid, deksametason (EPd)		
Sykluslengde: 28 dager. Gjentas til progresjon eller uakseptabel toksisitet.		
Elotuzumab (intravenøst)	Syklus 1-2 Syklus 3+	10 mg/kg dag 1, 8, 15, 22 20 mg/kg dag 1
Pomalidomid (peroralt)	4 mg	Dag 1-21
Deksametason (peroralt)	<75 år: 40 mg >75 år: 20 mg	Dag 1, 8, 15, 22
Støttebehandling: Husk profylakse mot herpes zoster (valaciklovir 250 mg x 2) og tromboseprofylakse med acetylsalisylsyre 75 mg x 1. Pasienter med flere risikofaktorer for trombose anbefales antikoagulasjon isteden for acetylsalisylsyre. Sjekk vaksinasjonsstatus og revaksiner hvis indikasjon.		

Pomalidomid, cyklofosfamid, deksametason (PCd)		
Sykluslengde: 28 dager. Gjentas til progresjon eller uakseptabel toksisitet.		
Pomalidomid (peroralt)	4 mg	Dag 1-21
Syklofosfamid (peroralt)	400 mg	Dag 1, 8, 15
Deksametason (peroralt)	<75 år: 40 mg >75 år: 20 mg	Dag 1, 8, 15, 22
Støttebehandling: Husk profylakse mot herpes zoster (valaciklovir 250 mg x 2) og tromboseprofylakse med acetylsalisylsyre 75 mg x 1. Pasienter med flere risikofaktorer for trombose anbefales antikoagulasjon isteden for acetylsalisylsyre. Sjekk vaksinasjonsstatus og revaksiner hvis indikasjon.		

Begrunnelse:

Elotuzumab, pomalidomid og deksametason (EPd) ble godkjent i EMA i 2019 basert på ELOQUENT-3 studien som var en randomisert fase II studien som sammenlignet EPd med Pd hos pasienter med tilbakefall etter minst to tidligere linjer som måtte inkludere en proteasome hemmer og lenalidomide.[18] Median hadde pasientene 3 tidligere linjer og 84-90 % var refraktær mot lenalidomid og 78-82 % var refraktær mot en proteasomhemmer. Etter en median oppfølgingstid på 9,1 måneder var median PFS 10,3 måneder i elotuzumab armen mot 4,7 måneder i kontrollarmen. Responsraten var 53 % i elotuzumab armen mot 26 % i kontrollarmen. I en senere oppdatering av studien viste man også en OS gevinst i elotuzumab armen, med median OS på 29,8 måneder (95 % CI: 22,9-45,7) i EPd armen mot 17,4 måneder (95 % CI: 13,8-27,7) i Pd armen. Dette gir en hazard ratio på 0,59 (95 % CI: 9,37-0,93).[19] Beslutningsforum for Nye Metoder innførte kombinasjonen 15.06.2026.

Pomalidomid og deksametason er utprøvd og vist effekt i to fase III studier på pasienter med tilbakefall. Høsten 2025 ble fase 3 studien som sammenlignet PCd med Pd publisert.[20] 122 pasienter ble randomisert. Ved median oppfølgingstid på 13,5 måneder var median PFS 10,9 måneder (95 % CI: 7,1-27,7) i PCd armen sammenlignet med 5,8 måneder (95 % CI: 4,4-6,9) (HR 0,43; p<0,001). Begge regimene ble kun gitt peroralt. Forekomst av bivirkninger var omtrent lik i de to

armene, med hematologiske bivirkninger og pneumoni som de vanligste grad 3 eller høyere bivirkningene. Det var ingen forskjell i totaloverlevelse i de to armene. PCd anbefales før Pd grunnet bedre PFS, men begge regimer kan brukes.

Fjerdelinjebehandling

Pasienter som kommer til fjerde linje og som i en av de tidligere linjene har mottatt en immunmodulator (lenalidomid eller pomalidomid), en proteasomhemmer (bortezomib, karfilzomib eller iksazomib) og et CD38-antistoff (daratumumab, isatuksiumab) bør få bispesifikt antistoff uavhengig av om de har mottatt alle regimene nevnt i linje 1-3 over. Denne behandlingen er også aktuell for pasienter som er refraktære for CD38-antistoff, karfilzomib og pomalidomid selv om antall linjer er færre enn 3, da det ikke finnes noen andre dokumenterte alternativer. Vi omtaler her behandling med talkvetamab, som er besluttet ikke innført av Beslutningforum for Nye Metoder. Anbefalt fjerdelinjeregime er:

- **Teklistamab**
  eller
- **Elranatamab**

Teklistamab		
Sykluslengde: 28 dager. Gjentas til progresjon eller uakseptabel toksisitet.		
Teklistamab (subkutant)	Opptrapping	Dag 1 (1. step-up): 0,06 mg/kg Dag 3 (2. step-up): 0,3 mg/kg **Praktisk anbefaling:** Det må gå minst 48 timer fra 2. opptrappingdose og første fulldose. Første fulldose gis som ledd i syklus 1, men husk at denne må gis med forbehandling. Man må ikke gi ny opptrappingsdose eller første fulldose under pågående CRS/ICANs og man må ha vært fri for CRS uten behandling i minst 24 timer før neste dose gis. Oppstart behandling kan gjøres poliklinisk dersom pasienten bor innen 60 minutter fra sykehuset og er sammen med en kompetent voksen de første 48 timene etter hver opptrappingsdose.
	Syklus 1 (ukentlig)	Dag 1, 8, 15, 22: 1,5 mg/kg
	Syklus 2 (hver 2. uke)	Dag 1 og 15: 1,5 mg/kg
	Syklus 3+ (månedlig)	Dag 1: 1,5 mg/kg **Praktisk anbefaling:** Her kan man eventuelt gi 3,0 mg/kg på dag 1 som også ligger i refusjonsvedtaket. Hvis man er usikker på om pasienten responderer på syklus 1, kan man vurdere om man skal gi ukentlig behandling en syklus til før man reduserer doseringsintervall.
Støttebehandling: Husk profylakse mot herpes zoster (valaciklovir 250 mg x 2) og pneumocystis jirovecii (bactrim 2 tabletter 3 ganger ukentlig eller tilsvarende). Nesten alle pasienter som responderer vil utvikle alvorlig hypogammaglobulinemi og pasienten må informeres at man stort sett bør starte immunglobulinsubstitusjon fra 2. syklus. Sjekk vaksinasjonsstatus og revaksiner **før oppstart** hvis indikasjon og tid til å utsette behandling. Vaksinasjon rett før oppstart (dager) anbefales ikke grunnet mulig økt risiko for CRS. Behandling skal aldri starte under pågående infeksjon.		
Forbehandling: Deksametason 16 mg, cetirizin 10 mg og paracetamol 1000 mg gis alltid 1-3 timer før begge step-up-doser og første fulldose. Hvis reaksjon (injeksjonsreaksjon eller CRS) på første fulldose gis forbehandling helt til en injeksjon er gitt helt uten reaksjon. Tocilizumab kan gis profylaktisk 8 mg/kg (maksimalt 800 mg) 3 timer (+/- 1 time) før første opptrappingsdose. Dette reduserer risikoen for CRS betydelig.		

Elranatamab		
Sykluslengde: 28 dager. Gjentas til progresjon eller uakseptabel toksisitet.		
Elranatamab (subkutant)	Opptrapping	Dag 1 (1. step-up): 12 mg Dag 3 (2. step-up): 32 mg **Praktisk anbefaling:** Det må gå minst 72 timer fra 2. opptrappingdose og første fulldose. Første fulldose gis som ledd i syklus 1, men husk at denne må gis med

		forbehandling. Man må ikke gi ny opptrappingsdose eller første fulldose under pågående CRS/ICANs og man må ha vært fri for CRS uten behandling i minst 24 timer før neste dose gis. Oppstart behandling kan gjøres poliklinisk dersom pasienten bor innen 60 minutter fra sykehuset og er sammen med en kompetent voksen de første 48 timene etter hver opptrappingsdose.
	Syklus 1 (ukentlig)	Dag 1, 8, 15, 22: 76 mg
	Syklus 2 (hver 2. uke)	Dag 1 og 15: 76 mg
	Syklus 3+ (månedlig)	Dag 1: 76 mg **Praktisk anbefaling:** Hvis man er usikker på om pasienten responderer på syklus 1, kan man vurdere om man skal gi ukentlig behandling en syklus til før man reduserer doseringsintervall. I refusjonsvedtaket kan man gi ukentlig elranatamab i 4 sykluser før reduksjon til månedlig behandling.
Støttebehandling: Husk profylakse mot herpes zoster (valaciklovir 250 mg x 2) og pneumocystis jirovecii (bactrim 2 tabletter 3 ganger ukentlig eller tilsvarende). Nesten alle pasienter som responderer vil utvikle alvorlig hypogammaglobulinemi og pasienten må informeres at man stort sett bør starte immunglobulinsubstitusjon fra 2. syklus. Sjekk vaksinasjonsstatus og revaksiner **før oppstart** hvis indikasjon og tid til å utsette behandling. Vaksinasjon rett før oppstart (dager) anbefales ikke grunnet mulig økt risiko for CRS. Behandling skal aldri starte under pågående infeksjon.		
Forbehandling: Deksametason 20 mg, cetirizin 10 mg og paracetamol 1000 mg gis alltid 1-3 timer før begge step-up-doser og første fulldose. Hvis reaksjon (injeksjonsreaksjon eller CRS) på første fulldose gis forbehandling helt til en injeksjon er gitt helt uten reaksjon. Tocilizumab kan gis profylaktisk 8 mg/kg (maksimalt 800 mg) 3 timer (+/- 1 time) før første opptrappingsdose. Dette reduserer risikoen for CRS betydelig.		

Talkvetamab* (IKKE REFUNDERT)		
Sykluslengde: 28 dager. Gjentas til progresjon eller uakseptabel toksisitet.		
Talkvetamab (subkutant)	Opptrapping	Dag 1 (1. step-up): 0,01 mg/kg Dag 3 (2. step-up): 0,06 mg/kg Dag 5 (3. step-up): 0,4 mg/kg **Praktisk anbefaling:** Det må gå minst 48 timer fra 3. opptrappingdose og første fulldose. Første fulldose gis som ledd i syklus 1, men husk at denne må gis med forbehandling. Man må ikke gi ny opptrappingsdose eller første fulldose under pågående CRS/ICANs og man må ha vært fri for CRS uten behandling i minst 24 timer før neste dose gis.
	Syklus 1 og 2 (hver 2. uke)	Dag 1, 15: 0,8 mg/kg
	Syklus 3+ (månedlig)	Dag 1: 0,8 mg/kg **Praktisk anbefaling:** Hvis man er usikker på om pasienten responderer etter syklus 1 og 2, kan man vurdere om man skal gi behandling hver 2. uke i 1-2 sykluser til før man reduserer doseringsintervall.
Støttebehandling: Husk profylakse mot herpes zoster (valaciklovir 250 mg x 2) og pneumocystis jirovecii (bactrim 2 tabletter 3 ganger ukentlig eller tilsvarende). I motsetning til BCMA rettede bispesifikke er det mindre alvorlig hypogammaglobulinemi hos pasienter som får talkvetamab og substitusjon bør følge standard retningslinjer for myelomatose avhengig av infeksjonsforekomst. Sjekk vaksinasjonsstatus og revaksiner **før oppstart** hvis indikasjon og tid til å utsette behandling. Vaksinasjon rett før oppstart (dager) anbefales ikke grunnet mulig økt risiko for CRS. Behandling skal aldri starte under pågående infeksjon.		
Forbehandling: Deksametason 16 mg, cetirizin 10 mg og paracetamol 1000 mg gis alltid 1-3 timer før alle tre step-up-doser og første fulldose. Hvis reaksjon (injeksjonsreaksjon eller CRS) på første fulldose gis forbehandling helt til en injeksjon er gitt helt uten reaksjon. Tocilizumab kan gis profylaktisk 8 mg/kg (maksimalt 800 mg) 3 timer (+/- 1 time) før første opptrappingsdose. Dette reduserer risikoen for CRS betydelig.		

***Talkvetamab er besluttet ikke innført hos Beslutningsforum for Nye Metoder**

Begrunnelse

Teklistamab og Elranatamab er bispesifikke antistoffer rettet mot CD3-antigener på T celler og BCMA-antigener på modne B celler. Begge medikamenter fikk betinget markedsføringstillatelse for pasienter med RRMM, som hadde mottatt minst tre tidligere behandlinger (inkludert en IMID, en proteasomhemmer og et anti-CD-38 monoklonalt antistoff) etter å

ha vist lovende resultater i fase 2 studier (MajesTec-1 og MagnetisMM-3) hos pasienter som har fått andre tilgjengelige behandlingsmuligheter. Det pågår for tiden randomiserte studier med begge medikamenter.

Talkvetamab er et bispesifikt antistoff rettet mot CD3-antigener på T-celler og GPRC5d-antigener på plasmaceller. Medikamentet har betinget markedsføringstillatelse for pasienter med RRMM, som har mottatt minst tre tidligere behandlinger (inkludert en IMID, en proteasomhemmer og et anti-CD-38 monoklonalt antistoff) etter å ha vist lovende resultater i fase 2 studien MonumenTAL-1 hos pasienter som har fått andre tilgjengelig behandlingsmuligheter.[21] Oppdaterte resultater fra studien ble publisert i april 2025 [22]. Den oppdaterte artikkelen inneholder også data om dosereduksjon og IgG-nivå. Polyklonale IgG nivåer falt forbigående de første 2-3 månedene og så steg nivået gradvis til over baseline nivå under talkvetamab. Dette kan ikke forklares av immunglobulinsubstitusjon da dette kun ble gitt til 8-19 % av pasientene avhengig av behandlingsarm. Dette sammenhold med den lavere infeksjonsforekomsten ved talkvetamabbehandlingen gjør at vi ikke anbefaler primærprofylakse med immunglobuliner til disse pasientene. Pasienter på talkvetamab vil derfor følge standard anbefaling for myelomatosepasienter på ikke-BMCA rettet behandling med immunglobulinsubstitusjon ved residiverende infeksjoner og hypogammaglobulinemi.

Bruken av tocilizumab som profylakse er ikke studert i randomiserte kontrollerte studier, men i retrospektive studier. Disse viser en betydelig reduksjon i CRS med denne tilnærmingen, fra omtrent 70 % til omtrent 10 %. Vi anbefaler derfor bruken av tocilizumab profylakse da gir en tryggere oppstart av behandling med bispesifikke antistoffer og reduserer pasientenes liggetid på sykehus, uten å redusere responsene.[23-25]

Behandling fra 5.linje

Når pasienter har forsøkt bispesifikke antistoffer, eller disse er uaktuelle, er det få alternativer igjen. Dette vil ofte være 5.linje, men kan også være senere.

Femtelinje: etter immunterapi eller hvis immunterapi ikke er tilgjengelig

- Venetoklaks off-label i pasienter med t(11;14).

Venetoklaks gir høye responser og god PFS i pasienter med t(11;14). Dette legemiddelet har foreløpig ikke MT/EMA-godkjenning for myelomatose, og er heller ikke vurdert i Nye metoder. Dersom venetoklaks vurderes brukt off label, er det med dagens dokumentasjon tidligst aktuelt i 4. linje, etter lokal godkjenning/vurdering fra Ekspertpanelet [26-28].

Venetoklaks-Dex (kun aktuelt for pasienter med translokasjon 11;14)

- 28-dagerssykluser
- Venetoklaks 400 mg 1–28
- Deksametason 40 mg ukentlig
- Pasienter >75 år halverer dosen dexametason

Se også informasjon om behandling utenfor indikasjon:

- eHåndbok - Utprøvende behandling med legemiddel utenfor indikasjon («off-label»). (ous-hf.no)
- Utprøvende behandling - nasjonale prinsipper - Helsedirektoratet

Sjettelinje: Når alt over er prøvd er det ofte aktuelt å prøve alkylatorer. Både bendamustin, cyklofosfamid og melfalan er aktuelle medikamenter.

Følgende medikamenter har EMA-godkjenning og er under vurdering av Nye metoder:

- Ide-Cel (3.linje)
- Talkvetamab (4.linje)

- Melflufen-dexametason (3.linje)
- Selinexor-bortezomib-dexametason (2.linje) og Selinexor-Dexametason (5.linje)
- Teklistamab-daratumumab (2. linje)

Primært refraktær sykdom
Vi anbefaler følgende håndtering i forbindelse med HMAS:

- For pasienter som har progresjon i starten av induksjonsbehandlingen => Bytt induksjons-behandling, og involver en ekspert i valg av behandling.
- For pasienter som har progresjon sent i induksjonsbehandling => Gå raskt til HMAS
- For pasienter som ikke har progresjon, men suboptimal respons => Fullfør 6 sykluser induksjonsbehandling og gå raskt til HMAS

For pasienter som ikke skal til HMAS, behandler man videre til progresjon, og bytter så til det neste aktuelle behandlingsregimet.

Behandling med kimær antigen-reseptor T-celle (CAR-T) behandling

Det foreligger EMA godkjenning for ide-cel (3. linje) og cilta-cel (2. linje). Behandling med cilta-cel er **innført i Norge fra 1. august 2026**. Ved oppstart vil behandlingskapasiteten være begrenset til 4-6 pasienter per måned, med mål om å øke kapasiteten til 150 pasienter per år i løpet av 1-2 år. Grunnet begrensningene som foreligger har Handlingsprogramgruppen tatt stilling til hvordan seleksjon av pasienter vil gjennomføres i Norge.

Seleksjon av pasienter når begrenset kapasitet

Behandlingskapasiteten fører til at ikke alle pasienter som har behov for og ønsker CAR-T behandling vil kunne motta dette. Alle pasienter må derfor søkes inn til en nasjonal faggruppe som vurderer hvem som skal tilbys behandling og ikke. Det er derfor utarbeidet kriterier som skal gjøre seleksjon av pasienter forutsigbart og så rettferdig som mulig. Hovedprinsippet for seleksjon vil være at CAR-T behandling tilbys de pasientene som har mest nytte av slik behandling. Kriteriene er basert på hvilke pasienter som var med i de kliniske studiene med CAR-T for myelomatose, hvem som hadde dårligst effekt i disse studiene, samt studier med virkelighetsdata.[29, 30] Både i KarMMa studien med Ide-Cel og i CARTITUDE-1 og -4 med Cilta-Cel var median alder 61 år, så godt som alle pasienter var ECOG funksjonsnivå 0 eller 1 og ingen av pasienten i KarMMa eller CARTITUDE-1 hadde tidligere BCMA rettet behandling.[29, 31, 32] Også i real-world studier med ide-cel og cilta-cel er pasientene relativt unge, med høyt funksjonsnivå og relativt få har blitt tidligere eksponert for BCMA-rettet behandling.[30, 33-36]

Følgende faktorer vil derfor være med i vurderingen av hvem som får CAR-T behandling hvis begrensninger i tilgang:

Kjent ekstramedullær sykdom: Med ekstramedullær sykdom menes sann ekstramedullær sykdom (plasmacytomer ikke i relasjon til skjelett) (CT helkropp må gjøres, PET-CT bør vurderes).[36][37] [30] [34][35]

Tidligere bruk av BCMA-rettet behandling, inklusive, men ikke begrenset til, tidligere CAR-T, belantamab mafodotin, teklistamab og elranatamab.[37][34][35]

Behandling gis kun i henhold til indikasjon. Dette betyr at pasienter med primær eller sekundær plasmacelleleukemi, AL-amyloidose, ulmende myelomatose, MGUS eller solitære plasmacytomer ikke vil prioriteres for CAR-T.

Komorbiditet og organfunksjon
Studiene er gjennomført på pasienter med adekvat organfunksjon og uten alvorlig komorbiditet. Pasienter som skal få CAR-T i rutinebehandlingen bør derfor ha tilsvarende organfunksjon og være uten alvorlig komorbiditet. Dette er viktig for at pasientene også skal tåle behandlingen og eventuelle komplikasjoner Følgende krav stilles:

- **Nyrefunksjon:** Estimert GFR ≥ 30 ml/min.
- **Hjertefunksjon:** LVEF ≥ 40% og fravær av eller velbehandlet arytmi. Ekkokardiografi må gjennomføres før henvisning hos pasienter med kjent hjertesykdom.
- **Lungefunksjon:** Saturasjon ≥ 92% på romluft. Ved tvil om underliggende lungesykdom bør lungefunksjonsundersøkelse gjennomføres.
- **Leverfunksjon:** Kan ikke ha levercirrhose.
- **Komorbiditet:** Annen alvorlig komorbiditet vil være ekskluderende for CAR-T behandling, men vurderes individuelt.

Konklusjon:
Pasienter som prioriteres til CAR-T vil være de som ikke har komorbiditet som gir økt risiko for pasienten eller som har sykdomsfaktorer som reduserer nytten av CAR-T behandling. Pasientene må i hovedtrekk fylle kriteriene fra Cartitude-4-studien. For øvrig vurderes det etter hvem som forventes å ha størst mulig nytte, basert på lavere alder og eksponering for færre medikamenter. Pasienter som har en særskilt god prognose ved første tilbakefall (eksempelvis de som har hatt vedvarende MRD negativitet, lang remisjon (24 mnd) og er CD38-antistoff naive vil ikke bli prioritert for CAR-T i 2. linje, men kan vurderes for dette i senere linje.

Henvisning til CAR-T
Vanlig henvisning sendes til Avdeling for blodsykdommer ved Oslo Universitetssykehus. Henvisninger som sendes før den første i hver måned vil vurderes i et møte kl.15:00 den første tirsdagen etter den 14. hver måned. Henviser vil få en virtuell link til å delta på møtet. Antall pasienter som blir prioritert vil avhenge av antall sykehus som tilbyr behandlingen og disse sykehusenes kapasitet. Det vil ikke eksistere noen venteliste, men pasienter kan søkes på nytt. Hvis ingen endring i informasjonen kan ny søknad være kort.

Søknaden må skrives med Oslo myelomatosesenters notatmal. Først bakgrunnsinformasjon, pasientens baseline-karakteristika, og deretter alle linjer med klonale markører før oppstart behandling (med dato), ved nadir (med dato), og ved progresjon (med dato). Behandlingslinjene må beskrives med start og stopp-dato for alle medikamenter (unntatt deksametason).

Brobehandling
Alle pasienter som skal gjennomgå CAR-T behandling med cilta-cel bør behandles med en brobehandling etter høsting av celler og til reinfusjon av disse. Hensikten med brobehandlingen er å maksimere effekten av CAR-T og redusere risikoen for CAR-T relaterte bivirkninger, dette fordi høy tumorbyrde er en av hovedrisikofaktorene for utvikling av CAR-T assosierte toksisiteter som CRS, ICANS og ikke-ICANS nevrotoksisitet. Hvilken brobehandling pasienten får vil være avhengig av hvilke behandlinger pasienten er refraktær mot.

Varighet av brobehandling finnes det ingen gode data på, men man bør tilstrebe å oppnå minst partiell respons på brobehandlingen, som man ofte vil oppnå etter 1-2 sykluser med behandling. Hvilken brobehandling pasienten bør få vil bli foreslått av den Nasjonale CAR-T gruppen ved godkjenning av CAR-T søknaden. Typiske regimer vil være anti-CD38 antistoff, karfilzomib, deksametason eller anti-CD38 antistoff, pomalidomid og deksametason. BCMA rettet behandling (belantamab mafodotin, teklistamab og elranatamab) bør ikke gis som brobehandling, mens talkvetamab (hvis det innføres) vil være en god brobehandling for pasienter som trenger rask cytoreduksjon. I utgangspunktet planlegges det for to sykluser med brobehandling før reinfusjon av CAR-T. Pasientens behandlende hematolog

sender tilbakemelding til CAR-T senter med responsevaluering etter første brosyklus slik at man eventuelt kan justere antallet planlagte sykluser før reinfusjon.

Lymfodeplesjon og reinfusjon

Før planlagt infusjon av CAR-T-produktet skal pasienten få en lymfodeplesjonskur. Denne skal redusere pasientens lymfocyttnivå, kondisjonere mikromiljøet for bedre CAR-T-ekspansjon og persistens, og redusere tumor-load.

Lymfodeplesjon med fludarabine og syklofosfamid		
Kuren startes 5-7 dager før planlagt infusjon av celleproduktet. Behandlingen gis vanligvis dag -5 til og med dag -3, totalt 3 behandlingsdager.		
Fludarabin	30 mg/m^2 *dosereduksjon ved nyresvikt	Dag 1-3 (dag -5 til og med dag -3)
Syklofosfamid	300 mg/m^2	Dag 1-3 (dag -5 til og med dag -3)
***Dosereduksjon ved nyresvikt** Fludarabin: • GFR 50-70 mL/min: Reduser dosen med 20 %, dvs. til 24 mg/m2 daglig • GFR 30-49 mL/min: Reduser dosen med 40 %, dvs. til 18 mg/m2 daglig • GFR < 30 mL/min: Fludarabin skal ikke gis, og lymfodeplesjon må utsettes til GFR ≥ 30 mL/min.		

Oppfølging etter CAR-T

Etter reinfusjon av CAR-T produktet vil pasienten følges av CAR-T sykehus i 30 dager. Pasienten vil da oppholde seg i umiddelbar nærhet av dette sykehuset. Oppfølging deretter følger regionale retningslinjer for CAR-T.

Spesielle forhold og bivirkninger ved nyere behandlinger

Bispesifikke antistoffer og CAR-T:
Teklistamab og elranatamab som begge er bispesifikke antistoffer mot BCMA, er innført fra 4. linje. I tillegg er CAR-T produktet cilta-cel rettet mot BCMA innført fra 2. linje. Talkvetamab (bispesifikt antistoff mot GPRC5D) er besluttet ikke innført av Nye Metoder. Flere nyere produkter eksisterer i kliniske studier i Norge. Det følgende er generell informasjon om håndtering av komplikasjoner relatert til disse behandlingene:

Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) er en inflammatorisk respons som starter med feber og som kan utvikle seg til en alvorlig tilstand med multiorgansvikt. CRS skyldes aktivering av T-celler og makrofager. Diagnosen stilles klinisk og kan være vanskelig å skille fra infeksjon/sepsis. CRS oppstår typisk i løpet av den første uken etter CAR-T-celleinfusjon og innen 48 timer etter behandling med bispesifikke antistoffer (vanligvis etter 1.-3. dose). Sent-innsettende CRS er sjelden, men kan oppstå f.eks. hvis bispesifikke antistoffer gis i forbindelse med (lavgradig) infeksjon eller etter opphold i behandlingen. For talkvetamab er kronisk CRS vanlig, spesielt når det gis i tidlige behandlingslinjer.

CRS behandles etter alvorlighetsgrad. I tillegg til nødvendig støttebehandling, gis tocilizumab (IL-6 reseptorhemmer) og kortikosteroider. Avdelinger som behandler slike pasienter må ha tocilizumab

og en algoritme for behandling av CRS tilgjengelig. Tocilizumab kan også gis som profylakse før behandling med bispesifikke antistoffer, noe som reduserer risikoen for CRS betydelig.[23-25]

Immuneffektorcelleassosiert nevrotoksisitets syndrom (ICANS) er mindre hyppig og forekommer typisk under eller etter CRS. Tilstanden kan gi nedsatt konsentrasjon og forvirring. Alvorlige former kan gi redusert bevissthet og hjerneødem.

Ikke-ICANS nevrotoksisitet er sjeldne bivirkninger som ses ved CAR-T behandling med cilta-cel (parkinsonisme, hjernenervepareser og Guillain-Barré) og ved bruk av talkvetamab (cerebellare forstyrrelser). Risikoen for ikke-ICANS nevrotoksisitet ved cilta-cel er blant annet assosiert med høy tumorbyrde før infusjon og høy CAR-T ekspansjon (> 3 x 10^9/L) og absolutte lymfocyttall. [29, 32, 36, 38]

Cytopenier og infeksjoner er vanlige komplikasjoner. Cytopeniene kan være langvarige. Behandlingen rettes også mot normale B-celler og plasmaceller og hypogammaglobulinemi er vanlig. Pasientene kan også ha T-celledefekter med risiko for reaktivering av CMV og EBV samt økt risiko for alvorlige forløp av COVID-19, influensa, RS-virus, parvovirus, adenovirus og andre virale infeksjoner. Erfaringene så langt tilsier at denne risikoen er større ved bispesifikke antistoffer enn ved CAR-T-celler. Se kapittel om infeksjonsforebyggende behandling for behandlingsanbefalinger.

Andre sjeldne komplikasjoner til CAR-T behandling er immunmediert enterokolitt, CAR-T assosiert hemofagocytisk lymfohistiocytose og sekundær primær malignitet. CAR-T senteret bør kontaktes ved mistanke om disse bivirkningene.

Strålebehandling

Myelomatose er vanligvis en stråleføIsom sykdom. Ved solitære plasmacytomer kan strålebehandling alene være kurativt. Sykdommen er imidlertid ofte generalisert og systemisk behandling er da å foretrekke som hovedbehandling. Strålebehandling kan være nyttig for kontroll av lokale problemer som smertefulle lesjoner og truende frakturer.

Det oppstår ofte spørsmål om rekkefølgen hvis man skal gi flere behandlingsmodaliteter. Generelt anbefales å prioritere medikamentell behandling for å spare benmargsreserver. Behovet for stråling vil ofte falle bort hvis systemisk behandling gis først.

Kan strålebehandling og kjemoterapi gis samtidig?

De medikamentene vi nå bruker kan gis samtidig med strålebehandling hvis dette anses nødvendig av medisinske årsaker.

Rebestråling

Mange pasienter vil trenge strålebehandling gjentatte ganger i sitt sykdomsforløp. Begrensende for rebestråling vil være tilgrensende normalvevs toleranse. Dette vurderes av stråleenheten. Hvis effekten tidligere har vært god og varig (>6–12 måneder), vil det som regel være trygt og sannsynligvis nyttig å gi ny bestråling.

Tilbakefall med plasmacytomer

Hvis pasienten får et nytt plasmacytom under behandling der det er god kontroll på den systemiske sykdommen, anbefales stråling og kontinuering av den systemiske behandlingen.

Hvis pasienten får et nytt plasmacytom i behandlingspause, anbefales restart av systemisk behandling, og vurdering av om stråling trengs i tillegg.

Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling av myelomatosepasienter er aktuelt ved fraktur, truende fraktur og sammenfall i columna med truende tverrsnittslesjon.

Det er ingen kontrollerte randomiserte kliniske studier angående kirurgisk behandling av skjelett-metastaser. Resultatene etter operativ behandling fremkommer i retrospektive materialer som omfatter flere kreftformer. Brystkreftmetastaser dominerer i slike materialer, og myelomatose utgjør bare 10–15 %. Metastaser til skjelettet opptrer og forløper forskjellig for forskjellige krefttyper, og det er funnet bedre overlevelse for myelomatosepasienter som er operert i skjelettet enn for andre. Det er alt i alt sparsomt med systematisk informasjon, og beslutningene for myelomatosepasienter må i hovedsak tas på et generelt erfaringsgrunnlag. Kirurgisk behandling bør tilstrebe å gi rask mulighet for rehabilitering, liten risiko for alvorlige komplikasjoner og et resultat som ikke forventes å kreve reoperasjon i pasientens levetid.

Kyfoplastikk, hvor man injiserer sement i en frakturert vertebra, er også aktuelt, og kan i en del tilfeller ha god smertelindrende effekt.

Situasjoner hvor strålebehandling, kirurgisk behandling og kjemoterapi vurderes opp mot hverandre

Truende tverrsnittslesjon

Kompresjon av medulla spinalis opptrer hos 5–10 % av pasienter med myelomatose og er en medisinsk akuttsituasjon. Slike manifestasjoner skyldes osteolytiske destruksjoner med sammenfall av vertebrae eller en bløtdelstumor som komprimerer medulla.

Tverrsnittslesjon skal mistenkes ved:

- Nytilkomne ryggsmerter (ofte belteformete)
- Nevrologiske symptomer fra underekstremitetene (både sensoriske og motoriske), nedsatt kraft, gangproblemer
- Sfinkter- eller tarmparese med inkontinens, obstipasjon/urinretensjon (sene tegn)

Funn ved klinisk undersøkelse: Slapp analsfinkter, paraparese, sensibilitetstap på underekstremiteter, sensibilitetsforskjell på trunkus.

Pasienten bør startes raskt på steroider som har god ødemdempende virkning og bør få strålebehandling innen 1 døgn. Steroiddose dexametason 40 mg daglig i opptil 4 dager.

Smertefulle lesjoner

Kjemoterapi eller strålebehandling er aktuelt. Dersom pasienten er vanskelig å smertelindre med kjemoterapi eller analgetika, er det god indikasjon for strålebehandling. Man har tradisjonelt gitt 20–30 Gy over 1–2 uker, men man kommer som regel til målet med enkel fraksjonering 8 Gy x 1. En slik dose kan godt gjentas mot samme område.

Truende fraktur og fraktur

Kirurgi/strålebehandling er aktuelt. Det er utarbeidet kriterier for kritisk skjelettstyrke, men disse blir i praksis lite brukt. Indikasjonen bygger på en klinisk vurdering hvor man legger vekt på smerter, funksjon, generell helsetilstand og forventet overlevelse.

Pasient med store smerter som øker ved belastning og påvist lesjon med fortynning av kortikalt ben er kandidat for profylaktisk behandling. Slike pasienter bør diskuteres med ortoped og onkolog. Ved antatt stor frakturfare er det rimelig å velge profylaktisk kirurgi. Det finnes ikke studier som viser at strålebehandling forebygger fraktur. I overarmsben og i rygg vil det sjelden være indikasjon for operasjon før fraktur har oppstått.

Fraktur bør behandles kirurgisk hvis ortopedisk indikasjon.

Postoperativ strålebehandling

Frakturkirurgi vil sjelden eliminere tumor og det kan øke mulighetene for et godt langtidsresultat å gi postoperativ strålebehandling. Det er derfor vanlig å gi 3 Gy x 10 i denne situasjonen. Selv om dokumentasjonen er svak er det rimelig å strålebehandle frakturer som ikke opereres.

Andre romoppfyllende prosesser som truer viktige strukturer

Eksempler på slike situasjoner er bløtdelstumores med avklemming av galle- eller urinveier, kompresjon av hjernenerver, protrusjon av orbita. Strålebehandling med 3 Gy x 10 vil oftest være førstevalg, men stenting kan være aktuelt i galle- og urinveier.

Solitært plasmacytom i ben

Solitære plasmacytomer utgjør 5 % av alle plasmacelletumorer. Det foreligger som regel en lytisk solitær destruksjon av ben, og biopsi gir diagnosen. Det må samtidig gjøres utredning med tanke på om det foreligger flere plasmacytomer eller generalisert sykdom. Dette for å skille mellom pasienter som skal ha stråling av et solitært plasmacytom, og pasienter som skal ha systemisk behandling ved flere plasmacytomer. I enkelte tilfeller kan strålebehandling av mer enn ett plasmacytom være aktuelt. Pasientene kan ha M-komponent av varierende størrelse, og denne kan skyldes plasmacytomet, særlig

hvis den blir borte etter stråling. Erfaringen viser at 75 % av pasientene utvikler myelomatose i løpet av 2–4 år. I utgangspunktet skal man likevel ha kurativ målsetting, også i tvilstilfeller. Dette har først og fremst betydning for dosering av strålebehandlingen. Supplerende systemisk behandling er ikke indisert ved asymptomatisk sykdom. Hvis man er engstelig for at det foreligger en systemisk restsykdom, kan denne uansett ikke helbredes ved systemisk behandling.

Ved kurativt siktemål gis høyere doser og fraksjonering, anbefalt dose er 2 Gy x 20 og ved plasmacytomer >5 cm vurderes gitt 2 Gy x 25.

Ekstramedullært plasmacytom

Disse utgjør 3–5 % av plasmacelleneoplasiene og 80 % finnes i øvre respirasjonstraktus eller ØNH-området. Disse behandles som de andre plasmacytomene, selv om man kan diskutere nytten av strålebehandling i de tilfellene der tumor er kirurgisk fjernet i sin helhet. Ved tvil bør strålebehandling gis i kurative doser. Ca. 30 % av pasienter med ekstramedullære plasmacytomer vil senere utvikle systemsykdom.

Anbefalinger plasmacytomer (i ben eller ekstramedullært)

Diagnostikk: vanlig myelomatoseutredning pluss MR helkropp for å påvise eventuelle andre lesjoner. PET-CT ved ekstramedullært plasmacytom. For oppfølging, se tidligere avsnitt.

Behandling: ved ekte solitært myelom gis strålebehandling med kurativ dose. Ved påvisning av flere lesjoner eller myelomatose gis primært systemisk behandling som ved myelomatose.

Truende tverrsnittslesjon:

Diagnostikk: MR columna rekvireres som ø.hj., ev. CT myelografi dersom kontraindikasjon mot MR.

Behandling: Dexametason 40 mg x1 startes umiddelbart.

Pasienten overføres til sykehus med strålebehandlingstilbud, og helst nevrokirurgisk avdeling. Strålebehandling 3 Gy x10 startes innen 24 timer. Hvis progressive symptomer, behov for stabilisering, usikker diagnose eller hvis strålebehandling ikke kan startes, vurderes akutt laminektomi.

Støttebehandling

Tromboseprofylakse

Anbefaling

Det anbefales å vurdere risiko for venøs tromboembolisme (VTE) og behov for tromboseprofylakse individuelt ut fra pasientrelaterte, sykdomsrelaterte og behandlingsrelaterte risikofaktorer. Validerte risikomodeller som IMPEDE-VTE, SAVED og PRISM kan benyttes som støtte ved risikovurderingen, men bør suppleres med klinisk skjønn.

Individuelle risikofaktorer omfatter alder, tidligere VTE, immobilisering, kirurgiske inngrep, overvekt, sentralt venekateter, komorbiditet, behandling med erytropoesestimulerende legemidler (ESA) og arvelige koagulasjonsforstyrrelser eller familiær trombosetendens. Hyperviskositet regnes som en sykdomsrelatert risikofaktor. Behandlingsrelaterte risikofaktorer inkluderer høydose steroider, immunmodulerende legemidler (IMiD-er) som talidomid, lenalidomid og pomalidomid, karfilzomib samt kombinasjonsbehandling med cytostatika.

Hos pasienter som behandles med IMiD-er i kombinasjon med høydose steroider, doksorubicin eller kombinasjonskjemoterapi, eller som har to eller flere individuelle eller sykdomsrelaterte risikofaktorer, anbefales tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin (LMWH) eller direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) etter individuell vurdering. For øvrige pasienter anbefales acetylsalisylsyre (ASA).

DOAK omfattes per i dag ikke av forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften (§ 2) ved primærprofylakse, og man må søke om individuell refusjon. Vi anbefaler at man skriver følgende: *«Pasienten har myelomatose og betydelig forhøyet risiko for venøs tromboembolisme, blant annet på grunn av [høy IMPEDE-VTE-score/IMiD-basert behandling/flere samtidige risikofaktorer]. LMWH eller DOAK anbefales ved denne risikoprofilen. DOAK vurderes som det mest hensiktsmessige behandlingsalternativet og som medisinsk nødvendig for å redusere risikoen for alvorlige tromboemboliske komplikasjoner. Det søkes derfor om individuell refusjon etter folketrygdloven § 3 for behandling med [apiksaban/rivaroksaban].»*

Hos pasienter med nyresvikt eller trombocytopeni kan dosejustering være nødvendig. Det bør også vurderes om det foreligger klinisk relevante interaksjoner mellom antikoagulasjonsbehandlingen og pasientens øvrige legemidler. Dersom anbefalt antikoagulasjonsbehandling ikke kan gjennomføres, kan ASA 75 mg daglig vurderes som et alternativ. Ved trombocytopeni (trombocyttall < 50 × 10^9/L) anbefales VTE-profylakse som hovedregel ikke.

Begrunnelse

VTE er en hyppig komplikasjon hos pasienter med myelomatose, med en insidens på opptil 10 % hos nydiagnostiserte pasienter under induksjonsbehandling. Risikoen er høyest de første 6 månedene etter diagnose og behandlingsstart (1). Til tross for at International Myeloma Working Group (IMWG) og European Myeloma Network (EMN) anbefaler rutinemessig tromboseprofylakse, forekommer VTE fortsatt hos en betydelig andel pasienter. Nyere studier viser at tromboserisikoen ved moderne triplet- og kvadrupletregimer fortsatt er høy, selv ved bruk av anbefalte profylaksestrategier. Dette kan skyldes både manglende etterlevelse av anbefalingene og begrensninger ved dagens modeller for risikostratifisering og tromboseprofylakse. Risikoen er særlig økt ved behandling med IMiD-er og karfilzomib [39, 40], spesielt når disse kombineres med høydose deksametason eller cytostatika. Individuelle faktorer som tidligere VTE, overvekt, komorbiditet og immobilisering bidrar ytterligere til økt tromboserisiko. Tromboseprofylakse anbefales derfor ved IMiD-basert behandling.

Det foreligger imidlertid fortsatt ingen internasjonal konsensus om optimal strategi for tromboseprofylakse ved myelomatose. De validerte risikomodellene IMPEDE-VTE, SAVED og PRISM kan bidra til risikostratifisering, men har begrensninger og bør benyttes sammen med klinisk skjønn.

To randomiserte studier har ikke vist forskjeller i effekt mellom warfarin, LMWH og ASA hos pasienter behandlet med talidomid eller lenalidomid, men full dose warfarin var assosiert med høyest blødningsrisiko [41, 42]. DOAK benyttes i økende grad som tromboseprofylakse ved myelomatose. En metaanalyse som inkluderte mer enn 1 000 pasienter viste redusert forekomst av VTE uten økt blødningsrisiko sammenlignet med ASA [43]. Tilsvarende resultater er rapportert i nyere real-world-data hos pasienter behandlet med IMiD-baserte regimer [44]. Evidensgrunnlaget er imidlertid fortsatt begrenset og bygger hovedsakelig på mindre enarmede studier. Det er derfor behov for randomiserte, kontrollerte studier for å bedre dokumentere effekt og sikkerhet i denne pasientgruppen.

Bisfosfonater og RANKL-hemmer (denosumab)

Behandling med bisfosfonater reduserer skjelettskade og gir økt totaloverlevelse. Også pasienter uten skjelettskade ved diagnosetidspunktet har effekt. Denosumab er non-inferior zoledronsyre til å forebygge skjeletthendelser, samt gir samme progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse. Både bisfosfonater og denosumab kan gi osteonekrose i kjeven etter langvarig behandling. Tannstatus bør vurderes av tannlege før oppstart bisfosfonat/denosumab. Pasienter må få legeerklæring for å få refusjon. Evt. dentale prosedyrer bør gjøres før oppstart bisfosfonat/denosumab, og man bør deretter utsette oppstart med 4-8 uker, etter tannlegens vurdering. , Tannlegeundersøkelse anbefales deretter hver 6. måned som et infeksjonsforebyggende tiltak. Alle pasienter bør få tillegg av kalsiumpreparat med D-vitamin, dosering 1000mg/800E 1 gang daglig

Magnoliastudien har vist forbedret skjelettbeskyttelse ved 4 års behandling vs. 2 års behandling, med zoledronsyre. Dataene tyder på at dette også gjelder pasienter med dyp respons. Et lengre intervall mellom hver dose zoledronsyre kan redusere risikoen for nyrefunksjonsforverring og kjeveosteonekrose, og derfor anbefales et utvidet intervall mellom dosene etter de første 12 dosene.

Subkutan denosumab er nå blitt generisk og det finnes flere biotilsvarende alternativer med betydelig redusert pris. Dette gjør at vi nå sidestiller subkutan denosumab og intravenøs zoledronsyre.

Zoledronsyre og denosumab anses som likeverdige alternativer. Denosumab gis subkutant og er arbeidsbesparende.

Ved eGFR <30, så kan behandling med denosumab gis, men man må være særlig obs på økt risiko for alvorlig hypokalsemi ved betydelig nedsatt nyrefunksjon. Hypokalsemi oppstår hovedsakelig innen første 2 uker etter hver behandling. Repeterte tilfeller kan oppstå. Alle bør få behandling med kalsiumtilskudd.

Anbefaling profylaktisk behandling med bisfosfonater:

- Zoledronat 4 mg iv. over 15 min hver 4. uke.
- Hvis pasienten ikke har osteolytisk sykdom og har minst VGPR, kan behandlingen avsluttes etter 12 doser
- Etter 12 doser, hvis pasienten har osteolytisk sykdom, så anbefaler vi å gå over til behandling hver 3.måned i ytterligere 3 år. Dette gjelder uavhengig av respons på myelomrettet behandling.

Anbefaling profylaktisk behandling med denosumab

- Denosumab 120mg sc hver 4.uke i 2 år.

Det skal gis en avsluttende dose zoledronsyre når man avslutter denosumab.

Ved tilbakefall må skjelettskadeforebyggende behandling vurderes hos den enkelte pasient.

Ved tidligere bruk av zoledronsyre så må man vurdere totalmengden bisfosfonat de har fått, hvorvidt de har skjelettsykdom og hvorvidt den er økende. Hvis man starter zoledronsyrebehandling på nytt kan den begrenses til ett års behandling, og man kan vurdere å øke intervallet mellom dosene til 3 måneder

Ved tidligere denosumabbehandling så anbefales det reoppstart med skjelettskadeforebyggende behandling ved tilbakefall. Hvis man velger ny behandling med denosumab, så foreslås 2 år som ny behandlingstid. En avsluttende dose zoledronsyre må gis når denosumabbehandlingen avsluttes.

Infeksjonsforebyggende behandling

Myelomatosepasienter er utsatt for infeksjoner. En studie på svenske myelomatosepasienter diagnostisert mellom 2008 og 2021 viser en fem ganger høyere risiko for å utvikle infeksjon hos pasientene sammenlignet med matchede kontroller. Risikoen var fire ganger høyere for bakterielle infeksjoner og seks ganger høyere for sopp- og virusinfeksjoner.[45] Blant pasienter som får HMAS og dør innen to år etter diagnose skyldes dødsfallene infeksjon hos 44 %. Den vanligste infeksjonen man dør av er pneumoni (46 %).[46] Nylige godkjente behandlinger som kvadruppelregimer med CD38-antistoff i kombinasjon med VRd, de bispesifikke antistoffene teklistamab, elranatamab og talkvetamab og CAR-T produktene ide-cel og cilta-cel gir en enda høyere infeksjonsrisiko enn det vi har vært vant til fra tidligere regimer. Man bør derfor inkludere infeksjonsforebyggende behandling som en viktig del av oppfølgingen av myelomatosepasientene. Anbefalingene under er delt i to, en anbefaling for hele pasientpopulasjonen (grønt) og en tilleggsanbefaling for pasienter som får HMAS, bispesifikke antistoff og CAR-T (grått).

Vaksiner

Her følger vi anbefaling fra Folkehelseinstituttet for vaksinasjon av risikopopulasjoner[47] og EBMTs anbefaling for pasienter som gjennomgår HMAS[48]. Det finnes ingen gode data på vaksinasjon etter CAR-T og bispesifikke ved myelomatose, men anbefalinger er i tråd med internasjonale anbefalinger og det faktum at pasientene som får BCMA rettet behandling mister sine B-celler og plasmaceller under behandlingen. Hvis man har mulighet, bør man tilstrebe å oppdatere vaksinasjonsstatus før man starter behandling med CAR-T og bispesifikke. For CAR-T vil det, i tillegg til anbefalt revaksinasjon for pneumokokker, komme retningslinjer om full revaksinasjon (lignende vaksinasjon etter HMAS).

Patogen	Intervensjon	Indikasjon og varighet
Streptococcus pneumoniae	Vaksinasjon	Alle pasienter gis først PKV21 (Capvaxive) etterfulgt av PKV20 (Prevenar20) minst ett år senere. Revaksinasjon etter dette er ikke nødvendig. For pasienter som får myelomatose og som tidligere kun har fått PPV23 (Pneumovax), kan man gi PKV21 (Capvaxive) fra 1 år etter PPV23.
		Særlig anbefaling for HMAS:

		HMAS: Revaksinasjon med 4 doser PKV20 (Prevenar20) eller PKV21 (Capvaxive) 3, 4, 5 og 12 måneder etter reinfusjon. Man kan også velge PKV20 ved måned 3, 4 og 5 og PKV21 ved 12 måneder.
Influensa	Vaksinasjon	Sesonginfluensa vaksine hver høst
SARS-CoV2	Vaksinasjon	Oppfriskningsdose årlig.
		Særlig anbefaling for HMAS:
		Grunnvaksinasjon 3, 4 og 5 måneder etter reinfusjon. Deretter oppfriskningsdose årlig.
Difteri, stivkrampe, kikhoste (og polio)	Vaksinasjon	Boostrix hvert 10. år
		Særlig anbefaling for HMAS:
		Tetravac 6, 7 og 12 måneder etter reinfusjon. Deretter Boostrix hvert 10. år.
Haemophilus influenzae	Vaksinasjon	**Særlig anbefaling for HMAS:**
		Act-Hib 6, 7 og 12 måneder etter reinfusjon.
Hepatitt B	Vaksinasjon	Individuell vurdering. Ikke refundert.
Varicella zoster	Vaksinasjon	Shingrix to doser med to måneders mellomrom til alle med myelomatose. Ikke refundert ved myelomatose.
Øvrige	Levende vaksiner skal i utgangspunktet ikke gis etter HMAS, men gulfebervaksine kan vurderes 2 år etter HMAS. BCG vaksine er kontraindisert.	

Øvrig infeksjonsprofylakse

Patogen	Intervensjon	Indikasjon og varighet
Bakterier	Antibiotika	Profylaktisk antibiotika er ikke anbefalt i Norge per i dag.
Bakterier	Immunglobulin substitusjon Det anbefales hjemmeadministrering med subkutant immunoglobulin av logistiske årsaker. Hvis ikke mulig intravenøst eller subkutant i regi av sykehus.	Ved kombinasjonen hypogammaglobulinemi og residiverende infeksjoner med kapselkledde bakterier anbefales substitusjon med immunglobulin. Det samme med kombinasjon av hypogammaglobulinemi og én alvorlig infeksjon med kapselkledde bakterier. Ved stor infeksjonsproblematikk som ikke fyller disse kriteriene, kan det også forsøkes. Det brukes forskjellige preparater i forskjellige helseforetak, se egne instrukser for dosering. Behandlingen avsluttes hvis infeksjonstendensen ikke bedres.
		Særlig anbefaling for CAR-T og bispesifikke antistoffer:
		CAR-T: Fra dag +30 og i minst 1 år. Etter 1 år fortsett til serum IgG > 4 g/L

		Bispesifikke antistoff: Ved BCMA-rettede bispesifikke antistoff (teklistamab, elrantamab, linvoseltamab): Vurder å starte når IgG < 4,0 g/L og fortsett til avsluttet behandling eller til serum IgG uten substitusjon er >4 g/L (det som er lengst). Ved GPRC5d-rettet bispesifikt antistoff (talkvetamab) gis substitusjon til pasienter med kombinasjonen av hypogammaglobulinemi og residiverende infeksjoner som angitt for øvrig behandling.
Varicella (herpes zoster)	Valaciklovir	Valaciklovir 250 mg x 2 po til alle pasienter som får proteasomhemmer, CD38-antistoff og belantamab mafodotin.
		Særlig anbefaling for HMAS, CAR-T og bispesifikke antistoffer:
		HMAS: Til 3 måneder etter reinfusjon. Hvis konsolidering med proteasomhemmer til minst 1-2 måneder etter avsluttet konsolidering.
		CAR-T: 500 mg x 2 fra reinfusjon og i minst ett år. Seponering krever CD4 > 0,2 x 10^9/L. Vurdere varicellaserologi.
		Bispesifikke antistoff: 250-500 mg x 2 fra oppstart og i minst ett år. Seponering krever CD4 > 0,2 x 10^9/L. Vurdere varicellaserologi.
Pneumocystis jirovecii	Trimetoprim-sulfametoksazol	**Særlig anbefaling for CAR-T og bispesifikke antistoffer:** Trimetoprim-sulfametoksazol 160/800 mg (2 tabletter Bactrim) 3 ganger ukentlig, eller 80/400 mg daglig. Om intoleranse for Bactrim bruk enten dapson 100 mg po daglig, pentamidin pulmonal til inhalasjon 300 mg x 1 - per måned eller atovakvon 1,5 g daglig
		CAR-T: Fra reinfusjon og i 6 måneder, eller inntil CD4 ≥ 0.2 x 10^9/L (det som er lengst)
		Bispesifikke antistoff: Fra behandlingsstart og under behandling, eller inntil CD4 ≥ 0.2 x 10^9/L (det som er lengst)
Sopp	Flukonazol	**Særlig anbefaling for CAR-T og bispesifikke antistoffer:** Vurderes ved vedvarende neutropeni (<0,5 x 10^9) og steroidbruk. Vurder også muggsopprofylakse hos pasienter med særlig høy risiko for soppinfeksjoner.
Alle patogener	G-CSF	Vurderes ved nøytrofile <0,5 x 10^9
		Særlig anbefaling for CAR-T og bispesifikke antistoffer: Bør unngås under opptrapping av bispesifikke og den første perioden etter CAR-T siden det teoretisk kan forverre cytokinfrigjøringssyndrom. Lav terskel senere i forløpet.
Cytomegalovirus	Ingen profylakse	**Særlig anbefaling for CAR-T og bispesifikke antistoffer:**

		CMV DNA før oppstart, monitoreres hvis positiv. Tas ellers ved klinisk mistanke om CMV-relatert sykdom og i risikosituasjoner (for eksempel steroidbruk >3 dager).
Hepatitt B virus	Vurder profylakse	**Særlig anbefaling for CAR-T og bispesifikke antistoffer:** Hvis positive for anti-HBc administrer profylakse eller monitorer for HBV DNA ved PCR og hvis positiv PCR/viremi gi antiviral behandling. For pasienter positiv for overflateantigener gis antiviral profylakse. PCR monitoreres gjennom behandlingsforløpet. Behandling i samråd med infeksjonsmedisiner.

Begrunnelse

Hvorvidt man bør ha immunglobulinsubstitusjon som primærprofylakse ved bispesifikke antistoff og CAR-T rettet mot BCMA er ikke avklart i randomiserte kliniske studier. Det finnes fem retrospektive kohortstudier, hvor tre av disse viser en signifikant effekt av immunglobulinbruk (primær og/eller sekundær) på infeksjonsforekomst. De studiene som ikke viste signifikant effekt, viste samme trend.[49-53] Da studiene er retrospektive og ikke-randomiserte gjør dataene usikre. Det pågår en randomisert klinisk studie for å avklare spørsmålet om man bør gi primær- eller sekundær profylakse. I mellomtiden anbefaler vi at man gir primær profylakse dersom polyklonalt IgG faller under 4 g/L eller at pasienten deltar i kliniske studier for å avklare spørsmålet. Når det gjelder GPRC5d-rettede bispesifikke finnes ikke data og infeksjonsforekomsten er betydelig lavere hos disse pasientene. Her anbefaler vi ikke primærprofylakse, men sekundærprofylakse etter alvorlige og/eller residiverende infeksjoner.

Anemibehandling

Ved anemi er det viktig å utelukke andre vanlige årsaker. Et minimum er utredning med retikulocytter, MCV, ferritin, jern/transferrinmetning/TIBC, B12 og folat. Hvis ingen andre årsaker kan påvises og det er behov for behandling av anemi, kan erytropoiesestimulerende medikamenter (ESA) prøves.

Behandling av hyperkalsemi

Anbefaling

Anbefaling behandling av hyperkalsemi:

- Moderat/alvorlig hyperkalsemi (s-Ca>2,90 mmol/l eller ionisert Ca>1,45): Rehydrering, 4–6 l NaCl. iv., diuretika etter behov.
- Bisfosfonat dosering som anbefalt i Legemiddelhåndbok, effekt etter 1–2 døgn og max effekt etter 3–7 døgn. Kan gis hvis kreatinin er < 400.
- Steroider som ved myelomatosebehandling, effekt innen 3–4 dager.
- Myelomatosebehandling startes raskt.
- IV eller SC Kalsitonin hvis rask reduksjon av kalsium ønskes, må gjentas pga kort halveringstid.
- Denosumab kan gis ved behandlingsrefraktær hyperkalsemi

Vurdering av behandlingsrespons og kontroll

Hensikten er å registrere beste behandlingsrespons etter behandling og deretter å oppdage tilbakefall. Vurdering gjøres i forbindelse med hver syklusstart. Pasienter med stabil respons og toleranse for behandling kan kontrolleres sjeldnere. Pasienten følges med samme blodprøver som ved diagnose, bortsett fra beta-2-mikroglobulin.

Hvis man skal undersøke om pasienten er i **komplett respons** kreves beinmargsundersøkelse med biopsi eller flowcytometri. **Flowcytometri med EuroFlow MRD undersøkelse** bør da foretrekkes slik at man samtidig får svar på om pasienten er MRD negativ som er en viktig prognostisk markør (se neste avsnitt).

Pasienter med oligo- og nonsekretorisk sykdom må følges med benmarg og PET-undersøkelser. I førstelinje følges pasienten hver 6. måned med biopsi og PET annenhver gang. Fra første tilbakefall følges pasienten hver 3. måned med biopsi og PET annenhver gang.

Billedfremstilling

Det bør alltid gjøres lavdose CT ved hver behandlingsstart, for å kunne påvise progresjon ved bilder tatt ved klinisk indikasjon, men ikke hyppigere enn hver 6. måned. For øvrig tas bilder bare ved klinisk indikasjon

Responskriterier [12]

Responskriterier er utviklet for bruk i studier og for sammenligning mellom forskjellige institusjoner, men er også nyttige ved oppfølging i rutinepraksis.

For å kunne evaluere respons kreves det at det er målbar sykdom i den kategorien prøver man evaluerer. Denne grensen er 10 g/L for serum M-komponent, 200 mg/døgn for urin M-komponent i døgnurin, og 100 mg/L for involvert lettkjede. Lettkjedemåling skal bare brukes hvis det ikke er målbar sykdom for serum-M-komponent eller urin-M-komponent. Hvis det ikke gjøres døgnurin, er det mest praktiske å vurdere denne som «ikke målbar». Det er da viktig å vurdere økning i lette kjeder som tegn på progresjon.

Tabell 8.2 Definisjon av responskategorier

Responskategori	Definisjon av responskategori
MRD negativ	CR og MRD negativitet målt ved flowcytometri (EuroFlow) eller nestegenerasjonssekvensering (NGS)
s (stringent) CR	CR, i tillegg normal S-FLC ratio og ingen klonale plasmaceller i benmarg ved immunhistokjemi (biopsi) eller immunfenotyping (flow).
CR (complete response)	Negativ immunfiksasjon på serum og urinelektroforese, full regress av bløtdelsplasmacytomer, ≤5 % plasmaceller i benmarg. Hvis pasienten følges med lettkjedemålinger: normal lettkjederatio.
VGPR (very good partial response)	≥90 % reduksjon av serum M-komponent og urin M-komponent <100 mg/ 24 timer eller serum og urin M-komponent kan ikke påvises ved elektroforese, men ved immunfiksasjon. Hvis ikke målbar M-komponent i serum eller urin, reduksjon av differanse mellom involvert og ikke-involvert lettkjeder (dFLC) >90 %. Ekstramedullære plasmacytomer skal reduseres med ≥90 %
PR (partial response)	≥50 % reduksjon av serum M-komponent og reduksjon av 24 timers urin M-komponent med ≥90 % eller <200 mg/24 timer. Hvis ikke målbar M komponent i serum eller urin, reduksjon av dFLC >50 %. Hvis serum og urin M-komponent ikke er målbar, og serum FLC også er normal, kreves det ≥50 % reduksjon av antall plasmaceller i benmargen, forutsatt at baseline plasmacelleandel var ≥30 %. Ekstramedullære plasmacytomer skal reduseres ≥50 % i størrelse
MR (minimal response)	≥25% reduksjon av serum M-komponent og reduksjon av 24-timers urin M-komponent med >50% Hvis ikke målbar M-komponent i serum eller urin, reduksjon av dFLC >25% Ekstramedullære plasmacytomer skal reduseres ≥50 % i størrelse
SD (stable disease)	Tilfredsstiller ikke kriterier for sCR, CR, VGPR, PR eller PD
PD (progressive disease)	Stigning av M-komponent på ≥25 % fra baseline (men minst 5 g/L) og/eller urin M-komponent (minst ≥200 mg/24 timer). Hos pasienter uten målbar M komponent i serum eller urin: ≥25 % stigning av dFLC (absolutt stigning skal være >100 mg/L). ≥25 % økning av prosentandel plasmaceller i benmarg (men skal være minst 10 %) Utvikling av nye CRAB kriterier.

«Minimal residual disease» (MRD)

MRD kan defineres som restsykdom som kun kan detekteres med de mest sensitive metoder som er tilgjengelig. De senere år har det blitt utviklet mer sensitive undersøkelser av benmargen, flowcytometri, DNA sekvensering og PET/CT. I det første tilfellet har det vært utarbeidet en spesiell kombinasjon av markører som har vært benevnt «euroflow» og «Next generation flow» (NGF). Denne undersøkelsen kan under ideelle betingelser detektere en kreftcelle blant 10^5 benmargsceller. DNA sekvensering identifiserer kreftspesifikke mutasjoner og har en sensitivitet som er ca. to ganger bedre. Myelomatose har flere fasetter og vokser også som plasmacytomer. PET-CT og MR kan oppdage lokale ansamlinger av myelomceller som ikke nødvendigvis detekteres av flow eller sekvensering av benmargsceller. Det er 10–15 % diskordans mellom de forskjellige MRD-metodene. MRD-analyser og den behandlingsmessige betydningen av disse er under rask utvikling. Det er tydelig vist at pasienter som blir MRD negative har en bedre prognose enn de som ikke oppnår dette, men vi snakker fortsatt ikke om kurasjon. Vi anser MRD ved flowcytometri eller sekvensering som viktig i enkelte siutasjoner i rutineoppfølgingen og alltid i kliniske studier. PET er nå obligat for responsvurdering av pasienter med ekstra- og/eller paramedullær sykdom.

Versjonslogg

Versjon 1.4 (oktober 2026)
• Isatuksimab gis subkutant fremfor intravenøst i alle kurer med isatuksimab • Oppdatert avsnitt om stamcellehøsting, med mer liberal bruk av pleriksafor. • Cilta-cel (CAR-T) er lagt til som behandlingsanbefaling i 2. og 3. behandlingslinje og anbefalinger om prioritering og praktisk gjennomføring er lagt til. • Kapittelet om toksisitet ved CAR-T og bispesifikke antistoffer er oppdatert. • Teklistamab + daratumumab er lagt til for informasjon under 2. linjebehandling. Det er enda ikke refundert og kan ikke brukes, men illustrerer hvordan dette vil gis i Norge hvis refusjon. • Elotuzumab, pomalidomid og deksametason (EPd) er lagt til som behandlingsanbefaling i 3. linje etter refusjon juni 2026. • Tocilizumab er lagt til som anbefalt profylakse før første opptrappingsdose av bispesifikke antistoffer. • Anbefaling om allogen stamcelletransplantasjon hos selekterte pasienter er nå helt fjernet som anbefaling i Norge. • Avsnittet om tromboseprofylakse er totalrevidert. • Avsnittet om bisfosfonater og RANKL-hemmer er totalrevidert. • Vaksinasjonsavsnittet er oppdatert ettersom pneumovax vaksinen er avregistrert. Capvaxive kommer inn. • Avsnittet om vurdering av behandlingsrespons tydeliggjør bruken av flowcytometri ved EuroFlow for å undersøke om pasienter er i komplett respons og om de samtidig er MRD negative.
Versjon 1.3 (februar 2026)
• Belantamab mafodotin har fått refusjon og referanser til compassionate use program fjernes da dette nå er rutine. • Isatuksimab i vedlikeholdsbehandling fjernet. Ny vurdering når data fra GMMG-7 studien foreligger.
Versjon 1.2 (november 2025)
• Lagt inn vedlikeholdsbehandling med CD38-antistoff basert på Perseusstudien, kan ikke brukes før refusjon foreligger. • Belantamab mafodotin er EMA godkjent i kombinasjon med Vd og Pd og disse kombinasjonene er nå anbefalt i 2. og 3. linje. I påvente av refusjon gis det i CUP. • Isa-VRd er EMA godkjent som induksjonsbehandling før HMAS og er derfor angitt i Handlingsprogrammet, men må avvente bruk til refusjon foreligger. • Vedlikeholdsbehandling med Isa-R og Dara-R er skrevet inn, men bruk må avvente til refusjon foreligger. • PCd i 3. linjebehandling er oppdatert på bakgrunn av nylig publisert fase III studie som viser bedre PFS av PCd vs Pd. Ingen reell endring, bare oppdatert bakgrunn for anbefaling. • Det er oppdatert anbefaling om bruk av IVIG/SCIG ved BCMA-rettede bispesifikke. Dette etter full gjennomgang av litteraturen. • Oppdaterte avsnitt om laboratorievurderinger etter innspill fra labmiljøet. • Oppdatert behandlingsflowgraf. • Justering av CAR-T regler.

Versjon 1.1 (mai 2025)
• Talkvetamab er EMA godkjent og doseringstabell for hvordan vi tenker å bruke dette i Norge er satt inn i Handlingsprogrammet. Ikke refundert enda. • Isatuksimab-VRd lagt til som sidestilt regime med Daratumumab-VRd i 1. linje til de som ikke skal ha HMAS etter refusjonsgodkjenning i Nye metoder. • Lagt til hvordan CAR-T vil prioriteres i Norge hvis det kommer refusjon og det er begrensning i antall pasienter som kan få tilbud. • Korrigert feil når det gjelder doseringsintervall for pneumokokkvaksiner.
Versjon 1.0 (februar 2025)
Større revisjon og danner grunnlaget for det første Handlingsprogrammet i regi av Norsk myelomatosegruppe. Inkluderer flere nye godkjente regimer, doseringstabeller for de vanligst brukte regimene, oppdatert profylaksedel osv.

Referanser

1. Rajkumar, S.V., et al., *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.* Lancet Oncology, 2014. **15**(12): p. e538-48.
2. Soutar, R., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma.* Br J Haematol, 2004. **124**(6): p. 717-26.
3. Wolf, M.B., et al., *Sensitivity of whole-body CT and MRI versus projection radiography in the detection of osteolyses in patients with monoclonal plasma cell disease.* Eur J Radiol, 2014. **83**(7): p. 1222-30.
4. Norgaard, J.N., et al., *VRD versus VCD as induction therapy before autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a nationwide population-based study.* Blood Cancer J, 2024. **14**(1): p. 60.
5. Sonneveld, P., et al., *Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma.* N Engl J Med, 2024. **390**(4): p. 301-313.
6. Mai, E.K., et al., *Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Part 1 Analysis of the GMMG-HD7 Trial.* J Clin Oncol, 2025. **43**(11): p. 1279-1288.
7. McCarthy, P.L., et al., *Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis.* J Clin Oncol, 2017. **35**(29): p. 3279-3289.
8. Jackson, G.H., et al., *Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.* Lancet Oncology, 2019. **20**(1): p. 57-73.
9. Usmani, S.Z., et al., *Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial.* Nat Med, 2025. **31**(4): p. 1195-1202.
10. Mikhael, J., et al., *Lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma and impaired renal function: PrE1003, a PrECOG study.* Blood Cancer J, 2018. **8**(9): p. 86.
11. Askeland, F.B., et al., *Optimizing lenalidomide therapy in renal impairment: analysis of renal response in the prospective REMNANT study in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma.* Blood Cancer J, 2025. **15**(1): p. 214.
12. Kumar, S., et al., *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.* Lancet Oncology, 2016. **17**(8): p. e328-e346.
13. Goldman-Mazur, S., et al., *Outcomes after biochemical or clinical progression in patients with multiple myeloma.* Blood advances, 2023. **7**(6): p. 909-917.
14. Hungria, V., et al., *Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma.* N Engl J Med, 2024. **391**(5): p. 393-407.
15. Hungria, V., et al., *Belantamab mafodotin plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-7): updated overall survival analysis from a global, randomised, open-label, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2025. **26**(8): p. 1067-1080.
16. Dimopoulos, M.A., et al., *Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and Dexamethasone in Multiple Myeloma.* N Engl J Med, 2024. **391**(5): p. 408-421.
17. Mateos, M.V., et al., *Modification of Belantamab Mafodotin Dosing to Balance Efficacy and Tolerability in the DREAMM-7 and DREAMM-8 Trials.* Blood Adv, 2025.
18. Dimopoulos, M.A., et al., *Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma.* N Engl J Med, 2018. **379**(19): p. 1811-1822.
19. Dimopoulos, M.A., et al., *Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Overall Survival Analysis From the Randomized Phase II ELOQUENT-3 Trial.* J Clin Oncol, 2023. **41**(3): p. 568-578.
20. Kim, J.S., et al., *Randomized Phase 3 study of pomalidomide cyclophosphamide dexamethasone versus pomalidomide dexamethasone in relapse or refractory myeloma: an Asian Myeloma Network study (AMN003).* Blood Cancer Journal, 2025. **15**(1): p. 155.
21. Chari, A., et al., *Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma.* N Engl J Med, 2022. **387**(24): p. 2232-2244.
22. Chari, A., et al., *Safety and activity of talquetamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MonumenTAL-1): a multicentre, open-label, phase 1-2 study.* Lancet Haematol, 2025. **12**(4): p. e269-e281.
23. Korst, C., et al., *Prophylactic tocilizumab reduces the incidence of cytokine release syndrome in relapsed/refractory myeloma patients treated with teclistamab: Implications for outpatient step-up dosing.* Hemasphere, 2024. **8**(7): p. e132.
24. Kowalski, A., et al., *Tocilizumab prophylaxis for patients with multiple myeloma treated with bispecific antibodies.* Blood Adv, 2025. **9**(19): p. 4979-4986.
25. Torpe, A.H., et al., *Mitigating Teclistamab Toxicity: Prophylactic Tocilizumab and Timing of Immunoglobulin Replacement Therapy in a Nationwide Cohort.* Am J Hematol, 2026. **101**(8): p. 2081-2085.
26. Kumar, S., et al., *Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma.* Blood, 2017. **130**(22): p. 2401-2409.

27. Kumar, S.K., et al., *Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial.* Lancet Oncology, 2020. **21**(12): p. 1630-1642.
28. Moreau, P., et al., *Promising efficacy and acceptable safety of venetoclax plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory MM.* Blood, 2017. **130**(22): p. 2392-2400.
29. Berdeja, J.G., et al., *Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study.* Lancet, 2021. **398**(10297): p. 314-324.
30. Ferment, B., et al., *French early nationwide idecabtagene vicleucel chimeric antigen receptor T-cell therapy experience in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (FENIX): A real-world IFM study from the DESCAR-T registry.* Br J Haematol, 2024.
31. Munshi, N.C., et al., *Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.* N Engl J Med, 2021. **384**(8): p. 705-716.
32. San-Miguel, J., et al., *Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma.* N Engl J Med, 2023. **389**(4): p. 335-347.
33. Merz, M., et al., *Idecabtagene vicleucel or ciltacabtagene autoleucel for relapsed or refractory multiple myeloma: An international multicenter study.* Hemasphere, 2025. **9**(1): p. e70070.
34. Hansen, D.K., et al., *Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium.* J Clin Oncol, 2023. **41**(11): p. 2087-2097.
35. Sidana, S., et al., *Safety and efficacy of standard-of-care ciltacabtagene autoleucel for relapsed/refractory multiple myeloma.* Blood, 2025. **145**(1): p. 85-97.
36. Gagelmann, N., et al., *Standard-of-care ciltacabtagene autoleucel in earlier versus later lines of therapy for relapsed or refractory multiple myeloma: a nationwide registry analysis.* J Hematol Oncol, 2026. **19**(1).
37. Sidana, S., et al., *Standard-of-Care Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A CIBMTR Analysis.* Blood, 2025.
38. Hansen, D.K., et al., *Real-World Incidence and Management of Non-Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome Neurologic Events Following Ciltacabtagene Autoleucel in Multiple Myeloma.* Clin Epidemiol, 2026. **18**: p. 615866.
39. Charalampous, C., et al., *Thromboprophylaxis in multiple myeloma: a case-based review with practical guidelines.* Ann Hematol, 2024. **103**(10): p. 3881-3888.
40. Kumar, S.K., et al., *Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial.* Lancet Oncol, 2020. **21**(10): p. 1317-1330.
41. Larocca, A., et al., *Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide.* Blood, 2012. **119**(4): p. 933-9; quiz 1093.
42. Palumbo, A., et al., *Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial.* J Clin Oncol, 2011. **29**(8): p. 986-93.
43. Costa, T.A., et al., *Direct oral anticoagulants versus aspirin for primary thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma undergoing outpatient therapy: A systematic review and updated meta-analysis.* Br J Haematol, 2023. **203**(3): p. 395-403.
44. Mutlu, Y.G., et al., *Universal Use of Novel Oral Anticoagulant Prophylaxis in Myeloma Patients Undergoing IMiD-Based Therapy: Real-World Experience.* J Clin Med, 2026. **15**(2).
45. Blimark, C.H., et al., *Risk of Infections in Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents, a Population-Based Study Based on 8672 Multiple Myeloma Patients Diagnosed 2008-2021 from the Swedish Myeloma Registry.* Blood, 2023. **142**: p. 4696.
46. Thidemann Andersen, K., et al., *Causes of early death in multiple myeloma patients treated with high-dose therapy followed by autologous stem cell transplantation: A study based on the nationwide Danish Multiple Myeloma Registry.* Am J Hematol, 2017. **92**(10): p. E611-E614.
47. Folkehelseinstituttet. Vaksinasjonshåndboka 2024 26.06.2024 26.11.24]; Available from: https://www.fhi.no/va/vaksinasjonshandboka/vaksinasjon-ved-sykdom/vaksinasjon-ved-medfodt-immunsvikt/?term=#stamcelletransplantasjon-inkludert-hmas.
48. de la Cámara, R. and R. Meisel, *Vaccinations*, in *The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies*, A. Sureda, et al., Editors. 2024, Springer International Publishing: Cham. p. 249-264.
49. Frerichs, K.A., et al., *Teclistamab impairs humoral immunity in patients with heavily pretreated myeloma: importance of immunoglobulin supplementation.* Blood Advances, 2024. **8**(1): p. 194-206.
50. Jourdes, A., et al., *Characteristics and incidence of infections in patients with multiple myeloma treated by bispecific antibodies: a national retrospective study.* Clinical Microbiology and Infection, 2024. **30**(6): p. 764-771.
51. Lancman, G., et al., *IVIg Use Associated with Ten-Fold Reduction of Serious Infections in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies.* Blood Cancer Discov, 2023. **4**(6): p. 440-451.
52. Mohan, M., et al., *Teclistamab in relapsed refractory multiple myeloma: multi-institutional real-world study.* Blood Cancer Journal, 2024. **14**(1).
53. Mohan, M., et al., *Effect of Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Supplementation on infection-free survival in recipients of BCMA-directed bispecific antibody therapy for multiple myeloma.* Blood Cancer J, 2025. **15**(1): p. 74.